

UTILIDAD DE LA TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA

M^a Cruz Landa Aznárez
- Ginecóloga. Centro de Atención a la Mujer de Iturrama.

INTRODUCCIÓN

En el año 1964 en Estados Unidos, la revista Newsweek publica un artículo del ginecólogo Robert A. Wilson, "No more menopause" donde destacaba las virtudes del tratamiento con estrógenos como fuente de juventud. Posteriormente, su libro "Feminine forever" basado en su propia experiencia marcó un momento histórico, similar al del descubrimiento de la píldora anti-conceptiva, que supuso no solo un avance terapéutico sino también un cambio sociológico en la forma de entender el periodo de la vida de la mujer llamado menopausia. Parecía que con la administración de la Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) se le iba a rescatar de sus connotaciones negativas de "deterioro", "envejecimiento", etc.; por eso la THS fue saludada con entusiasmo por sectores sanitarios, industria farmacéutica y colectivos de mujeres, que hicieron que fuera usada en EEUU por un 40% de las mujeres, en Europa por un 30% y en España se estima en un 15%. Más de 40 millones de mujeres toman tratamiento hormonal en la menopausia.

Existen diversas pautas de tratamiento de THS. En general, en EEUU se han utilizado las pautas orales con esteroides naturales (estrógenos conjugados equinos), por su mayor rapidez de metabolización y menor potencial de efectos adversos, a pesar de ser menos potentes que los semisintéticos. En Europa se han utilizado sobre todo, estrógenos sintéticos, éster de estradiol, o 17 β estradiol, y el uso por vía transdérmica, como parches, ha sido habitual. Entre los gestágenos, cuando se utiliza la vía oral, se usa medroxiprogesterona o progesterona natural, y norestisterona cuando se usa la vía transdérmica, ya que aunque este último es un 19-nor-derivado con mayor actividad andrógénica, es preciso emplearlo en la vía transdérmica, porque así se consiguen menores niveles plasmáticos y se precisa un fármaco más potente. La vía transdérmica proporciona niveles sanguíneos con menor fluctuación y evita el metabolismo del primer paso hepático, lo que podría

dar lugar a diferencias sobre síntesis de lipoproteínas (HDL) o factores de coagulación. Existen pocos estudios realizados con THS en aplicación transdérmica que tengan validez epidemiológica suficiente, por lo que la mayoría de los datos que aquí se apuntan provienen de estudios de THS administrada por vía oral.

Aunque la primera razón para utilizar la THS fue aliviar los síntomas vasomotores de la menopausia, algunos estudios observacionales y otros experimentales sugirieron que la THS protegía frente a la enfermedad coronaria o las fracturas osteoporóticas, lo que ampliaba claramente el campo terapéutico de este tratamiento y creaba enormes expectativas.

De hecho en 1992¹ el *American College of Physicians*, basándose en estudios observacionales y experimentales, recomendaba la THS a mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria establecida o aquellas con alto riesgo de sufrir enfermedad coronaria. Por otra parte, su efecto sobre la masa ósea hacía que se indicara también para prevención y tratamiento de osteoporosis.

En la actualidad los recientes estudios realizados en EEUU publicados en el verano de 2002, que eran muy esperados por su tamaño y calidad de diseño, han trascendido a los medios de comunicación de masas y han motivado editoriales médicos y comentarios por sociedades científicas. Esto hace que sea un momento oportuno para plantear algunas reflexiones y redefinir el papel de la THS a la luz de las nuevas evidencias obtenidas. Los dos estudios a los que me refiero son los siguientes:

El estudio HERS² "*Heart and estrogen/progestin replacement study*" diseñado como ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para investigar el efecto de la THS en mujeres que habían padecido una enfermedad coronaria previa, publicó sus primeros resultados en 1998. Este estudio incluía a 2.763 mujeres seguidas durante un periodo de 4,5 años y evaluaba el efecto de dosis fijas de 0,625 mg de estrógenos equinos conjugados por vía oral + 2,5 mg por día de acetato de medroxiprogesterona versus placebo. La media de edad de las mujeres fue de 67 años. La evaluación a los 4,5 años no encontró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos respecto a la incidencia de infarto de miocardio y mortalidad por

enfermedad coronaria. Se encontró un aumento significativo de trombosis venosa profunda y embolias pulmonares en el primer año de tratamiento que no se incrementaba en años posteriores. En una segunda fase 2,7 años más tarde, se publicaron los resultados de este estudio HERS II^{3,4}, que aparecieron en prensa en Julio de 2002, y se confirmó la ausencia de diferencias estadísticamente significativas respecto a la incidencia de infartos de miocardio y accidente coronario entre ambos grupos, con tratamiento/placebo. Se confirmó un aumento estadísticamente significativo del riesgo de trombosis venosa y embolias pulmonares, no encontrándose diferencias en el aumento de cánceres, fracturas o mortalidad total. Por tanto concluyen que la THS no debe utilizarse para la reducción del riesgo en mujeres con enfermedad coronaria.

En 1990, el National Institute of Health de Estados Unidos puso en marcha un amplio estudio "The Women's Health Initiative" (WHI)⁵, que es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de un preparado hormonal frente a placebo, con objeto de valorar los beneficios y riesgo de la THS en mujeres posmenopáusicas sanas. Abarcó un número de 16.608 mujeres con una media de edad de 63,3 años, el tratamiento hormonal utilizado fue 0,625 mg por día de estrógenos equinos sulfoconjugados (Premarin®) y 2,5 mg diario de acetato de medroxi-progesterona (no existe esta dosis en España). El estudio se interrumpió en mayo de 2002 cuando el comité independiente establecido para evaluar y publicar los datos observó un exceso de riesgo de cáncer de mama invasivo y de episodios negativos, como incremento de enfermedad coronaria, ictus o embolias pulmonares. También detectó un ligero descenso de cáncer colorectal y fractura de vertebra y cadera.

En la Tabla 1 se exponen los resultados. Globalmente se detectó una diferencia de 19 hechos desfavorables graves más por cada 10.000 mujeres y año que recibieron tratamiento, comparado con las del grupo placebo. Estos efectos negativos consistieron en la detección de un exceso de

8 embolias pulmonares, 7 episodios coronarios, 8 accidentes vasculares-cerebrales y 8 cánceres invasivos de mama más en el grupo tratado. En contrapartida se puede decir que se evitaron 6 cánceres colorectales y 5 fracturas de cuello de fémur y 6 fracturas vertebrales.

Realmente los riesgos absolutos calculados son pequeños a nivel individual, pero en el diseño del estudio, que pretendía valorar las ventajas de la THS como prevención primaria, son muy definitivos. Por otro lado es de destacar que tanto el riesgo de episodios coronarios como el de embolismo pulmonar aparecen en el primer año de tratamiento mientras que el de cáncer de mama ocurre en el cuarto-quinto año. La mortalidad total no fue diferente entre ambos grupos.

Este estudio se diseñó con el objetivo de evaluar la influencia de la asociación estrógenos-gestágenos más usual en EEUU sobre el riesgo coronario y cáncer de mama, que eran los criterios de evaluación principales. No pretendía valorar mejoría de síntomas vasomotores ya que el 80% de las mujeres carecían de síntomas y el 70% de estas eran mayores de 59 años. Se trata por tanto de un estudio en mujeres mayores posmenopáusicas asintomáticas con objeto de valorar los efectos a largo plazo del tratamiento hormonal. Otra rama del estudio, que correspondía a mujeres histerectomizadas en tratamiento únicamente con estrógenos, continúa en la actualidad y sus resultados se evaluarán en el 2004.

Posteriormente un metanálisis ha realizado una revisión sistemática que incluye ambos estudios, HERS, HERS II y WHI, en el que se confirman los resultados antes mencionados⁶. La publicación de estos estudios ha añadido confusión tanto a las pacientes como a los clínicos, de forma que se hace necesario reflexionar acerca de a quién se le debe ofrecer la terapia hormonal y por qué, describir las razones por las que la mujer puede beneficiarse de este tratamiento y clarificar las ventajas y desventajas del tratamiento.

Con este objeto se han revisado los artículos más recientemente publicados vistos bajo el prisma de la

Tabla 1. Resultados Ensayo WHI

	Riesgo relativo RR (IC 95%)	Aumento de efectos adversos por cada 10.000 mujeres en tratamiento con THS durante 1 año	Reducción de efectos adversos por cada 10.000 mujeres en tratamiento con THS durante 1 año
Episodios coronarios	1,29 (1,02 - 1,63)	7	-
Ictus	1,41 (1,07 - 1,85)	8	-
Cáncer de mama	1,26 (1,00 - 1,59)	8	-
Embolia pulmonar	2,13 (1,39 - 3,25)	8	-
Cáncer colorectal	0,63 (0,43 - 0,92)	-	6
Fractura de cadera	0,66 (0,45 - 0,98)	-	5
Fractura vertebral sintomática	0,66 (0,44 - 0,98)	-	6
Fractura osteoporética general	0,76 (0,69 - 0,85)	-	44
Índice global	1,15 (1,03 - 1,28)	19	-

propia experiencia clínica, que con frecuencia se hace precisa para interpretar un "exceso" de datos que las facilidades informáticas de hoy en día nos proporcionan.

BENEFICIOS Y RIESGOS DE LA TERAPIA HORMONAL

Efectos beneficiosos de la THS se reconocen en la mejoría de los síntomas vasomotores menopáusicos, en el manejo de la osteoporosis y otros como prevención de cáncer colorectal. Los riesgos de la THS se han asociado con un incremento de riesgo de cáncer de mama, infarto de miocardio, enfermedades cerebrovasculares y enfermedad tromboembólica⁷.

Síntomas de menopausia

Aunque los síntomas de la menopausia se relacionan también con factores socioculturales y raciales, en las mujeres que los manifiestan se ha comprobado con estudios aleatorizados que la THS es efectiva en los síntomas vasomotores^{8,9,10} y urogenitales. Con frecuencia la mejora de estos síntomas tiene un efecto "dominó" sobre la calidad del sueño y el estado de ánimo^{11,12}.

Se plantean dudas acerca de si la THS actuaría sobre algunos elementos de la función cognitiva. Desde el punto de vista biológico se sabe que los receptores estrogénicos están ampliamente distribuidos en el cerebro, particularmente en el hipocampo y la amígdala y que tienen un efecto neurotrófico, reduciendo el acúmulo de β -amiloides y actuando sobre los neurotransmisores^{13,14}.

Es dificultoso poder valorar mediante métodos epidemiológicos la mejoría de aspectos relacionados con la salud mental/calidad de vida en mujeres usuarias de THS y para ello, se han valorado parámetros como vitalidad, salud mental, síntomas depresivos, alteraciones del sueño, satisfacción sexual, función cognitiva (memoria). Algunos estudios casos-control^{15,16}, encontraron una asociación positiva entre uso de estrógenos y función cognitiva, pero revisiones sistemáticas de esos estudios publicados muestran que esta asociación era inconsistente¹⁷, y que serían necesarios estudios aleatorizados de mayor tamaño. El estudio WHI anteriormente citado, reunía estas características de validez de diseño y puso en marcha un estudio accesorio "The Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS)" con objeto de analizar aspectos relacionados con la calidad de vida y la función cognitiva. En este estudio se incluía a las mujeres del estudio WHI de más de 65 años (4.381 mujeres desde junio de 1995 a julio de 2002). Distintas publicaciones han evaluado sus resultados; pero podemos resumir que, no se apoya el uso de la terapia hormonal sustitutiva para mejorar aspectos de vitalidad, síntomas depresivos o satisfacción sexual y se observa una ligera mejora de la función física y las alteraciones del sueño en el primer año¹⁸. En relación a la función cognitiva, el mismo grupo publica sus resultados¹⁹, no encontrando mejoría de la función cognitiva en las mujeres tratadas frente a

las del grupo placebo, e incluso se detecta un ligero empeoramiento de los test cognitivos en el grupo de mujeres tratadas, pero con poca significación clínica.

Osteoporosis

Sabemos que a partir de los 35 años, tanto el hombre como la mujer van perdiendo un porcentaje de alrededor del 0,5-1% anual de su masa ósea. Sin embargo, en las mujeres esta pérdida es más acelerada en los años siguientes a la menopausia (2% anual) de forma que mujeres que tuvieran un pico de masa ósea disminuida o una menopausia precoz o hábitos de vida de riesgo pueden encontrarse en una situación de baja masa ósea que predisponga a fracturas osteoporóticas. Los estudios aleatorizados controlados que se han realizado con THS han demostrado una reducción de la pérdida de masa ósea en columna y cuello de fémur^{20,21}. Algunos estudios demuestran una disminución de la tasa de fracturas durante la ingestión de THS. Incluso el estudio WHI, el primer estudio aleatorizado controlado indica, durante la toma de THS, una disminución de la tasa de fracturas, tanto de fractura vertebral como de cadera (ver Tabla 1). Sin embargo, ningún estudio ha demostrado su eficacia después de finalizar el tratamiento y la vuelta a los niveles de densidad ósea previa al tratamiento es muy rápido (3-6 meses) al acabar la THS.

Por tanto, la THS en la prevención de fracturas tendría que utilizarse durante mucho tiempo y los riesgos de esta duración no lo harían adecuado. Así pues, solo en las mujeres jóvenes con síntomas hipoestrogénicos y riesgo de osteoporosis estaría indicada la THS que, como beneficio añadido, tendría la prevención de pérdida de masa ósea²².

Enfermedad cardiovascular

Los primeros estudios experimentales indicaron el efecto beneficioso de los estrógenos sobre el metabolismo lipídico²³ y su efecto antiaterogénico sobre la pared vascular²⁴. Posteriormente, estudios observacionales mostraron una menor morbilidad y mortalidad por enfermedades coronarias del 30-50% en las usuarias, aunque este porcentaje empeoraba con la asociación de gestágenos (obligado para evitar el riesgo de cáncer de endometrio). Esto significó que en algunos países se aconsejara la THS con carácter preventivo para mujeres de riesgo cardiovascular. Sin embargo, el estudio HERS y posteriormente el WHI han señalado que este efecto no se ha demostrado.

El estudio HERS²⁵ investigaba el riesgo en mujeres que ya habían sufrido una enfermedad coronaria y en estas tampoco se encontró un efecto beneficioso con la THS. La reevaluación del estudio HERS II muestra incluso una tendencia hacia un incremento de enfermedad coronaria en el grupo de mujeres tratadas hormonalmente durante el primer año de tratamiento.

En mujeres previamente sanas o sin riesgo, el estudio WHI demostró que en el grupo tratado hormonalmente,

estas mujeres presentaban un aumento de episodios de enfermedad coronaria del 29%, RR= 1,29 (1,02-1,63), aunque no se demostró en los 5,2 años del estudio, un incremento de la mortalidad coronaria. Para el accidente vascular cerebral se describen aumentos del 41% a partir del segundo año de tratamiento, RR= 1,41 (1,07-1,85).

La recomendación de ambos estudios es que la THS en la postmenopausia no debe usarse para disminuir el riesgo de enfermedad coronaria²⁶. La calidad epidemiológica de estos ensayos, muy superior a los precedentes, obliga a tener en cuenta sus conclusiones²⁷. Si bien debemos observar que estas conclusiones pueden no ser exactamente aplicables a otros compuestos hormonales y otras vías de administración diferentes de las utilizadas en el ensayo.

Enfermedad tromboembólica

En los primeros estudios ya se observó un incremento de riesgo de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en mujeres con THS. Sin embargo, el incremento de riesgo absoluto parecía realmente insignificante.

El estudio WHI⁵ muestra que el incremento de riesgo parece ser mayor en el primer año de uso y este riesgo de tromboembolismo venoso con THS parece ser especialmente a costa de mujeres con factores predisponentes tales como historia familiar, varices importantes, obesidad, estancia en cama prolongada y edad avanzada.

Cáncer de mama

El cáncer de mama es el factor negativo que más ha influido en las mujeres a la hora de tomar la decisión de utilizar THS. En los inicios de esta terapia, algunos estudios epidemiológicos mostraron un incremento de riesgo de cáncer de mama, que era superior con preparados estrógeno-progestágenos en combinación, que con estrógenos solos²⁸.

Un amplio metanálisis²⁹ que revisa los datos de 51 estudios observacionales, indica que el incremento de riesgo de cáncer de mama aumenta un 2,3% por cada año de uso de tratamiento hormonal sustitutivo. El incremento del riesgo no es significativo hasta que la THS se toma más de 5 años, entonces el riesgo relativo es de 1,35. La incidencia acumulada de cáncer de mama en mujeres de 50-70 años, que nunca usaron THS se estimaba en 45 casos por 1000 mujeres. Para ese mismo grupo de edad, el exceso de riesgo en mujeres tratadas hormonalmente, se traducía en dos casos más de cáncer de mama por cada 1000 mujeres tomando THS durante 5 años, en seis casos extras por cada 1000 mujeres, tomando durante 10 años y 12 casos extras por cada 1000 mujeres, tomando THS durante 15 años (Figura 1). El estudio no demostró un aumento de la mortalidad por cáncer de mama por lo que se adujo que eran cánceres diagnosticados en estadios precoces, ya que estas mujeres estaban perfectamente controladas en programas sanitarios de cribado. El riesgo

de cáncer de mama parecía volver a su punto de origen a los 5 años de suspender el tratamiento hormonal.

Ante estas evidencias el estudio WHI³⁰ vino a aportar algunos aspectos interesantes. Se confirmaba el aumento de riesgo de cáncer de mama, al detectarse un número mayor de cánceres en mujeres tratadas con THS, que al compararlo con el cáncer de mama diagnosticado en el grupo sin THS, era similar en histología y grado, pero estaba en un estadio más avanzado (metástasis regional en 25,4 % versus 16,0 % en grupo placebo p=0.04). Se observó también un mayor número de mamografías alteradas en el grupo con THS y estos resultados fueron el motivo de que el estudio se suspendiera en mayo de 2002, a los 5,2 años de iniciado, antes de los ocho años previstos para su finalización.

El estudio WHI concluye que por cada 10.000 mujeres tomando estrógenos-gestágenos (0,625 mg de estrógenos conjugados equinos + 2,5 mg medroxiprogesterona) podría haber 8 casos más de cáncer invasivo de mama cada año.

Cáncer de endometrio

Los primeros estudios realizados en 1970 indicaban que la incidencia de hiperplasia y cáncer de endometrio era debido a una terapia hormonal solo con estrógenos y que este efecto desaparecía cuando se asociaban gestágenos al tratamiento. Posteriormente, ningún estudio que ha evaluado este efecto ha encontrado un aumento de la incidencia de cáncer de endometrio cuando se utiliza una terapia hormonal combinada³¹.

Cáncer Colorectal

Algunos estudios observacionales habían sugerido que la THS podría disminuir la incidencia de cáncer colorectal³². El estudio WHI es el primer estudio aleatorizado y controlado que viene a confirmar esta hipótesis ya que entre las usuarias de THS se encontraron 6 cánceres colorectales menos por 10.000 mujeres-año que en el grupo placebo, como se observa en la Tabla 1. La explicación biológica de esta reducción no aparece muy clara.

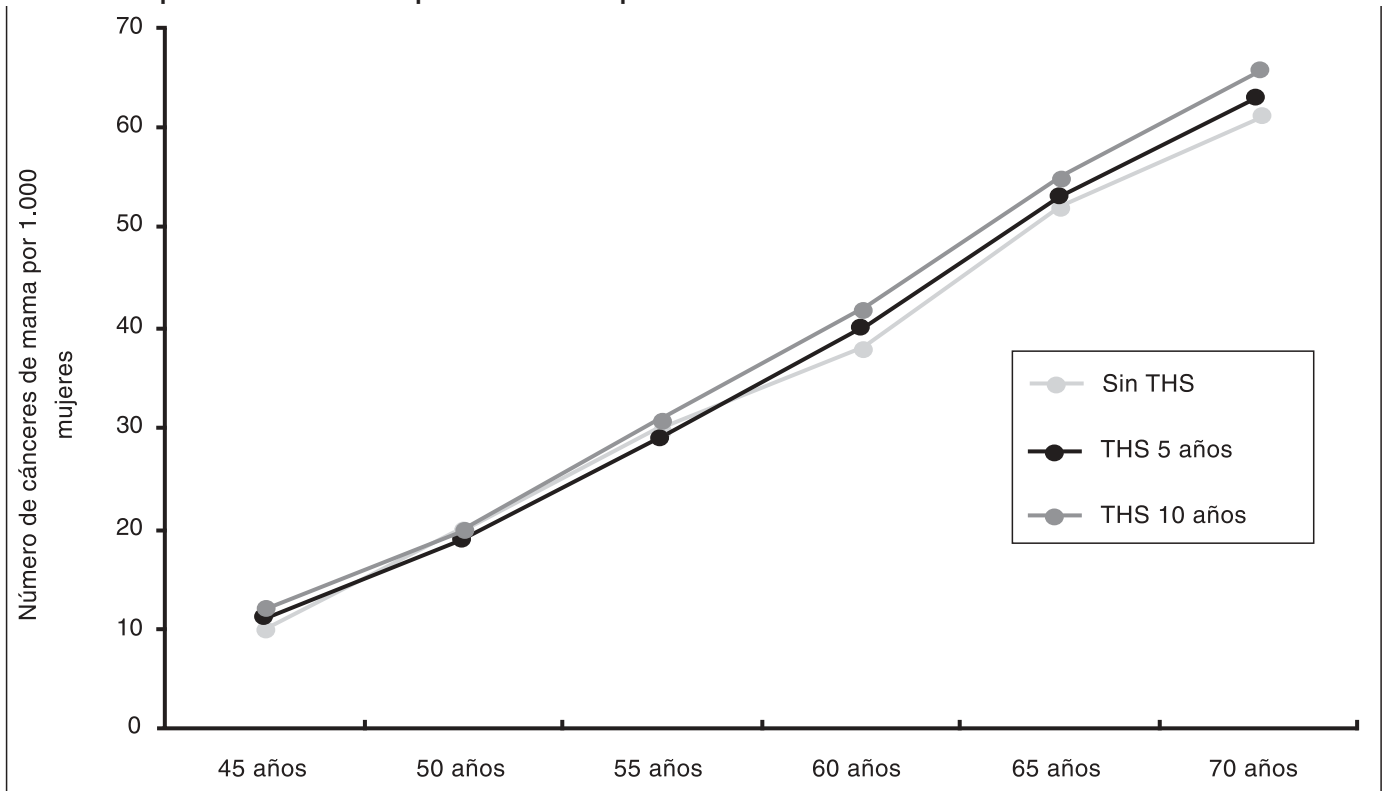
INDICACIONES DE LA TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA

Como en todos los medicamentos que utilizamos en nuestra práctica clínica es necesario que el producto sea eficaz, bien tolerado, costo efectivo y que tenga un equilibrio riesgo beneficio adecuado.

En el caso de la THS podemos considerar que estaría indicada en los siguientes casos^{33,34,35}:

- Mujer perimenopáusica que presenta síntomas asociados a déficit de estrógenos que afectan su calidad de vida, nos referimos aquí a los síntomas vasomotores, sofocos, sudoración. En estos casos vamos a conseguir buena resolución de los síntomas con THS y, como el tratamiento aconsejado es

Figura 1. Número acumulativo estimado de cánceres de mama por 1.000 usuarias de THS según el tiempo de uso de la terapia asumiendo que comenzaron a tomarla a los 50 años



de uno o dos años hasta un máximo de cinco años, la mejora de la calidad de vida supera los riesgos. Se aconseja empezar siempre por dosis bajas hasta alcanzar la mínima dosis eficaz.

- Mujer perimenopáusica con síntomas vegetativos y riesgo detectado de osteoporosis, la THS mantendrá la masa ósea evitando una pérdida acelerada de la misma a la vez que produce un alivio de los síntomas menopáusicos, pero no se recomienda por más de cinco años, y habrá que hacer una detección cuidadosa en la historia clínica de factores de riesgo vascular y de mama que desaconsejarían el uso hormonal, por lo que desde el punto de vista de tratamiento de la osteoporosis a largo plazo habrá que pensar en otros medios terapéuticos.
- Mujer postmenopáusica que presenta síntomas de déficit estrogénico, también en este caso pensando en una terapia de corta duración el beneficio es adecuado^{36,37}. Tenemos que pensar que a medida que aumenta la edad de la mujer la probabilidad de efectos nocivos con la THS (riesgo de cáncer de mama, infarto, enfermedad tromboembólica) va a estar aumentada y el binomio riesgo-beneficio debe ser sopesado con más cuidado. En la Figura 2, extraído de Grady D⁸, extrapolando los resultados del estudio WHI, se representa una estimación matemática, de cuáles serían los efectos adversos que se producirían en mujeres tratadas con THS, durante 1 año o durante 5 años, y en una mujer que tuviera 50 años

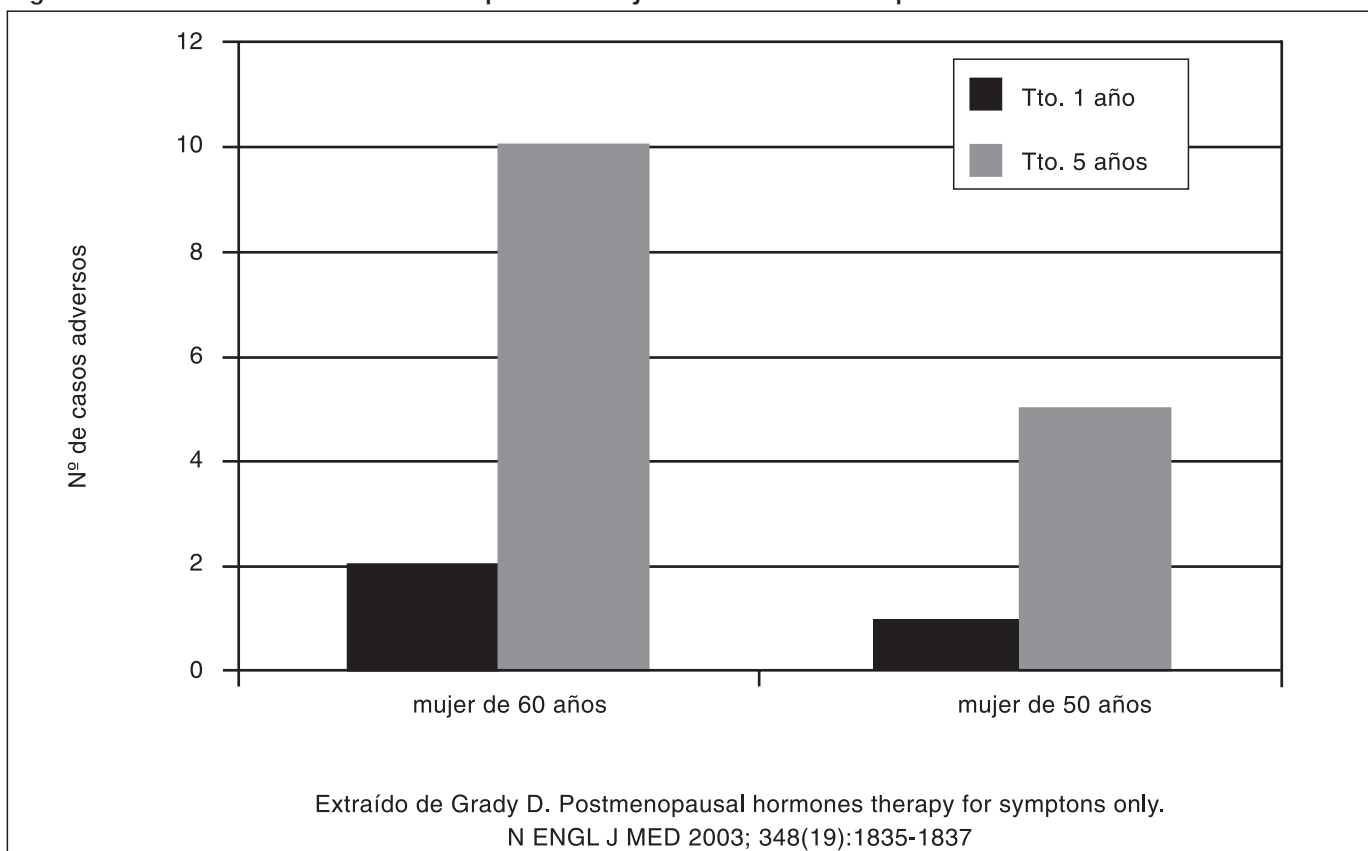
o 60 años. Se observa como, con la misma duración de tratamiento, la mujer de 50 años tiene la mitad de efectos adversos que la de 60 años.

- Mujeres con menopausia precoz antes de los 45 años. Estas mujeres han estado sometidas a dosis eficaces de estrógenos durante menos años, por lo que existe acuerdo en recomendar la THS hasta la edad normal de menopausia con objeto de mantener una adecuada masa ósea y evitar otros efectos hipoestrogénicos en el área genital. En estos casos puede ser preciso dosis más altas de THS que en la mujer normomenopáusica³⁸.

En los casos de mujeres histerectomizadas el tratamiento será solo de estrógenos y en el resto de los casos será combinado de estrógenos y gestágenos. En algunos países nórdicos se está utilizando el dispositivo intrauterino de gestágeno junto al estrógeno oral para evitar el efecto negativo del gestágeno sobre la mama. A falta de estudios epidemiológicos más extensos, los tratamientos utilizados en Europa con estrógenos sintéticos y progesterona natural, deben ser de elección frente a la medroxiprogesterona y los estrógenos equinos.

La tibolona, es un esteroide sintético con propiedades gestagénicas, estrogénicas y androgénicas, este efecto es diferente según el tejido sobre el que actúa. Es tan eficaz como los estrógenos en el alivio de los síntomas y sobre la recuperación de masa ósea en columna lumbar y fémur, pero su efecto sobre las fracturas ha sido insuficientemente estudiado. En la revisión biblio-

Figura 2. Número de efectos adversos por 1.000 mujeres tratadas con terapia Hormonal Sustitutiva



gráfica^{39,40,41} realizada no se han encontrado estudios bien diseñados que evalúen los efectos indeseables graves a más largo plazo, como cáncer de mama o endometrio y estos serían necesarios para poder tener conclusiones sólidas.

En Europa, el ensayo WISDOM, *Women's International Study of long Duration Oestrogen after Menopause*, nos sería de gran utilidad en sus conclusiones, ya que utiliza dosificaciones y compuestos hormonales más habituales en nuestro medio. Sin embargo, los resultados negativos del estudio WHI han influido, en aspectos de financiación y política de apoyo del estudio europeo, de forma que en estos momentos se ha detenido y queda pendiente la publicación de los datos recopilados durante el tiempo que ha estado en marcha⁴².

Los fitoestrógenos podrían tener los mismos inconvenientes que las hormonas habituales, aunque su menor dosis activa, disminuye lógicamente los efectos negativos, y en algunas mujeres consiguen aliviar los síntomas.

A QUÉ MUJERES NO SE LES DEBE OFERTAR TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA

La decisión de utilizar THS ha de ser claramente individualizada y contando con la aceptación de la mujer, pero como rasgos generales:

- La THS no se justifica en aquellas mujeres sin síntomas menopáusicos o cuando estos están perfectamente aceptados.
- En aquellas mujeres que teniendo síntomas vasomotores, tienen riesgo de enfermedad cardiovascular, cáncer de mama, patología venosa, se debe desaconsejar el tratamiento hormonal sustitutivo.

SUMARIO

- La Terapia Hormonal Sustitutiva puede mejorar los síntomas de la menopausia asociados a hipoestrogenismo: sofocos, sudores, sequedad vaginal.
- La Terapia Hormonal Sustitutiva no se aconseja para prevenir la enfermedad cardiovascular.
- La Terapia Hormonal Sustitutiva no está indicada para la prevención de la fractura osteoporótica, porque este efecto precisa larga duración de uso.
- El tratamiento de más de cinco años de terapia hormonal sustitutiva, aumenta la incidencia de cáncer de mama.
- Es necesario que la decisión de iniciar o interrumpir una terapia hormonal sea conjunta, de la paciente y el médico, que deberá proporcionar toda la información sobre beneficios y riesgos de este tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- American College of Physicians. Guidelines for counseling postmenopausal women about preventive hormone therapy. *Ann Intern Med* 1992;117:1038-41.
- 2.- Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women (HERS). *JAMA* 1998;280:605-13.
- 3.- Grady D, Herrington D, Bittner V et al. 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.
- 4.- Hulley S, Fuberg C, Barrwett-Connor E et al. 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.
- 5.- 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.
- 6.- Nelson HD, Humphrey LL, Nygreen P et al. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 2002;288:872-881.
- 7.- Rymer J, Morris EP. Extracts from Clinical Evidence: menopausal symptoms. *BMJ* 2002; 321:1516-9.
- 8.- Grady D. Postmenopausal Hormones Therapy for Symptoms only. *N Engl J Med* 2003;348(19):1839-1854.
- 9.- Dueñas Díez JL. Menopausia y calidad de vida. Actitud terapéutica ¿cómo tratar para mejorar la calidad de vida? *Folia Clínica en Obst y Ginecol* 2002;35:54-56.
- 10.- Comino Delgado R. Editorial. Terapia Hormonal Sustitutiva ¿sí o no? *Salud Total de la Mujer* 2002; 4(2):61-2.
- 11.- Palacios S, Calaf J, Cano A, Parrilla JJ et al. Conferencia de Consenso de la Asociación Española para el estudio de la menopausia. Relevancia de los resultados del estudio WHI para la atención de las mujeres posmenopáusicas en España. *Med Clin* 2003; 120(4):146-7.
- 12.- MacLennan A, Lster S, Moore V. Oral estrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes. A systematic review. *Climateric* 2001; 4:58-74.
- 13.- Yaffe K. Hormone Therapy and the Brain. Déjà vu all over again? Editorial. *JAMA* 2003;289(20):2717-2718.
- 14.- Brinton RD, Chen S, Montoya M et al. The Women's health initiative estrogen replacement therapy is neurotrophic and neuroprotective. *Neurobiol Aging* 2000;21:475-496.
- 15.- Resnick SM, Maki PM and Golski S. Effects of estrogen replacement therapy on PET cerebral blood flow and neuropsychological performance. *Horm Behav* 1998;34:171-182.
- 16.- Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998;279:688-695.
- 17.- LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, Nelson HD. Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and metaanalysis. *JAMA* 2001;285:1489-1499.
- 18.- Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE for The women's Health initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on Health-Related Quality of Life. *N Engl J Med* 2003;348(19):1-16.
- 19.- Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL et al, for the WHIMS Investigators. Effect of estrogen plus progestin on global Cognitive function in postmenopausal women. The women's Health Initiative memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289(20):2663-2672.
- 20.- Greendale GA, Espeland M, Slones et al. 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;162:665-72.
- 21.- Torgerson DJ, Bell-Syer SEM. Hormone replacement therapy and prevention of non-vertebral fractures. A metaanalysis of randomized trials. *JAMA* 2001; 285:2891-7.
- 22.- Rymer J, Wilson R, Ballard K. Making decisions about hormone replacement therapy. *BMJ* 2003;(326): 322-26.
- 23.- Hodis HN, Nack WJ, Lobo RA et al. For the estrogen in prevention of atherosclerosis trial (EPAT). Research Group Estrogen in the prevention of atherosclerosis, a randomized double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135: 939-53.

- 24.- Stampfer MJ, Golditz GA, Willet WC, Manson JE et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten year follow-up from the Nurses Health Study *N Engl J Med* 1991;325:756-62.
- 25.- Vittinghoff E, Shlipak MG, Varosy PD et al. For the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Research Group (HERS). Risk Factors and Secondary Prevention in women with heart disease. *Ann Intern Med* 2003; 138:81-89.
- 26.- Hu FB, Grodstein I. Postmenopausal hormone therapy and the risk of cardiovascular disease: the epidemiologic evidence. *Am J Cardiol* 2002;90 (suppl 1): F 26-9.
- 27.- Prescrire Rédaction "Hormonothérapie substitutive de la ménopause: des risques cardiovasculaires". *La Rev Prescr* 2003; 23 (235):27-33.
- 28.- Focet LJ, Rafat AM, Osuch JR et al. Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen plus medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4559-65.
- 29.- Collaborative Group on Hormonal. Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-1059.
- 30.- Chlebowski R, Hendrix S, Langer R, Stefanick M et al: influence of estrogen plus progestin on breast cancer an mammography in healthy postmenopausal women. The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289 (24):3243-3253.
- 31.- Wells M, Sturdee D, Barlow DU et al. Effect on endometrium of long term treatment with continuous combined oestrogen-progestagen replacement therapy: follow up study. *BMJ* 2002;325:239.
- 32.- Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and metaanalysis. *Am J Med* 1999; 106:574-82.
- 33.- Kirschstein R. Menopausal Hormone Therapy: summary of a scientific workshop. *Ann Intern Med* 2003;138(4):361-4.
- 34.- Solomon CG, Dluny RG. Rethinking postmenopausal hormone therapy. *N Engl J Med* 2003;348(7):579-580.
- 35.- Therapeutics Initiative. Menopausal combined Hormone Therapy Update. Therapeutics Letter 46 (October-December 2002). University of British Columbia. Vancouver. Canadá.
- 36.- Balasch J. Terapia hormonal sustitutiva como prevención en la posmenopausia: ¿fin de la controversia? *Med Clin* 2002;119:416-7.
- 37.- Terapia hormonal sustitutiva ¿aun está indicada? INFAC. Boletín Servicio Vasco de Salud, Osakidetza 2002;10(7):38-39.
- 38.- Perez Lopez Faustino R. Tratamiento hormonal de la menopausia: controversias, precisiones y perspectivas *Med Clin* 2003;120(4):148-55.
- 39.- Rymer J, Robinson J, Fogelman I. Ten years of treatment with tibolone 2,5 mg daily: effects of bone loss in postmenopausal women. *Climateric* 2002;5(4):390-398.
- 40.- Menopause: les associations estroprogestatives restent la référence. *Rev Prescr* 2001; 21(223):807-811.
- 41.- Reginster JY. Postmenopausal hormonal treatment: conventional hormonal replacement therapy or tibolone. Effects on bone. *J Gynecol Obstet Biol. Reprod* 2002;31(6):541-547.
- 42.- "MRC stops study of long term use of HRT, Wisdom study". Site internet <http://www.mrc.ac.uk> consultado el 6 junio de 2003.

COMITÉ DE REDACCIÓN

PRESIDENTE: D. José Carlos Garde Celigueta. **VOCALES:** Dña. Isabel Ansa Erice - Dña. M^a José Ariz Arnedo - Dña. Maite Artázcoz Sanz - Dña. Ana Azparren Andía - Dña. Maite Hermoso de Mendoza Macua - D. Miguel Angel Imizcoz Zubigaray - D. José Luis Larión Zugasti - D. Rodolfo Montoya Barque - D. Manuel Murié Carrillo de Alborno - Dña. Pilar Navarro Sampedro - D. Ramón Villanueva Moreno. **COORDINADORA:** D^a Cristina Agudo Pascual.

ISSN: 1138-1043

DL: NA-1263-1997

Información y suscripciones:

Servicio Navarro de Salud - Osasunbidea
Pza. de la Paz, s/n, - 31002 PAMPLONA
Tfno. 948 42 90 47 • Fax: 948 42 90 10
<http://www.cfn Navarra.es/salud/publicaciones>

