

Primera versión: 24 de septiembre de 2002

Versión definitiva: 13 de diciembre de 2002

Aceptado: 20 de diciembre de 2002

Vitelio Velasco Murillo

Jefe de la División
de Salud Materna,
Coordinación
de Salud Reproductiva
Distrito Federal

Terapia hormonal de reemplazo. Consideraciones sobre los hallazgos de 2002

Comunicación con:
Vitelio Velasco Murillo.
Tel.: 5536 0682.
Direcciones electrónicas:
Viteliov@aol.com
viteliov@yahoo.es

RESUMEN

Los resultados de numerosos estudios de investigación realizados durante los últimos 30 años, han permitido concluir que los beneficios de la terapia hormonal de reemplazo durante el climaterio y la menopausia superan los riesgos. Entre diversos beneficios que se han descrito destacan la prevención de la osteoporosis posmenopásica, el cambio favorable en algunos parámetros de riesgo cardiovascular y cierta mejoría en las funciones cognoscitiva y afectiva. Sin embargo, los resultados de algunos estudios prospectivos recientes que utilizaron la combinación de 0.625 mg de estrógenos equinos conjugados y 2.5 mg de acetato de medroxiprogesterona por vía oral, para tratamiento hormonal de reemplazo durante la posmenopausia, no pudieron corroborar un efecto protector cardiovascular. Por el contrario, en uno de ellos se informó un riesgo discretamente aumentado, pero significativo, en la presentación de cáncer mamario y de enfermedad tromboembólica, a los cinco años de uso continuo. Ya que los estrógenos equinos conjugados constituyen uno de los productos más utilizados en México y en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) para el tratamiento farmacológico durante el climaterio y la posmenopausia, se hace necesario revisar la información científica más reciente sobre los riesgos y beneficios del empleo del fármaco mencionado y de la terapia hormonal de reemplazo en general, con el fin de orientar la práctica clínica del personal de medicina familiar y de ginecoobstetricia del IMSS, con los recursos disponibles en el Cuadro Básico Institucional de Medicamentos.

SUMMARY

The results of multiple research studies worldwide in the last 30 years concluded that benefits of hormonal replacement therapy during climacteric and postmenopause outweigh the risks of administration. Among others, the main benefits mentioned were prevention of postmenopausal osteoporosis, favorable changes in some parameters of cardiovascular risk, and improvement in cognitive and affective functions observed in patients under treatment. Therefore, results of some recent prospective research studies that tested the oral combination with 0.625 mg of conjugated equine estrogens and 2.5 mg of medroxyprogesterone acetate failed to demonstrate cardiovascular protection. In fact, one showed a slight but significant increase in breast cancer and thrombotic disease after 5 years of continued use. Conjugated equine estrogens are one of the most utilized hormone products in Mexico and at the *Instituto Mexicano del Seguro Social* (IMSS) for pharmacologic treatment during climacteric and postmenopause. For this reason, it is necessary to review the most recent scientific information concerning risks and benefits of the above-mentioned drug and hormonal replacement therapy also, with the purpose of updating management protocols in climacteric and menopause and to aid the clinical practice of family physicians and gynecologists at the IMSS.

Palabras clave

- ✓ terapia de reemplazo de hormonas
- ✓ terapia de reemplazo de estrógenos
- ✓ menopausia

Key words

- ✓ hormone replacement therapy
- ✓ estrogen replacement therapy
- ✓ menopause

Introducción

En los últimos años 30 años se han multiplicado las comunicaciones científicas en las que se considera que los beneficios de la terapia estrogénica de reemplazo, sola o en combinación con progestágenos, superan los riesgos cuando se administran con fines de prevención o tratamiento durante el climaterio y la menopausia.¹⁻⁴

Este punto de vista generalizado se fundamentó en los resultados de innumerables estudios de investigación —clínicos epidemiológicos y observacionales— que informaron, entre otros hallazgos, prevención de la pérdida ósea posmenopásica, cambios favorables en el perfil de algunos trazadores de riesgo cardiovascular y mejoría en las funciones cognoscitivas y afectivas, en las mujeres sometidas a tratamiento estrogénico sustitutivo durante esos períodos de la vida.⁵⁻⁸

Los resultados mencionados hicieron abrigar esperanzas de que dicho tratamiento constituyera un recurso para la prevención primaria, e incluso secundaria, de algunas complicaciones posmenopásicas como la osteoporosis, el infarto del miocardio, los accidentes cerebrovasculares y la enfermedad de Alzheimer,⁹⁻¹² y que la ampliación y generalización de su empleo contribuyera a la reducción de algunas causas de morbilidad grave y de mortalidad en las mujeres mayores de 50 años.

De cuatro años a la fecha, estas expectativas se han visto cuestionadas como consecuencia de la publicación de los resultados de algunos estudios prospectivos acerca de terapia estrogénica de reemplazo y riesgo cardiovascular;^{13,14} más recientemente, por los hallazgos del estudio denominado *Women's Health Initiative*, en relación también con el riesgo cardiovascular y el riesgo de cáncer mamario.¹⁵

Infortunadamente, los resultados mencionados han sido comunicados en forma inadecuada en México, tanto a los profesionales de la salud como al público en general, sobre todo por los medios masivos de comunicación, lo que ha conducido a confusión y ha generado temores sobre los riesgos del uso de la terapia estrogénica de reemplazo y la terapia hormonal sustitutiva en general durante el climaterio y la menopausia.

Por ello, el propósito de este trabajo es revisar algunos aspectos de la información científica reciente que ha dado lugar a esta controversia, ofrecer un punto de vista fundamentado en bases técnicas actualizadas, respecto al lugar que se le puede conceder a la terapia hormonal de reemplazo dentro de la terapéutica médica, y presentarlo en forma sintética para auxiliar al médico familiar y al ginecoobstetra del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en la toma de decisiones durante su ejercicio clínico.

El origen de la controversia

Women's Health Initiative (WHI)

El estudio denominado *Women's Health Initiative* (WHI), iniciado en 1998, fue generado con el propósito de evaluar los riesgos y beneficios de diferentes recursos, farmacológicos y no farmacológicos, que se han utilizado desde hace varios años para reducir la incidencia de fracturas, enfermedad cardiaca, cáncer de colon, recto y mamario, en la mujer posmenopásica. El informe, publicado el 17 de julio de 2002, corresponde a una parte de dicho estudio, que se refiere al análisis de los resultados del empleo de una de las combinaciones hormonales más usadas en Estados Unidos de Norteamérica para el tratamiento de las mujeres posmenopásicas: 0.625 mg de estrógenos conjugados de origen equino (EEC) y 2.5 mg de acetato de medroxiprogesterona (AMP) administrada por vía oral.¹⁵

Originalmente planeada para durar 8.5 años en este capítulo específico, la investigación fue suspendida al cabo de 5.2 años, en vista de que el análisis de los resultados a esa fecha mostró que en lugar de una reducción en el riesgo de enfermedad cardiovascular, ocurrió incremento de 29 % en infartos miocárdicos y 41 % en accidentes vasculares cerebrales (AVC), en un grupo de 8506 mujeres que recibieron la combinación hormonal mencionada. Adicionalmente se registró un incremento de 26 % en el riesgo de cáncer mamario.

Las cifras anteriores representaron, en números absolutos, 37 casos de infarto en el grupo de estudio, contra 30 en el que tomó placebo

(siete casos más por 10 mil mujeres al año); 29 casos de AVC en el grupo de estudio, contra 21 en el grupo placebo (ocho casos más por 10 mil mujeres al año); finalmente, 38 casos de cáncer mamario en el grupo de estudio, contra 30 en el grupo placebo (ocho casos más por 10 mil mujeres al año).

Además de lo anterior, la publicación referida también informó una reducción significativa en el riesgo de fracturas de cadera y de cáncer de colon entre las usuarias del hormonal combinado, en el mismo periodo, del orden de 34 y 37 %, respectivamente.

Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)

Este estudio, iniciado en 1996, fue diseñado con la finalidad de evaluar los posibles efectos de prevención secundaria de enfermedad cardiovascular en usuarias del mismo hormonal combinado que se utilizó en el WHI (0.625 mg de EEC y 2.5 mg de AMP) en 2763 mujeres. La primera fase del estudio, controlada con placebo, fue un seguimiento a 4.1 años; la segunda, de tipo observacional, fue un seguimiento adicional de 2.7 años en el mismo grupo de mujeres.¹⁴

Los resultados de ambas fases no pudieron demostrar reducción en el riesgo de recurrencia de infarto del miocardio ni de enfermedad tromboembólica. De hecho, en el primer caso hubo incremento del riesgo en el primer año y disminución no significativa en los años tercero al quinto de la observación. Para la enfermedad tromboembólica hubo igualmente incremento, el cual resultó significativo a los 6.8 años de seguimiento.

El problema en perspectiva

El término *terapia hormonal de reemplazo*, aunque ampliamente usado en la literatura médica actual, es poco preciso y claramente inadecuado porque induce la generalización de un problema muy específico: la prescripción de alguno de los diversos fármacos hormonales disponibles, por alguna de las diferentes vías de administración, por lapsos que pueden ser variables, para el lo-

gro de uno o varios objetivos en salud durante el climaterio y la posmenopausia, en pacientes que tienen características particulares o ciertos atributos individuales.

Esta aclaración resulta pertinente porque los resultados de los recientes estudios mencionados se refieren a hormonales específicos, administrados con propósitos también muy concretos, por lo que no deben hacerse extensivos a otros hormonales que se prescriben con fines distintos, como parte del tratamiento médico en el climaterio o la posmenopausia.

En efecto, los resultados del WHI y del HERS corresponden al empleo de la combinación de 0.625 mg de EEC y de 2.5 mg de AMP para administración por vía oral; combinación comercializada en México desde 1998 con el nombre de Premelle®. Por el momento, no pueden extrapolarse dichos resultados a los demás estrógenos empleados para terapia hormonal sustitutiva durante el climaterio y la menopausia y, menos aún, a cualquiera de los fármacos hormonales que se emplean con estos fines.

De hecho, los autores de la publicación original únicamente concluyeron que el perfil de riesgo-beneficio observado en el estudio no llenaba los requisitos de una intervención viable para la prevención primaria de enfermedades crónicas, y que este régimen hormonal no debería iniciarse o continuarse con la expectativa de lograr prevención primaria de enfermedad cardiovascular.¹⁵

Resulta evidente que estos resultados —lejos de dar una respuesta definitiva a las controversias sobre los riesgos y beneficios de la terapia estrogénica de reemplazo, cuando se emplea para prevenir las complicaciones a largo plazo de la posmenopausia— generarán múltiples y nuevas preguntas de investigación, de las cuales las siguientes son solamente un ejemplo:

- ¿Los resultados observados podrían estar relacionados con el tipo de estrógenos utilizados en el estudio WHI?

En efecto, los estrógenos conjugados de origen equino son el producto de una mezcla de al menos 10 sustancias con actividad estrogénica, algunas de ellas no producidas por el ovario femenino, y un número aún no precisado de sus-

Vitilio Velasco Murillo.
Terapia hormonal de reemplazo, 2002

tancias de las cuales se ignora si tienen o no actividad biológica y calificadas como impurezas, de acuerdo con las especificaciones de la farmacopea.¹⁶ Por lo tanto, se trata de un tipo particular de estrógenos químicamente diferentes a otros productos estrogénicos como los esterificados de origen vegetal o los de síntesis, como el valerato de estradiol o el etinil estradiol.

- ¿En los resultados influyó el uso de la combinación con un progestágeno?

Se ha informado que la utilización de esquemas combinados estrógeno-progestágeno parece acompañarse de un mayor riesgo de cáncer mamario, que la administración de estrógenos solos.¹⁷ De hecho, en el estudio WHI se suspendió la parte referente al uso de EEC+AMP, pero no la correspondiente al uso de estrógenos sin progestágenos. Además, es conocido que estos últimos poseen un efecto deletéreo sobre el perfil lípido que podría contrarrestar los aparentes efectos benéficos que produce el estrógeno.

- ¿Qué características o factores de riesgo particulares tenían las mujeres del estudio WHI?

Las mujeres que iniciaron la terapia hormonal combinada se distribuían en un intervalo muy amplio de edad (50 a 79 años). Tuvieron en promedio 63.2 años al inicio del tratamiento y dos terceras partes de ellas estaban entre los 60 y 79 años. La avanzada edad al reclutamiento permite inferir que pudo haber daños a la salud en etapa subclínica, no determinados en el grupo al momento de su inclusión al estudio.

Por ejemplo, el incremento discreto en el número de casos de cáncer mamario invasor, por cierto de escasa significación epidemiológica, observado en el cuarto año del estudio con una tendencia posterior a la disminución, parecería sostener la teoría de que la terapia estrogénica de reemplazo puede promover el crecimiento de un cáncer más que ser la causa de él, ya que por lo general se acepta que la neoplasia se desarrolla hasta que se diagnostica, a lo largo de un periodo de ocho a 10 años.¹⁸

- ¿Los resultados de los estudios clínicos controlados son suficientes para anular los resultados de cualquier otro tipo de estudio?

La mayor ventaja de un estudio clínico controlado sobre un estudio observacional es que el proceso de aleatorización pretende eliminar los sesgos en la exposición que se investiga. Sin embargo, estos estudios, como cualquier tipo de diseño, tienen otros problemas como la generalización al resto de la población, el efecto placebo, el monitoreo externo y el protocolo del propósito del tratamiento, lo cual en ocasiones da lugar a evidencia controversial.¹⁹

Al respecto, conviene recordar algunas reflexiones de un investigador norteamericano a propósito del estudio HERS:

...la ciencia es el proceso de descubrir la verdad y la verdad es sometida a prueba cada vez que hacemos un estudio. Los resultados de todos nuestros estudios se distribuirán alrededor de la verdad: diferentes diseños de investigación dan diferentes cantidades y calidades de material probado. La verdad es confirmada hasta que un número suficiente de estudios apropiados se han conducido; ningún estudio ni ningún diseño tienen el monopolio de la verdad...¹⁹

Recomendaciones para el uso clínico de la terapia hormonal de reemplazo

Con base en la información actual, se puede considerar que la terapia hormonal de reemplazo tiene utilidad para el logro de los siguientes objetivos en salud:

- Alivio o supresión del síndrome climatérico.
- Prevención o mejoría de la atrofia del tracto genitourinario.
- Prevención de osteoporosis posmenopáusica.

No existe justificación para prescribir la terapia hormonal de reemplazo exclusivamente con el fin de lograr la prevención primaria o secundaria de enfermedad cardiovascular, o para obtener algún efecto protector en relación con la enfermedad de Alzheimer o de Parkinson. Por lo que respecta a esto, los posibles efectos benéficos de la administración de estrógenos en las esferas cognoscitiva y afectiva se encuentran en etapa de investigación, y por ahora no deben considerarse indicaciones para uso clínico.²⁰

Tratamiento del síndrome climatérico

Para este fin son empleados y muestran efectividad tanto los estrógenos como los progestágenos por vía oral o transdérmica. Aunque también los andrógenos suprimen el síndrome climatérico, no se recomiendan para uso prolongado por sus efectos secundarios.

Al prescribir la terapia hormonal de reemplazo, de preferencia debe utilizarse la vía oral porque da mayor flexibilidad para modificar la dosis y controlar los efectos secundarios; conviene emplear la dosis mínima efectiva para suprimir los síntomas y mantener el tratamiento por dos a cinco años, que es la duración promedio del síndrome climatérico.²⁰

Cualquiera que sea la opción terapéutica elegida, es necesario que la prescripción se ajuste a las necesidades individuales de cada paciente, sus condiciones de salud, la evaluación cuidadosa de sus riesgos y los beneficios esperados y que se asegure, en la medida de lo posible, la continuidad en la atención médica.

Pueden emplearse diversos regímenes terapéuticos con estrógenos solos o en combinación con un progestágeno para este propósito. Sin embargo, en el caso del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el Cuadro Básico Institucional de Medicamentos circumscribe el *armamentarium* terapéutico a dos productos:

- Estrógenos conjugados de origen equino en dosis de 0.625 mg, solos o en combinación con 2.5 mg de acetato de medroxiprogesterona.
- 2.5 mg de tibolona, que es un progestágeno de síntesis.

Los estrógenos conjugados de origen equino pueden emplearse en las siguientes modalidades de administración, de acuerdo con las necesidades individuales en el tratamiento del síndrome climatérico:²⁰

Régimen continuo

Se recomienda en mujeres que se encuentran con menopausia ya instalada o que presentan irregularidades menstruales del tipo de la opsomenorrea. Consiste en administrar 0.625 mg de

EEC combinados con 2.5 mg de AMP, una tableta diaria, en forma permanente.

Los efectos colaterales más frecuentemente observados son cefalea, náusea y mastodinia. Hasta 20 % de pacientes presentará sangrados escasos e irregulares en los primeros meses de tratamiento.

Vitilio Velasco Murillo.
Terapia hormonal
de reemplazo, 2002

Régimen cíclico

Es útil en mujeres con irregularidades menstruales del tipo de la hiperproliomenorrea o con ciclos menstruales regulares.

Se administran 0.625 mg de EEC, diariamente durante 21 días. A partir del duodécimo día de la toma de estrógenos, se agregan 2 mg de acetato de clormadinona o 2.5 mg de AMP, durante 10 días. Se inicia un nuevo ciclo a los siete días de terminado el anterior.

Posteriormente se valora el cambio a un régimen combinado continuo, para que la paciente experimente amenorrea y permanezca en ella, ya que para la mayoría de las mujeres en esta etapa de la vida no resulta cómodo presentar sangrado transvaginal episódico.

Régimen estrogénico único

Ya que la razón para administrar progestágenos en forma concomitante a los estrógenos es prevenir la estimulación endometrial excesiva, este régimen está indicado sólo en mujeres hysterectomizadas. Se administran 0.625 mg de EEC diarios, en forma continua.

Régimen con progestágenos

Está indicado en mujeres con amenorrea ya instalada. No debe emplearse en quienes aún presenten sangrados transvaginales irregulares o episódicos, porque causa o magnifica las alteraciones del ciclo menstrual. Se recomienda en pacientes con intolerancia o contraindicación formal para el uso de estrógenos, hysterectomizadas o no. Se administran 2.5 mg de tibolona diarios, en forma continua. Sus efectos colaterales más frecuentes son sangrados transvaginales irregulares en forma de manchado o goteo.²¹

Prevención o tratamiento de la atrofia del tracto genitourinario

Este objetivo se logra con el manejo instaurado para el síndrome climatérico mediante cualquiera de los regímenes anteriormente mencionados. Si únicamente se desea el efecto trófico local en vagina, pueden emplearse cremas vaginales con estrógenos conjugados o estriol, para aplicación diaria por períodos de 15 días a tres meses, que pueden repetirse cada vez que resulte necesario.²⁰

Prevención de la osteoporosis posmenopáusica

El logro de este objetivo en salud requiere la administración de terapia hormonal de reemplazo por períodos de 10 o más años en forma continua. En tanto se dispone de mayor información sobre la posible relación entre EEC y riesgo aumentado de cáncer mamario y de enfermedad tromboembólica, no es recomendable utilizarlos para este fin, el cual implica administración prolongada.²¹ Por el momento, en el IMSS, la opción terapéutica más recomendable es la tibolona.

Contraindicaciones a la terapia estrogénica de reemplazo

Absolutas

- Sangrado transvaginal de origen no determinado.
- Neoplasias hormonodependientes.
- Enfermedad tromboembólica aguda o crónica.
- Enfermedad hepática aguda o crónica.
- Enfermedad renal aguda o crónica.

También se considerará contraindicación absoluta la presencia de uno o más de los siguientes factores de riesgo para cáncer mamario:

- Historia familiar de cáncer mamario.
- Densidad mamaria aumentada por mastografía.
- Obesidad.

Relativas

- Enfermedad quística mamaria.
- Miomatosis uterina.
- Colecistopatía crónica.
- Hipertensión arterial sistémica.
- Diabetes mellitus.

La administración de estrógenos en estos casos requiere valoración individual y un equilibrio cuidadoso de los riesgos y beneficios.²⁰

Conclusiones

Con base en la información científica más reciente, por el momento debe considerarse que la combinación de estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona, cuando se emplea como terapia hormonal de reemplazo durante el climaterio y la menopausia, carece de efectividad para la preventión primaria o secundaria de enfermedad cardiovascular.

Aunque dichos resultados parecen confirmar que el fármaco previene la pérdida ósea posmenopáusica, debido a que su administración prolongada se acompañó de un incremento en el riesgo de cáncer mamario y de enfermedad tromboembólica, no se recomienda su uso continuo por períodos mayores a cinco años.

En consecuencia, la terapia estrogénica de reemplazo se limitará al tratamiento del síndrome climatérico y de la atrofia del tracto genitourinario, en aquellas pacientes en las que no existan factores de riesgo o contraindicaciones formales para su empleo.

Para la prevención farmacológica de la osteoporosis posmenopáusica se considerarán otras alternativas, como la tibolona.

El uso de la terapia hormonal de reemplazo por períodos mayores de cinco años requerirá que invariablemente el médico explique con claridad e imparcialidad a la paciente y a su familia, sobre los aspectos más actualizados acerca de los riesgos y beneficios del tratamiento. Esto permitirá asegurar el consentimiento libre e informado para su empleo.

Cualquiera que sea la opción terapéutica seleccionada para su empleo, será indispensa-

ble la valoración individual de las necesidades de cada paciente, la evaluación cuidadosa de riesgos y beneficios, y el seguimiento periódico de la evolución clínica.

Referencias

1. Rosenbaum A, Wexler LE. Hormone replacement therapy: Does benefit out weight risk? *Int J Med* 1994;15(12):23-28.
2. Campagnoli C, Lesca L, Cantamessa C, Peris C. Long-term hormone replacement treatment in menopause: new choices, old apprehensions, recent findings. *Maturitas* 1993;18(1):21-46.
3. Farish E, Rolton HA, Barnes JF, Fletcher CD, Walsh DJ, Spowart KJM, et al. Lipoprotein and postmenopausal oestrogen. *Acta Endocrinol* 1993;129(3):225-228.
4. Daly E, Roche M, Barlow D, Gray A, McPherson K, Vessey M. HRT: an analysis of benefits, risks and costs. *Br Med Bull* 1992;48(2):368-400.
5. Christiansen C. Prevention and treatment of osteoporosis with hormone replacement therapy. *Int J Fertil* 1993;38(Suppl 1):45-54.
6. Dallongeville J, Marecaux N, Isorez D, Zylberberg G, Fruchart JC, Amouyel P. Multiple coronary heart disease risk factors are associated with menopause and influenced by substitutive hormonal therapy in a cohort of French women. *Atherosclerosis* 1995; 118(1):123-133.
7. Griewing B, Romer T, Ludemann J, Gunther A, Kessler C. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: carotid intima media thickness and 3-D volumetric plaque quantification. *Maturitas* 1999;32(1):33-40.
8. Ottowitz WE III, Halbreich U. Mood and cognitive changes following estrogen replacement therapy in postmenopausal women. *CNS Drugs* 1995;4(3):161-167.
9. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis, Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-793.
10. 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.
11. Genant HK, Lucas J, Weiss S, et al. Low-dose esterified estrogen therapy. Effects on bone, plasma estradiol concentrations, endometrium and lipid levels. *Arch Intern Med* 1997;157:2609-2615.
12. Brenner D, Kukull WA, Stergachis A, et al. Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1994;140:262-267.
13. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-613.
14. Speroff L. The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Maturitas* 1998;31 (1):9-14.
15. 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(3): 321-333.
16. Velasco-Murillo V. Estrógenos equinos *versus* estrógenos esterificados en el climaterio y la menopausia. La controversia llega a México. *Gac Med Mex* 2001;137(3):237-243.
17. Georgiev DB, Manassiev NA. Effect of long-term continuous combined hormone replacement therapy with estradiol valerate and either dienogest or norethisterone acetate on mammographic density in postmenopausal women. *Medscape Women's Health eJournal* 7(4), 2002. © 2002 Medscape.
18. National Association of Nurse Practitioners in Women's Health. Hormone replacement therapy: guidance from the National of Nurse Practitioners in Women's Health. *Topics in Advanced Practice Nursing eJournal* 2(3), 2002. 2002 © Medscape.
19. Bush T. Beyond HERS: some (not so) random thoughts on randomized clinical trials. *Int J Fertil Womens Med* 2001;46(2):55-59.
20. Velasco-Murillo V, Pozos-Cavanzo JL, Cardona-Pérez JA. Terapia hormonal de reemplazo en el climaterio y la posmenopausia. *Rev Med IMSS* 2000;38(2):131-138.
21. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin End Metab* 2002;87(1):16-23. **rm**

Vitilio Velasco Murillo.
Terapia hormonal
de reemplazo, 2002