

Declaración de la posición sobre uso de estrógenos y progesterona en las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas 2007*

THE NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY, NAMS¹

RESUMEN

Objetivo. Actualizar la posición de la North American Menopause Society (NAMS) del 2004 con relación a las recomendaciones del uso de los estrógenos y progestágenos en las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas.

Diseño. La NAMS siguió los principios generales establecidos por las guías basadas en la evidencia para hacer la actualización de este documento. Se formó un panel de revisión con médicos e investigadores expertos en el campo de la salud de la mujer para revisar la posición de la NAMS del 2004, reunir los soportes, y alcanzar el consenso en las recomendaciones. Las recomendaciones del panel fueron revisadas y aprobadas por el Comité Directivo. La posición publicada por la NAMS no representa los “estándares de práctica” que podría ser codificados y considerados como estándares por los cuerpos reguladores y las agencias de seguros. Mejor, en ellos prevalecen las piezas de opinión en el mejor esfuerzo de tratar de incorporar la evidencia actual en las recomendaciones de la práctica clínica.

Resultados. Con el objetivo primario de evaluar la relación riesgo-beneficio de la terapia estrogénica, TE, y estrógenos-progestágenos, TEP, para prevención y tratamiento de los síntomas relacionados con la menopausia, la evidencia permitió una clara distinción entre las áreas de consenso y las áreas en las cuales el panel determinó que había una evidencia inadecuada para alcanzar una conclusión. El documento lista todas las áreas junto con comentarios y explicaciones. Una lista comprensiva de referencia también fue provista. La ausencia de evidencia se reconoció en la lista de necesidades para investigaciones futuras recomendadas por el panel.

Conclusiones. La evidencia actual apoya el uso de TE y TEP para síntomas relacionados con la menopausia y prevención de la enfermedad en poblaciones adecuadas de mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas.

Palabras clave: menopausia, perimenopausia, estrógenos, progestágeno, terapia hormonal, síntomas vasomotores, atrofia vaginal, enfermedad cardíaca coronaria, tromboembolismo venoso, ACV, diabetes mellitus, cáncer de mama, osteoporosis, depresión, demencia, disminución cognitiva, menopausia prematura, hormonas bioidénticas, NAMS.

* Traducido del inglés: Gustavo Gómez T. MD.

¹ Menopause: 2007; 14 (2): 1-17.

La North American Menopause Society (NAMS) publicó declaraciones de consenso sobre el uso de la terapia hormonal posmenopáusica (TH) en octubre del 2002 (Menopause 2003; 10: 6-12), septiembre de 2003 (Menopause 2003; 10: 497-506), y octubre de 2004 (Menopause 2004; 11: 589-600). El objetivo general de esta declaración de posición fue hacer recomendaciones para clínicos y el público acerca del papel apropiado de la TH para mujeres perimenopáusicas. La NAMS lo recibió en diciembre 12 de 2006.

El comité directivo central de la NAMS desarrolló esta declaración de consenso con la asistencia del siguiente panel de expertos: Wulf H. Utian, MD, PhD (Chair); David F. Archer, MD; Gloria A. Bachmann, MD; J. Christopher Gallagher, MD; Francine Grodstein, ScD; Julia R. Heiman, PhD, ABPP; Victor W. Henderson, MD, MS; Howard N. Hodis, MD; Richard H. Karas, MD, PhD; Rogerio A. Lobo, MD; JoAnn E. Manson, MD, DrPH; Robert L. Reid, MD; Peter J. Schmidt, MD; and Cynthia A. Stuenkel, MD. Address correspondence to: NAMS, P.O. Box 94527, Cleveland, OH 44101, USA. E-mail: info@menopause.org. Menopause, Vol. 14, No. 2, 2007 1.

La NAMS ha enfatizado que estas posiciones de consenso no representan la de los estándares de práctica clínica que podría ser codificada y ayudarnos como estándares para cuerpos regulatorios y compañías de seguros. Mejor, son piezas prevalentes de opinión con el mejor esfuerzo de intentar incorporar la evidencia actual en recomendaciones para la práctica clínica.

Durante el 2006, el comité directivo de la NAMS aprobó un cuarto panel de expertos para actualizar el consenso. Como en los análisis previos, toda la evidencia relevante publicada se consideró. Esta declaración de consenso fue aprobada por el comité directivo de la NAMS 2006-2007.

Metodología

El objetivo primario fue evaluar la relación riesgo-beneficio de la terapia estrogénica (TE) y la terapia estrógenos-progestágeno (TEP) en la perimenopáusica y posmenopáusica para la prevención y el tratamiento de los síntomas relacionados con la menopausia.

El panel de expertos usó la posición 2002-2004 como punto de partida. Se hizo una búsqueda comprensiva usando los datos de MEDLINE con búsqueda de palabras que incluían estrógenos, progestágenos, terapia hormonal, y terapia de reemplazo hormonal para identificar todos los artículos recientes publicados después de la posición del 2004. Los panelistas también revisaron artículos relevantes. Considerando toda la evidencia, dieron su visión actualizada de todos los puntos de consenso y no consenso desde la posición del 2004. Los expertos también identificaron nuevas áreas de interés o relevancia clínica. Cada panelista dio un aporte independiente, sin saber la respuesta de los otros panelistas. El consenso fue definido como un voto afirmativo por al menos las dos terceras partes de los panelistas. Todas las respuestas fueron colocadas en una de consenso y otra de no consenso, las cuales fueron distribuidas de nuevo a los expertos en pleno. Dichos panelistas revisaron las respuestas sin consenso por llamadas telefónicas en un intento de llegar a un consenso. Posteriormente siguió el desarrollo de la declaración de consenso a través de comunicación electrónica.

Las recomendaciones clínicas indican los temas en los que se alcanzó consenso como también aquellas opiniones que fueron diferentes y por lo tanto requieren investigación posterior para clarificarlas. La declaración de la posición fue revisada y aprobada por el comité central de la NAMS 2006-2007.

Esta posición se enfoca en el uso de productos de prescripción de TE/TEP disponibles en EE. UU. y Canadá, no para moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERMs) u hormonas disponibles sin prescripción (incluyendo los Fitoestrógenos). La testosterona fue tratada en otra declaración de posición de la NAMS (Menopause 2005; 12: 497-511).

La terminología usada en esta declaración de posición se define en el documento. En particular, se debe tener en cuenta lo siguiente:

- Temprano se usa para indicar pronto después de la menopausia.
- Menopausia temprana es sinónimo de menopausia prematura (a los 40 años o antes).

- Tiempo de inicio se refiere al tiempo de iniciación de la terapia relacionado con la proximidad de la menopausia (último período menstrual).

Las referencias más recientemente publicadas acerca del uso de TH se ponen en lista junto con el nivel de evidencia indicado en cada estudio, basado en la clasificación del sistema que evalúa el rigor científico del diseño del estudio; como fue desarrollado por la US Preventive Services Task, un resumen de los niveles se presenta al final de la lista de referencias.

Comentarios iniciales

Debido a la ausencia de evidencia directa en muchas circunstancias, el panel tomó en cuenta todas las variables en el intento de alcanzar un consenso general sobre el papel del uso de la TE/TEP basado en la evidencia actual a través de la transición menopáusica y después. Las áreas de consenso del panel pueden servir como herramienta, por el cual se dé una directriz para la práctica clínica usando la mejor evidencia actual. Las recomendaciones que siguen esto caen en dos categorías diferentes, principalmente aquellas por las que hubo consenso en el panel y aquellas en las que no se alcanzó el consenso.

El panel reconoció que un significativo contribuyente a la confusión acerca del uso apropiado de las hormonas durante la perimenopausia y posmenopausia es el tiempo de iniciación del uso de la TH en relación con la menopausia (último período menstrual). Hay una verdadera diferencia filosófica entre la iniciación de la TH para alivio de síntomas durante la perimenopausia y la iniciación del uso sistémico de la TH cinco, diez o más años después de la menopausia para indicaciones diferentes a los síntomas. Más aún, el panel notó escasez de datos de estudios aleatorizados prospectivos sobre las consecuencias del uso de la TH a largo plazo cuando esta se prescribía para manejo de síntomas o a largo plazo para prevenir o reducir el riesgo de enfermedad.

El panel fue también enfrentado, como a menudo sucede en la práctica clínica, con el dilema de definir y medir la posibilidad de riesgo individual y su contexto en la toma de decisiones clínicas. El panel reconoció la confusión que despierta en los prestadores de salud, los investigadores y los me-

dios cuando se está discutiendo el riesgo e interpretando los términos tales como riesgo relativo, riesgo absoluto, y número necesario de tratar. Los términos relacionados con la definición de riesgo son así:

- *Tasa*: el número de eventos por el número de individuos por intervalo de tiempo. Ej. 44 por 10.000 por año.
- Riesgo Relativo (RR): incidencia en individuos expuestos dividida por incidencia de no expuestos (Ej. 44 por 10.000 por año) dividido por (22 por 10.000 por año) = 2.0
- Riesgos atribuibles (RA): incidencia en expuestos menos incidencia en no expuestos (Ej. 44 por 10 000 por año) menos (22 por 10.000 por año) = 22 por 10 000 por año.
- El número necesario de tratar (NNT): número de individuos que deben ser tratados con una intervención específica por un período de tiempo específico para evitar un mal resultado o terminar en un buen resultado. Ej: $1 \text{ dividido por } (44 \text{ por } 10000 \text{ por año} - 22 \text{ por } 10000 \text{ por año}) = 1 \text{ dividido por } 0.0022 = 454$

Para muchas mujeres y aún para profesionales de la salud, estos números son a menudo difíciles de colocar en perspectiva práctica. Reconociendo este problema, la Organización Mundial de la Salud reunió un panel de expertos para desarrollar una nomenclatura estandarizada para la descripción del riesgo de efectos adversos. El Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) Task Force publicó su reporte en 1998, dando una forma estricta de la clasificación del riesgo para asistir al personal de salud y al público cuando interpreten el riesgo. En este contexto, el riesgo se considera así:

Menor o igual a 10 por 10 000 por año = raro
Menor o igual a 1 por 10 000 por año = muy raro

Muchos estudios randomizados y controlados (RCs) y estudios observacionales de mujeres posmenopáusicas usando TH se han publicado en años recientes. El panel reconoció que ningún estudio es perfecto y que un solo estudio no debe ser usado para hacer recomendaciones de salud

pública. La medicina basada en la evidencia implica qué recomendaciones deben ser limitadas a las mujeres para las cuales los estudios son relevantes. Aunque este propósito es ideal en principio, es imposible en la práctica, dado que nunca habrá un RCT adecuado que cubra todas las poblaciones, eventualidades, drogas y regímenes. La práctica de la medicina está últimamente basada en la interpretación en cualquier momento del cuerpo total de evidencia disponible actualmente.

Áreas de consenso: recomendaciones para la práctica clínica

El panel está de acuerdo en las siguientes recomendaciones para terapia hormonal posmenopáusica.

Terminología

Fuertes recomendaciones se hicieron para dar uniformidad y volver consistente a la terminología para las terapias relacionadas con la menopausia, de acuerdo a lo siguiente:

TE terapia estrogénica

TEP terapia combinada estrógenos progestágenos.

Terapia hormonal (incluye ambos: TE y TEP).

CC-TEP, terapia combinada continua de estrógenos progestágenos (administración diaria de estrógenos y progestágenos).

CS-TEP terapia de estrógenos progestágenos (Estrógenos diarios, con progestágeno en una secuencia).

Progestágeno, incluye progesterona y progestinas continuas y secuenciales.

Evaluación pretratamiento

Antes de considerar cualquier régimen terapéutico, incluyendo TE/TEP, todas las mujeres deben tener una evaluación de salud completa, incluyendo una historia comprensible y examen físico.

La mamografía se debe realizar de acuerdo a las guías y edad nacionales pero preferiblemente dentro de los 12 meses previos a la iniciación de la terapia. Otros exámenes específicos, tales como la densitometría, se deben considerar individualmente.

Síntomas vasomotores

El tratamiento de síntomas vasomotores moderados o severos (fogajes, sudoraciones nocturnas) sigue siendo la principal indicación de TE y TEP sistémicas. Con pocas excepciones, todos los productos sistémicos para TE/TEP han sido aprobados para esta indicación.

Síntomas vaginales

Casi todos los productos sistémicos y vaginales de TE/TEP han sido aprobados para el tratamiento de síntomas moderados a severos de atrofia vulvar y vaginal, tales como sequedad vaginal, dispareunía, y vaginitis atrófica. Cuando la TH se considera solo para esta indicación, se recomienda TE local vaginal (no sistémica).

Indicación de progesterona

La indicación primaria de progesterona relacionada con la menopausia es la protección endometrial de la TE sin oposición. TE sin oposición en mujeres con útero intacto aumenta significativamente el riesgo de cáncer endometrial. Para todas las mujeres con útero intacto que usan TE, los médicos deben percatarse de prescribir un progestágeno adecuado, en un régimen de CC-TEP o CS-TEP. Las mujeres posmenopáusicas sin útero generalmente no se les debe prescribir un progestágeno con los estrógenos sistémicos. Los progestágenos generalmente no están indicados cuando se administran estrógenos a dosis bajas localmente, para atrofia vaginal.

Regímenes de progestágenos

Algunas mujeres con útero intacto que escogen TEP pueden experimentar efectos secundarios por el componente progestacional. Sin embargo, no hay evidencia suficiente acerca de la seguridad endometrial para recomendar el uso no autorizado de progestágeno en ciclo largo (progesterona cada 3-6 meses por 12-14 días), la administración vaginal de progesterona, los anticonceptivos de liberación de levonorgestrel intrauterino, o las bajas dosis de estrógenos sin progestágenos como una alternativa a los regímenes estándar de TEP. Si se usa cualquiera de esos esquemas, se debe vigilar muy de cerca el endometrio, mientras se tiene investigación definitiva al respecto. Hay datos esperanzadores acerca del uso de la eficacia

de dosis más bajas que ofrecen reducir los efectos secundarios.

Enfermedad Cardíaca Coronaria (ECC)

La mayoría de los estudios observacionales y preclínicos apoyan los beneficios potenciales de la TE/TEP sistémica en reducir los riesgos de ECC. La mayoría de los RTCs no. Datos recientes sugieren que esas disparidades en los hallazgos pueden estar relacionados con el tiempo de inicio de la TE/TEP en relación con la proximidad de la menopausia: ni la TE ni la TEP redujeron la incidencia global de la ECV en el Women's Health Initiative (WHI). El papel de la TE/TEP en la prevención primaria de la ECV no es claro cuando se consideran las mujeres perimenopáusicas o menopáusicas tempranas si iniciaron temprano después de alcanzar la menopausia y continuaron por un número de años después. Así, el uso de TE/TEP para prevención primaria necesita evaluación posterior. Los datos actualmente no apoyan recomendaciones de uso de regímenes de TEP en prevención secundaria de ECV. Pendiente de datos adicionales, la TE/TEP no se recomienda como una indicación primaria para protección coronaria en mujeres de ninguna edad.

El análisis de la tendencia en el tiempo de la TEP en el WHI mostró una interacción significativa entre el riesgo de ECV y el tiempo de iniciación de la TEP, con un aumento del riesgo en el primer año de uso y disminución del riesgo de eventos CV en los años posteriores. Los riesgos atribuibles en el WHI bajo la clasificación de CIOMS caen en una categoría rara.

Un patrón similar con TEP se observó en la prevención secundaria en el Heart and Estrogen/Progestin Replacement study en mujeres posmenopáusicas con ECV coronaria preexistente. No hubo aumento del riesgo de ECV cerca del inicio de la terapia en el brazo de TE del WHI o en otros estudios de TE sola.

Es importante anotar que las mujeres reclutadas en el WHI y HERS iniciaron la TEP más de una década después de la menopausia en promedio, y la mayoría de los eventos que produjeron este patrón ocurrió en las mujeres más viejas. Como en el caso de los efectos globales de la TEP en los eventos CV, estos estudios incluyeron un número insuficiente de mujeres más jóvenes, sintomáticas,

recientemente menopáusicas para determinar si patrones similares de eventos se aplican a estas mujeres. De tal manera permanece no claro si los riesgos de ECV están o no aumentado pronto después de la iniciación de la TEP en mujeres más jóvenes y menopáusicas tempranas, y los resultados de los brazos de TEP del WHI y del HERS podrían ser extrapolados a estas mujeres con mucha cautela.

Los datos muestran una tendencia a la reducción de eventos de ECV en mujeres que iniciaron la TH menos de diez años después de la menopausia y un riesgo mayor de ECV después del inicio de la TE/TEP más de diez años después de la menopausia. Hubo una reducción estadísticamente significativa en el objetivo compuesto final de infarto del miocardio, revascularización coronaria y muerte coronaria en mujeres entre los 50 y 59 años randomizadas a TE en el WHI.

Muy importante, el riesgo absoluto de ECV es considerablemente menor en mujeres jóvenes en menopausia temprana comparadas con las estudiadas en el WHI y el HERS, y, por lo tanto, aún si los patrones de riesgo relativo son similares entre esos grupos, el riesgo atribuible a ECV temprana permanece muy bajo en la cohorte más joven.

Tromboembolismo venoso

Estudios observacionales y RCTs han encontrado un aumento significativo en el riesgo de tromboembolismo (TEV) en mujeres posmenopáusicas que usan TE/TEP sistémica. Los RCTs encontraron un aumento del RR para TEV con el uso TEP y TE. El riesgo de TEV aparece durante 1-2 años después del inicio de la terapia y disminuye con el tiempo. En el WHI, el exceso de riesgo de TEV asociado con TEP y TE fue bajo en general y en las mujeres menores de 60 años aún más bajo cuando se randomizaban a TH. En el WHI, el exceso de riesgo de la TEV fue once casos adicionales por 10.000 mujeres/año de TEP y dos adicionales por 10.000 mujeres/año de TE en mujeres entre 50 y 59 años. Hay limitados datos observacionales pero no datos RCT acerca de las diferencias de riesgo de la TEV entre 17β estradiol transdérmico y las terapias orales. Dosis más bajas de estrógenos pueden ser más seguras que dosis más altas.

ACV

Tanto la TE como la TEP parece que aumentan el riesgo de ACV isquémico en mujeres

posmenopáusicas, pero los datos de los RCT no han sido totalmente contundentes en este aspecto.

Los brazos de TE y TEP del WHI demostraron un aumento del riesgo, mientras otros estudios grandes no. Hubo ocho ACVs adicionales por 10.000 mujeres/año en el brazo de TEP del WHI y doce casos adicionales por 10.000 mujeres/año en el brazo de TE del WHI. El atribuido aumento de riesgo basado en los datos del WHI cae encima de la categoría rara para TE y en la categoría rara para TEP.

El riesgo absoluto de ACV, sin embargo, es más bajo en las mujeres entre 50 y 59 años (un caso adicional por 10.000 mujeres/año de TE) o dentro de cinco años de menopausia (tres casos adicionales de ACV por 10.000 mujeres/año de TEP) que en mujeres mayores más distantes de la menopausia. Aunque TE/TEP puede no influir significativamente en el riesgo de ACV entre mujeres con historia de ECV o enfermedad isquemia cerebral (prevención secundaria), las mujeres con ECV prevalente tienen un alto riesgo basal de ACV. El Panel concluyó que ningún régimen de TH podría ser usado para la prevención primaria o secundaria de ACV y que la TH debe ser particularmente evitada en mujeres que tienen un elevado riesgo basal de ACV.

Diabetes Mellitus

Grandes estudios RCTs sugieren que la TH reduce la aparición de nuevos casos de diabetes Mellitus (DM). Las mujeres que reciben tratamiento activo en el brazo de TEP del WHI tenían una incidencia anualizada de DM, requiriendo tratamiento del 0,61% frente al 0,76% en el grupo de mujeres tratadas con placebo. Esto trasladado en un 21% de reducción (RR, 0,79; IC 95%, 0,676-0,93) en las DM incidencia tratadas o 15 menos casos por 10.000 mujeres/año de terapia. Una reducción similar del riesgo se notó en el estudio HERS (RR, 0,65; IC 95%, 0,48-0,89). En el brazo de TE del WHI, hubo una reducción del 12% (RR, 0,88; IC 95% 0,77-1,01) en grupo incidente de DM o 14 casos menos por 10.000 mujeres/año de TE. Al momento no es claro si el mecanismo de este beneficio es a través de menos ganancia de peso centripeta, reducción de la resistencia a la insulina en mujeres recibiendo TEP o algún otro factor. No hay

evidencia adecuada para recomendar la TEP como una sola indicación de prevención de DM en las mujeres perimenopáusicas. Esta es una promisoría área para investigación en el futuro.

Cáncer de mama

El cáncer de mama aumenta después de cinco años de uso de TEP. En términos absolutos, el aumento del riesgo fue raro en el WHI, habiendo cuatro a seis casos adicionales de cánceres invasivos por 10.000 mujeres/año en quienes usaban TEP por cinco años o más. Los estudios no han clarificado si el riesgo difiere entre el uso continuo o secuencial de progestágenos. Las mujeres en el brazo de TE del WHI no demostraron aumento en el riesgo de cáncer de mama después de un promedio de 7,1 años de uso, con ocho casos menos de cáncer invasivo de mama por 10.000 mujeres/año de uso de TE. Aunque la evidencia disponible sugiere que los estrógenos solos por menos de cinco años tienen poco impacto en el riesgo de cáncer de mama, no hay evidencia adecuada que apoye cualquier indicación de la TE para reducción del riesgo de cáncer de mama. Subgrupos específicos pueden ser afectados de diferentes maneras. Hay limitados datos observacionales que sugieren que la TE por más de 15 años puede aumentar el riesgo de cáncer de mama. Hay datos mínimos que reportan cualquier cambio en la mortalidad por cáncer de mama con TH. La TEP y en menor grado la TE aumenta la proliferación celular mamaria, el dolor mamario y la densidad mamográfica, y la TEP puede impedir la interpretación diagnóstica de la mamografía.

Osteoporosis

Hay fuerte evidencia de la eficacia de la TE/TEP en la reducción del riesgo de fractura osteoporótica posmenopáusica. Muchos productos de TE/TEP están aprobados para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica en tratamientos a largo plazo. Para mujeres que requieren droga como tratamiento para reducir el riesgo de osteoporosis (incluyendo mujeres a alto riesgo de fractura durante los próximos cinco a diez años), la TE/TEP puede ser considerada como una opción, pesando los riesgos y beneficios, similar como otros medicamentos aprobados.

Depresión

Para mujeres sin historia de depresión previa, varios estudios longitudinales basados en la comunidad han observado un riesgo aumentado de inicio de depresión mayor durante la perimenopausia comparado con la premenopausia. Algunos estudios prospectivos, aunque no todos, han demostrado un aumento del riesgo de depresión mayor y menor en la posmenopausia temprana comparado con la premenopausia. Dos pequeños RCTs apoyan la eficacia antidepressiva de ET a corto plazo en mujeres perimenopáusicas deprimidas, mientras otro RCT no demostró la eficacia antidepressiva de la TE en mujeres posmenopáusicas mayores.

La perimenopausia puede estar asociada con un aumento del riesgo enfermedad depresiva clínicamente significativa en un subgrupo de mujeres. No hay evidencia suficiente que apoye el uso de TE/TEP para el tratamiento de la depresión en general.

Demencia y disminución cognitiva

La iniciación de la TEP después de los 65 años no se debe recomendar para prevención primaria de demencia o disminución cognitiva como que sí puede aumentar el riesgo de demencia durante los siguientes cinco años en esta población.

La evidencia es insuficiente para apoyar o refutar la eficacia o el daño de la TE/TEP para prevención primaria de demencia cuando la terapia es iniciada durante la transición menopáusica o la posmenopausia temprana.

La TE no parece que confiera un beneficio o daño para el tratamiento de la demencia debido a la enfermedad de Alzheimer.

Menopausia prematura y falla ovárica primaria

La menopausia prematura y la falla ovárica primaria son condiciones asociadas con menor riesgo de cáncer de mama e inicio temprano de osteoporosis y ECV, pero no hay datos claros sobre si la TE o TEP podrían afectar la morbilidad y mortalidad en estas condiciones. La relación riesgo-beneficio para mujeres más jóvenes que

inician terapia a una edad más temprana puede ser más favorable, pero no se conoce actualmente.

Relación riesgo-beneficio

El uso de TE-TEP podría ser consistente con los objetivos del tratamiento, beneficios y riesgos de la mujer individualmente, teniendo en cuenta la causa de la menopausia, el tiempo de menopausia, los síntomas, y aspectos como sexualidad y sueño que puedan tener impacto en la calidad de vida (CDV) y riesgos basales de ECV, ACV, TEV, DM y otras condiciones.

Dosis bajas

Dosis más bajas que las dosis estándar de TE y TEP se deben considerar (es decir, dosis diarias de 0.3 mg de estrógenos conjugados orales, 0.25-0.50 mg de 17 β estradiol micronizado, 0.025 mg de parches de 17 β estradiol transdérmico, o su equivalente). Muchos estudios han demostrado alivio equivalente de los síntomas vasomotores y vulvovaginales y la preservación de la densidad mineral ósea.

Sin embargo, algunas mujeres pueden requerir terapia local adicional para síntomas vaginales persistentes. Dosis más bajas de TE y TEP son mejor toleradas y pueden tener una mejor relación riesgo-beneficios que las dosis estándar. Sin embargo, dosis más bajas no han sido probadas en estudios a largo plazo. Una dosis muy baja de 14 μ g/día de parches de 17 β estradiol transdérmico para la prevención de osteoporosis está disponible en EE. UU., pero el impacto a largo plazo en la incidencia de fracturas óseas se desconoce.

Terapia no oral

Las rutas de administración no orales de TE/TEP pueden ofrecer ventajas y desventajas, pero la relación riesgo-beneficios a largo plazo no se ha demostrado. Las diferencias deben estar relacionadas con el papel del primer paso hepático, la concentración de hormona en la sangre alcanzada en una ruta dada y la actividad biológica de los ingredientes activos del componente. Hay alguna evidencia de que el 17 β estradiol transdérmico se asocia a menos riesgo de TEV que los estrógenos orales. Un estudio observacional grande ha

mostrado un aumento similar del riesgo de cáncer de mama con estrógenos orales y transdérmicos.

Terapia a largo plazo en mujeres sintomáticas

Los efectos de la TE/TEP sobre el riesgo de cáncer de mama, ECV, ACV, ECV total, y fracturas osteoporóticas en mujeres perimenopáusicas con síntomas menopáusicos moderados a severos han sido establecidos en estudios RCTs. Los hallazgos en estudios en diferentes poblaciones podrían ser sin embargo, extrapolados con cuidado.

Por ejemplo datos de estudios grandes como el WHI y el HERS no deben extrapolarse a mujeres sintomáticas menores de 50 años de edad, quienes inician TH en ese tiempo, debido a que estas mujeres no fueron estudiadas en esos estudios. El WHI y el HERS relacionan predominantemente mujeres posmenopáusicas asintomáticas de 50 años o mayores (con edad promedio de 63 y 67 años respectivamente), la mayoría de las cuales tenían más de 10 años de menopausia, y el HERS fue hecho solo en mujeres con enfermedad arterial coronaria conocida. Los datos no se deben extrapolar a mujeres con menopausia prematura (40 años) e inicia TH en ese tiempo.

Indicaciones para el uso extendido

El uso extendido de la dosis efectiva más baja para los objetivos del tratamiento de TE y TEP es aceptable bajo las siguientes circunstancias, asegurándose que la mujer es consciente de los riesgos y beneficios potenciales y que hay supervisión clínica:

- Para la mujer en cuya propia opinión, los beneficios del alivio de los síntomas menopáusicos sobrepasan los riesgos, notablemente, después de fallar en un intento de suspender la TH.
- Para mujeres que están en alto riesgo de fractura osteoporótica y que también tienen síntomas menopáusicos de moderados a severos.
- Para prevención de posterior pérdida de hueso en la mujer con establecida disminución de la masa ósea cuando terapias alter-

nas no son apropiadas para esa mujer o causa efectos secundarios o cuando los objetivos del uso extendido de terapias alternas son desconocidos.

Reurrencia de síntomas

Los síntomas tienen el 50% de posibilidad de recurrir cuando se suspende la terapia, independiente de la edad y duración del uso de la TE/TEP. La decisión de continuar la TH debe individualizarse con base en la severidad de los síntomas y la relación actual de consideraciones de riesgos-beneficios consultada con su proveedor de salud que crea que la continuación de la terapia debe estar garantizada.

Calidad de vida

Una mejoría en la CDV relacionada con la salud (CDVS) se puede apreciar con la TH al disminuir los síntomas menopáusicos y la posible elevación del ánimo que lleva a un mejor sentimiento de bienestar. No hay consenso sobre el impacto de la TH en la CDV en general y la CDVS en las mujeres asintomáticas. Esto se debe en parte a la falta de acuerdo en cuál es la mejor manera de obtener una evaluación apropiada de la CDV en mujeres después de la menopausia, incluyendo los campos que deben incluirse en futuros estudios.

Clase vs. productos específicos

El panel reconoce que los agonistas de estrógenos y progesterona comparten algunas características comunes y actúan también con potenciales propiedades diferentes y que la única manera de establecer definitivamente el objetivo clínico neto para cualquier agente dado (solo o en combinación) es a través de RCTs. El panel fue de la opinión de que no es posible extrapolar conclusiones del estudio de un compuesto, dosis y vía de administración directamente a otro. Sin embargo, en la ausencia de datos de estudios clínicos para cada estrógeno y progestágeno, los resultados de estudios clínicos de un agente pueden generalizarse a todos los agentes de la misma familia, teniendo en cuenta la equivalencia de las dosis especialmente relacionadas con los efectos adversos. Cuando los datos sugieran diferencias son reportados al POSITION STATEMENT.

Hormonas bioidénticas

El panel abordó el área de confusión en la práctica clínica de las así llamadas “hormonas bioidénticas”, preparaciones hormonales que son elaboradas para un individuo de acuerdo a la prescripción de un proveedor de salud. Como resultado de la preocupación acerca de temas de seguridad con el uso de productos de TH disponibles comercialmente, hay un uso en aumento de alternativas de formas de dosis farmacéuticas de estrógenos y/o progestágenos, tales como sustancias hormonales preparadas en dosis individuales únicas, que incluyen geles, supositorios, tabletas sublinguales y tabletas orales, que no están disponibles comercialmente. La evidencia científica de estas preparaciones se revisó y se concluyó que en ausencia de datos de seguridad y eficacia por una preparación específica, los datos generalizados de riesgo-beneficio de los productos de TE/TEP se aplicaban de forma igual a este grupo de terapias compuestas.

Más aún, en el panel recomienda tener cuidado en el uso de estos productos ante la falta de controles regulatorios de calidad, pureza y consistencia de ingredientes en cada tanda de producción.

Áreas de evidencia conflictiva o insuficiente que evita el consenso

El panel no alcanzó consenso en los siguientes temas:

¿Cuál es la mejor manera de suspender la terapia? Cuando se toma la decisión de suspender la terapia, los panelistas se dividieron en sus recomendaciones por la suspensión abrupta de la terapia frente a la disminución gradual de la dosis. Parece haber poca diferencia en términos del regreso de los síntomas menopáusicos. Una historia de síntomas severos puede favorecer la disminución gradual, pero no se pueden recomendar protocolos específicos. Algunos proveedores disminuyen gradualmente la dosis, mientras otros aumentan el tiempo entre las dosis. Los datos actuales son inadecuados para sugerir que un método es mejor que el otro. La TH con parches transdérmicos de matriz pueden ser ajustados para dar menos dosis.

¿Tiene el régimen de CC-TEP un efecto diferente que el de estrógenos continuos CS-TEP?

Hay algunas indicaciones de que los progestágenos continuos en dosis administradas en estudios como el WHI y HERS pueden estar relacionados con los efectos adversos de cáncer de mama y objetivos cardiovasculares en esos estudios, pero datos conflictivos impiden el consenso.

Discusión

En el desarrollo de estos comentarios el panel reconoció que la buena voluntad de una mujer para aceptar ciertos riesgos de la TE/TEP puede variar, dependiendo de su situación individual, tal como el uso de terapia para tratar síntomas existentes comparado con el uso a largo plazo para prevenir las fracturas osteoporóticas que pueden ocurrir o no. Mas, se debe reconocer al hecho que la incidencia de objetivos de enfermedad es también dependiente de la edad y tiempo desde la menopausia. Es decir, la TE/TEP puede ser más aceptable para la reducción de síntomas cuando la terapia se planea por tiempos cortos en una población más joven con menor prevalencia de objetivos de riesgo. En contraste, los riesgos absolutos en mujeres mayores con terapia por largo plazo pueden hacer la TE/TEP menos aceptable. Más aún, el hipoestrogenismo prematuro de cualquier causa puede estar asociado con un aumento del riesgo de osteoporosis y ECV basados en estudios epidemiológicos observacionales. Por lo tanto, no se puede asumir que los riesgos y beneficios apliquen a todos los rangos de edad y duración de la terapia.

Compuestos específicos de TE/TEP, dosis y curas de administración pueden tener diferentes resultados en salud. Sin embargo en ausencia de datos de estudios clínicos para cada producto específico, los resultados de los estudios clínicos deben ser generalizados a todos los agentes de una misma familia.

Lo mismo debe ser reconocido en relación con la dosis, cuando diferentes dosis del mismo producto se reportaron en RCTs previos. En el WHI, por ejemplo, la dosis fue de 0.625 mg/día, y dosis más bajas son ahora prescritas en la práctica clínica, particularmente para mujeres que están iniciando el tratamiento. De forma similar esta condición se aplica a la misma droga administrada por diferentes vías.

El panel reconoció que los riesgos absolutos potenciales publicados no hace mucho para el uso

de TE/TEP son pequeños particularmente para el brazo de TE del WHI, el cual mostró evidencia de considerable seguridad para 0.625 mg de EEC/día. Los riesgos y beneficios en el brazo de TEP fueron pequeños y por el criterio de raro de SCIOMS, excepto para ACV, el cual estuvo por encima de la categoría de raro. Para mujeres menores de 50 años o aquellas en bajo riesgo de ECV, ACV, osteoporosis, cáncer de mama o cáncer de colon, el riesgo o beneficio absoluto de la TE o TEP parece ser aún menor que la mostrada en el WHI, aunque el RR a diferentes edades puede ser similar. Un perfil individual de riesgo es esencial para cada mujer, contemplando cualquier régimen de terapia de TE o TEP. Las mujeres deben ser informadas de los riesgos.

Finalmente, el panel concluyó que siempre hay la necesidad de reconocer que aún en ausencia de uso de TH hay riesgo en el desarrollo de todas las enfermedades en consideración. En los RCTs, este antecedente de riesgo inherente está representado por la tasa de ocurrencia de la enfermedad en el grupo placebo. Las diferencias en el riesgo relativo entre el uso de droga activa y placebo puede resultar de una incidencia aumentada o disminuida de eventos en cada grupo de estudio.

Necesidades de investigación futura

Con base en esta revisión el panel identificó las siguientes áreas que necesitan investigación adicional:

- Tiempo de iniciación del TH en relación con la menopausia con miras a los resultados cardiovasculares, cognitivo y otros objetivos de salud.
- Comparación de diferentes formulaciones, regímenes y dosis de estrógenos y progestágenos.
- Determinación de si la dosis de TH puede basarse en la manipulación de niveles hormonales a concentraciones premenopáusicas fisiológicas o a mucho más bajas y aún efectivas, niveles como los sugeridos en estudios que miden el estradiol endógeno, mejor que la simple dosis tradicional para todas las mujeres.
- Efectos de los niveles endógenos de estradiol y/o estrona en resultados clínicos de riesgo y/o beneficios.
- Determinación de si la combinación de TE/TEP y terapia con estatinas puede resultar en disminución del potencial de riesgo de ECV mientras se preservan y posiblemente se aumenten los beneficios de la TH.
- Causa del aumento de ACV con TE/TEP y de aumento de ECV y cáncer de mama con TEP para entender mejor la fisiopatología de esos eventos, para identificar nuevos tratamientos potenciales y maneras de prevenir su ocurrencia, e identificar un subgrupo en quienes la TH podría ser menos tóxica.
- Mecanismos del posible daño temprano de la TEP, incluyendo farmacogenómica, polimorfismos, y protrombosis.
- Riesgos y beneficios a largo plazo de la TE y TEP, incluyendo diferentes preparaciones, menos dosis que las estándar, y diferentes regímenes y rutas de administración diferentes al EEC y AMP oral.
- Resultados en salud de la TH por largo término.
- Análisis de otros objetivos de salud, incluyendo temas de CDV, en la composición del riesgo/beneficio de la TE/TEP.
- Relación riesgo-beneficio de la CS-TEP comparada con la CC-TEP u otros regímenes de TH.
- Efectos endometriales de regímenes alternativos comparados con los estándares de progestágenos, tales como los sistemas intrauterinos de liberación de progestágenos o régimen de ciclos largos de progestágenos.
- Efectos de largo plazo de TE/TEP sobre el riesgo de Alzheimer y otras formas de demencia, particularmente cuando la terapia se inicia antes de los 65 años de edad.
- Efecto a corto y largo plazo de la TE/TEP sobre los desórdenes neuropsiquiátricos con la enfermedad de Parkinson, apnea del sueño, depresión, esquizofrenia y sueño en general.
- Efecto de los estrógenos en el ánimo; interacciones de los estrógenos con las drogas que alteran el ánimo.
- Efectos a largo plazo de la TE/TEP sobre la prevención primaria y secundaria y progre-

sión de pérdida de la audición y problemas oftalmológicos tales como cataratas, degeneración macular relacionada con la edad, resultados en salud con TE/TEP para mujeres con menopausia prematura.

- Resultados en salud con drogas para osteoporosis a largo plazo.
- Papel de los progestágenos (tipo y régimen) en cáncer de mama y riesgo cardiovascular.
- Eficacia de métodos no farmacológicos en el manejo de síntomas vasomotores.
- Riesgos y beneficios asociados con la suspensión abrupta o escalonada de los regímenes de TH, incluyendo el impacto sobre la densidad ósea en los dos o tres primeros años después de la suspensión.
- Efectos de la suspensión de la TH sobre los resultados en salud influenciados por TH.
- Papel de los estrógenos y los progestágenos en mujeres posmenopáusicas con enfermedades de base, tales como la DM e hipertensión y evaluación de los efectos de la TH sobre los eventos adversos asociados con la enfermedad en sí.
- Determinación de cómo mujeres en riesgo de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar pueden ser mejor identificadas; también de cómo la respuesta de hipercoagulabilidad a los estrógenos en general pueden ser medidos.
- Identificación de subgrupos de mujeres para quienes la TE o TEP pueden ser benéficas con relación a los resultados CV, cognitivo o de salud en general.
- Identificación de resultados con diferentes esquemas de suspensión de la TE/TEP (abrupta o gradual) y predictores de efectos adversos de la suspensión de TE/TEP.
- Efectos del uso simultáneo de algunos SERMs con TE para modular la seguridad a largo plazo el perfil de TE.
- Desarrollo de mejores métodos para evaluar el impacto de los síntomas vasomotores, incluyendo la severidad y la incapacidad funcional, y el uso de esas mediciones en el diseño apropiado de estudios para evaluar nuevos tratamientos.

- Determinación del curso (duración de los síntomas e incapacidad asociada) y predictores en las mujeres que desarrollan y no desarrollan depresión clínica significativa durante la perimenopausia.
- Incidencia y curso de la ECV, cáncer de mama, demencia y otros resultados de salud en mujeres con menopausia prematura.
- Evaluación estricta de los campos de CDV a través de la transición menopáusica.
- Determinación de cualquier relación entre la transición menopáusica, la terapia hormonal y varias formas de artritis.

Reconocimientos

NAMS aprecia la contribución de los siguientes miembros del panel de expertos: Wulf H. Utian, MD, PhD (Chair), Arthur H. Bill Professor Emeritus of Reproductive Biology, Case Western Reserve University School of Medicine, Consultant in Obstetrics and Gynecology, The Cleveland Clinic Foundation, Executive Director, The North American Menopause Society, Cleveland, OH; David F. Archer, MD, Professor of Obstetrics and Gynecology, Director, Conrad Clinical Research Center, Eastern Virginia Medical School, Norfolk, VA; Gloria A. Bachmann, MD, Associate Dean for Women's Health, Professor of Obstetric/ Gynecology and Reproductive Sciences, University of Medicine and Dentistry of New Jersey-Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, NJ; J. Christopher Gallagher, MD, Professor of Medicine and Endocrinology, Creighton University Medical Center, Omaha, NE; Francine Grodstein, ScD, Associate Professor of Medicine, Channing Laboratory, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA; Julia R. Heiman, PhD, ABPP, Director, The Kinsey Institute for Research in Sex, Gender, and Reproduction, Indiana University, Bloomington, IN; Victor W. Henderson, MD, MS, Professor of Health Research and Policy (Epidemiology) and of Neurology and Neurological Sciences, Stanford University, Stanford, CA; Howard N. Hodis, MD, Harry J. Bauer and Dorothy Bauer Rawlins Professor of Cardiology, Professor of Medicine and Preventive Medicine, Professor of Molecular Pharmacology and Toxicology, Di-

rector, Atherosclerosis Research Unit, Division of Cardiovascular Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA; Richard H. Karas, MD, PhD, Professor of Medicine, Director, Women's Heart Center, Co-Director, Molecular Cardiology Research Center, Tufts University School of Medicine, Tufts-New England Medical Center, Boston, MA; Rogerio A. Lobo, MD, Professor of Obstetrics and Gynecology, Columbia University, Columbia University Medical Center, New York, NY; JoAnn E. Manson, MD, DrPH, Professor of Medicine and the Elizabeth F. Brigham Professor of Women's Health, Harvard Medical School, Chief, Division of Preventive Medicine, Co-Director of the Connors Center for Women's Health and Gender Biology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA; Robert L. Reid, MD, Professor of Obstetrics and Gynecology, Chair, Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Queen's University, Kingston, ON Canada; Peter J. Schmidt, MD, Acting Chief, Behavioral Endocrinology Branch, National Institute of Mental Health, Bethesda, MD; Cynthia A. Stuenkel, MD, Clinical Professor of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, University of California, San Diego, La Jolla, CA.

La revisión final fue concluida y aprobada por el comité directivo de NAMS 2004: Marilyn L. Rothert, PhD, RN, FAAN (President), Professor, College of Nursing, Michigan State University, East Lansing, MI; Victor W. Henderson, MD, MS (President-elect), Professor, Departments of Health Research and Policy and Neurology and Neurological Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA; JoAnn V. Pinkerton, MD (Treasurer), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Director, The Women's Place, Midlife Health Center, University of Virginia Health Sciences Center, Charlottesville, VA; Leon Speroff, MD (Secretary), Professor of Obstetrics and Gynecology, Oregon Health and Science University, Portland, OR; Thomas B. Clarkson, DVM, Professor of Comparative Medicine, Comparative Medicine Clinical Research Center, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC; Robert R. Freedman, PhD, Professor, Departments of Psychiatry and

Obstetrics and Gynecology, Wayne State University School of Medicine, Detroit, MI; J. Christopher Gallagher, MD, Professor of Medicine and Endocrinology, Creighton University Medical Center, Omaha, NE; Steven R. Goldstein, MD, Professor of Obstetrics and Gynecology, New York University School of Medicine, New York, NY; George I. Gorodeski, MD, PhD, Professor of Reproductive Biology, Case Western Reserve University School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Case Medical Center, Cleveland, OH; Risa Kagan, MD, Clinical Professor, Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, University of California, San Francisco, East Bay Physicians Medical Group, Berkeley, CA; Nancy K. Reame, MSN, PhD, FAAN, Mary Dickey Lindsay Professor of Nursing and Director, DNSc Program, Columbia University School of Nursing, New York, NY; Isaac Schiff, MD (Ex Officio), Joe Vincent Meigs Professor of Gynecology, Harvard Medical School, Chief, Vincent Memorial Ob/Gyn Service, Massachusetts General Hospital, Editor-in-chief, Menopause, Boston, MA; Cynthia A. Stuenkel, MD, Clinical Professor of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, University of California, San Diego, La Jolla, CA; Wulf H. Utian, MD, PhD (Ex Officio), Arthur H. Bill Professor Emeritus of Reproductive Biology, Case Western Reserve University School of Medicine, Consultant in Obstetrics and Gynecology, The Cleveland Clinic Foundation, Executive Director, The North American Menopause Society, Cleveland, OH.

Conflicto de interés. Por el panel de expertos el Dr. Archer declara: consultor de Agile, Berlex, Johnson & Johnson, Novo Nordisk, Organon, Ortho McNeil, Pfizer, Solvay TAP, Wyeth; Soporte en Investigación de Barr/Duramed, Berlex, Organon, Solvay, Warner Chilcott, Wyeth; SpeakerV Novo Nordisk, Organon, Wyeth. El Dr. Bachmann declara: soporte en investigación: Berlex, Duramed, Johnson & Johnson, Pfizer, Roche, Wyeth; SpeakerV Johnson & Johnson, Wyeth. El Dr. Gallagher declara: aportes como consultor de investigación de Organon, Pfizer, Wyeth. El Dr. Goldstein reporta: no apoyo financiero significativo. El Dr. Heiman reportó: soporte en investigación de: Bayer, Pfizer; Expert Panel, Eli Lilly. El Dr. Henderson reportó: consultor: Council on Hormone Education, Wyeth.

El Dr. Hodis reportó: relaciones financieras no significantes. El Dr. Karas reportó: consultor de Wyeth. El Dr. Lobo reportó: relaciones financieras no significativas. El Dr. Manson reportó: relaciones financieras no significantes. El Dr. Reid reportó: comité de expertos de Paladin Labs Canada, Wyeth Canada; Speaker Berlex Canada, Wyeth Canada. El Dr. Schmidt reportó: apoyo de investigación de Novogen, Watson. El Dr. Stuenkel reportó: relaciones financieras no significantes. El Dr. Utian reportó: comité asesor de Consultant Barr/Duramed, Berlex, Depomed, Endoceutics, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Merck, Novartis, Organon, Pfizer, Roche/Glaxo-SmithKline; apoyo a investigación de Amylin, Barr, Berlex, Bristol Myers Squibb, Duramed, Eli Lilly, Forest, Galen, Glaxo-SmithKline, Johnson & Johnson, Neurocrine, Novartis, NovoNordisk, Organon, Pfizer, Pharmacia, Procter & Gamble, Roche, Sepracor, Solvay, 3M, Wyeth, Yamanouchi.

For the NAMS Board of Trustees quienes no estaban en el panel del expertos, El Dr. Clarkson reportó: miembro del Council on Hormone Education; conferencista de Wyeth. Dr. Freedman reportó: consultor de Alexza, Duramed, GlaxoSmithKline, Novartis, Organon, Pfizer, Vela, Wyeth; apoyo a investigación de Glaxo-SmithKline, National Institutes of Health, Organon. El Dr. Goldstein reportó: comité asesor de Elli Lilly, GlaxoSmith-Kline, Merck, Pfizer, Procter & Gamble. El Dr. Gorodeski reportó: Director, comité asesor médico de CytoCore. El Dr. Kagan reportó: comité asesor de Merck; Consultor de Merck, Roche/GlaxoSmithKline; financiación de investigación de Amgen, Aventis, Eli Lilly, Novartis, Procter & Gamble, Roche/GlaxoSmithKline, Wyeth; Speaker Merck, Roche/GlaxoSmithKline. El Dr. Pinkerton reportó: consultor de Boehringer Ingelheim, Duramed, Merck; comité ejecutivo de Unrestricted Wyeth funding. Council on Hormone Education; Miembro de National Women's Health Resource Center; apoyo a investigación de Solvay, Wyeth. Ayerst; Speaker Merck. El Dr. Reame reportó: consultor de Cypress Bioscience, Procter & Gamble; financiación de investigación de Novo Nordisk, Procter & Gamble. El Dr. Rothert reportó: relaciones financieras no significantes. El Dr. Schiff reportó:

comité asesor de Pause, the consumer magazine of the American College of Obstetricians and Gynecologists; Editor-in-chief Menopause, the official journal of The North American Menopause Society. El Dr. Speroff reportó: consultor de Warner-Chilcott; apoyo a investigación de Berlex, Organon, Wyeth.

Referencias

Las referencias han sido listadas por encabezamientos primarios. Puede existir sobreposición, pero las referencias no se duplican en ninguno de los encabezamientos.

Posiciones y guías sobre Terapia Hormonal

AACE Menopause Guidelines Revision Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause. *Endocr Pract* 2006; 12: 315-337. Level of evidence: III.

The North American Menopause Society. The role of testosterone therapy in postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2005; 12: 497-511. Level of evidence: III.

The North American Menopause Society. Recommendations for estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: October 2004 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2004; 11: 589-600. Level of evidence: III.

Efectos de las hormonas sobre los síntomas relacionados con la menopausia, calidad de vida y morbilidad/mortalidad

American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. ACOG committee opinion. No. 337: noncontraceptive uses of the levonorgestrel intrauterine system. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1479-1482. Level of evidence: III.

Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al, for the Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-1712. Level of evidence: I.

- Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Menopausal symptoms and treatment related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 1063-1073. Level of evidence: I.
- 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: 1209-1218. Level of evidence: I.
- Brunner RL, Gass M, Aragaki A, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of conjugated equine estrogen on health related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1976-1986. Level of evidence: I.
- Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005; 293: 330-339. Level of evidence: I.
- Danforth KN, Townsend MK, Lifford K, Curhan GC, Resnick NM, Grodstein F. Risk factors for urinary incontinence among middle-aged women. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 339-345. Level of evidence: II-3.
- Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. The effect of hormone replacement on physical performance in community-dwelling elderly women. *Am J Med* 2005; 118: 1232-1239. Level of evidence: I.
- Haimov-Kochman R, Barak-Glantz E, Arbel R, et al. Gradual discontinuation of hormone therapy does not prevent the reappearance of climacteric symptoms: a randomized prospective study. *Menopause* 2006; 13: 370-376. Level of evidence: I.
- 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 Engl J Med* 2003; 348: 1839-1854. Level of evidence: I.
- Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005; 293: 935-948. Level of evidence: I.
- Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and responses to recent evidence. *JAMA* 2004; 291: 47-53. Level of evidence: III.
- Hlatky 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.
- Holzer G, Riegler E, Honigsmann H, Farokhnia S, Schmidt JB. Effects and side-effects of 2% progesterone cream on the skin of perianal postmenopausal women: results from a double-blind, vehicle controlled, randomized study. *Br J Dermatol* 2005; 153: 626-634. Level of evidence: I.
- National Institutes of Health. State-of-the-Science Panel. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms. *Ann Intern Med* 2005; 142: 1003-1013. Level of evidence: III.
- Nielsen TF, Ravn P, Pitkin J, Christiansen C. Pulsed estrogen therapy improves postmenopausal quality of life: a 2-year placebo controlled study. *Maturitas* 2006; 53: 184-190. Level of evidence: I.
- Ockene JK, Barad DH, Cochrane BB, et al. Symptom experience after discontinuing use of estrogen plus progestin. *JAMA* 2005; 294: 183-193. Level of evidence: II-3.
- Ohayon MM. Severe hot flashes are associated with chronic insomnia. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1262-1268. Level of evidence: II-3.
- Paganini-Hill A, Corrada MM, Kawas CH. Increased longevity in older users of postmenopausal estrogen therapy: the Leisure World Cohort Study. *Menopause* 2006; 13: 12-18. Level of evidence: II-2.
- Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 791-804. Level of evidence: III.
- Utian WH, Janata JW, Kingsberg SA, Schluchter 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 of evidence: II-3.

Waetjen LE, Brown JS, Vittinghoff E, et al. The effect of ultralowdose transdermal estradiol on urinary incontinence in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 946-952. Level of evidence: I.

Wolff EF, Narayan D, Taylor HS. Long-term effects of hormone therapy on skin rigidity and wrinkles. *Fertil Steril* 2005; 84: 285-288. Level of evidence: II-3.

Efectos hormonales en la enfermedad cardiaca coronaria (ECC) tromboembolismo venoso (TEV), ACV y diabetes

Angerer P, Kothny W, Störk 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, Störk S, Kothny W, Schmitt P, von Schacky C. Effect of oral postmenopausal hormone replacement on progression of atherosclerosis: a randomized, controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 262-268. Level of evidence: I.

Bairey Merz CN, Johnson BD, Sharaf BL, et al, for the WISE Study Group. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-sponsored WISE Study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 413-419. Level of evidence: II-2.

Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al, for the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125-137. Level of evidence: I.

Bonds DE, Lasser N, Qi L, et al. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: the Women's Health Initiative randomised trial. *Diabetologia* 2006; 49: 459-468. Level of evidence: I.

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 of evidence: I.

Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield 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.

Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573-1580. Level of evidence: I.

Ferrara A, Quesenberry CP, Karter AJ, Njoroge CW, Jacobson AS, Selby JV, for the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. Current use of unopposed estrogen and estrogen plus progestin and the risk of acute myocardial infarction among women with diabetes: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry, 1995-1998. *Circulation* 2003; 107: 43-48. Level of evidence: II-3.

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: II-2.

Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on stroke in the Women's Health Initiative: a randomized trial. *Circulation* 2006; 113: 2425-2434. Level of evidence: I.

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: 522-529. Level of evidence: I.

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.

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 Engl J Med* 2003; 349: 535-545. Level of evidence: I.

- 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, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 939-953. Level of evidence: I.
- Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357-365. Level of evidence: I.
- Hsia J, Simon JA, Lin F, et al. Peripheral arterial disease in randomized trial of estrogen with progestin in women with coronary heart disease: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Circulation* 2000; 102: 2228-2232. Level of evidence: I.
- Hu FB, Grodstein F, Hannekens CH, et al. Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1061-1066. Level of evidence: II-2.
- 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: II-2.
- Humphrey LL, Chan BK, Sox HC. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2002; 137: 273-284. Level of evidence: III.
- Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 138: 1-19. Level of evidence: I.
- Lemaitre RN, Weiss NS, Smith NL, et al. Esterified estrogen and conjugated equine estrogen and the risk of incident myocardial infarction and stroke. *Arch Intern Med* 2006; 166: 399-404. Level of evidence: II-2.
- Lobo RA. Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy early postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2004; 164: 482-484. Level of evidence: I.
- Mack WJ, Hameed AB, Xiang M, et al. Does elevated body mass modify the influence of postmenopausal estrogen replacement on atherosclerosis progression: results from the Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial. *Atherosclerosis* 2003; 168: 91-98. Level of evidence: I.
- Mack WJ, Slater CC, Xiang M, Shoupe D, Lobo RA, Hodis HN. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to time since menopause rather than type of menopause. *Fertil Steril* 2004; 82: 391-397. Level of evidence: II-3.
- Makela R, Dastidar P, Jokela H, et al. Relation of myeloperoxidase promoter polymorphism and long-term hormone replacement therapy to oxidized low-density lipoprotein autoantibodies in postmenopausal women. *Scand J Clin Lab Invest* 2006; 66: 371-383. Level of evidence: II-2.
- 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 Engl J Med* 2003; 349: 523-534. Level of evidence: I.
- Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004; 47: 1175-1187. Level of evidence: I.
- Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system lessons learned and unanswered questions. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1741-1753. Level of evidence: III.
- Prentice RL, Langer RD, Stefanick ML, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Combined analysis of Women's Health Initiative observational and clinical trial data on postmenopausal hormone treatment and cardiovascular disease. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 589-599. Level of evidence: III.
- Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 363-366. Level of evidence: III.
- 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.

Simon 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.

Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, et al. Esterified estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1581-1587. Level of evidence: II-2.

Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1243-1249. 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: II-2.

Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al, for the Women's Health Initiative 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.

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.

Yosefy C, Feingold M. Continuation of hormone replacement therapy during acute myocardial infarction after the Women's Health Initiative study. Is it the time for change? *Int J Cardiol* 2006; 107: 293-298. Level of evidence: III.

Efectos de las hormonas en cáncer

Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006; 55: 103-115. Level of evidence: I.

Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1739-1748. Level of evidence: I.

Beral V, for the 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.

Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1027-1032. Level of evidence: II-2.

Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 3243-3253. Level of evidence: I.

Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 991-1004. Level of evidence: I.

Collins JA, Blake JM, Crosignani PG. Breast cancer risk with postmenopausal hormonal treatment. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 545-560. Level of evidence: III.

Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 606-616. Level of evidence: III.

Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005; 114: 448-454. Level of evidence: II-2.

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 of evidence: I.

Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the

risk of colorectal cancer: a review and metaanalysis. *Am J Med* 1999; 106: 574-582. Level of evidence: III.

Lacey JV Jr, Mink PJ, Lubin JH, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer [erratum in: *JAMA* 2002; 288: 2544]. *JAMA* 2002;288:334-341. Level of evidence: II-2.

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

McTiernan A, Martin CF, Peck JD, et al, for the Women's Health Initiative Mammogram Density Study Investigators. Estrogen-plus-progestin use and mammographic density in postmenopausal women: Women's Health Initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1366-1376. Level of evidence: I.

Olsson HL, Ingvar C, Bladstrom 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.

Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al, for the WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295: 1647-1657. Level of evidence: I.

Tamimi RM, Hankinson SE, Chen WY, Rosner B, Colditz GA. Combined estrogen and testosterone use and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1483-1489. Level of evidence: II-2.

Varma R, Sinha D, Gupta JK. Non-contraceptive uses of levonorgestrel-releasing hormone system (LNG-IUS)Va systematic enquiry and overview. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 125: 9-28. Level of evidence: III.

von Schoultz E, Rutqvist LE, for the Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 533-535. Level of evidence: III.

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

Efecto de las hormonas en el hueso

Barrett-Connor E, Wehren LE, Siris ES, et al. Recency and duration of postmenopausal hormone therapy: effects on bone mineral density and fracture risk in the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) study. *Menopause* 2003; 10: 412-419. Level of evidence: II-2.

Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1729-1738. Level of evidence: I.

Chen Z, Bassford T, Green SB, et al. Postmenopausal hormone therapy and body compositionVa substudy of the estrogen plus progestin trial of the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 651-656. Level of evidence: I.

Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 443-451. Level of evidence: I.

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.

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.

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, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002; 137: 875-883. Level of evidence: I.

Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, et al. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal

women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative randomized trial. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 817-828. Level of evidence: I.

The North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2006; 13: 340-367. Level of evidence: III.

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.

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.

Yates J, Barrett-Connor E, Barlas S, Chen YT, Miller PD, Siris ES. Rapid loss of hip fracture protection after estrogen cessation: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 440-446. Level of evidence: II-2.

Efectos de las hormonas en el cerebro

Almeida OP, Lautenschlager NT, Vasikaran S, Leedman P, Gelavis A, Flicker L. A 20-week randomized controlled trial of estradiol replacement therapy for women aged 70 years and older: effect on mood, cognition and quality of life. *Neurobiol Aging* 2006; 27: 141-149. Level of evidence: I.

Archer JS, Love-Geffen TE, Herbst-Damm KL, Swinney DA, Chang JR. Effect of estradiol versus estradiol and testosterone on brainactivation patterns in postmenopausal women. *Menopause* 2006; 13: 528-537. Level of evidence: II-1.

Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Qin G, Christiansen C, for the PERF Study Group. Early postmenopausal hormone therapy may prevent cognitive impairment later in life. *Menopause* 2005; 12: 12-17. Level of evidence: II-3.

Brandes JL. The influence of estrogen on migraine: a systematic review. *JAMA* 2006; 295: 1824-

1830. Level of evidence: III. Bromberger JT, Meyer PM, Kravitz HM, et al. Psychologic distress and natural menopause: a multiethnic community study. *Am J Public Health* 2001; 91: 1435-1442. Level of evidence: II-2.

Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 385-390. Level of evidence: II-2.

Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, et al, for the Women's Health Initiative Memory Study Investigators. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291: 2959-2968. Level of evidence: I.

Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 375-382. Level of evidence: II-2.

Freeman EW, Sammel MD, Liu L, Gracia CR, Nelson DB, Hollander L. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 62-70. Level of evidence: II-2.

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.

Henderson VW. Estrogen-containing hormone therapy and Alzheimer's disease risk: understanding discrepant inferences from observational and experimental research. *Neuroscience* 2006; 138: 1031-1039. Level of evidence: III.

Henderson VW, Benke KS, Green RC, Cupples LA, Farrer LA. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interaction with age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 103-105. Level of evidence: II-2.

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.
- Hogervorst E, Williams J, Budge M, Riedel W, Jolles J. The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in post-menopausal women: a meta-analysis. *Neuroscience* 2000; 101: 485-512. Level of evidence: III.
- Kang JH, Weuve J, Grodstein F. Postmenopausal hormone therapy and risk of cognitive decline in community-dwelling aging women. *Neurology* 2004; 63: 101-107. Level of evidence: II-2.
- Lebrun CE, van der Schouw YT, de Jong FH, Pols HA, Grobbee DE, Lamberts SW. Endogenous oestrogens are related to cognition in healthy elderly women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 50-55. Level of evidence: II-3.
- MacLennan AH, Henderson VW, Paine BJ, et al. Hormone therapy, timing of initiation, and cognition in women aged older than 60 years: the REMEMBER pilot study. *Menopause* 2006; 13: 28-36. Level of evidence: II-3.
- Maki PM. A systematic review of clinical trials of hormone therapy on cognitive function: effects of age at initiation and progestin use. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1052: 182-197. Level of evidence: III.
- Meyer PM, Powell LH, Wilson RS, et al. A population-based longitudinal study of cognitive functioning in the menopausal transition. *Neurology* 2003; 61: 801-806. Level of evidence: II-2.
- Morrison MF, Kallan MJ, Ten Have T, Katz I, Tweedy K, Battistini M. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 406-412. Level of evidence: I.
- Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, et al; Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging Investigators. Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1802-1810. Level of evidence: I.
- Schiff R, Bulpitt CJ, Wesnes KA, Rajkumar C. Short-term transdermal estradiol therapy, cognition and depressive symptoms in healthy older women. A randomised placebo controlled pilot crossover study. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30: 309-315. Level of evidence: I.
- Schmidt PJ, Haq NA, Rubinow DR. A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2238-2244. Level of evidence: II-2.
- Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, et al. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 414-420. Level of evidence: I.
- Sherwin BB. Surgical menopause, estrogen, and cognitive function in women: what do the findings tell us? *Ann NY Acad Sci* 2005; 1052: 3-10. Level of evidence: III.
- Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al, for the Women's Health Initiative Memory Study Investigators. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291: 2947-2958. Levels of evidence: I.
- Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 529-534. Level of evidence: I.
- Stewart DE, Rolfe DE, Robertson E. Depression, estrogen, and the Women's Health Initiative. *Psychosomatics* 2004; 45: 445-447. Level of evidence: II-3.
- Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. Estrogen therapy and risk of cognitive decline: results from the Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST). *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 387-393. Level of evidence: I.
- Yaffe K, Krueger K, Cummings SR, et al. Effect of raloxifene on the prevention of dementia and cognitive impairment in older women: the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) randomized trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 683-690. Level of evidence: I.
- 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.

Efectos de las dosis bajas

- Archer DF, Dorin M, Lewis V, Schneider DL, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on endometrial bleeding. *Fertil Steril* 2001; 75: 1080-1087. Level of evidence: I.
- 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.
- Diem S, Grady D, Quan J, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on postmenopausal symptoms in women aged 60 to 80 years. *Menopause* 2006; 13: 130-138. Level of evidence: I.
- Hashimoto M, Miyao M, Akishita M, et al. Effects of longterm 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.
- Johnson SR, Ettinger B, Macer JL, Ensrud KE, Quan J, Grady D. Uterine and vaginal effects of unopposed ultralow-dose transdermal estradiol. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 779-787. 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-T, Wheeler JE, Cunnane MF, Speroff L. Endometrial effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate: two-year substudy results. *Fertil Steril* 2003; 80: 1234-1240. Level of evidence: I.
- Prestwood KM, Kenny AM, Kleppinger A, Kulldorff M. Ultralowdose micronized 17A-estradiol and bone density and bone metabolism in older 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 low-dose, 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 (E Klim) compared with placebo on vasomotor symptoms in highly symptomatic menopausal patients: the E Klim Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 71-79. Level of evidence: I.
- Utian WH, Gass MLS, Pickar JH. Body mass index does not influence response to treatment, nor does body weight change with lower doses of conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate in younger, postmenopausal women. *Menopause* 2004; 11: 306-314. 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 acetate. *Fertil Steril* 2001; 75: 1065-1079. Level of evidence: I.
- Yaffe K, Vittinghoff E, Ensrud KE, et al. Effects of ultra-low-dose transdermal estradiol on cognition and health-related quality of life. *Arch Neurol* 2006; 63: 945-950. Level of evidence: I.
- Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002; 360: 942-944. Level of evidence: III.
- Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). *Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs*, 2nd ed. Geneva, Switzerland: CIOMS, 1998. Level of evidence: III.
- Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA, Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD004143. Level of evidence: III.
- Trussell J, Jordan B. Reproductive health risks in perspective. *Contraception* 2006; 73: 437-439. Level of evidence: III.
- US Preventive Services Task Force. Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2005; 142: 855-860. Level of evidence: III.