

Uso de estrógenos y progestágenos en menopausia

COMUNICADO DE LA POSICIÓN DE LA NORTH AMERICAN SOCIETY NAMS, JULIO 2008

RESUMEN

Objetivo: actualizar para los clínicos y el público la declaración y posición de la North American Society de marzo del 2007 acerca de las recomendaciones para la terapia hormonal en la menopausia, TH, para las mujeres posmenopáusicas, en consideración de la relación riesgo-beneficio en diferente tiempo a través de la menopausia y más allá.

Diseño: un Panel Asesor de médicos e investigadores expertos en el campo de la salud de las mujeres revisaron la posición de la NAMS de marzo del 2007, evaluaron la nueva evidencia a través de un análisis basado en las evidencias, y llegaron a un consenso sobre recomendaciones. Las recomendaciones del Panel fueron revisadas y aprobadas por la junta de expertos de la NAMS como una posición oficial. El documento se entregó a otras organizaciones buscando su adherencia.

Resultados: la evidencia actual apoya un consenso acerca del papel de la TH en las mujeres posmenopáusicas, cuando se consideran los riesgos y beneficios alrededor de la menopausia. Esta declaración lista todas las áreas, y a su vez estas áreas junto con comentarios explicativos. Las conclusiones que varían con relación a la declaración del 2007 se resaltarán. Incluyen discusión de concepto de riesgo, un nuevo componente no incluido en el 2007 y una lista de recomendaciones de investigación futura en TH. También se da una lista de referencias claves.

Conclusiones: datos recientes apoyan la iniciación de la TH alrededor de la menopausia para tratar los síntomas relacionados con la menopausia; tratar o reducir el riesgo de ciertos desórdenes, como osteoporosis o fracturas en un grupo selecto de pacientes posmenopáusicas, o ambos. Esta relación riesgo-beneficio para TH es favorable cerca de la menopausia, pero disminuye con la edad y con el tiempo desde la menopausia en mujeres no tratadas previamente.

Palabras clave: menopausia y perimenopausia, estrógenos, progestágenos y terapia hormonal, terapia de reemplazo hormonal, síntomas vasomotores, atrofia vaginal, disfunción sexual y urinaria, calidad de vida, osteoporosis, enfermedad cardíaca coronaria, tromboembolismo venoso, ACV, mortalidad total, diabetes mellitus, cáncer endometrial, cáncer de mama, estado de ánimo, depresión, demencia, disminución cognitiva, menopausia prematura, falla ovárica, hormonas bio idénticas, posmenopausia, iniciativas en salud NAMS.

ABSTRACT

Objective: to update for both clinicians and the lay public the evidence-based position statement published by The North American Menopause Society (NAMS) in March 2007 regarding its recommendations for menopausal hormone therapy (HT) for postmenopausal women, with consideration for the therapeutic benefit-risk ratio at various times through menopause and beyond.

Design: an Advisory Panel of clinicians and researchers expert in the field of women's health was enlisted to review the March 2007 NAMS position statement, evaluate new evidence

* Traducido del inglés: Gustavo Gómez T. MD.

through an evidence-based analysis, and reach consensus on recommendations. The Panel's recommendations were reviewed and approved by the NAMS Board of Trustees as an official NAMS position statement. The document was provided to other interested organizations to seek their endorsement.

Results: current evidence supports a consensus regarding the role of HT in postmenopausal women, when potential therapeutic benefits and risks around the time of menopause are considered. This paper lists all these areas along with explanatory comments. Conclusions that vary from the 2007 position statement are highlighted. Addenda include a discussion of risk concepts, a new component not included in the 2007 paper, and a recommended list of areas for future HT research. A suggested reading list of key references is also provided.

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

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

La Sociedad Norteamericana de Menopausia NAMS, una organización sin ánimo de lucro, publicó su posición del papel de la terapia hormonal menopáusica TH en Octubre del 2002 (*Menopause* 2003; 10: 6-12), Septiembre del 2003 (*Menopause* 2003; 10: 497-506), Octubre del 2004 (*Menopause* 2004; 11: 589-600), y Marzo del 2007 (*Menopause* 2007; 14: 168-182). La finalidad de esta declaración de posición fue clarificar la relación riesgos-beneficios de TH como con la terapia de estrógenos (TE) y la terapia de estrógenos progestágenos (TEP) como terapia para los síntomas relacionados con la menopausia y la prevención de la enfermedad en cualquier estado a través y después de la menopausia.

El comité de expertos de la North American Society (NAMS) desarrolló esta declaración con la asistencia del siguiente comité asesor: Wulf H. Utian, MD, PhD, DSc(Med) (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; y Cynthia A. Stuenkel, MD. Aprobado por el comité de expertos de la NAMS en marzo 24 de 2008.

Esta posición de la NAMS ha sido avalada por American Medical Women's Association, The Endocrine Society, National Association of Nurse Practitioners in Women's Health, National Women's Health Resource Center y Society for Obstetricians and Gynecologists of Canada.

Debido al rápido avance de los datos que afectan los beneficios y riesgos de la TH y el manejo clínico de la mujer que envejece, el grupo de expertos de la NAMS reconoció la necesidad de actualizar sus declaraciones anteriores de posición y organizó el quinto panel de asesores para dar recomendaciones y también colocar los riesgos terapéuticos en perspectiva para clínicos y público en general. Las recomendaciones del panel fueron revisadas y aprobadas por el comité de expertos de la NAMS 2007-2008.

La posición de la sociedad dio análisis experto de la totalidad de los datos, incluyendo la evidencia científica más reciente, con la

intención de asistir a los proveedores de salud en su práctica clínica. Ellos no representan estándares de práctica codificados como lo definen los cuerpos reguladores de las agencias de seguros.

Metodología

Un panel de asesores médicos e investigadores expertos en el campo de la salud de la mujer se reunió para revisar la posición de la NAMS de marzo del 2007, evaluó la literatura publicada subsecuentemente a la posición del 2007, condujo un análisis de la evidencia e intentó alcanzar consenso en las recomendaciones.

Se realizó una búsqueda comprensiva en la literatura usando MEDLINE con apropiada búsqueda con las palabras menopausia, premenopausia, perimenopausia, posmenopausia, estrógenos, progesterona, terapia hormonal, terapia de reemplazo hormonal, síntomas vasomotores, atrofia vaginal, función sexual, salud urinaria, calidad de vida, osteoporosis, enfermedad cardíaca coronaria, tromboembolismo venoso, ACV, mortalidad total, diabetes mellitus, cáncer endometrial, cáncer de mama, estado de ánimo, depresión, demencia, disminución cognitiva, menopausia prematura, falla ovárica prematura, hormonas naturales, hormonas bioidénticas e iniciativa para la salud de la mujer (WHI) para identificar los nuevos artículos publicados después de la posición del 2007.

Algunos artículos relevantes fueron aportados por los panelistas. Dentro de las limitaciones hubo escasos artículos randomizados prospectivos sobre las consecuencias a largo plazo de la TH cuando se prescribía para los síntomas o reducción del riesgo de enfermedad. Además, la medicina basada en la evidencia implica que las recomendaciones se deben limitar a mujeres para las cuales los estudios son relevantes. Aunque esta meta es lo ideal en el principio, es imposible en la práctica, dado que nunca habrá estudios randomizados controlados (RCTs) para cubrir todas las poblaciones, eventualidades, drogas y regímenes de drogas. La práctica de la medicina finalmente se basa en la interpretación de un tiempo determinado en el cuerpo de evidencia disponible actualmente.

La NAMS reconoce que los datos de un estudio no se pueden extrapolar a las recomendaciones del manejo clínico para todas las mujeres y que un solo estudio no debería ser usado para hacer públicas recomendaciones de salud.

Hay muchos estudios observacionales, pero debido a que los estudios dentro del Women's Health Initiative (WHI) son para algunos objetivos el único y relativamente largo plazo RCT con datos sobre TH en la mujer posmenopáusica, fue necesario darle prominencia a los hallazgos entre todos los estudios revisados en el desarrollo de este documento. También reconoce que los estudios del WHI tienen varias características que le impiden generalizar los hallazgos. Estos incluyen el uso de sólo una fórmula de estrógenos (estrógenos equinos conjugados, EEC) solos o con una progestina (acetato de medroxiprogesterona, AMP) y sólo una ruta de administración (oral).

Más aún, las mujeres estudiadas en el WHI fueron más viejas (edad promedio 63 años) y la mayoría tenían más de 10 años de menopausia, con más factores de riesgo que las mujeres jóvenes, quienes típicamente usan TH para los síntomas menopáusicos. Hubo también bastantes sin síntomas menopáusicos.

Después de considerar toda la evidencia, el panel dio sus recomendaciones, las cuales fueron revisadas y aprobadas por los comités de expertos de la NAMS 2007-2008 y liberadas como una posición oficial de la NAMS.

Esta declaración de posición se enfoca en los productos de TH disponibles para prescripción en los EUA y Canadá. Una lista actualizada de esos productos se expone en la página web de la NAMS (<http://www.menopause.org/edumaterials/hormoneprimer.aspx>). Este artículo no incluye otras hormonas, tales como agonistas o antagonistas de estrógenos llamados moduladores selectivos de los receptores estrogénicos, SERMs, los disponibles sin necesidad de prescripción (incluyendo fitoestrógenos) y la terapia con testosterona; esta última fue discutida en una declaración anterior (*Menopause* 2005; 12: 497-511).

Las referencias más recientes relacionadas con la TH se publican al final de esta declaración.

Terminología

La NAMS recomienda de manera especial se use una terminología uniforme y consistente, cuando se describa la TH (ver tabla 1).

Definiciones para terminología potencialmente confusa usada en este artículo se encuentran en la tabla 2.

Explicando el riesgo

Puede haber confusión entre los proveedores de salud, el público y los medios cuando se discuten conceptos generales de riesgo.

Entender los riesgos de TH en particular es crítico para tomar decisiones clínicas acerca

de la menopausia y más allá. Puesto que estos temas son cruciales para la discusión del papel de la TH en una mujer individualmente, esta declaración examinó los conceptos de riesgos en un anexo especial en este documento (Anexo A).

Beneficios

El uso de TH debería ser consistente con la finalidad del tratamiento, los beneficios y los riesgos de una mujer individualmente. La relación riesgo-beneficio de una mujer individual cambia continuamente con su edad y sus síntomas relacionados con la menopausia (síntomas vasomotores, trastornos del sueño, atrofia

Tabla 1. Terminología de TH menopáusica. NAMS

- TE: Terapia estrogénica.
- TEP: Terapia combinada estrógenos-progestágenos.
- Progestágenos: Incluye progesterona y progestinas.
- TH: Terapia Hormonal (incluye TE y TEP).
- Terapia sistémica: Administración que termina en absorción en la sangre lo suficientemente alta para provocar efectos clínicos significantes; en este artículo, los términos TE, TEP, TH y progestágenos son presentados como terapia sistémica, a menos que se diga otra cosa.
- Terapia local vaginal: Administración de TE que no resulta en absorción significativa.
- Tiempo de iniciación de TH: La longitud de tiempo después de la menopausia cuando se inicia la TH.

Tabla 2. Terminología menopáusica NAMS.

- Menopausia espontánea/natural: El final del período menstrual (FPM), confirmado después de 12 meses consecutivos de amenorrea sin causa patológica obvia.
- Menopausia inducida: Cesación permanente de la menstruación después de ooforectomía bilateral (menopausia quirúrgica) o población estrogénica de la función ovárica (quimioterapia o radioterapia pélvica).
- Perimenopausia/transición menopáusica: Espacio de tiempo cuando el ciclo menstrual y los cambios endocrinos ocurren pocos años antes y 12 meses después del FPM después de una menopausia natural.
- Menopausia prematura: Menopausia a los 40 años o antes, ya sea natural o inducida.
- Menopausia temprana: Menopausia natural o inducida que ocurre mucho antes de la edad de la menopausia natural (51 años) o antes de los 45 años.
- Falla ovárica prematura: Insuficiencia ovárica antes de los 40 años, que lleva a una amenorrea permanente o transitoria.
- Posmenopausia temprana: El período de tiempo dentro de los cinco años siguientes al FPM después de la menopausia natural o inducida.

vaginal, dispareunia, o disminución de la libido), cualquiera de los cuales puede tener un efecto adverso en la calidad de vida (CV). Los factores de riesgo están relacionados con riesgos de base de una enfermedad en la mujer; su edad; edad de la menopausia; causa de la menopausia; tiempo desde la menopausia; uso previo de cualquier hormona; tipos, rutas de administración, dosis usada de TH; una condición médica que resulte durante el tratamiento. Los beneficios y los riesgos potenciales se describen abajo para los objetivos clínicos relevantes.

Síntomas vasomotores

La TE, con o sin progestágenos, es el tratamiento más efectivo para los síntomas vasomotores relacionados con la menopausia (fogajes y sudores nocturnos) y sus consecuencias potenciales (disminución de la calidad del sueño, irritabilidad y reducción de la CV). Para el tratamiento de síntomas vasomotores moderados a severos permanece la indicación primaria para la TH. Todos los productos sistémicos de TE y TEP tienen aprobación de las agencias regulatorias para esta indicación.

Síntomas vaginales

La TE es el tratamiento más efectivo para los síntomas moderados a severos de la atrofia vaginal y vulvar (sequedad vaginal, dispareunia y vaginitis atrófica). Muchos productos sistémicos de TE y TEP y todos los productos locales vaginales tienen aprobación de las agencias regulatorias para el tratamiento de los síntomas vaginales.

Cuando la TH es considerada sólo por esta indicación, la TE vaginal es la recomendada en general.

Función sexual

El alivio de la atrofia vaginal moderada o severa con TE/TEP sistémica o TE local puede ser efectivo en el alivio a la dispareunia, que es una causa común de evitar el coito. Un producto sistémico oral de TE está aprobado en EUA para el tratamiento del dolor durante el coito. La TH sola no se recomienda como el único tratamiento de otros problemas de función sexual, incluyendo la disminución de la libido.

Salud urinaria

La TE local puede beneficiar a algunas mujeres con incontinencia de urgencia quienes tienen atrofia vaginal. Si la TE por cualquier ruta tiene efecto en la vejiga hiperactiva, no se sabe. Hay controversia de si la TE local puede mejorar ciertos casos de incontinencia de estrés pura. Por otra parte, la TH sistémica puede agravar o provocar incontinencia de estrés, tal vez relacionado con los cambios en el volumen uterino o el colágeno periuretral.

El uso de TE local puede reducir el riesgo de infección recurrente del tracto urinario (IUR) por efecto proliferativo directo sobre el epitelio de la uretra y la vejiga ayudando a restaurar el ambiente ácido y la flora normal con predominantemente lactobacilos en la vagina, impidiendo así la colonización de ésta por gérmenes patógenos asociados con la IUR. Clínicamente la TE administrada por la ruta vaginal ha demostrado en un RCT (trabajo randomizado controlado) ser efectiva en la reducción del riesgo de IUR. Sin embargo, ningún producto de TE/EP tiene aprobación como indicación de salud urinaria.

Cambios en el peso y masa corporal

El índice de masa corporal (IMC) aumenta con la edad en la edad mediana, con un pico de IMC entre los 50 y 59 años. En este tiempo de la vida, otros factores pueden también contribuir a la ganancia de peso, incluyendo una disminución del gasto de energía y un aumento en la ingesta de energía junto con una disminución de la tasa metabólica. En las mujeres, los cambios hormonales asociados con la transición menopáusica pueden afectar la composición corporal y esto aumenta la tendencia a la ganancia de peso. No se ha demostrado una diferencia estadísticamente significativa en el promedio de ganancia de peso entre mujeres que usan TH y aquellas que no.

Calidad de vida

Aunque ningún producto de TH ha sido aprobado por las agencias regulatorias para aumentar la CV, una mejoría en la CV relacionada con la salud (CVRS) puede resultar con el uso de TH debido a una disminución de los síntomas menopáusicos y tal vez a otros mecanis-

mos, incluyendo una posible elevación de estado de ánimo que lleva a una sensación de bienestar; no se sabe si la TH mejora la CVRS en mujeres asintomáticas. No hay datos disponibles para determinar los efectos de la TH sobre la CV global, la sensación de bienestar, si los síntomas o trastornos físicos están presentes o ausentes.

Osteoporosis

La resistencia ósea depende de la calidad del hueso y de la densidad mineral ósea (DMO). Los cambios en la DMO sola no siempre reflejan el riesgo de fractura.

Hay evidencia por RCT de que la TH reduce las fracturas osteoporóticas posmenopáusicas, incluyendo fracturas de cadera, aun en mujeres sin osteoporosis, aunque ningún producto de TH ha sido aprobado por las agencias regulatorias para el tratamiento de osteoporosis. Muchos productos sistémicos que contienen TE tienen aprobación de agencias gubernamentales para prevención de osteoporosis posmenopáusica en un tratamiento largo; una lista actual de esos productos se encuentra en el sitio web de la NAMS www.menopause.org/edumaterials/otcharts.pdf

El uso extendido de TH es una opción para las mujeres que tienen establecida una reducción de la masa ósea, independiente de los síntomas menopáusicos, para prevención de posterior pérdida de masa ósea y/o reducción de fractura osteoporótica cuando terapias alternas no son apropiadas o causan efectos secundarios, o cuando el riesgo/beneficio del uso extendido de terapias alternas es desconocido.

Efectos cardiovasculares

Tres efectos cardiovasculares primarios se discuten: enfermedad cardíaca coronaria, ECC, apoplejía, ACV y tromboembolismo venoso, TEV.

Enfermedad cardíaca coronaria ECC

La mayoría de los estudios observacionales y preclínicos apoyan los beneficios potenciales de la TE/TEP sistémica en la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular ECV. La mayoría de los RCT no. Sin embargo, se sabe

ahora que las características de las mujeres participantes en los estudios observacionales son marcadamente diferentes a las de aquellas reclutadas en los RCT y que esta diferencia biológica o demográfica o ambas influyen de base en los riesgos cardiovasculares y los efectos de la TH en esos riesgos.

Tiempo de iniciación. Los datos indican que la disparidad entre los estudios observacionales y los RCT está relacionada en parte con el tiempo de iniciación de la terapia con respecto a la edad y la proximidad de la menopausia. La mayoría de las mujeres analizadas en los estudios observacionales son menores de 55 años y están dentro de dos a tres años después de la menopausia al momento de la iniciación de la TH. Por otra parte, las mujeres incluidas en los RCT tenían en promedio 63 a 64 años de edad y más de diez años de inicio de la menopausia.

Cuando se analizan por edad y tiempo de menopausia al inicio de la TH, los RCT están generalmente de acuerdo a los estudios observacionales indicando que la TH reduce el riesgo de ECC cuando se inicia en mujeres más jóvenes y con menopausia reciente. En un análisis secundario de los datos del WHI, hubo una reducción significativa en los objetivos compuestos de infarto del miocardio, revascularización arterial coronaria y muerte coronaria en mujeres que fueron randomizadas para TE durante la edad de 50 a 59 años. Los datos combinados de estudios de TE y TEP del WHI mostraron una tendencia estadística de un efecto de TH relativa al placebo sobre la ECV por tiempo de menopausia, indicando que las mujeres que iniciaban la TH más de diez años después de la menopausia tenían un aumento del riesgo para ECV y aquellas que iniciaban la TH antes de diez años de menopausia tendían a disminuir el riesgo de ECV.

Duración de la terapia. Estudios observacionales sugieren que la mayor duración de la TH se asocia con reducción del riesgo de ECV y mortalidad. El RCT WHI y el estudio observacional WHI sugieren un patrón de más bajo riesgo en ECV entre mujeres que usaron TH por cinco años o más, pero esto no es concluyente.

El estudio de grupos en el WHI indica que las mujeres con menos de 70 años de edad al momento de iniciar la TH no tienen un aumento del riesgo de ECV con TH relativo al placebo por encima de ocho años de seguimiento provisto en este estudio. Aunque los estudios observacionales muestran disminución del riesgo de ECV con mucho más tiempo de uso, es difícil que los estudios RCTs puedan hacerse por tan largos periodos de tiempo para confirmar estos hallazgos. Esto no es único para TH y es verdad que hay otras terapias para prevenir la ECV, tales como la terapia con estatinas, para las cuales hay datos de RCTs en mujeres por encima de un promedio de más de cinco años de uso.

En contraste, en corto tiempo, la TH podría estar asociada con un aumento del riesgo de la ECV en mujeres que están más lejos de la menopausia al tiempo de inicio de la TH.

Calcio arterial coronario

Los estudios observacionales muestran que el uso a largo plazo de TH está asociado con menos acumulación de calcio arterial coronario, lo cual se correlaciona fuertemente con la aparición de la placa ateromatosa y el futuro riesgo de eventos CVs. En un subestudio de mujeres jóvenes (60 años) en el WHI de ET solos, después de un promedio de siete años de tratamiento, las mujeres que habían sido randomizadas a TE tenían niveles más bajos de calcio arterial coronario que las randomizadas a placebo.

Estos hallazgos sugieren que la TE iniciada en mujeres recientemente posmenopáusicas tiene un desarrollo más lento de la placa arteriosclerótica.

Apoplejía (ACV)

Los resultados de estudios observacionales del riesgo de ACV con la TH han sido inconsistentes. Varios mostraron un aumento del riesgo de ACV isquémico (incluyendo el estudio Nurse's Health, NHS), el estudio prospectivo más largo de TH y ACV, mientras otros no mostraron efecto en el riesgo de ACV. El WHI TEP y TE mostraron un aumento del riesgo de ACV isquémico y ningún efecto en el ACV hemorrágico. En esos estudios hubo ocho casos adicionales de ACV por 10.000 mujeres por año con el uso de TEP y once casos adicionales por

10.000 mujeres por año con uso de TE cuando se analizó toda la cohorte. En análisis recientes los resultados combinados de los estudios de WHI TEP y TE, las mujeres más jóvenes, entre 50 y 59 años, al entrar al estudio no tenían un aumento significativo en el riesgo de ACV (RR, 1.13; IC 95%, 0.73-1.76).

En mujeres randomizadas en el WHI dentro de cinco años de menopausia, hubo tres ACVs por 10.000 mujeres por año de TEP, lo que no es estadísticamente significativo. El exceso de riesgo de ACV observado en los estudios del WHI cae dentro de la categoría de riesgos raros. En los estudios de prevención secundaria Heart and estrogen/progestin Replacement Study (HERS) y en el Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST) el riesgo no apareció aumentado. Esas observaciones llevan a los efectos de la TEP y TE en el ACV isquémico como también a que no afectan el riesgo de ACV hemorrágico. Sin embargo, con tan pocas mujeres en el WHI en ese grupo de edad el IC fue amplio, lo que significa que no hubo poder estadístico significativo para llegar a una conclusión. En el NHS, en mujeres entre los 50 y 59 años, el riesgo relativo de ACV para usuarias actuales de TEP fue elevado (RR, 1.34; IC 95%, 0.84-2.13) y se aumentó significativamente en las usuarias de TE (RR, 1.58; IC 95%, 1.06-2.37). Dosis más bajas de estrógenos (0.3 mg de EEC) no se asociaron con un aumento del riesgo en el NHS, aunque esto se basó en las relativamente pocas mujeres que tomaban dosis bajas.

Todos los estudios muestran que la TH posmenopáusica no es efectiva en la reducción del riesgo de ACV recurrente entre mujeres con ECV establecida o para prevención del ACV, y puede aumentar la tasa de primeros ACVs. La TH no puede ser recomendada para prevención primaria o secundaria de ACV.

Tromboembolismo venoso

Los datos de estudios observacionales y RCTs sugieren un aumento del riesgo de TEV con TH oral. En los estudios del WHI, hubo 18 casos adicionales de TEV por 10.000 mujeres al año de uso de TEP y siete adicionales de TEV por 10.000 mujeres al año por uso de TE cuando se analizó toda la cohorte. El riesgo de TEV en los RCTs emerge pronto después del inicio de la

TH (durante los primeros uno o dos años), y la magnitud del exceso del riesgo disminuye un poco en el tiempo. En los estudios del WHI, el exceso absoluto de riesgo de TEV asociado con TEP o TE fue menor en las mujeres menores de 60 años cuando se randomizaban a TH que en las mujeres mayores cuando se iniciaban después de los 60 años. Hubo siete casos adicionales de TEV por 20.000 mujeres año con el uso de TEP y cada cuatro adicionales por 10.000 mujeres al año con el uso de TE en mujeres entre 50 y 59 años de edad cuando se randomizaron a TH. Estos riesgos caen en la categoría de riesgos raros.

La evidencia creciente sugiere que las mujeres con historia previa de TEV o mujeres con factor de Leiden está en un mayor riesgo de TEV con uso de TH. Hay limitados datos observacionales que sugieren menor riesgo de TEV con terapia transdérmica que con terapia oral, pero no hay datos RCT en este aspecto. Bajas dosis de TE pueden también conferir menor riesgo que dosis mayores, pero no hay datos RCT disponibles para confirmarlo.

Conclusión de efectos cardiovasculares

Pendiente de datos adicionales, la TH no es actualmente recomendada como una sola indicación primaria para protección coronaria en mujeres a ninguna edad. El inicio de TH en mujeres entre 50 y 59 años o en aquellas dentro de diez años de menopausia para tratar síntomas típicos de menopausia (vasomotores, vaginales) no parece que aumente el riesgo de eventos CV. Hay evidencia emergente de que el inicio en la TH o en la menopausia temprana puede reducir el riesgo de ECV.

Diabetes mellitus

El envejecimiento está asociado con un aumento del riesgo de diabetes mellitus (DM) no insulina dependiente, también conocida como DM tipo 2. Aunque ninguna agencia gubernamental ha aprobado ningún producto de TH para la DM, grandes RCTs sugieren que el uso de TH reduce los nuevos casos de DM2. Las mujeres que recibieron tratamiento activo en el brazo del WHI-TEP tenían una incidencia anualizada de DM que requerían tratamiento de 0.61% frente a 0.76% en las mujeres con

placebo; esto se convierte en un 21% de reducción (RR 0.79; IC 95%, 0.67-0.93) en DM incidentalmente tratadas, o 15 casos menos por 10.000 mujeres por año de terapia. Una reducción similar se encontró en el estudio HERS (RR, 0.65; IC 95%, 0.48-0.89). En el estudio WHI-TE, hubo una reducción del 12% (RR, 0.88; IC 95%, 0.77-1.01) en DM incidental, o 14 casos menos por año de uso de TE. No es actualmente claro si el mecanismo de este beneficio es a través de menos ganancia de peso centripeto, reducción de la resistencia a la insulina en mujeres recibiendo TEP o algún otro factor. Datos de meta-análisis sugieren que la TH está asociada con mejoría de la resistencia a la insulina en las mujeres posmenopáusicas. No hay evidencia adecuada para recomendar la TH como la indicación única de prevención primaria de la DM en la mujer peri o posmenopáusica.

El control óptimo de glucosa es la meta primaria de la terapia en mujeres posmenopáusicas que tienen DM2. Algunos datos sugieren que las mujeres posmenopáusicas con DM2 que usan TE pueden requerir menos dosis de medicamentos para el control de glicemia.

En mujeres con DM2 las medidas para la reducción de riesgo de ECV son la mayor preocupación. Si se prescribe TH, el agente específico, la dosis, el régimen y la ruta de administración son especialmente importantes. La administración transdérmica puede ofrecer ventajas sobre la administración oral. Los triglicéridos séricos, que a menudo están aumentados en pacientes con DM2, no se incrementan adicionalmente con TH transdérmica. Más aún, las alteraciones adversas en la presión sanguínea en mujeres hipertensas y normotensas aunque han sido vistas como raras, si no como reacciones idiosincrásicas, se han reportado sólo con terapia oral.

Cáncer endometrial

El uso de TE sistémica sin oposición en mujeres posmenopáusicas con útero íntacto está asociado con un aumento del riesgo de cáncer endometrial relacionado con la dosis de TE y la duración de su uso. La dosis terapéutica estándar (0.625 mg/d de EEC o su equivalente), cuando es usada por más de tres años, está asociada con

un aumento de cinco veces el riesgo de cáncer endometrial; si se usó por diez años, el riesgo aumenta diez veces. Este aumento del riesgo persiste por siete años después de suspender la TE. Debido a que el sangrado anormal uterino que acompaña la enfermedad crea atención médica de forma temprana, la mayoría de los casos no reduce la expectativa de vida. Para bloquear este aumento del riesgo, se debe administrar concomitantemente un progestágeno adecuado en las mujeres con útero intacto (ver indicación de los progestágenos, más abajo). Hay evidencia limitada que apoye el uso de TH en mujeres con historia de un estado temprano (I y II) de cáncer de endometrio.

Cáncer de mama

El diagnóstico de cáncer de mama aumenta con el uso de TEP más allá de tres a cinco años. En el WHI, este aumento de riesgo, en términos absolutos, fue en la categoría rara, siendo cinco a seis casos adicionales por 10.000 mujeres por año de uso de TEP por cinco o más años. En este estudio, el aumento de riesgo de cáncer de mama fue relacionado significativamente con el uso de TEP antes de la inclusión en el estudio. Los estudios no han aclarado si el riesgo difiere entre el uso de terapia progestágeno continua o secuencial.

Las mujeres en el brazo de la TE del WHI demostraron que no había aumento del riesgo de cáncer de mama después de un promedio de 7.1 años de uso con seis casos menos de cáncer invasivo de mama por 10.000 mujeres por año de uso de TEP, lo cual no es estadísticamente significativo. La disminución del riesgo se observó en los tres grupos de edad (comenzando TE a los 50-59; 60-69 y 70-79 años).

La evidencia actual sugiere que la TE por menos de cinco años tiene poco impacto en el riesgo de cáncer de mama. Subgrupos específicos se pueden afectar de diferentes maneras.

La TEP, y en menor grado la TE, aumentan la proliferación de células mamarias, el dolor mamario y la densidad mamaria, y la TEP puede impedir la interpretación diagnóstica de la mamografía.

La situación del uso de la TH en pacientes con historia de cáncer de mama aún no está

resuelta. La limitada evidencia epidemiológica está mezclada; no hay RCT a largo plazo completos.

Estado de ánimo y depresión

No todos los estudios en mujeres de edad mediana sugieren que los síntomas depresivos son más comunes después de la transición menopáusica que antes, y la mayoría de las mujeres en la edad mediana no experimentan más síntomas depresivos que mujeres más jóvenes. Sin embargo, la transición menopáusica de por sí, como la posmenopausia temprana, puede ser tiempo de alerta de vulnerabilidad para un subgrupo de mujeres. Para mujeres sin historia de depresión previa, los estudios longitudinales basados en la comunidad han observado un aumento del riesgo aumentado para el inicio de depresión mayor o menor durante la perimenopausia o menopausia temprana comparada con la premenopausia.

Para mujeres posmenopáusicas sin depresión clínica, la evidencia es mixta concerniente a los efectos de la TH en el estado de ánimo.

Varios trabajos pequeños a corto plazo en mujeres de edad mediana sugirieron que el uso de TH mejora el ánimo, mientras otros no mostraron cambio.

Los progestágenos en la TEP pueden agravar el ánimo en algunas mujeres, posiblemente en aquellas con historia de síndrome premenstrual, desórdenes depresivos premenstruales, o depresión clínica.

Solamente unos pocos RCTs han examinado el efecto de la TH en las mujeres de edad mediana o mayores que tienen depresión. Dos pequeños RCTs apoyan la eficacia antidepressiva de TE a corto tiempo en mujeres perimenopáusicas deprimidas, mientras un RCT no pudo demostrar la eficacia antidepressiva de la TE en mujeres deprimidas con cinco a diez años de posmenopausia.

Es discutible si la TE podría en algunas circunstancias aumentar los efectos antidepressivos de los inhibidores de los recaptadores selectivos de serotonina.

En conclusión, aunque la TH puede tener un efecto positivo en el ánimo y el comportamien-

to, ella no es un antidepresivo y debería no ser considerada como tal. La evidencia no es suficiente para apoyar su uso como tratamiento para la depresión.

Disminución cognitiva con la edad/demencia

El término estado cognitivo describe el grupo de procesos mentales por el cual el conocimiento es adquirido o usado. Acompaña destrezas mentales como concentración, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidades espaciales, juicio y razonamiento.

Las habilidades cognitivas cambian a través de la vida con el avance de la edad, las realizaciones tienden a declinar en muchos, aunque no en todos los test. La demencia es la disminución progresiva en la función cognitiva debido a cambios o enfermedad en el cerebro más allá de lo esperado por el envejecimiento normal. La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia.

Los problemas de memoria son más comunes en la edad mediana, pero los hallazgos en cohortes bien caracterizadas sugieren que la menopausia natural tiene poco efecto en la acción de la memoria u otras áreas de función cognitiva.

Limitados estudios clínicos pequeños entre mujeres posmenopáusicas más jóvenes sugieren que la TEP no tiene un impacto sustancial en el estado cognitivo después de la menopausia natural. Como se infiere de muy pequeños estudios a corto plazo, la TE iniciada rápidamente después de ooforectomía bilateral puede mejorar la memoria verbal. Varios estudios observacionales reportan no asociación entre la edad de la menopausia y la EA. Sin embargo, un estudio de casos y controles encontró que la ooforectomía bilateral antes de la menopausia estaba asociada con un riesgo elevado de trastorno cognitivo o demencia, y este riesgo aumentaba con lo más temprano de la ooforectomía.

Para mujeres posmenopáusicas de más de 60 años de edad, los hallazgos en estudios grandes, bien diseñados, indican que la TE/TEP no mejora la memoria u otras habilidades cognitivas.

Un estudio dentro del WHI, (Women's Health Initiative Memory Study, WHIMS) de mujeres de 65 a 79 años de edad reportó un aumento de la incidencia de demencia con uso TE y TEP. El estimado de casos de demencia atribuido a la TH fue de 12 por 10.000 personas año de uso de TE y 23 por 10.000 personas por año por uso de TEP.

En contraste, un número de estudios observacionales han reportado asociación entre el uso de TH y la disminución del riesgo de desarrollar EA. La exposición a TH en estudios observacionales comúnmente involucra a mujeres más jóvenes cerca de la menopausia que las mujeres elegidas en el WHIMS.

Especulativamente, esta diferencia implica una ventana temprana durante la cual el uso de TH podría reducir el riesgo de EA. Sin embargo, sesgos repetidos y sesgo de uso en mujeres sanas cuentan para la asociación protectora en estudios observacionales, muchos de los cuales son difíciles de interpretar debido al escaso y pequeño número de participantes en los estudios.

La ventana de oportunidad es apoyada por una evidencia limitada, pero no hay datos de estudios clínicos que estudien a largo plazo las consecuencias cognitivas de la exposición a TE/TEP durante la transición menopáusica y la posmenopausia temprana. Para mujeres con EA, estudios clínicos limitados sugieren que la TH no tiene efectos sustanciales sobre los síntomas de demencia o su progreso.

Basados en estas consideraciones, la TH no puede ser recomendada a ninguna edad como indicación primaria de prevención del envejecimiento cognitivo o la demencia. La TH parece que aumenta la incidencia de demencia cuando se inicia en mujeres de 65 años o mayores. Similarmente, la TH no debería ser usada para aumentar la función cognitiva en mujeres posmenopáusicas con ovarios intactos, aunque algunos estudios clínicos pequeños apoyan el uso de TE inmediatamente después de menopausia inducida por ooforectomía bilateral. Los datos disponibles no estudian adecuadamente si la TH usada después de la menopausia aumenta o disminuye más tarde la demencia. Datos limitados no apoyan el uso de TH como tratamiento de la EA.

Menopausia prematura y falla ovárica prematura

Las mujeres que experimentan menopausia prematura (40 años) o son un grupo diferente que las mujeres que llegan a la menopausia a la edad típica de 51.3 años.

La menopausia prematura y la falla ovárica prematura están asociadas con un riesgo menor de cáncer de mama y un inicio más temprano de osteoporosis y ECV. Hay datos inadecuados acerca de TH en esas poblaciones. La mayoría de los reportes que sugieren un aumento del riesgo de ECV con la menopausia temprana natural o quirúrgica también sugieren un efecto protector de la TH. Los datos existentes acerca de TH en mujeres que tienen menopausia a la edad típica no deben ser extrapolados a mujeres que tienen menopausia prematura e inician TH a esa edad. Los riesgos atribuibles a la TH usada por mujeres jóvenes parecen ser menores y los beneficios potencialmente mayores que aquellos en mujeres que son mayores cuando comienzan la TH en o más allá de la edad típica de la menopausia, aunque no existen datos de estudios.

Mortalidad total

Los estudios del WHI son consistentes con los estudios observacionales indicando si la TH puede reducir la mortalidad total cuando se inicia pronto en la menopausia. El WHI sugiere en ambos brazos de TE y TEP que la mortalidad se reduce en un 30% cuando es iniciada a edades menores de 60 años y cuando se combinan los datos del RCT de TE y TEP, y que la reducción con el uso de TH fue estadísticamente significativa. En contraste, la TH no estuvo asociada con reducción de la mortalidad entre mujeres que iniciaron la TH a los 60 o más años.

Efecto genérico versus producto específico

Estrógenos y progestágenos comparten algunas características y efectos comunes como también diferentes propiedades potenciales.

Sin embargo, los actuales estándares para determinar el objetivo clínico neto para cualquier agente dado (solo o en combinación) son a través de RCTs. En ausencia de RCTs rigurosos, cabeza-cabeza de varios estrógenos y proges-

tágenos, los cuales no parecen estar haciendo nada, los clínicos van a tener que generalizar los resultados de estudios clínicos de un agente a todos los agentes dentro de una misma familia hormonal. En una base teórica, sin embargo, parece haber diferencias dentro de cada familia basado en factores como la potencia relativa del compuesto, androgenicidad, efecto glucocorticoide, biodisponibilidad y ruta de administración

Indicación de progestágeno

La primera indicación relacionada con la menopausia para el uso de progestágeno es bloquear el riesgo aumentado de cáncer de endometrio por el uso sistémico de TE. A todas las mujeres con útero intacto que usan TE sistémica se les debe prescribir un progestágeno adecuado.

A las mujeres posmenopáusicas sin útero generalmente no se les debe prescribir un progestágeno con TE sistémico. Un progestágeno generalmente no está indicado cuando las bajas dosis recomendadas de TE se administran localmente para la atrofia vaginal. El progestágeno concomitante puede mejorar la eficacia de dosis bajas de TE para el tratamiento de los fogajes. Algunas mujeres que usan TEP pueden experimentar efectos secundarios indeseables del componente progestacional.

Dosis

La dosis efectiva más baja de estrógenos consistente con los objetivos del tratamiento, riesgo y beneficios de una mujer individualmente debe ser la meta terapéutica, con una correspondiente dosis baja de progestágeno que se agrega para contrarrestar los efectos adversos de la TE sistémica sobre el útero. La más baja TE y TEP son mejor toleradas y pueden tener más favorable relación beneficio-riesgo que las dosis estándar. Sin embargo, no se han probado dosis más bajas en estudios a largo plazo. Entre las dosis más bajas diarias típicamente usadas cuando se trata de TE sistémica están: 0.3 mg oral de EEC, 0.5 mg oral de 17 β estradiol micronizado y 0.014 a 0.025 mg de 17 β estradiol transdérmico en parche; la dosis de progestágeno varía de acuerdo al progestágeno usado y la dosis de estrógeno, típicamente comenzando

con las dosis efectivas más bajas de 1.5 mg de AMP, 0.1 mg de acetato de noretisterona, 0.5 mg de drospírenona o 50 a 100 mg de progesterona micronizada.

Las diferentes dosis pueden tener diferentes resultados de salud. Algunas mujeres pueden requerir TE local para síntomas vaginales persistentes.

Vías de administración

No hay en la actualidad claros beneficios de una ruta de administración frente a otra para TE sistémica. Las rutas no orales pueden ofrecer ventajas o desventajas comparadas con la ruta oral, pero el riesgo-beneficio a largo plazo no se ha demostrado. Las diferencias podrían estar relacionadas con el papel del efecto del primer paso por el hígado, la concentración de hormona alcanzada en la sangre por una ruta dada, y la actividad biológica de los componentes. Hay evidencia observacional de que los TE transdérmicos pueden estar asociados a un menor riesgo de tromboembolismo venoso profundo (TEVP) (comparado con la ruta oral), pero no hay evidencia RCT. La administración local de TE es preferida cuando se tratan solo los síntomas vaginales.

Aunque es posible una absorción mínima sistémica, no hay reportes de efectos adversos.

Los progestágenos sistémicos se necesitan para la protección endometrial de los TE sin oposición. La progesterona tópica no es recomendada (ver indicaciones de progestágenos, abajo).

Regímenes

Hay múltiples opciones de régimen de dosis para la seguridad endometrial cuando se agrega progestágenos a los estrógenos (ver tabla 3). La investigación no es adecuada para preferir uno u otro régimen.

Los datos actuales soportan la recomendación de minimizar la exposición de una o varias opciones. No hay evidencia suficiente en relación con la seguridad endometrial para recomendar como una alternativa a regímenes estándar de TEP de productos de venta libre o regímenes de ciclos largos, administración vaginal de progesterona, el contraceptivo intrauterino de levonorgestrel, o bajas dosis de estrógenos sin progestágenos.

Si cualquiera de las opciones anteriores es usada, se debe vigilar de cerca el endometrio, pendientes de más investigación, la cual está en progreso.

Hay múltiples opciones de regímenes de dosis de las cuales escoger cuando se usa TE sola para mujeres después de histerectomía; no hay datos que den guías sobre cuál es la mejor para las mujeres.

Tabla 3. Terminología de algunos tipos de regímenes de TEP.

Régimen cíclico	Estrógeno Días 1-25	Progestágeno Últimos 10-14 días de ciclo TE
Combinado-Cíclico	Días 1-25	Días 1-25
Continuo-cíclico (también llamado continuo-secuencial)	Diario	10-14 días/mes
Continuo-cíclico (también llamado continuo-secuencial; ciclo largo)	Diario	14 días/2-6m
Continuo-combinado	Diario	Diario
Intermitente-combinado (también llamado progestágeno-pulsátil; Pulsátil -continuo)	Diario	Pulsos repetidos • 3 días si-3 días no

Hormonas bioidénticas

La NAMS reconoce que un área de confusión en la práctica clínica son las llamadas preparaciones hormonales bioidénticas.

Este término ha sido usado para referirse a muchos nombres de productos marcas muy bien probados por las agencias regulatorias que contienen hormonas químicamente idénticas a las hormonas producidas por la mujer (primariamente en el ovario), tales como el 17b estradiol o progesterona. Sin embargo, el nombre es más a menudo usado para escribir las formulaciones de fórmulas preparadas (llamadas terapia hormonal bioidéntica o BTH) que son hechas por un individuo de acuerdo a la prescripción de un proveedor.

Los compuestos preparados de TH pueden proveer diferentes dosis, ingredientes (p. ej. estriol) y rutas de administración, (p. ej. implantes subdérmicos) que no están disponibles en el comercio, y terapia sin ingredientes no hormonales (p. ej. colorantes, preservativos) que algunas mujeres no pueden tolerar. El uso de BTH ha aumentado en los últimos años, a menudo con la dosis determinada por pruebas hormonales en la saliva, un procedimiento que no ha sido aprobado como seguro o confiable. Hay muchos riesgos para el paciente.

Las fórmulas de compuestos preparados incluyendo BTH, no han sido probadas para eficacia o seguridad; la información de seguridad no está consistentemente dada a los pacientes con su prescripción, como se requiere para la TH disponible comercialmente; la estandarización y pureza de cada lote producido puede ser incierta. La formulación de las preparaciones de drogas no está aprobada por ninguna oficina regulatoria, aunque algunos ingredientes cumplen las especificaciones de la farmacopea de EUA. Los costos son otro tema; como muchas preparaciones de fórmulas son vistas como drogas experimentales y no están cubiertas por la tercera parte de los que pagan, resultan en un alto costo para el paciente.

La US Food and Drug Administration (FDA) ha anunciado que las farmacias que preparan fórmulas han reclamado acerca de la seguridad y la efectividad de las que no están respaldadas por evidencia médica y lo consideraron falso y

equivoco (ver la posición en www.fda.gov/cder/pharmcomp/default.htm).

Las farmacias pueden no hacer drogas que contienen estriol sin una nueva autorización investigativa. La FDA también establece que no hay bases científicas para usar la saliva para medir el ajuste de los niveles hormonales.

La NAMS recomienda que las prescripciones de BTH deben tener un inserto en el empaque, idéntico al que se requiere para productos que tienen probación por una agencia regulatoria. En el caso de falta de datos de eficacia y seguridad por cualquier prescripción específica, la relación riesgos-beneficios generales de los productos comerciales de TH disponibles se podría aplicar de forma similar a los productos BTH. Hay casos particulares de mujeres para las cuales los positivos exceden los negativos, pero para la vasta mayoría de mujeres, la TH aprobada por las agencias regulatorias va a proveer una terapia apropiada sin asumir los riesgos y costos de preparaciones según pedido (a la medida).

Tratamiento

Evaluación pretratamiento

La TH debe ser considerada solamente cuando una indicación de terapia ha sido identificada claramente, las contraindicaciones descartadas, y los potenciales riesgos y beneficios individuales han sido adecuadamente discutidos con la mujer para quien se toma una decisión informada. Antes de iniciar TH, una historia completa y examen físico son esenciales. La mamografía debe realizarse de acuerdo a las guías nacionales y edad, pero preferiblemente dentro de los 12 meses de la iniciación de la terapia. Otros exámenes específicos, como densitometría ósea, se pueden considerar caso por caso.

Tiempo de inicio

Los datos emergentes revelan que el tiempo de inicio de TH en relación con la proximidad a la menopausia es importante. Cuán pronto se debe comenzar el tratamiento después de la menopausia parece tener un fuerte impacto en los resultados de salud a largo plazo (el inicio temprano puede reducir la mortalidad y el riesgo de ECV; ver ECC y Mortalidad total).

Las mujeres mayores de 60 años de edad, quienes tienen una menopausia natural a la típica edad y nunca han usado TH, tienen de base riesgos elevados de ECV, ACV, TEV y cáncer de mama y por lo tanto no se debe iniciar TH en esta población sin una indicación precisa y sólo después de apropiada consejería.

La menopausia prematura y la falla ovárica prematura son condiciones asociadas con un bajo riesgo de cáncer de mama e inicio temprano de osteoporosis y ECV, pero no hay datos claros de cómo la TE y la TEP pueden afectar la morbilidad o mortalidad por esas condiciones. A pesar de esto, es lógico y considerado seguro recomendar TH para esas mujeres jóvenes, al menos hasta la típica edad de la menopausia natural.

Mujeres más jóvenes con menopausia prematura pueden requerir dosis más altas de TH para aliviar los síntomas menopáusicos que las dosis actualmente recomendadas para mujeres de 50 a 59 años de edad.

Duración de la terapia

Uno de los temas más discutidos acerca de la TH es la duración de su uso. Los datos actuales no nos dan una indicación clara de si la mayor duración de la terapia mejora o empeora la relación beneficios-riesgos.

Puesto que los efectos de la TH sobre los riesgos de cáncer de mama, ECV, ACV, ECV total y fractura osteoporótica en la mujer premenopáusica con síntomas moderados o severos de menopausia no han sido establecidos en los RCT, los hallazgos en diferentes estudios en diferentes poblaciones deben, por lo tanto, extrapolarse con cuidado. Por ejemplo, los datos de estudios grandes como el WHI y el HERS no deben ser extrapolados a mujeres posmenopáusicas sintomáticas que iniciaron la terapia a edad más temprana que los 50 años, pues esas mujeres no fueron estudiadas en esos estudios. El WHI y el HERS involucran predominantemente a mujeres asintomáticas mayores de 50 (promedios de edad 63 y 67 años, respectivamente), la mayoría de ellas con más de 10 años de menopausia. El HERS fue hecho solamente en mujeres con ECC coronaria. Los resultados obtenidos de

los RCT entre mujeres con enfermedad establecida no se deben extrapolar a mujeres sin esas condiciones. Los datos tampoco deben ser extrapolados a mujeres que tienen menopausia prematura (a los 40 años o antes) e inician terapia en ese momento.

El uso extendido de la terapia después de los años de la menopausia puede ser una preocupación de los proveedores de salud y sus pacientes.

Los beneficios fueron superiores a los riesgos en algunas mujeres y lo contrario es cierto para otras. Las recomendaciones de tratamiento son diferentes para mujeres que experimentan menopausia prematura, aquellas que son usuarias por primera vez, y mujeres que tienen más de 60 años y han usado terapia anteriormente por varios años.

Usando la mínima dosis efectiva, suponiendo que la mujer es consciente de los beneficios y riesgos potenciales y de que hay supervisión clínica, las metas del tratamiento son aceptables bajo algunas circunstancias como:

- La mujer para la que, según su propia opinión, los beneficios de alivio de los síntomas menopáusicos superan los riesgos, especialmente, después de la falla en un intento de suspender la TH.
- Sin importar los síntomas, para prevención futura de fractura osteoporótica y/o preservación de la masa ósea en la mujer con bien establecida reducción de la masa ósea; cuando las terapias alternas no son apropiadas, causan efecto secundarios inaceptables, o cuando la relación riesgos-beneficios del uso extendido de terapia alterna es desconocido.

Reurrencia de síntomas

Los síntomas vasomotores tienen aproximadamente un 50% de posibilidad de recurrir cuando la TH es suspendida, independiente de la edad y el tiempo de uso. La decisión de continuar la TH debe individualizarse con base en la severidad de los síntomas y la relación a la consideración actual de beneficios-riesgos, diciéndole a la mujer, de acuerdo con su proveedor de salud, que crea que la continuación de la terapia es segura.

Suspensión

Datos actuales muestran que las tasas de recurrencia de síntomas vasomotores son similares si la TH es suspendida gradual o abruptamente.

Los datos acerca de la incidencia del cáncer de mama después de la suspensión son conflictivos. Un análisis inicial de los datos de los registros de National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) mostraron que la incidencia ajustada por la edad de las tasas de cáncer de mama en mujeres en los EUA cayeron rápidamente (por 6.7%) en el 2003, comparadas con las tasas en el 2002. La disminución fue evidente solamente en mujeres de 50 años o más de edad, fue más evidente en cáncer con receptores de estrógenos positivos que en las de receptores de estrógenos negativos. Se teorizó que la caída podría estar relacionada al gran número de mujeres que suspendieron la TH después de la suspensión del brazo de la TEP del WHI. Sin embargo, las mujeres en el WHI que habían sido asignadas a TEP tenían una tasa de eventos cardiovasculares, fracturas y cánceres de colon equivalentes a las mujeres que habían sido asignadas a placebo cuando se siguieron por tres años después de la suspensión de la TH. La única diferencia estadísticamente significativa fue el aumento de las tasas de todos los cánceres en mujeres que habían sido asignadas a TEP, con un exceso de 30 cánceres por 10.000 mujeres por año de TEP, incluyendo un número de cánceres fatales de pulmón. Hay una disparidad obvia en estos dos reportes; en la ausencia de cualquier conclusión actualmente, ningún reporte debería influir en la decisión clínica acerca del uso actual de TH más allá de lo reportado por la NAMS en su declaración de posición.

La individualización de la terapia es la clave

Un perfil individual de riesgo es esencial para cada mujer, contemplando cualquier régimen de TE o TEP. La mujer debe ser informada de los riesgos conocidos, pero no se puede asumir que los beneficios y los riesgos de la aplicación de TH se aplican a todas las edades y duraciones de la terapia. Las mujeres dispuestas a aceptar captan los riesgos de TH, y varían

dependiendo de su situación individual particularmente si se consideran síntomas existentes o disminuir los riesgos de fracturas osteoporóticas que puede o no ocurrir. Sin embargo, debido a que la incidencia de la enfermedad aumenta con la edad y tiempo desde la menopausia, la relación beneficio-riesgo para TH es más posible que sea aceptable para uso por corto tiempo para reducción de síntomas en una población más joven. En contraste con la TH a largo tiempo o de inicio en edades mayores puede tener una relación menos aceptable. Las mujeres que experimenten menopausia prematura, ya sea natural o inducida, tienen una situación diferente incluyendo aumento del riesgo de osteoporosis y ECV y a menudo los síntomas más intensos de las mujeres que llegan a la menopausia a la edad típica. Las recomendaciones pueden ser diferentes para mujeres que usan TH por primera vez o mujeres que están en sus sesentas y han usado previamente TH por varios años. Cada mujer es única teniendo su propio perfil de riesgo y preferencias. Cuando la TH es deseada por el paciente, la individualización de la terapia es la clave para traer beneficios en salud con el mínimo riesgo, aumentando así la CDV.

Variación de la declaración de posición de mayo del 2007

Cada sección de la declaración del 2007 ha sido actualizada usando nuevos estudios y hallazgos. Los delineamientos y contenidos han sido reorganizados y las posiciones han sido extendidas a otras áreas de atención como se indica más abajo.

Beneficios y riesgos de TH

- Síntomas vaginales (nuevo)
- Función sexual (nuevo). Salud Urinaria (nuevo)
- Cambios en el IMC (nuevo)
- Efectos cardiovasculares (extendido y modificado)
- Cáncer de mama (extendido y modificado)
- Cáncer endometrial (nuevo)
- Estado de ánimo y depresión (nuevo y extendido)

- Disminución cognitiva con la edad/demencia (extendido)
- Mortalidad total (nuevo)

Tópico de prácticas terapéuticas

- Dosis (nuevo)
- Rutas de administración (nuevo)
- Regímenes (Nuevo)
- Hormonas bioidénticas (extendido)

Tópico de tratamiento

- Tiempo de inicio (nuevo)
- Duración de uso (nuevo)
- Suspensión (nuevo)
- Individualización de terapia (nuevo)
- Explicación del riesgo de TH (nuevo)

Resumen

Los potenciales riesgos absolutos publicados hasta ahora para uso de la TH son bajos, particularmente en el estudio WHI-ET, el cual da evidencia de considerable seguridad para la dosis de 0.625 mg de EEC oral. El riesgo en el estudio WHI-TEP fue raro según los criterios del Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), excepto para ACV que estuvo por encima de la categoría de raro. Para mujeres más jóvenes de 50 años o aquellas en bajo riesgo para ACV, osteoporosis, cáncer de mama o cáncer de colon, el riesgo absoluto de beneficios por TE o TEP parece ser aun menor que lo mostrado en el WHI, aunque el riesgo relativo a diferentes edades puede ser similar. Hay un creciente cuerpo de evidencia de que cada tipo de estrógenos y progestágenos, vía de administración y tiempo de la terapia tienen distintos efectos benéficos y adversos. Investigación posterior permanece esencial.

ANEXO A: EXPLICACIÓN DEL RIESGO DE TH

Una lección aprendida desde el primer anuncio de los resultados del WHI es cuán vulnerables pueden ser los pacientes al miedo, llevando a dudar de los cuidadores de salud y los productos farmacéuticos. Cualquier miedo es difícil de alejar pero la comunicación de información

segura es esencial para asistir a las mujeres en el recorrido de la masa de información.

Es indispensable que los clínicos se encarguen de que las mujeres posmenopáusicas entiendan los conceptos básicos de riesgo con el fin de comunicar los potenciales beneficios y riesgos de TH y otras terapias. El riesgo es definido como posibilidad o chance de daño; este no indica que el daño vaya a ocurrir.

Calculando el riesgo

Los estudios comparando resultados con exposiciones intentan identificar y calcular el grado de cómo el resultado está asociado con la exposición. Pero la asociación estadística entre una exposición y un resultado no necesariamente significa que la exposición cause el resultado. Una asociación débil o una asociación encontrada en un solo estudio, particularmente si no es un RCT, no se puede tomar como evidencia concreta de una verdadera relación causa-efecto.

Por ejemplo, si una mujer usando TEP por corto período de tiempo se diagnostica con cáncer de mama, la TEP es muy posible que no sea el iniciador del cáncer de mama. Se ha postulado que la TEP puede estimular un cáncer preexistente para que crezca más rápidamente, por lo tanto es diagnosticado más temprano que si no se hubieran usado hormonas.

El cálculo de los riesgos provee las reglas básicas por las cuales los proveedores de salud pueden pesar los pros y los contras de iniciar o continuar la terapia. Entender los conceptos de riesgo relativo, riesgo absoluto y significancia estadística es esencial para interpretar el riesgo.

Riesgo relativo (RR)

El riesgo relativo es la relación de la tasa de la enfermedad o del resultado de interés en un grupo expuesto a un factor de riesgo potencial o tratamiento, dividido por la tasa de la enfermedad o resultado de interés en un grupo no expuesto.

La tasa describe el número de eventos, por número de individuos, por intervalo de tiempo (p. ej. 50/10.000/año). Por ejemplo, si la tasa anual de TEV en mujeres posmenopáusicas que usan TE oral es de 22 por 10.000, y la tasa anual en aquellas que no usan TE es 11 por

10.000, el RR asociado con uso de TE es: 2. Esto significa que comparado con mujeres posmenopáusicas que no usan TE, el riesgo de TEV en el grupo que usa TE es el doble que el de las no usuarias en este estudio.

RR menor de 1 sugiere que la exposición disminuye el riesgo. Por ejemplo un RR de 0.50 significa que hay un 50% menos chance (o riesgo) para el objetivo estudiado para aquellos con exposición contra aquellos sin exposición. Un RR de 0.30 significa que se tiene un 70% menos riesgo que el grupo expuesto.

Un RR mayor de 1 sugiere que la exposición aumenta el riesgo. Por ejemplo un RR de 1.2 significa que hay un 20% de aumento en el riesgo en el grupo con exposición frente al grupo sin exposición. Un RR de 2 significa doble riesgo.

Un RR igual a 1 sugiere que la exposición no está asociada ni con riesgo ni beneficio versus el grupo sin exposición.

Riesgo absoluto

El impacto de RR en una población o en un individuo depende de la incidencia (es decir, el número de casos nuevos). Esto puede ser cuantificado con el riesgo absoluto (RA), el cual es la diferencia entre las tasas de incidencia de los grupos expuestos y no expuestos. En otras palabras, la diferencia de riesgo. El RA cuantifica los efectos de una exposición en una base poblacional, dando una medida de su impacto en la salud pública. El RA es más usado clínicamente en explicar los riesgos al paciente. Por ejemplo, en el cálculo presentado arriba acerca del riesgo de TEV en mujeres usando TE oral, el RA es: 11 casos adicionales de TEV por año de uso de TE.

Significancia estadística

Cuando la significancia estadística es por ejemplo $p = 0.05$, esto significa que hay un 5% de chance de que los resultados del estudio sean debidos al azar o coincidencia y un 95% de chance de que los resultados sean realmente relacionados con la intervención usada.

La significancia práctica (o clínica) si los resultados son merecedores de confianza son enteramente diferentes. Por ejemplo, un estudio a seis meses de un tratamiento para pérdida

de peso muestra significancia estadística de pérdida de 1 libra de peso, lo cual es prácticamente no significativo para alguien que necesita bajar 30 libras. Así, la significancia estadística no siempre implica relevancia clínica.

Niveles de riesgo

Estos números a veces son difíciles de poner en práctica y perspectiva personal por muchas mujeres y aun por profesionales de la salud. La Organización Mundial de la Salud pidió a un panel de expertos estandarizar la nomenclatura para la descripción del riesgo de eventos adversos al reconocer este problema. En 1998, la CIOMS Task Force dio una forma estricta de la categorización del riesgo. Las definiciones de la CIOMS son como sigue:

- Rara = menor o igual a 10 por 10.000 por año.
- Muy rara = menor o igual a 1 por 10.000 por año.

Datos numéricos

Usar los datos numéricos para entender y explicar los riesgos en salud puede ser extremadamente útil, pero también puede ser muy confuso. Se deben considerar las siguientes sugerencias:

- En lugar de decir al paciente que hay un 20% de posibilidad de efectos secundarios, decir que 2 de cada 10 mujeres experimentan efectos secundarios.
- Evitar presentar datos con diferentes denominadores (cefalea en 6 de 500 mujeres sin la droga frente a 20 en 1000 con la droga).
- Usar el mismo denominador, tal como 1000 o 10.000 (ej. cefalea en 12 de cada 1000 mujeres sin la droga, comparado con 20 de cada 1000 mujeres con la droga).
- Ser consciente del peligro de la condición en la población de base. Dos veces un evento raro es aun un evento muy raro.
- Reconocer que aun en la ausencia de exposición (ej. uso de TH) hay riesgo de desarrollar todas las enfermedades y otros efectos adversos de salud bajo consideración.

- En los RCTs, ese antecedente inherente de riesgo está representado por la tasa de ocurrencia de resultados adversos de salud en el grupo placebo.
- Tenga cuidado de no sobrestimar el riesgo, sobre todo si la población estudiada tiene una baja tasa. Trate de usar el RA, no el RR (en lugar de decir que una droga aumenta el riesgo de ataque cardíaco cerca de dos veces, diga que cuatro de cada 1000 usuarios de la droga tienen un ataque cardíaco por año comparado con dos de cada 1000 no usuarios).
- Sea consciente de que el significado de alto, moderado, muy bajo, y mínimo riesgo no son universales, por lo que usar esos términos puede ser confuso.
- Reconozca qué valores, educación, necesidades, preferencias y emociones de la mujer afectan la manera como ella considera el riesgo, así que datos solos no la influyen. Ella puede, por ejemplo, ver la menopausia como un evento natural que no necesita ninguna intervención.
- Entender que los diferentes efectos adversos en salud pueden tener el mismo riesgo, pero las mujeres le pueden temer más a ciertos de ellos. Por ejemplo, los riesgos de ACV y cáncer de mama por TEP son similares. Sin embargo, aunque el ACV puede ser inhabilitante, algunas mujeres le temen más al cáncer de mama.
- Reconocer que los reportes en los medios de nueva investigación médica pueden llevar a posible malinterpretación de los riesgos reportados, a menudo por la práctica de liberar noticias en porciones pequeñas e incompletas. Los riesgos reportados son a menudo difíciles de interpretar por los medios, algunas veces porque los hallazgos no son claramente escritos por los investigadores. El uso de tabletas o diagramas ayudan a poner al paciente en perspectiva.
- Aprender a comunicarse con diferentes pacientes en diferentes maneras. Ser sensible cuando los pacientes buscan información numérica, la opinión honesta del proveedor de salud o ambos.

ANEXO B: INVESTIGACIÓN FUTURA

Durante esta revisión, se identificaron las siguientes áreas que requieren investigación adicional:

Farmacología

- Estudios cabeza-cabeza de diferentes fórmulas, regímenes, y dosis de estrógenos y progestágenos.
- Mecanismos del posible daño temprano por la TH, incluyendo farmacogenómica, polimorfismos, y marcadores trombóticos.
- Efectos endometriales de alternativas a régimen de progestágenos estándar, tales como progestinas de liberación intra-uterina o regímenes progestágenos de ciclos largos.
- Papel de los progestágenos (tipo y régimen) en cáncer de mama, ECV y otras enfermedades.
- Beneficios y riesgo de las más comunes fórmulas de compuestos preparados de terapia hormonal.
- Identificación de los mecanismos que llevan los efectos diferenciales de la TH en el riesgo cardiovascular en mujeres más jóvenes.
- Mujeres posmenopáusicas recientes frente a mujeres mayores, bien pasada la menopausia.
- Comparación de los resultados de salud de TH y otras terapias comunes a largo plazo.

TH en mujeres con enfermedades de base

- Efectos de los estrógenos en el ánimo e interacción de los estrógenos con drogas que alteran el ánimo.
- Efecto del uso simultáneo de algunos agonistas/antagonistas de estrógenos con TH para modular el perfil de seguridad a largo plazo de la TE.
- Incidencia y curso de la potencial influencia de TH sobre la ECV, cáncer de mama, demencia, y otros resultados de salud en mujeres con menopausia prematura.

- Efectos a largo y a corto plazo de TH sobre desórdenes neuro-siquiátricos, tales como enfermedad de Parkinson, depresión y esquizofrenia.
- Efectos a corto y largo plazo de la TH sobre el sueño en general, y desórdenes del sueño como la apnea del sueño.
- Efectos a largo plazo de la TH en prevención primaria y secundaria de la pérdida de la audición y desórdenes oftalmológicos tales como cataratas y degeneración macular por la edad.
- Papel de la TH en las mujeres posmenopáusicas con enfermedades de base tales como DM e hipertensión, y evaluación de los efectos de la TH en los eventos adversos asociados con la enfermedad misma.
- La inclusión de otros resultados de salud, incluyendo CDV (calidad de vida), en la composición de la relación beneficios-riesgos por la TH.
- Determinar cómo mujeres en riesgo de TEV y embolismo pulmonar pueden ser mejor identificadas y cómo también la respuesta a la hipercoagulabilidad de los estrógenos puede ser medida.
- Determinación de cualquier relación entre la transición menopáusica, TH y varias formas de artritis y dolor articular.
- Evaluación estricta de la afluencia potencial de la TH sobre los dominios de la CDV a través de la transición menopáusica.

Resultados en salud para TH a largo término (más de 10 años)

- Tiempo de iniciación de la TH relativo a la menopausia con relación a los resultados cardiovasculares, cognitivos y otros resultados en salud.
- Causa del aumento de los ACV con TH y de un aumento de ECV y cáncer de mama con TEP para entender mejor la fisiopatología de esas entidades, para identificar los nuevos tratamientos potenciales y la manera de prevenir su

ocurrencia e identificar a un subgrupo para quienes la TH puede ser menos tóxica.

- Efectos a largo plazo de la TH sobre el riesgo de EA y otras formas de demencia, particularmente cuando la terapia se inicia antes de los 65 años.
- Identificación de un subgrupo de mujeres en quienes la TE o TEP podrían beneficiarlas con relación a resultados en salud cardiovascular, DM, cognición y salud en general.
- Creación de instrumentos validados para determinar el impacto de la TH en la CDV y ACVD en general.

Suspensión

- Riesgos-beneficios asociados con una suspensión abrupta frente a una gradual de regímenes de TH, incluyendo el impacto en la densidad ósea en los dos a tres primeros años de la suspensión.
- Efectos de la suspensión de TH sobre los resultados de salud influenciados por TH.
- Identificación de los resultados con diferentes esquemas de suspensión de TH (abrupta frente a gradual) y predictores de efectos adversos de suspensión de TH.

Reconocimientos

La declaración de posición fue revisada y aprobada por el Comité de expertos de la NAMS:

Victor W. Henderson, MD, MS (President), Professor of Health Research & Policy (Epidemiology) and of Neurology & Neurological Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA; JoAnn V. Pinkerton, MD (President-elect), Professor of Obstetrics and Gynecology, Vice Chair for Academic Affairs, Director, Midlife Health Center, University of Virginia Health Sciences Center, Charlottesville, VA; Steven R. Goldstein, MD (Treasurer), Professor of Obstetrics and Gynecology, New York University School of Medicine, New York, NY; Cynthia A. Stuenkel,

MD, (Secretary), Clinical Professor of Medicine, University of California, San Diego, La Jolla, CA; Thomas B. Clarkson, DVM, Professor of Comparative Medicine, Comparative Medicine Clinical Research Center, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC; Elizabeth Contestabile, RN, BScN, Nurse Educator, Shirley E. Greenberg Women's Health Centre, The Ottawa Hospital, Riverside Campus, Ottawa, ON, Canada; Robert R. Freedman, PhD, Professor of Psychiatry and Obstetrics and Gynecology, Wayne State University School of Medicine, Detroit, MI; Risa Kagan, MD, Clinical Professor 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 of DNSc Program, Columbia University School of Nursing, New York, NY; Marilyn L. Rothert, PhD, RN, FAAN, Professor Emerita and Dean Emerita, College of Nursing, Michigan State University, East Lansing, MI; 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; Leon Speroff, MD, Professor of Obstetrics and Gynecology, Oregon Health and Science University, Portland, OR; Wulf H. Utian, MD, PhD, DSc(Med) (Ex Officio), Arthur H. Bill Professor Emeritus of Reproductive Biology, Case Western Reserve University School of Medicine, Consultant in Obstetrics, Gynecology, and Women's Health Institute Cleveland Clinic, Executive Director, The North American Menopause Society, Cleveland, OH; and Michelle P. Warren, MD, Medical Director, Center for Menopause, Hormonal Disorders, and Women's Health, Professor of Medicine, Obstetrics and Gynecology, Wyeth Professor of Women's Health, Columbia Presbyterian Medical Center, New York, NY.

Declaración de interés

Los integrantes de los paneles hicieron declaración de interés.

Lecturas sugeridas

Se han agrupado de acuerdo a los títulos primarios:

Declaración de posición y guías

- 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.
- Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). *Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs*, 2nd ed. Geneva, Switzerland: CIOMS, 1998.
- 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.
- The North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2007; 14: 357-369.
- 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.

Síntomas relacionados con la menopausia

- 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.
- Aslan E, Bagis T, Kilicdag EB, Tarim E, Erkanli S, Kusu E. How best is to discontinue postmenopausal hormone therapy: immediate or tapered? *Maturitas* 2007; 56: 78-83.
- 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.

- 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.
- 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.
- Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005; 293: 330-339.
- 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.
- Genazzani AR, Gambacciani M. Effect of climacteric transition and hormone replacement therapy on body weight and body fat distribution. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 145-150.
- 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.
- 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.
- Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003; 348: 1839-1854.
- Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005; 293: 935-948.
- Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and responses to recent evidence. *JAMA* 2004; 291: 47-53.
- 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.
- Holzer G, Riegler E, Honigsmann H, Farokhnia S, Schmidt JB. Effects and side-effects of 2% progesterone cream on the skin of peri and postmenopausal women: results from a double-blind, vehicle controlled, randomized study. *Br J Dermatol* 2005; 153: 626-634.
- Leiblum SR, Koochaki PE, Rodenberg CA, et al. Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women: US results from the Women's International Study of Health and Sexuality (WISHeS). *Menopause* 2006; 13: 46-56.
- 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.
- 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.
- Ockene JK, Barad DH, Cochrane BB, et al. Symptom experience after discontinuing use of estrogen plus progestin. *JAMA* 2005; 294: 183-193.
- Ohayon MM. Severe hot flashes are associated with chronic insomnia. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1262-1268.
- 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.
- 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.
- Sowers M, Zheng H, Tomey K. Changes in body composition in women over six years at midlife: ovarian and chronological aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 895-901.
- 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.

- Wolff EF, Narayan D, Taylor HS. Long-term effects of hormone therapy on skin rigidity and wrinkles. *Fertil Steril* 2005; 84: 285-288.
- 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.
- Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomized controlled trial. *BMJ* 2008; 336: 262-266.
- Cirillo DJ, Wallace RB, Wu L, Yood RA. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women's Health Initiative. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3194-3204.
- 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.
- Chen Z, Bassford T, Green SB, et al. Postmenopausal hormone therapy and body composition. A substudy of the estrogen plus progestin trial of the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 651-656.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Thorneycroft IH, Lindsay R, Pickar JH. Body composition during treatment with conjugated estrogens with and without medroxyprogesterone acetate: analysis of the women's Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen (HOPE) trial. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 137: e1-e7.
- 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.
- 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. Efectos cardiovasculares y diabetes.
- Angerer P, Kothny W, Stork 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.
- Angerer P, Stork 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.
- 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.

- 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.
- 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.
- Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al, for the Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. *Circulation* 2007; 115: 840-845.
- 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.
- 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.
- Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med* 2006; 166: 772-780.
- 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.
- De Lecinana MA, Egido JA, Fernandez C, et al, for the PIVE Study Investigators of the Stroke Project of the Spanish Cerebrovascular Diseases Study Group. Risk of ischemic stroke and lifetime estrogen exposure. *Neurology* 2007; 68: 33-38.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

- Hu FB, Grodstein F, Hannekens CH, et al. Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1061-1066.
- Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al, for the HERS Research Group. Non-cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 58-66.
- Humphrey LL, Chan BK, Sox HC. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2002; 137: 273-284.
- 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.
- 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.
- Lobo RA. Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy early postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2004; 164: 482-484.
- Lokkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, et al. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of hormone therapy. *Maturitas* 2006; 53: 226-233.
- 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.
- 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.
- Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al, for the WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007; 356: 2591-2602.
- Manson JE, Bassuk SS. Invited commentary: hormone therapy and risk of coronary heart disease. Why renew the focus on the early years of menopause? *Am J Epidemiol* 2007; 166: 511-517.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-1477.
- 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.
- Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 538-554.
- 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.

- 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.
- 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.
- Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RJ. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1243-1249.
- 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.
- 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.
- 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.
- Yeboah J, Reboussin DM, Waters D, Kowalchuk G, Herrington DM. Effects of estrogen replacement with and without medroxyprogesterone acetate on brachial flow-mediated vasodilator responses in postmenopausal women with coronary artery disease. *Am Heart J* 2007; 153: 439-444.
- 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.
- 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.
- 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.
- Ayhan A, Taskiran C, Simsek S, Sever A. Does immediate hormone replacement therapy affect the oncologic outcome in endometrial cancer survivors? *Int J Gynecol Canc* 2006; 16: 805-808.
- Barakat RR, Bundy BN, Spirtos NM, Bell J, Mannel RS, for the Gynecologic Oncology Group Study. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 587-592.
- Beral V, Bull D, Reeves G, for the Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365: 1543-1551.
- Beral V, for the Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-427.
- Beral V, for the Million Women Study Collaborators. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007; 369: 1703-1710.
- Bernstein L. The risk of breast, endometrial and ovarian cancer in users of hormonal preparations. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98: 288-296.
- Chan JA, Meyerhardt JA, Chan AT, Giovannucci EL, Colditz GA, Fuchs CS. Hormone replacement therapy and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5680-5686.
- 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.

Cánceres

- 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.

- Chlebowski RT, Anderson G, Pettinger M, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and breast cancer detection by means of mammography and breast biopsy. *Arch Intern Med* 2008; 68: 370-377.
- 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.
- 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.
- Collins JA, Blake JM, Crosignani PG. Breast cancer risk with postmenopausal hormonal treatment. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 545-560.
- Conner P. Breast response to menopausal hormone therapy. Aspects on proliferation apoptosis, and mammographic density. *Ann Med* 2007; 39: 28-41.
- Doherty JA, Cushing-Haugen KL, Saltzman BS, et al. Long-term use of postmenopausal estrogen and progestin hormone therapies and the risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 139.e1-e7.
- 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.
- 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.
- Glass AG, Lacey JV Jr, Carreon JD, Hoover RN. Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1152-1161.
- Grady D, Vittinghoff E, Lin F, et al. Effect of ultra-low-dose transdermal estradiol on breast density in postmenopausal women. *Menopause* 2007; 14(3 pt 1): 391-396.
- 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.
- 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. 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.
- Li CI, Daling JR. Changes in breast cancer incidence rates in the United States by histologic subtype and race/ethnicity, 1995 to 2004. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 2773-2780.
- 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.
- Li CI, Malone KE, Porter PL, et al. Relationship between menopausal hormone therapy and risk of ductal, lobular, and ductal-lobular breast carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 43-50.
- Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1354-1360.
- 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.
- 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.
- Ravdin PM, Cronin KA, Howlander N, et al. The decrease in breast cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007; 356: 1670-1674.
- Shantakumar S, Terry MB, Paykin A, et al. Age and menopausal effects of hormonal birth

- control and hormone replacement therapy in relation to breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 1187-1198.
- 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.
 - Tamimi RM, Byrne C, Colditz GA, Hankinson SE. Endogenous hormone levels, mammographic density, and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1178-1187.
 - 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.
 - Van Duijnhoven FJB, Peeters PHM, Warren RML, et al. Postmenopausal hormone therapy and changes in mammographic density. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1323-1328.
 - Varma R, Sinha D, Gupta JK. Non-contraceptive uses of levonorgestrel-releasing hormone system (LNG-IUS). A systematic enquiry and overview. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 125: 9-28.
 - 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.
 - Weiss LK, Burkman RT, Cushing-Hauger KL, et al. Hormone replacement therapy regimens and breast cancer risk. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1148-1158.
 - 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.
 - Brandes JL. The influence of estrogen on migraine: a systematic review. *JAMA* 2006; 295: 1824-1830.
 - Bromberger JT, Matthews KA, Schott LL, et al. Depressive symptoms during the menopausal transition: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Affect Disord* 2007; 103: 267-272.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - Fuh JL, Wang SJ, Lee SJ, Lu SR, Juang KD. A longitudinal study of cognition change during early menopausal transition in a rural community. *Maturitas* 2006; 53: 447-453.
 - 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.
 - Henderson VW, Benke KS, Green RC, Cupples LA, Farrer LA. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk:

Efectos cerebrales

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

interaction with age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 103-105.

- Henderson VW, Espeland MA, Hogan PE, et al. Prior use of hormone therapy and incidence of Alzheimer's disease in the Women's Health Initiative Memory Study. *Neurology* 2007; 68(Suppl 1): A205.
- 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.
- Henderson VW, Paganini-Hill A, Miller BL, et al. Estrogen for Alzheimer's disease in women: randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Neurology* 2000; 54: 295-301.
- Henderson VW, Sherwin BB. Surgical versus natural menopause: cognitive issues. *Menopause* 2007; 14 (Part 2 of 2): 572-579.
- Henderson VW. Estrogen-containing hormone therapy and Alzheimer's disease risk: understanding discrepant inferences from observational and experimental research. *Neuroscience* 2006; 138: 1031-1039.
- Herlitz A, Thilers P, Habib R. Endogenous estrogen is not associated with cognitive performance before, during, or after menopause. *Menopause* 2007; 14(3 pt 1): 425-431.
- 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.
- Kang JH, Weuve J, Grodstein F. Post-menopausal hormone therapy and risk of cognitive decline in community-dwelling aging women. *Neurology* 2004; 63: 101-107.
- 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.
- Lord C, Buss C, Lupien SJ, Pruessner JC. Hippocampal volumes are larger in post-menopausal women using estrogen compared with past users, never users and men: a possible window of opportunity effect. *Neurobiol Aging* 2008; 29: 95-101.

Lethaby A, Hogervorst E, Richards M, Yesufu A, Yaffe K. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD003122.

- 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.
- Maki PM, Gast MJ, Vieweg AJ, Burriss SW, Yaffe K. Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology* 2007; 69: 1322-1330.
- 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.
- 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.
- 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.
- Rasgon NL, Dunkin J, Fairbanks L, et al. Estrogen and response to sertraline in postmenopausal women with major depressive disorder: a pilot study. *J Psychiatr Res* 2007; 41: 338-343.
- 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.
- 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.
- 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.

- 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.
- Sherwin BB. Surgical menopause, estrogen, and cognitive function in women: what do the findings tell us? *Ann NY Acad Sci* 2005; 1052: 3-10.
- 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.
- 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.
- Soares CN, Arsenio H, Joffe H, et al. Escitalopram versus ethinyl estradiol and norethindrone acetate for symptomatic peri- and postmenopausal women: impact on depression, vasomotor symptoms, sleep, and quality of life. *Menopause* 2006; 13: 780-786.
- Stewart DE, Rolfe DE, Robertson E. Depression, estrogen, and the Women's Health Initiative. *Psychosomatics* 2004; 45: 445-447.
- Thurston RC, Joffe H, Soares CN, Harlow BL. Physical activity and risk of vasomotor symptoms in women with and without a history of depression: results from the Harvard Study of Moods and Cycles. *Menopause* 2006; 13: 553-560.
- 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.
- 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.
- 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.

Dosis

- 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.
- Bachmann GA, Schaefer M, Uddin A, Utian WH. Lowest effective transdermal 17A-estradiol dose for relief of hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 771-779.
- Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002; 360: 942-944.
- 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.
- 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.
- 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.
- Hashimoto M, Miyao M, Akishita M, et al. Effects of long-term and reduced-dose hormone replacement therapy on endothelial function and intima-media thickness in postmenopausal women. *Menopause* 2002; 9: 58-64.
- 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.
- 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.

- 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.
- Prestwood KM, Kenny AM, Kleppinger A, Kulldorff M. Ultralowdose micronized 17 β -estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1042-1048.
- Simon JA, Bouchard C, Waldbaum A, Utian W, Zborowski J, Snabes MC. Low dose of transdermal estradiol gel for treatment of symptomatic postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 588-596.
- 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.
- Utian WH, Burry KA, Archer DF, et al. Efficacy and safety of low, standard, and high dosages of an estradiol transdermal system (Escala) compared with placebo on vasomotor symptoms in highly symptomatic menopausal patients: the Escala Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 71-79.
- 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.
- 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.
- Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, et al. Main morbidities recorded in women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ* 2007; 335: 239-251.
- Waetjen LE, Brown JS, Vittinghoff E, et al. The effect of ultralow-dose transdermal estradiol on urinary incontinence in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 946-952.
- 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.

Evaluando el riesgo

- Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al, for the WHI Investigators. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008; 299: 1036-1045.
- Hodis HN, Mack WJ. Postmenopausal hormone therapy in clinical perspective. *Menopause* 2007; 14: 944-957.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al, for the 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.
- Trussell J, Jordan B. Reproductive health risks in perspective. *Contraception* 2006; 73: 437-439.
- 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.
- 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.