



Terapia hormonal de reemplazo durante la menopausia. Del riesgo al beneficio

Víctor Manuel Vargas-Hernández,* Gustavo Acosta-Altamirano,* Mario Adán Moreno-Eutimio,** Víctor Manuel Vargas-Aguilar,*** Kathy Flores-Barrios,**** José María Tovar-Rodríguez*

RESUMEN

La menopausia se caracteriza por amenorrea durante un año, debido a la suspensión de la función ovárica. La esperanza de vida de las mujeres ahora es mayor a partir de ésta, por lo que es necesario garantizar la calidad de vida; la terapia hormonal contribuye en gran medida al bienestar de la salud de estas mujeres. El tratamiento hormonal durante la menopausia ha cambiado de manera significativa a partir de 2002. Los estudios actuales sugieren el tratamiento individual con dosis baja de estrógeno y utilizarse el menor tiempo posible, pero implican riesgos que deben ser informados para determinar si los beneficios son mayores; la terapia hormonal es aceptable y segura en mujeres sanas al final de la quinta década de la vida o dentro de los primeros 10 años de iniciar la menopausia. El manejo hormonal debe ser individualizado sobre riesgos y beneficios basados en las nuevas recomendaciones basadas en evidencias para su uso, que pueden modificarse con el tiempo.

Palabras clave: Terapia hormonal, menopausia, perimenopausia, geripausia, estrógenos, progestágenos, síntomas vasomotores, atrofia genital, osteoporosis.

ABSTRACT

Menopause is characterized by amenorrhea for 1 year due to suspension of ovarian function and life expectancy of women is now higher from it, so it is necessary to ensure quality of life, hormone therapy contributes greatly to the welfare of the health of these women, hormone therapy during menopause has changed significantly since 2002. Current studies suggest that individual treatment is low dose of estrogen and used the shortest time, but involve risks that must be reported to determine if the benefits are greater, hormonal therapy is acceptable and safe in healthy women at the end of the fifth decade of life or within 10 years of starting menopause. Hormonal management should be individualized on risks and benefits based on new evidence-based recommendations for use, that may change over time.

Key words: Hormonal therapy, menopause, perimenopause, geripausia, estrogens, progestins, vasomotor symptoms, genital atrophy, osteoporosis.

INTRODUCCIÓN

La esperanza de vida de las mujeres aumenta más que la de los hombres, se estima que cuando las mujeres llegan a los 50 años de edad su expectativa de vida es mayor a 30 años, y es necesario garantizar su calidad de vida; la terapia hormonal contribuye en gran medida al bienestar y a la salud.¹

La menopausia, por definición, es el último periodo menstrual. Es parte universal e irreversible del envejecimiento, ya que implica al sistema reproductivo de la mujer y se diagnostica después de 12 meses de amenorrea, se caracteriza por una gran variedad de síntomas que incluyen, irregularidad en la menstruación, síntomas vasomotores y urogenitales, como sequedad vaginal y dispareunia; alteraciones del sueño y estado de ánimo. Los cambios hormonales y la sintomatología se manifiestan antes o inmediatamente después de la menopausia; este periodo se denomina con frecuencia climaterio o perimenopausia, pero se conoce cada vez más como la transición a la menopausia (MT) y su característica es que empieza antes de la menopausia.²⁻⁵

* Dirección de Investigación, Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud.
** Laboratorio de Inmunobiología, Dirección de Investigación, Hospital Juárez de México.
*** Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS.
**** Clínica de Salud Femenina.

Los síntomas de la menopausia interfieren con la calidad de vida, disfunción sexual y rendimiento laboral.² La transición hacia la menopausia es un periodo crítico de la vida, durante él se producen cambios hormonales, somáticos y psicológicos que duran años; se pasa de la edad fértil a la no fértil como resultado de la pérdida de la función ovárica. La menarquia y menopausia son considerados paradigmas en los dos extremos de la edad reproductiva, cada una asociada con cambios hormonales.³

La perimenopausia dura meses o años y en la falla ovárica prematura los síntomas menopáusicos son inmediatos.⁴ En la mayoría de los casos es posible el diagnóstico clínico: amenorrea de un año y síntomas vasomotores, pero se confirma con determinaciones hormonales con cifras de la hormona folículo estimulante > 40 mU/mL y estradiol < 20 pg/mL. La disminución de la fecundidad es la manifestación temprana, pero más evidentes son los bochornos e irregularidades menstruales propias del envejecimiento reproductivo. Un tercio de las premenopáusicas inician con síntomas vasomotores, caracterizados por sensación de intenso calor en la parte superior del cuerpo que dura de 30 s a 5 min hasta por cinco años, acompañados de palpitaciones, cefalea, debilidad, mareo y vértigo que termina con sudoración profusa y sensación de frío,^{5,6} disfunción sexual y trastornos del sueño nocturno,⁷ que individual y colectivamente, afectan la calidad de vida de las mujeres,⁸ se manifiestan en la última etapa de la perimenopausia y en las enfermedades crónicas degenerativas (cardiovasculares, diabetes y osteoporosis) son más evidentes en la posmenopausia. La pérdida de la capacidad reproductiva y la disminución de la calidad de vida dominan las primeras fases del proceso del envejecimiento reproductivo, la atención en los cuidados primarios de salud permiten su prevención.

La función ovárica tiene implicaciones directas sobre la salud cardiovascular, ósea y piel; ligeras alteraciones subclínicas en estos sistemas se identifican el año anterior a la última menstruación, los síntomas vasomotores se relacionan con mayor recambio óseo y riesgo de fragilidad ósea posterior,^{9,10} consecuencias adversas para la salud cardiovascular; estrés oxidativo, reactividad vascular alterada, aumento de la presión arterial y dislipidemia con riesgo aterogénico, en premenopáusicas los trastornos del sueño se relacionan con mayor riesgo de hipertensión arterial sistémica. El proceso de envejecimiento de la piel se inicia tempranamente en la cuarta década, antes que las manifestaciones del envejecimiento ovárico sean aparentes.^{3,9,10}

Las mujeres sanas con menopausia temprana tienen bajo riesgo de enfermedades cardiovasculares y son candidatas a terapia hormonal para el alivio de sus síntomas. La terapia hormonal debe limitarse a la dosis efectiva más baja

durante el menor tiempo posible y el uso continuo debe ser evaluado en forma periódica.

La incidencia de fracturas relacionadas con la osteoporosis en mujeres mayores de 29 años es mayor que la incidencia de infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular (EVC) y cáncer de mama (CM) combinados,^{3,9,10} y 20% de las mujeres geripáusicas (mayores de 65 años) con fractura de cadera mueren dentro del primer año; el tratamiento hormonal (TH) beneficia la salud ósea.

HISTORIA DE LA ADMINISTRACIÓN HORMONAL

Al final de los años reproductivos, y en la menopausia, los estrógenos y progesterona disminuyen por falta de producción hormonal ovárica, y el hipoestrogenismo resultante conduce a síntomas de gravedad variable. La TH es eficaz, alivia los síntomas y es la principal indicación cuando se inicia durante los primeros cinco años posteriores a la menopausia.³ El estrógeno está en uso desde 1950 y 1960. A mediados de 1970, las mujeres posmenopáusicas que usaron estrógenos sólo tenían mayor riesgo de cáncer de endometrio; la adición de progesterona proporcionó protección y se convirtió en el tratamiento no sólo de síntomas menopáusicos, sino protección a largo plazo contra osteoporosis y fracturas relacionadas, enfermedades cardiovasculares (ECV), incluso enfermedad de Alzheimer; pero en 2002, la Iniciativa de Salud de la Mujer, o Women's Health Initiative (WHI), informó que aumentaba el riesgo de enfermedad cerebrovascular, enfermedades cardiovasculares y cáncer de mama. El uso de hormonas bio idénticas o naturales es una alternativa, se utilizan para aquellas mujeres que no toleran la TH estándar.^{3,5,8,10}

MEDICAMENTOS HORMONALES

La TH se administra local o sistémicamente y contiene estrógenos solos, o la combinación de estrógeno y progestágeno; otros como los moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERMs, *selective estrogen receptor modulators*), los gonadomiméticos, como tibolona, que contienen estrógenos, progestágenos y andrógenos. Los distintos esquemas de TH incluyen: estrógeno diario, cíclico o secuencial, donde en el régimen se añade un progestágeno durante 10-14 días cada cuatro semanas, régimen continuo combinado con estrógeno y progestágeno diario. Los estrógenos más comunes son estrógenos conjugados equinos (EEC) o sintéticos, 17 beta (17 β) estradiol micronizado y etinilestradiol. Los progestágenos son acetato de medroxiprogesterona (MPA) y acetato de noretisterona. La dosis varía, pero la más frecuente combina estrógeno y



progestina diarios (0.625 mg de ECE con 2.5 mg de MPA, respectivamente) en mujeres con útero; también a dosis bajas con 1.5 mg de MPA con 0.45 mg o 0.3 mg de ECE. El estrógeno solo se administra en mujeres con histerectomía.^{3,8,10}

Los SERMs son medicamentos no hormonales que imitan de manera selectiva o antagonizan el efecto de estrógenos en diversos sitios de órgano diana con efectos favorables sobre el metabolismo óseo y colesterol, son una alternativa a la TH tradicional en la prevención y tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.

La terapia con testosterona se administra en mujeres posmenopáusicas.⁹ Los niveles de testosterona disminuyen con la edad a través de los años reproductivos y los síntomas de deficiencia de testosterona en las mujeres se superponen con otras condiciones médicas y condiciones que simulan bajos niveles de testosterona, además, la testosterona mantiene la masa ósea y muscular, la administración con implantes de testosterona, metiltestosterona oral o testosterona transdérmica, proporcionan 300 mg de testosterona por día, mejora la función sexual y en mujeres con menopausia quirúrgica se utiliza la vía oral o transdérmica con estrógenos.^{3,8,10} La aplicación vaginal de testosterona, 300 mg por día, alivia la dispareunia en mujeres con cáncer de mama sin elevar sus niveles.¹¹⁻¹³ Los efectos virilizantes incluyen desarrollo de acné, hirsutismo, voz más grave y alopecia que son dosis-dependientes y poco comunes si se evitan niveles suprafisiológicos y son contraindicaciones relativas para su uso.^{3,8,10}

TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL. RIESGOS Y BENEFICIOS

La terapia con estrógenos (TE) o terapia con estrógenos y progestágenos (TEP) reducen el riesgo de fracturas osteoporóticas durante la menopausia, pero incrementan el riesgo de tromboembolia, EVC, colestopatías e incontinencia urinaria. La TE disminuye el riesgo de CM, y la TEP incrementa el riesgo de demencia y CM; no se recomienda TH durante la menopausia para prevenir enfermedades crónicas. Las indicaciones actuales incluyen el uso a corto plazo para síntomas vasomotores, atrofia genital y prevención de la osteoporosis,^{3,8,10} pero es necesario entender el riesgo de cáncer y la tasa de mortalidad implicadas con la administración de la TH; aunque existe, el riesgo es modesto y los beneficios son mayores para mejorar la calidad de vida, con menor riesgo de enfermedades cardíacas, cáncer colorrectal, demencia y fracturas osteoporóticas.³

Síntomas vasomotores

Es la principal indicación eficaz y aprobada, mejora las alteraciones del sueño, irritabilidad, dificultad para concentrarse, calidad de vida y prevención de osteoporosis; los progestágenos solos también mejoran los síntomas vasomotores, pero no son tan eficaces como la TE.^{2,3,8,10}

Atrofia vaginal

La resequedad vaginal afecta la auto-imagen, capacidad de tener y disfrutar del sexo, 40% experimenta dispareunia. Las alteraciones en la mucosa vaginal se asocian con cambios inmunológicos que aumentan el riesgo de contraer infecciones, pero sólo 25% busca ayuda.^{3,8,10-12} Las principales indicaciones del tratamiento de la atrofia genital son el alivio de los síntomas y revertir los cambios anatómicos atrofícos; sin embargo, el tratamiento de primera línea comprende lubricantes y humectantes vaginales no hormonales.³¹ La mayoría de la TH y la TE local están aprobadas para la atrofia genital; la TH sistémica a baja dosis es insuficiente para aliviar los síntomas vaginales, se requieren dosis bajas de TE local para mejorar los síntomas. Cuando la TE se considera únicamente para el manejo de la atrofia genital se recomienda la vía local a dosis bajas con resultados satisfactorios; generalmente no se requiere de progestágeno para protección endometrial y sólo cuando la duración del TE es por más de un año o las dosis son mayores o cuando presenta hemorragia uterina anormal se recomienda valoración del endometrio, por el riesgo de cáncer de endometrio, excepto en mujeres asintomáticas.^{3,11,12}

El tratamiento debe elegirse con base en la experiencia clínica y la preferencia de la paciente. En las mujeres tratadas por cáncer no dependiente de hormonas, el tratamiento de la atrofia genital es similar al de las mujeres sin antecedentes de cáncer; la TE con cremas vaginales de estradiol la dosis inicial es 2-4 g al día por una a dos semanas y mantenimiento de 1 g al día, los EEC 0.5 a 2 g al día; anillos vaginales de estradiol, el dispositivo de 2 mg libera 7.5 mcg al día por 90 días y acetato de estradiol, el dispositivo contiene 12.4 o 24.8 mg de acetato de estradiol y libera 5 o 10 mcg al día de estradiol por 90 días y tabletas vaginales de hemihidrato de estradiol, se inicia una tableta al día por dos semanas con mantenimiento de una tableta dos veces a la semana (la tableta que contiene 25.8 mcg de hemihidrato de estradiol equivale a 25 mcg de estradiol).^{3,8,10}

Sexualidad

La TE tiene un efecto significativo sobre la respuesta sexual, excitación y orgasmo, independiente de su papel

para tratamiento de los síntomas de la menopausia. Dosis bajas de TE local mejoran la satisfacción sexual, mejora la lubricación e incrementa el flujo sanguíneo y sensibilidad de los tejidos vaginales, pero no incrementa la persistencia de la actividad sexual activa y no está recomendada como único tratamiento en la disfunción sexual, incluyendo la disminución de la libido.^{3,8,13,14}

Tracto urinario bajo

La TE local beneficia a algunas mujeres con vejiga hiperactiva; cuando se compara el anillo de estradiol con la oxibutinina en mujeres con vejiga hiperactiva tienen similares beneficios clínicos y la TH sistémica empeora o provoca incontinencia urinaria de esfuerzo y la terapia de dosis mini, dosis de estradiol transdérmico, no aumenta ni disminuye ésta, sólo incrementa el riesgo de cálculos renales. La TEP y la TE intravaginal son eficaces al disminuir el riesgo de infecciones de vías urinarias recurrentes; sin embargo, ningún producto de TH está aprobado para cualquier indicación de alteraciones de vías urinarias.^{3,8,10,15,16}

Calidad de vida

No está aprobada la TH para mejorar la calidad de vida, pero su uso la restablece al mejorar la sintomatología, aunque no existe evidencia que mejore en mujeres asintomáticas, ni tiene beneficio en mujeres geripáusicas.^{3,8,10}

Osteoporosis

Los estudios reportan que dosis estándar de TH reducen las fracturas por osteoporosis en posmenopáusicas, incluyendo la de cadera, columna vertebral y todas las fracturas no vertebrales, incluso en mujeres sin osteoporosis; dosis bajas son eficaces en el mantenimiento o mejoría de la densidad mineral ósea. Cuando el tratamiento alternativo para la osteoporosis no es apropiado o causa efectos adversos, el uso de TH es una opción para las mujeres que están en mayor riesgo de fractura, pero los beneficios de ésta sobre la masa ósea y reducción de la fractura desaparecen rápidamente después de interrumpirla, requiriendo alternativas para su tratamiento y prevención.^{3,8,10} Mujeres con menopausia temprana que requieren la prevención de pérdida ósea son tratadas con TH o anticonceptivos orales, en lugar de tratamientos osteoespecíficos, hasta alcanzar la edad normal de la menopausia para ser reevaluadas de nuevo; las mujeres geripáusicas con antecedente de ésta, que no utilizaron TH, comparadas con aquéllas que presenta-

ron la menopausia natural y en aquéllas que se les realizó salpingooforectomía bilateral al momento de la histerectomía, comparadas con las mujeres con histerectomía sin ésta, no se incrementó la tasa de fractura de cadera.¹⁴⁻¹⁷ Cualquier medicamento para la osteoporosis se puede utilizar; sin embargo, el ácido zoledrónico es el fármaco de primera línea después de una fractura de cadera; el raloxifeno y el ibandronato deben reservarse para los pacientes con bajo riesgo; el manejo farmacológico de la osteoporosis es por cinco años.^{3,8,10-17}

Enfermedades cardiovasculares

La TH no se recomienda actualmente para la prevención de las coronariopatías en mujeres de cualquier edad; iniciar la TH en mujeres de 50 a 59 años o en aquéllas después de 10 años de menopausia para tratar síntomas vasomotores no aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares, pero se reporta que se asocia con mayor riesgo de hipertensión arterial y aumenta con la mayor duración de uso, principalmente en posmenopáusicas entre los 45-55 años.^{3,8,10}

En la mayoría de estudios realizados, mujeres que iniciaron la TH al inicio de la menopausia tienen mayores beneficios al reducir el riesgo de coronariopatías; en general, se estima que el riesgo con la TE se reduce a tres casos por 10,000 mujeres por año de uso y se incrementa a ocho casos por cada 10,000 mujeres por año con el uso de TEP. El riesgo de coronariopatías es menor cuando inician la TH a los 55 años de edad o dos a tres años después de iniciar la menopausia,^{3,8,10} que no corresponde a los estudios WHI 2002. La TE, cuando se inicia durante la perimenopausia o en mujeres posmenopáusicas sin útero, reduce el riesgo de coronariopatías, al valorar los procedimientos de revascularización coronaria, casos de infarto agudo de miocardio y muerte, incluso cuatro años después de suspenderla; en mujeres de 50 a 59 años, la razón de riesgo para coronariopatías fue de 0.59 (IC del 95%, 0.38 a 0.90), para infarto agudo al miocardio de 0.54 (IC 95%: 0.34-0.85); con una *p* significativa para las de menor edad vs. mayor edad (*p* = 0.05 y *p* = 0.007, respectivamente).^{3,8,10}

Las mujeres que inician la TH 10 o más años o después de la menopausia tienen mayor riesgo de coronariopatías que aquéllas que la inician 10 años antes de la menopausia donde el riesgo es menor, aunque no se reporta que el riesgo de enfermedades cardiovasculares varía por el tiempo al iniciar la TH.^{3,8,10} Algunos reportes sobre la TH a largo plazo se asocian con menor acumulación de calcio en las arterias coronarias, que está fuertemente relacionada con la placa de ateroma y riesgo futuro de EVC, principalmente en mujeres menores de 60 años de edad, después de siete



años de TH; se observó que las mujeres bajo TE tenían menor acumulación de calcio en las arterias coronarias que aquéllas sin TE o placebo, incluso la TE en mujeres posmenopáusicas reduce el desarrollo de la placa aterosclerótica calcificada; menor acumulación de plaquetas en la capa íntima de la arteria carótida, en mujeres bajo TH a diferencia de los estudios controlados aleatorizados, donde no se comprueban estos hallazgos.^{3,8,10}

Enfermedad cerebrovascular

Con la TEP y TE se reportó mayor riesgo de ECV isquémica sin riesgo de EVC hemorrágica, con ocho casos de EVC adicionales por cada 10,000 mujeres por año de TEP y 11 casos EVC adicionales por cada 10,000 mujeres por año de uso de TE. La TH en mujeres de 50-59 años de edad no tiene algún efecto significativo sobre el riesgo de EVC y el riesgo relativo (RR) (1.13, IC 95%: 0.73-1.76). Aunque la EVC no fue mayor en mujeres de 50 a 59 años de edad, sí se duplicó en mujeres perimenopáusicas bajo TE 10 años antes de la menopausia, pero se explica por la dificultad en precisar la edad al hacer el diagnóstico de la menopausia en mujeres bajo TE; sin embargo, mujeres bajo TE o TEP, tienen mayor riesgo de EVC que se elimina después de interrumpir la TH. Para mujeres con cinco años de menopausia, se presentaron tres casos de EVC adicionales por cada 10,000 mujeres por año de TEP, la TE de larga duración después de la menopausia no incrementa el riesgo de EVC ni para las mujeres bajo TEP; estudios observacionales sobre riesgo de ECV en mujeres bajo TH son inconsistentes, con y sin mayor riesgo, en mujeres de 50 a 59 años, el RR de EVC para mujeres bajo TEP no fue significativamente elevado (RR, 1.34, IC 95%, 0.84-2.13), a diferencia de las mujeres bajo TE (RR = 1.58, IC 95%, 1.06 a 2.37), dosis más bajas de estrógeno, por ejemplo, 0.3 mg de EEC no se asoció con mayor riesgo.^{3,8,10,18-23}

Tromboembolismo venoso

Existe mayor riesgo de tromboembolia venosa (TEV) con la TH por vía oral, se reportan 18 casos de TEV por cada 10,000 mujeres por año de uso de TEP y siete casos de TEV por cada 10,000 mujeres por año de TE. El riesgo de TEV surge poco tiempo después de iniciar la TH (es decir, al año o dos años de uso), pero disminuye al poco tiempo y el riesgo absoluto asociado con TEP o TE es menor cuando se inició antes de los 60 años de edad y en mujeres mayores de 60 años; en mujeres entre 50 a 59 años de edad, bajo TH, se identificaron 11 casos de TEV por cada 10,000 mujeres por año en TEP y cuatro casos de TEV por cada 10,000 mujeres por año bajo TE. El riesgo inicial de TEV

también se incrementa tres veces más al riesgo basal, en mujeres obesas con índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m² y regresa poco después de interrumpirla. Las mujeres con antecedentes de TEV, mujeres obesas o mujeres con mutación del factor V Leiden, tienen mayor riesgo de TEV con la TH y es limitada la información sobre el menor riesgo de TEV con TE transdérmica comparada con la oral.^{3,8,10} Las dosis más bajas de TE oral tienen menor riesgo de TEV que dosis mayores, pero aún está por comprobarse; si la contribución de progestágenos diferentes sobre la coagulación son más trombogénicos.^{3,8,10,18-23}

Diabetes mellitus

En los reportes sobre TH se disminuyen los nuevos casos diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2, además de prevenir su incidencia 21% (HR 0.79, IC 95%, 0.67 a 0.93) o 15 casos por cada 10,000 mujeres por año de TH (HR = 0.65, IC 95%, 0.48 a 0.89) y 12% (HR, 0.88, IC 95%, 0.77 a 1.01) o 14 casos menos de diabetes por cada 10,000 mujeres por año de TE; también se reportan menores niveles de glucosa en ayunas, pero no existe evidencia para recomendar la TH en su prevención en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas.^{3,8,10}

Problemas oncológicos

La TE en mujeres posmenopáusicas con útero se asocia con mayor riesgo de cáncer de endometrio; se reporta RR de 2.3 (IC del 95%, 2.1-2.5) en general un RR de 9.5 si se usa durante más de 10 años y persiste varios años después de la interrupción de TE, se evita este riesgo, con el uso de progestágeno concomitante y la TH no se recomienda en mujeres con antecedentes de cáncer de endometrio moderado e indiferenciado o en etapas avanzadas.³

El diagnóstico de CM se incrementa con el uso de TEP por tres, cinco o más años; el mayor riesgo absoluto fueron ocho casos adicionales de CM por cada 10,000 mujeres que usaron el TEP por cinco o más años; el riesgo difiere con el uso continuo o secuencial o tipo de progestágeno, pero es mayor con el uso continuo del progestágeno; la progesterona micronizada tiene menor riesgo con el uso a corto plazo, pero se incrementa con el uso a largo plazo de TEP. La TEP, y en menor medida la TE, aumenta la proliferación celular mamaria, mastalgia y la densidad en la mamografía; que impide la interpretación diagnóstica con retraso del diagnóstico de CM.^{3,8,10} La evidencia no es concluyente sobre el aumento en el riesgo de CM por TEP y puede ser resultado de la promoción de cánceres preexistentes que son demasiado pequeños para ser diagnosticados mediante estudios de imagen o examen clínico de la

mama y algunos de estos cánceres pequeños no progresan sin el estímulo de la TEP; durante el seguimiento a largo plazo se reportó que el riesgo de nuevos casos diagnosticados de CM se eliminó a los tres años después de interrumpir la TEP, pero fue mayor la tasa de mortalidad por CM durante 11 años de seguimiento con dos muertes adicionales por cada 10,000 mujeres por año y dos muertes más por cada 10,000 mujeres por año atribuibles a la mortalidad por cualquier causa.^{3,8,10}

Cuando la TEP se inicia poco tiempo después de iniciar la menopausia por más de cinco años de uso el RR de CM es 2.75 y en aquellas que inician la TEP más de cinco años después de la menopausia no incrementa el RR, pero se retrasa el diagnóstico de CM. Es mayor el riesgo de aparición del CM en aquellas mujeres que inician la TEP tres años antes de la menopausia que cuando la inician más tarde o al poco tiempo de iniciar la menopausia,^{3,8} el riesgo absoluto de eventos en las mujeres perimenopáusicas es menor que para las geripáusicas.³

Las mujeres bajo TE no reportan aumento del riesgo de CM después de 7.1 años de uso, incluso se reportaron seis casos menos de CM invasivo por casi 10,000 mujeres por año de uso, pero esta disminución del riesgo se observó en todos los grupos de edad estudiados (de 50-59, 60-69 y 70-79 años de edad), principalmente para CM ductales (HR, 0.71, IC 95%, 0.52-0.99), incluso después de suspender fue 0.77 (IC del 95%, 0.62 a 0.95); sin embargo, en mujeres bajo TE con EEC que desarrollaron CM invasivo la mayor parte eran localizados (HR, 0.69, IC 95%, 0.51-0.95) y los tumores eran de mejor pronóstico que el de las mujeres con placebo. Se sugiere que esta disminución en la incidencia de CM con el uso de la TE es por su efecto apoptótico que el estrógeno tiene sobre las células de CM en mujeres con hipoestrogenismo; es probable que el estrógeno fisiológico tenga un efecto tumoricida.^{3,8,10} Esta disminución del riesgo de CM con TE no se reportó en otro estudio, incluso se incrementa el RR de CM en mujeres que iniciaron la TE cinco años después de la menopausia, con aumento del riesgo absoluto de 13 casos de CM por cada 10,000 mujeres por año de uso; la diferencia entre estos resultados sólo refleja las diferencias al momento de iniciar la TE, tipos de estrógenos, poblaciones de estudio, aumento de la vigilancia mamográfica u otros factores que no han sido determinados.³ Cuando la TE se administra por más de 15 años, el riesgo de CM aumenta y el riesgo es menor con cinco años de uso; el RR de 1.31 para cinco a nueve años de uso, 1.24 por 10 a 14 años de uso y 1.56 para más de 15 años de uso, estas diferencias no excluyen que sean por la vigilancia mamográfica del CM entre usuarias y no usuarias de TH; el uso de TH no aumenta el riesgo de CM recurrente; pero el uso de TH en sobrevivientes de CM está asociado con mayor riesgo de recurrencia.^{3,8,10,24-28}

Los datos publicados sobre el riesgo de cáncer de ovario epitelial y la TH son contradictorios, algunos lo asocian con el uso a largo plazo, principalmente por más de 10 años de uso de TE; el riesgo anual de este bajo TEP fue 1.11 veces (IC 95%, 1.02-1.21) y aumento a 1.28 veces (95% IC, 1.18-1.40) para la TE. Otro reporte informó un RR de 1.24 (IC del 95%, 1.15-1.34) y 1.19 (IC del 95%, 1.02 a 1.40) para el uso de cualquier TH. El uso de TH por menos de cinco años se asoció con RR de 1.03, mientras que con el uso por más de 10 años se incrementó el RR a 1.21 (con $P < 0.05$ para ambos RR). La TE se asocia con mayor riesgo de cáncer de ovario epitelial que la TEP.^{3,8,10} El uso de TEP y el riesgo de cáncer de ovario epitelial no se incrementan con el uso de una media de 5.6 años y sólo había 4.2 casos de éste por cada 10,000 usuarias de TH y 2.7 casos de éste por 10,000 al año en el grupo con placebo. La asociación entre cáncer de ovario epitelial y uso TEP por más de cinco años es rara y las mujeres con mayor riesgo de cáncer de ovario epitelial son aquéllas con antecedentes familiares de éste o síndromes familiares de cáncer por mutación en los genes de BRCA y deben ser asesoradas acerca de esta asociación.^{3,8,10,28}

El uso de la TEP por 7.1 años en promedio, la incidencia de cáncer de pulmón de células no pequeñas (que es el más frecuente y representa 80% del cáncer de pulmón) sin aumento significativo (HR, 1.28, IC 95%, 0.94-1.73, $p = 0.12$), pero el número de muertes por cáncer de pulmón de células no pequeñas de pulmón se incrementó (HR = 1.87, IC 95%, 1.22-2.88, $p = 0.004$) al igual que el número de tumores indiferenciados y metastásicos (RR 1.87, IC 95%, 1.22-2.88, $p = 0.004$); las tasas absolutas de mortalidad por cáncer de pulmón no de células pequeñas reportaron nueve casos por 10,000 al año de uso TEP y cinco casos por cada 10,000 en el grupo placebo.^{3,8,20,26} Otro reporte no informa aumento en la incidencia de cáncer de pulmón o mortalidad ni efecto significativo relacionado con la edad por el uso de la TH, sólo la mortalidad por cáncer de pulmón se incrementó en las fumadoras actuales en todos los grupos con tratamiento o placebo, comparadas con las no fumadoras y exfumadoras.^{3,8,10} Un informe reportó un incremento en la incidencia de cáncer de pulmón asociado con mayor duración del uso de TEP (50% de aumento después de 10 años de uso), sin asociación con la duración del uso de TE, pero sí aumento del riesgo de adenocarcinoma de pulmón. Otro informe reportó un efecto protector contra el cáncer de pulmón en usuarias de TH con la excepción de las fumadoras actuales; estos hallazgos hacen necesario fomentar la interrupción del tabaquismo y aumentar la vigilancia en fumadoras mayores que son usuarias actuales o anteriores de TH.^{3,8,10,24-28}



Estado de ánimo y depresión

Para las mujeres posmenopáusicas sin depresión clínica, la evidencia es mixta respecto a los efectos de la TH sobre el estado de ánimo; en algunas mejora el humor, otras sin cambios, y la TEP empeora el estado de ánimo en algunas mujeres, principalmente en aquéllas con antecedentes de síndrome premenstrual, trastorno depresivo premenstrual o depresión clínica, secundario a la progesterona durante el TEP.^{3,8,10} Los efectos de la TH en mujeres perimenopáusicas o posmenopáusicas con depresión, los niveles de estradiol cuando están elevados se asocian con disminución de síntomas depresivos en mujeres perimenopáusicas, pero no en posmenopáusicas, algunos reportes apoyan la eficacia de la TE a corto plazo por su efecto antidepressivo en mujeres perimenopáusicas deprimidas, y otros no. A pesar de que la TH tenga efectos positivos sobre el estado de ánimo y comportamiento, la TH no es antidepressiva y no debe ser considerada como tal y la evidencia es insuficiente para apoyar el uso de la TH en el manejo de la depresión.^{3,8,10,29,30}

Envejecimiento y demencia

Algunos estudios apoyan el uso de TE para beneficios cognoscitivos cuando se inicia después de la menopausia quirúrgica, pero no han demostrado efectos sobre la memoria en la menopausia. Estudios recientes sugieren un efecto transitorio negativo de la transición a la menopausia sobre la cognición; las mujeres que iniciaron la TH o anticonceptivos orales antes de la menopausia tenían un efecto cognitivo beneficioso, mientras que las mujeres posmenopáusicas que iniciaron TH tenían un efecto perjudicial sobre el rendimiento cognitivo. En mujeres geripáusicas, los resultados indican que la TH no mejora la memoria u otras capacidades cognitivas y la TEP es perjudicial para la memoria, incluso se incrementa la incidencia de demencia con el uso de TH con 12 casos por cada 10,000 personas por año de uso TE y 23 casos por cada 10,000 personas por año de uso de TEP. También se reporta empeoramiento de la memoria verbal y un efecto positivo sobre la memoria visual cuando utilizan TEP comparado con placebo; en general, los estudios sobre TE o TEP no demuestran ningún efecto negativo sobre la memoria. Algunos estudios asocian la TH y la reducción del riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer; la TE se utiliza en mujeres perimenopáusicas donde reduce el riesgo de Alzheimer, también es mayor el riesgo de demencia en mujeres con salpingooforectomía temprana, comparada con la TE administrada hasta los 50 años de edad.^{3,8,10} Para las mujeres con enfermedad de Alzheimer, la TE no tiene

algún efecto sustancial. La TH no se puede recomendar a cualquier edad para prevenir o tratar el envejecimiento cognitivo o la demencia.^{3,29,30}

Menopausia prematura e insuficiencia ovárica primaria

Las mujeres que experimentan menopausia temprana (edad menor de 40 años) o falla ovárica prematura, a diferencia de las pacientes que llegan a la menopausia natural a la edad promedio de 51.3 años, tienen menor riesgo de CM, pérdida ósea temprana, riesgo de coronariopatías y enfermedad de Parkinson, relacionada con factores específicos como mutaciones en el gene que codifica el DNA polimerasa mitocondrial gamma.^{3,8,10} Existe mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares con la menopausia natural temprana o quirúrgica sin TH y disminuye cuando la TH se administra; los factores de riesgo de ECV son la causa al inicio de la menopausia y no a la inversa. Tanto los antecedentes de enfermedades cardiovasculares y el tabaquismo se asocian con el inicio de la menopausia a edad menor; sin embargo, no se reporta aumento en la tasa de mortalidad por coronariopatías en la menopausia y sólo un aumento constante de ésta durante la vida de la mujer.^{2,3,8,10} La seguridad sobre dosis supra-fisiológicas de TH en la forma de anticonceptivos orales en las mujeres jóvenes sugiere que dosis fisiológicas de TH en mujeres con falla ovárica prematura o menopausia temprana tienen mínimo riesgo. Teniendo en cuenta los posibles efectos nocivos del hipoestrogenismo sobre la masa ósea en mujeres jóvenes que aún están desarrollando el pico de su masa ósea y la severidad de los síntomas vasomotores en las mujeres más jóvenes, los beneficios de la terapia hormonal son potencialmente mayores en este grupo de edad. En ausencia de contraindicaciones, se recomienda el uso de anticonceptivos orales hasta la edad media de la menopausia natural.³

Mortalidad general

La mortalidad general en mujeres se reduce cuando se inicia la TH poco después de la menopausia; otros datos sugieren que ambas TE y TEP no reducen la mortalidad general en 30% cuando se inicia en menores de 60 años; combinando los resultados de TE y TEP, la reducción es significativa 10 muertes menos por cada 10,000 mujeres entre 50 a 59 años, comparadas con 16 muertes adicionales en mayores de 70 a 79 años; en mujeres menores no es significativa cuando se inicia al año de iniciar la menopausia.^{3,8,10}

TERAPIA HORMONAL EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Todos los tipos de estrógenos y progestágenos tienen algunos efectos y características comunes, pero propiedades diferentes; como potencia relativa del compuesto, androgenicidad, efectos glucocorticoides, biodisponibilidad y vía de administración.

La principal indicación del uso de los progestágenos durante la menopausia es disminuir el riesgo de cáncer de endometrio en mujeres con útero y sólo la TE sistémica en raras excepciones se utiliza (por ejemplo, antecedentes de endometriosis severa), las mujeres sin útero no requieren de progestágenos cuando están bajo TE sistémica, tampoco en aquéllas con TE local en dosis bajas para la atrofia genital, particularmente cuando se limita el uso a un año aunque reportes indican que el uso por dos años de ultra-dosis de estradiol no incrementa el riesgo de hiperplasia endometrial; sin embargo, un progestágeno intermitente se debe utilizar cuando la TE sistémica se prolonga y mejora la eficacia de la dosis baja de TE en el tratamiento de los síntomas vasomotores.^{3,8,10} Algunas mujeres que usan TEP pueden experimentar alteraciones disfóricas por el progestágeno; pero la combinación de estrógeno con un estrógeno agonista/antagonista es una opción alternativa a la progesterona.^{3,8}

El objetivo del tratamiento se basa en los riesgos y beneficios de la TH para cada mujer en particular con la dosis efectiva más baja de estrógeno, con una dosis adecuada de progestágeno para contrarrestar los efectos adversos de la TE sistémica en mujeres con útero. Las dosis más bajas que se utilizan al iniciar la TE sistémica son de 0.3 mg a 0.45 mg por vía oral de EEC, 0.5 mg de 17 β -estradiol micronizado por vía oral y 0.014 mg a 0.0375 mg de 17 β -estradiol en parche transdérmico; existen dosis bajas de estradiol disponibles en geles tópicos, cremas y spray. Dosis menores de estrógeno que las tradicionalmente prescritas (< 0.625 mg de EEC al día) a menudo requieren tratamiento de larga duración para lograr la máxima eficacia en reducir los síntomas vasomotores y lograr adaptar la dosis a las necesidades particulares de cada mujer; representa una estrategia adecuada en el manejo de la TH.²⁶ Las dosis más bajas de la TH generalmente tienen menos efectos adversos, tales como sensibilidad en las mamas o hemorragia uterina y una favorable relación riesgo y beneficio que las dosis estándar; además, no se incrementa el riesgo de EVC con dosis bajas de estrógenos transdérmicos (\leq 0.05 mg), pero sí se aumenta con el tratamiento oral y dosis altas transdérmicas.^{3,8,10} Todas las vías de administración de TE son eficaces para los síntomas de la menopausia; las

vías de administración no orales, incluyendo los sistemas transdérmicos, vaginal e intrauterina, ofrecen ventajas y desventajas en comparación con la vía oral, pero a largo plazo la relación de riesgo-beneficio no se ha demostrado. Existen diferencias relacionadas con la función del efecto sobre el primer paso hepático, sobre las concentraciones sanguíneas de hormonas que se alcanzan por una ruta determinada y la actividad biológica de los medicamentos. Con la terapia transdérmica no existe aumento significativo de triglicéridos, proteína C-reactiva o globulina fijadora de hormonas sexuales y tiene escaso efecto sobre la presión arterial.^{3,8} Existe evidencia de que la TE transdérmica se asocia con menor riesgo de trombosis venosa profunda, EVC e infarto de miocardio.³

El acetato de medroxiprogesterona 1.5 mg, 0.1 mg de acetato de noretisterona, 0.5 mg de drospirenona o 100 mg de progesterona micronizada, reduce el riesgo de cáncer de endometrio en comparación con el uso de otras TH como la secuencial con progestágeno, TE en particular con progestágeno de ciclo largo.^{3,8}

Los progestágenos orales, junto con estrógenos sistémicos y la combinación de estrógeno-progestágeno en parches, han demostrado la protección endometrial. El endoceptivo con progestina y la crema de progesterona vaginal, cuando se utiliza con la TE sistémica en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas, proporcionan protección equivalente del endometrio similar a la progesterona sistémica administrada de forma continua y superior comparada con el progestágeno secuencial.^{3,8,10}

El término tratamiento con hormonas bio idénticas es utilizado para referir que las hormonas que se utilizan son idénticas a las hormonas producidas por los ovarios.³¹ Estos fármacos contienen hormonas de origen vegetal. La composición de la TH combina varias hormonas (por ejemplo, estrona, estradiol y estriol) y utiliza vías diferentes para su administración (por ejemplo, implantes subdérmicos), algunas de las hormonas no están aprobadas (estriol) y otras terapias no hormonales contienen ingredientes (por ejemplo, colorantes, conservantes) que algunas mujeres no pueden tolerar; sin embargo, el uso de estas hormonas bio idénticas se ha incrementado y puede haber aumento de los riesgos cuando se utilizan porque no se ha probado su eficacia o seguridad; la falta de información del producto, junto con su prescripción, es incierta; no han demostrado que tengan alguna ventaja comparadas con las hormonas tradicionales en cuanto a su eficacia o seguridad.^{3,29-31}

De los aspectos más controvertidos y difíciles en relación con la TH es la duración del uso; a largo plazo, el aumento del riesgo de CM y mayor mortalidad con la administración por cuatro a cinco años de TEP al momento de la menopausia y desarrollo tardío de CM después de interrumpir la ex-



posición a los estrógenos. Con la TE no se incrementó el riesgo de CM ni hubo disminución en la incidencia de éste cuando se usa después de la interrupción a la exposición de estrógenos.^{3,8,10} El uso prolongado de TE aumenta el CM en menor grado que la TEP.^{3,28} También se ha reportado mayor beneficio sobre las coronariopatías con el uso temprano de TE; mujeres de 50 a 59 años tienen menor riesgo cuando se valoran los criterios para infarto al miocardio y riesgo de CM;^{3,28} el tiempo prolongado de la TH reduce el riesgo de mortalidad por cardiopatía isquémica, en particular cuando las mujeres la utilizan durante cinco o más años; contrariamente la TE y TEP se asocian con mayor riesgo de coronariopatías en mujeres posterior a la menopausia al momento de iniciar la TH. Estos hallazgos permiten una mayor duración del uso de TE con base en los riesgos y beneficios sobre los síntomas, preferencias y perfil actual de la mujer. Cuando la mujer está consciente de los beneficios y riesgos, bajo supervisión clínica, el uso prolongado de TEP con la dosis efectiva más baja es aceptable en algunas circunstancias: el alivio de síntomas de la menopausia supera los riesgos, principalmente en mujeres que presentan los síntomas después de suspender la TEP y mujeres con mayor riesgo de fractura cuando los tratamientos alternativos no son apropiados o causan efectos adversos inaceptables.^{3,8,10}

La interrupción de la TH por tres años tiene tasas similares de eventos cardiovasculares, fracturas y cáncer de colon a las mujeres sin TH o placebo y sólo aumentó la tasa de todos los cánceres en mujeres bajo TEP o 30 tipos de cáncer por cada 10,000 mujeres por año de TEP, incluyendo un número de cánceres de pulmón mortales. Para las mujeres sin útero, durante el seguimiento después de suspender la TE por tres años, no había menor o mayor riesgo global de coronariopatías, trombosis venosa profunda, EVC, fractura de cadera, cáncer colorrectal o mortalidad global y menor riesgo de CM persistente (ocho casos menos por 10,000 mujeres).^{3,8,10,28} La interrupción de la TH da lugar a mayor incidencia de fracturas, incluyendo fractura de cadera; después de cuatro años de seguimiento las tasas acumulativas de fractura fueron similares tanto para mujeres bajo TE o sin ella o en el grupo placebo.³

El riesgo para la mortalidad por cualquier causa refleja un equilibrio tanto para TEP y TE (HR, 0.98 y 1.04, respectivamente), pero a los tres años de TEP las tasas de mortalidad se elevaron (HR, 1.15, IC 95%, 0.95 a 1.39), principalmente por el incremento del cáncer y para todas las causas de mortalidad en el grupo del TEP fue 1.04 (IC de 95%, 0.91 a 1.18)²⁷ y 1.02 (IC de 95%, 0.91-1.15) en el grupo TE; en los reportes posteriores a la interrupción de TEP mostraron que la tasa ajustada por edad la incidencia de CM cayó en 2003(6.7%), en comparación con la tasa en 2002 más evidente en mujeres de 50 años o más, prin-

cialmente para CM con receptores de estrógeno positivos, que representan la mayoría del CM, que estaría relacionado con el gran número de mujeres que interrumpieron la TH.^{3,10}

El riesgo de recurrencia de los síntomas vasomotores después de interrumpir la TH se presenta en 50%, independiente de la edad y duración de su uso, incluso cuando se disminuía la dosis de TH durante un mes. La decisión de continuar la TH debe individualizarse con base en la severidad de los síntomas actuales, y la relación de los riesgos y beneficios deben ser considerados.^{3,8,10}

RECOMENDACIONES

La individualización en la toma de decisiones para uso de la TH es prioritaria y se debe concentrar en la salud y calidad de vida de la mujer, así como los factores de riesgo personales, sobre el riesgo de trombosis venosa, coronariopatías, EVC y CM. Para las mujeres sanas, menores de 59 años o dentro de los 10 años de iniciar la menopausia, con síntomas menopáusicos moderados a severos, la TH sistémica es una opción aceptable y eficaz. El estrógeno solo y estrógeno con progestágeno se asocian con mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular, tromboembolia venosa profunda y embolia pulmonar, similar a los anticonceptivos hormonales, y el riesgo es poco frecuente en mujeres de 50 a 59 años. El uso de TH continua con estrógenos y progestágenos durante menos de cinco años, se asocia con menor riesgo de cáncer de mama y cuando se suspende la TH el riesgo disminuye. La recomendación para la duración del tratamiento es diferente para la TEP o TE. Para la TEP la duración se limita de tres a cinco años, por el aumento en el riesgo y mortalidad asociado con el CM; el uso de TE es más favorable y el perfil en relación con el riesgo-beneficio permite mayor flexibilidad en la duración del uso por siete años. Para prevenir el cáncer de endometrio en mujeres con útero la TH deber ser TEP y en mujeres sin útero sólo se indica estrógeno. La TE es el tratamiento más eficaz para los síntomas de atrofia genital, dosis bajas vía intravaginal se recomienda cuando los síntomas atróficos están presentes. Las mujeres con menopausia temprana son candidatas para el uso de la TH por lo menos hasta la edad media de la menopausia natural o 51 años de edad y el uso por más tiempo se considerará para el manejo de los síntomas vasomotores. A pesar de que la TE no aumenta el riesgo de CM no existen datos sobre la seguridad que apoyen el uso en mujeres sobrevivientes al CM, además que el uso de ésta incrementa las tasas de recurrencia de CM. Tanto los estrógenos por vía oral transdérmica y dosis bajas de estrógenos se asocian con menor riesgo de tromboembolismo

venoso y EVC que las dosis estándar de estrógenos por vía oral, pero faltan más estudios para su comprobación.

CONCLUSIONES

En este siglo la mayor evidencia sobre el uso de TH, vías de administración, duración del tratamiento y construcción de un perfil individual sobre la relación riesgo-beneficio es esencial para todas las mujeres que requieran de TH. El interés de una mujer en el uso de TH varía en función de su situación individual, en particular, la gravedad de los síntomas de menopausia y efectos en su calidad de vida. Los riesgos absolutos conocidos hasta la fecha por el uso de la TH en mujeres sanas a las edades de 50 a 59 años de edad son bajos. Por el contrario, la TH a largo plazo o su inicio en mujeres peripáusicas se asocia con mayores riesgos. Las recomendaciones para la duración de su uso difieren entre TE y la TEP. Teniendo en cuenta el perfil de seguridad individual más favorable, la TE podría ser considerada para una mayor duración de tratamiento en ausencia de efectos adversos y factores de riesgo. Las mujeres que experimentan menopausia prematura tienen mayor riesgo de osteoporosis y enfermedad cardiovascular, que a menudo experimentan síntomas más intensos que las mujeres que llegan a la menopausia natural, la TH, en general, se recomienda en estas mujeres hasta la edad media de la menopausia natural y después el tratamiento debe ser reevaluado.

Se necesita mayor investigación para entender los efectos de la TE y TEP para el manejo individual de las mujeres, también es necesario definir el papel del envejecimiento en comparación con la menopausia y los efectos de la genética, estilo de vida y las características clínicas en la salud de mujeres perimenopáusicas.

REFERENCIAS

1. Geukes M, van Aalst MP, Nauta MC, Oosterhof H. The impact of menopausal symptoms on work ability. *Menopause* 2012; 19: 278-82.
2. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al, for the STRAW + 10 Collaborative Group. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. *Menopause* 2012; 19: 387-95.
3. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19: 257-71.
4. Ayers B, Hunter MS. Health-related quality of life of women with menopausal hot flashes and night sweats. *Climacteric* 2013; 16: 235-9.
5. Santoro N, Randolph JF Jr. Reproductive hormones and the menopause transition. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011; 38(3): 455-66.
6. Crandall CJ, Tseng CH, Crawford SL, Thurston RC, Gold EB, Johnston JM, et al. Association of menopausal vasomotor symptoms with increased bone turnover during the menopausal transition. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 840-9.
7. Files JA, Ko MG, Pruthi S. Bioidentical hormone therapy. *Mayo Clin Proc* 2011; 86(7): 673-80.
8. Panay N, Hamoda H, Arya R, Savvas M. The 2013 British Menopause Society & Women's Health Concern recommendations on hormone replacement therapy. *Menopause Int* 2013; 19(2): 59-68.
9. Witherby S, Johnson J, Demers L, Mount S, Littenberg B, Maclean CD, et al. Topical testosterone for breast cancer patients with vaginal atrophy related to aromatase inhibitors: a phase I/II study. *Oncologist* 2011; 16(4): 424-31.
10. Hansen KA, Eyster KM. What Happened to WHI: Menopausal Hormonal Therapy in 2012. *Clin Obstet Gynecol* 2012; 55(3): 706-12.
11. Griesser H, Skonietzki S, Fischer T, Fielder K, Suesskind M. Low dose estriol pessaries for the treatment of vaginal atrophy: A double-blind placebo-controlled trial investigating the efficacy of pessaries containing 0.2 mg and 0.03 mg estriol. *Maturitas* 2012; 71: 360-8.
12. North American Menopause Society. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013; 20(9): 888-902.
13. Rossouw JE, Manson JE, Kaunitz AM, Anderson GL. Lessons learned from the Women's Health Initiative trials of menopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2013; 121(1): 172-6.
14. Gass M, Cochrane BB, Larson JC, Manson JE, Barnabei VM, Brzyski RG, et al. Patterns and predictors of sexual activity among women in the Hormone Therapy trials of the Women's Health Initiative. *Menopause* 2011; 18: 1160-71.
15. Nelken RS, Ozel BZ, Leegant AR, Felix JC, Mishell DR. Randomized trial of estradiol vaginal ring versus oral oxybutynin for the treatment of overactive bladder. *Menopause* 2011; 18: 962-6.
16. Davies E, Mangongi NP, Carter CL. Is timing everything? A meeting report of the Society for Women's Health Research roundtable on menopausal hormone therapy. *J Womens Health* 2013; 22(4): 303-11.
17. Christenson ES, Jiang X, Kagan R, Schnatz P. Osteoporosis management in post-menopausal women. *Minerva Ginecol* 2012; 64(3): 181-94.
18. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, Aragaki AK, Johnson KC, Martin L, et al., for the WHI Investigators. Health outcomes



- after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305(13): 1305-14.
19. Jacoby VL, Grady D, Wactawski-Wende J, Manson JE, Allison MA, Kuppermann M, et al. Oophorectomy vs ovarian conservation with hysterectomy: cardiovascular disease, hip fracture, and cancer in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med* 2011; 171(8): 760-8.
 20. Cortet B, Thomas T, Audran M, Blain H, Breuil V, et al. 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2012; 79(3): 304-13.
 21. Stuenkel CA, Gass ML, Manson JE, Lobo RA, Pal L, Rebar RW, et al. A decade after the Women's Health Initiative - the experts do agree. *Menopause* 2012; 19(7): 836-7.
 22. Lisabeth L, Bushnell C. Stroke risk in women: the role of menopause and hormone therapy. *Lancet Neurol* 2012; 11: 82-91.
 23. Laliberte F, Dea K, Duh MS, Kahler KH, Rolli M, Lefebvre P. Does the route of administration for estrogen hormone therapy impact the risk of venous thromboembolism? Estradiol transdermal system versus oral estrogen-only hormone therapy. *Menopause* 2011; 17: 1052-9.
 24. Canonico M, Plu-Bureau G, Scarabin PY. Progestogens and venous thromboembolism among postmenopausal women using hormone therapy. *Maturitas* 2011; 70: 354-60.
 25. Chlebowski RT, Anderson GL. Menopausal Hormone Therapy and Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104(7): 517-27.
 26. Hou N, Hong S, Wang W, Olopade OI, Dignam JJ, Huo D. Hormone replacement therapy and breast cancer: heterogenous risks by race, weight, and breast density. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(18): 1365-72.
 27. Slatore CG, Chien JW, Au DH, Satia JA, White E. Lung cancer and hormone replacement therapy: association in the vitamins and lifestyle study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1540-6.
 28. Palacios S. Terapia de reemplazo hormonal y cáncer. En: Vargas-Hernández VM (ed.). *Cáncer en la mujer*. México: Alfil; 2011, p. 1397-404.
 29. Freeman EW, Guthrie KA, Caan B, Sternfeld B, Cohen LS, Joffe H, et al Efficacy of Escitalopram for Hot Flashes in Healthy Menopausal Women. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011; 305(3): 267-74.
 30. Rogines-Velo MP, Heberle AE, Joffe H. Effect of medroxyprogesterone on depressive symptoms in depressed and nondepressed perimenopausal and postmenopausal women after discontinuation of transdermal estradiol therapy. *Menopausia* 2012; 19: 471-5.
 31. Stephenson K, Neuenschwander PF, Kurdowska AK. The effects of compounded bioidentical transdermal hormone therapy on hemostatic, inflammatory, immune factors; cardiovascular biomarkers; quality-of-life measures; and health outcomes in perimenopausal and postmenopausal women. *Int J Pharm Compd* 2013; 17: 74-85.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Víctor Manuel Vargas-Hernández
Ginecólogo Oncólogo y Biólogo de la
Reproducción Humana
Insurgentes Sur, Núm. 605-1403
Col. Nápoles
C.P. 03810, México, D.F.
Tel.: 5574-6647
Correo electrónico:
vvargashernandez@yahoo.com.mx