



Año 2002

Número 20

Versión electrónica en:
www.easp.es/cadime
(todas las publicaciones desde 1994)

Boletín Terapéutico ANDALUZ

MONOGRAFÍAS

Terapia hormonal sustitutiva

Redacción: CADIME,
Escuela Andaluza de Salud Pública
Apdo. 2070. Granada 18080, España.
Tfno. (958) 02 74 00, Fax (958) 02 75 05
e-mail: cadime@easp.es
www.easp.es/cadime
Año XVIII, nº 20, 2002

EASP
Escuela Andaluza
de Salud Pública



CI
Cadime
Centro Andaluz
de Información
de Medicamentos

RELACIÓN DE MONOGRAFÍAS EDITADAS

- 1 — Hipertensión arterial: tratamiento, 1988.
- 2 — Antiácidos y antiulcerosos, 1988.
- 3 — Especial farmacovigilancia, 1989.
- 4 — Medicamentos y lactancia, 1993.
- 5 — Prevención y tratamiento de la osteoporosis, 1994.
- 6 — Estupefacientes: prescripción y dispensación, 1994.
- 7 — Vasodilatadores periféricos, activadores cerebrales, agentes vasoactivos, 1995.
- 8 — Medicamentos y embarazo, 1995.
- 9 — Asma: Tratamiento, 1996.
- 10 — Aproximación al tratamiento farmacológico de los ancianos, 1996.
- 11 — Tratamiento de la tuberculosis en Atención Primaria, 1997.
- 12 — Tratamiento farmacológico de la infección por VIH, 1997.
- 13 — Actualización del tratamiento de la hipertensión arterial en adultos, 1998.
- 14 — Tratamiento hipolipemiante en adultos, 1998.
- 15 — Diabetes Mellitus tipo 2: tratamiento, 1999.
- 16 — Tratamiento farmacológico de la depresión mayor en atención primaria, 1999.
- 17 — Antiagregantes plaquetarios en atención primaria, 2000.
- 18 — Aproximación al tratamiento del insomnio en atención primaria, 2000.
- 19 — Medicamentos y lactancia, 2001.
- 20 — Terapia hormonal sustitutiva, 2002.

Bol Ter Andal Monogr
Depósito Legal: GR-507/1994
ISSN: 1130 – 5495

CONSEJO DE REDACCION

REDACTOR JEFE: José María Recalde Manrique. **SECRETARIO**

DE REDACCIÓN: Antonio Matas Hoces. **REDACCIÓN CADIME:**

Victoria Jiménez Espinola, María del Mar Láinez Sánchez,
Antonio Matas Hoces, María Teresa Nieto Rodríguez,

José María Recalde Manrique. **CONSEJO DE REDACCIÓN:** Víctor Bolívar Galiano,

Juan Ramón Castillo Ferrando, José Antonio Durán Quintana,

Javier Galiana Martínez, Fernando Gamboa Antiñolo, Pablo García López,

María Isabel Lucena González, Miguel Marqués de Torres,

Julio Romero González, Manuel de la Rosa Fraile,

José Sánchez Morcillo, Javier Sepúlveda García de la Torre,

Concepción Verdú Camarasa.

DISEÑO GRÁFICO: Pablo Gallego. Córdoba.

FOTOCOMPOSICIÓN: Portada, S.L. Granada.

IMPRESIÓN: Copartgraf, S. Coop. And. Granada.



Terapia hormonal sustitutiva

En la revisión de esta monografía ha participado como consultor externo, el Dr. D. José Luis Dueñas Díez, Profesor Titular y Jefe del Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla.

ÍNDICE

PRÓLOGO	7
I. INTRODUCCIÓN	9
II. MENOPAUSIA Y CLIMATERIO: CONCEPTO Y SINTOMATOLOGÍA	12
III. TRATAMIENTO CON THS	13
III.1. Tipos de medicamentos	13
III.1.1. <i>Estrógenos y Progestágenos</i>	13
III.1.2. <i>Raloxifeno</i>	14
III.1.3. <i>Otros medicamentos</i>	17
III.2. Evaluación pre-tratamiento	18
III.3. Reacciones adversas	20
III.3.1. <i>Pautas de sangrado</i>	22
III.3.2. <i>Molestias mamarias: mastodinia y/o mastalgia</i>	25
III.3.3. <i>Cefalea</i>	25
III.3.4. <i>Trastornos anímicos</i>	27
III.3.5. <i>Náuseas y aumento de peso</i>	27
III.4. Seguimiento	27
IV. EFECTOS DE LA THS	28
IV.1. THS y síntomas de la menopausia	28
IV.1.1. <i>Sofocos, sudación nocturna y síntomas asociados</i>	29

IV.1.2. <i>Síntomas vaginales</i>	32
IV.1.3. <i>Síntomas urinarios</i>	33
IV.1.4. <i>Síntomas psicológicos</i>	34
IV.1.5. <i>Síntomas musculoesqueléticos</i>	35
IV.1.6. <i>Envejecimiento cutáneo</i>	35
IV.2. THS y Cáncer	36
IV.2.1. <i>Riesgo de cáncer de endometrio</i>	36
IV.2.2. <i>Riesgo de cáncer de mama</i>	38
IV.2.3. <i>Riesgo de pólipos y cáncer colorrectal</i> ...	42
IV.2.4. <i>Riesgo de cáncer de ovario</i>	42
IV.3. THS y Osteoporosis	43
IV.4. TSH y Enfermedad cardiovascular	47
IV.4.1. <i>Riesgo cardiaco</i>	47
IV.4.2. <i>Riesgo de ictus</i>	51
IV.4.3. <i>Riesgo de tromboembolismo venoso</i> ..	52
IV.5. TSH y Litiasis biliar	54
V. CONCLUSIONES	54
VI. BIBLIOGRAFÍA	56
VII. ANEXOS	61
Anexo 1. Relación de estudios mencionados	61
Anexo 2. Abreviaturas empleadas	66

PRÓLOGO

Inicialmente la publicación de la presente monografía, en la que se revisa el estado actual del conocimiento sobre la terapéutica hormonal sustitutiva, estaba prevista para el pasado año 2001. El equipo editorial decidió retrasar su publicación hasta esta fecha con el fin de recoger y contemplar los resultados de algunos grandes estudios clínicos que han finalizado durante el presente año 2002, como son: el *Women's Health Initiative (WHI)*, el *Women's International Study of long Duration (WISDOM)* y el estudio *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)*.

Con posterioridad, y tras la publicación paulatina de los resultados de dichos estudios, los importantes cambios suscitados tras hacerse públicos algunos de los resultados del *HERS II*, junto a la inesperada interrupción de una parte del ensayo *WHI* y *WISDOM*, han aconsejado demorar aún algo más su publicación para recoger de forma adecuada y completa las posibles implicaciones que derivan de sus resultados. Creemos que esta actitud está suficientemente justificada dada la importancia de tales hallazgos que aunque –en parte– vienen a aclarar ciertas hipótesis previas, derivadas de estudios observacionales, dejan ciertas dudas en cuanto a algunos aspectos que deberán ser aclarados por ensayos posteriores.

La reciente publicación de estos estudios, de elevada calidad, han confirmado los hallazgos previos en cuanto a los beneficios de la Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) sobre la prevención de la osteoporosis y las fracturas. Si bien, el balance entre sus beneficios y riesgos potenciales han cambiado; continuando sin resolverse –de forma completa– importantes cuestiones sobre las dosis apropiadas, la duración del tratamiento y los efectos específicos de los distintos preparados empleados.

Individualmente, para cada mujer, el balance entre los beneficios y los riesgos derivados de la THS puede cambiar. Aquellas mujeres que consideren

iniciar un tratamiento preventivo con THS deberían tomar esta decisión con su médico en el contexto de una discusión sobre los riesgos y beneficios de la THS y de las alternativas existentes para la prevención de las enfermedades crónicas.

I. INTRODUCCIÓN

Se entiende por terapia hormonal sustitutiva (THS) aquella que se prescribe para el tratamiento o la prevención de ciertos síntomas y condiciones asociadas con la menopausia (1), con el objetivo de compensar la pérdida fisiológica de estrógenos que se asocia con esta etapa de la vida de la mujer. Algunos autores consideran que este término no parece adecuado ya que el climaterio, en general y la menopausia en particular son eventos fisiológicos y no se tratan de una endocrinopatía (2). Por otro lado el término THS es muy amplio y debería incluir a todos aquellos tratamientos destinados a sustituir hormonas que el organismo no puede producir, como por ejemplo la administración de levotiroxina en ciertas patologías tiroideas.

Actualmente se estima que, en los países occidentales, más de un 30% de las mujeres son postmenopáusicas, etapa que puede prolongarse durante un tercio de su vida, dada la elevada expectativa de vida (2). Así, en 1998 el grupo de mujeres con edades comprendidas entre los 45 y 64 años de edad representaban el 22% (estimado en unos 4,5 millones) de la población española, y el 20% (741.616 mujeres) de la población andaluza (3), lo que hace prever que la atención durante el climaterio constituirá una prioridad médica y social con elevada repercusión económica (2).

A partir de la instauración de la menopausia aumenta la incidencia y la mortalidad por enfermedades cardiovasculares, cáncer y alteraciones del metabolismo óseo en las mujeres, como consecuencia del propio proceso de envejecimiento (2). Esto indujo a pensar que la administración de estrógenos, además de aliviar los síntomas característicos de la menopausia, ralentizaría la aparición de enfermedades ligadas a la edad. En este sentido, los resultados de diversos estudios para evaluar la eficacia de la THS a corto plazo, pusieron de manifiesto su eficacia para detener la pérdida de masa ósea asociada a la osteoporosis, y su efecto beneficioso sobre el perfil lipídico, uno de los factores directamente involucrados en el riesgo de sufrir

enfermedad cardiovascular. También se constató que la adición de progestágenos (en mujeres con útero intacto) parecía proteger frente al carcinoma de endometrio; y, en cuanto al riesgo de cáncer de mama, éste no parecía aumentar como consecuencia del tratamiento, si bien en esa época la mayoría de los ensayos se realizaron durante cortos periodos de tiempo.

Adicionalmente, diversos estudios observacionales pusieron de manifiesto que las dietas asiáticas (ricas en estrógenos vegetales) parecían disminuir la frecuencia de síntomas climatéricos. Sin embargo, no hay que olvidar que la percepción y frecuencia de los síntomas ligados a la menopausia varían en función de diversos factores: equilibrio dietético, estilo de vida, actividad física y consideraciones culturales (1).

Durante la última década el uso de la THS se ha incrementado gradualmente, en nuestro país se ha aumentado su utilización desde 1994, en que se celebró la “Conferencia de Consenso sobre THS” (2). Durante estos años han surgido nuevas formas y pautas de administración, nuevos medicamentos y terapias alternativas, con indicaciones similares. Al mismo tiempo, se han ido publicando los resultados de diversos estudios que –en algunos casos– ofrecían resultados contradictorios, por lo que se comenzó a realizar ensayos clínicos randomizados (ECR) a gran escala para establecer la seguridad de la THS a largo plazo en distintos tipos de mujeres climatéricas; y, por otro, para ratificar y aclarar los efectos beneficiosos de la THS puestos de manifiesto en los estudios observacionales, meta-análisis y otros ensayos clínicos previos, los cuales no siempre estaban provistos de un adecuado diseño metodológico.

Durante estos años se ha observado cierta tendencia a fomentar el uso de la THS a modo de “panacea” para tratar condiciones cuya relación con la menopausia no estaba suficientemente probada, o era controvertida. Recientemente, la interrupción parcial del ensayo “Iniciativa para la Salud de las Mujeres” (*Women’s Health Initiative: WHI*), tras 5 años de seguimiento, ha generado una considerable alarma entre los clínicos y, sobre todo, en las mujeres tratadas con regímenes de THS que contenían estrógenos y progestágenos. El mencionado estudio ha mostrado que el tratamiento con una asociación de estrógenos conjugados equinos y de acetato de medroxiprogesterona en pauta continua combinada ejercía un efecto beneficioso en cuanto a la prevención de cáncer de colon y de las fracturas óseas, especialmente las de la cadera; sin embargo, también en el grupo tratado, aumentaba el riesgo relativo (que es una estimación sobre el riesgo previsto) de sufrir afecciones cardiovasculares –especialmente durante el primer año de tratamiento– y cáncer de mama a largo plazo (4,5).

CONCEPTO DE CLIMATERIO

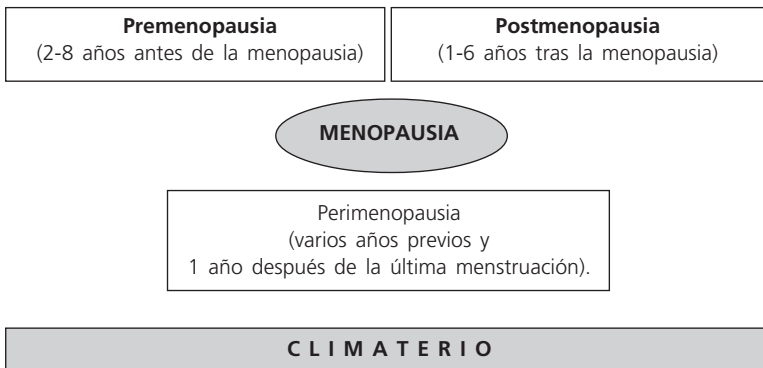


Figura 1. Tomada de 2.

FISIOLOGÍA DEL CLIMATERIO

1. ^a Fase: Premenopausia	2. ^a Fase: Perimenopausia	3. ^a Fase: Menopausia
<ul style="list-style-type: none"> • Acortamiento de los ciclos • Asintomática 	<ul style="list-style-type: none"> • Ciclos anovulatorios • Hipermenorrea • Inicio de sintomatología 	<ul style="list-style-type: none"> • Amenorrea • Sintomática o asintomática
Estrógenos normales o algo ↓	Estrógenos ↓↓	Estrógenos ↓↓↓
FSH ↑	FSH ↑↑	FSH ↑↑↑
LH normal	LH ↓	LH ↑ FSH/LH > 1
Progesterona: ↓ o ausencia	Progesterona: ausencia	

FSH: hormona foliculo-estimulante. **LH:** hormona luteinizante

Tabla 1. Tomada de 2.

No obstante, cabe recordar que los resultados del estudio *WHI* no se pueden aplicar a todos los tratamientos –hormonales o no hormonales– que se administran en mujeres postmenopáusicas, ya que en éste sólo se valoraba la administración continua (por vía oral) de estrógenos conjugados

equinos y acetato de medroxiprogesterona (5). Es lógico pensar que en el futuro se realizarán investigaciones análogas de otros preparados hormonales, con pautas diferentes y por distintas vías de administración; que permitirán la realización de comparaciones indirectas y establecer la terapéutica con mejor relación beneficio-riesgo en cada caso.

A la vista de la situación anterior, parece lógico revisar la evidencia actual disponible para establecer una intervención apropiada y consensuada con la mujer menopáusica, en función de la gravedad de sus síntomas y de su grado previsto de cumplimiento, teniendo en cuenta otras situaciones clínicas concurrentes, si las hubiese.

II. MENOPAUSIA Y CLIMATERIO: CONCEPTO Y SINTOMATOLOGÍA

La menopausia define exclusivamente el cese definitivo de la menstruación, proceso fisiológico que se produce como consecuencia del fin de la actividad folicular ovárica. El climaterio es un periodo de 20-30 años de duración y constituye una etapa de transición entre la época fértil y la senectud, durante la cual la menopausia es un momento puntual (ver Figura 1) (2,6).

La edad de aparición de la menopausia se sitúa alrededor de los 50 años; considerándose menopausia precoz o fallo ovárico prematuro cuando se instaura antes de los 40 años de edad, y menopausia tardía si se retrasa hasta después de los 55 años (2).

La THS se prescribe habitualmente para tratar los síntomas que tienen lugar durante la menopausia relacionados con la disminución de esteroides circulantes; así como para prevenir algunas condiciones asociadas a la postmenopausia (ver Tabla 1) (1).

La amenorrea (mantenida durante 1 ó 2 años) es la manifestación de la instauración definitiva de la menopausia, produciéndose una elevación considerable de la FSH, con valores superiores a 40 mUI/ml, asociada a un incremento de la LH. Aunque los folículos ováricos no producen estrógenos, en postmenopáusicas se detectan estrógenos en la circulación periférica, que se originan fundamentalmente en la grasa periférica, por conversión de la androstendiona suprarrenal en estrona (2).

El descenso de los estrógenos, además de las irregularidades menstruales que desembocan en la amenorrea, se asocia en ocasiones a diversos síntomas (vasomotores, urogenitales, cutáneos, óseos), si bien existe una gran variación en cuanto a su prevalencia y gravedad. De hecho, en una

proporción significativa de mujeres no aparecen síntomas evidentes, o bien no solicitan asistencia médica como consecuencia de los mismos (1,2,6).

III. TRATAMIENTO CON THS

III.1. Tipos de medicamentos

Se emplean numerosos fármacos para controlar los diferentes síntomas asociados al climaterio, pero dentro de este apartado sólo se van a tratar aquellos destinados a paliar la deficiencia de estrógenos o medicamentos que actúan de forma similar a éstos, empleando como mecanismo de acción la ocupación del receptor de estrógenos (raloxifeno). Por el contrario, no se abordará la utilización de otros agentes que pueden emplearse para el tratamiento de patologías específicas como la osteoporosis que emplean otros mecanismos de acción no relacionados con los receptores estrogénicos (bisfosfonatos, calcitonina, vitamina D, etc.).

III.1.1. *Estrógenos y Progestágenos*

En un principio, la THS incluía únicamente la administración de estrógenos solos, si bien actualmente se sabe que en mujeres con útero intacto, resulta necesario adicionar un progestágeno para minimizar el riesgo de cáncer de endometrio (1,6).

Existen varias pautas terapéuticas, distinguiéndose básicamente 2 tipos: cíclica y continua (ver Figura 2). La selección de la formulación terapéutica depende del estadio del climaterio de la mujer a tratar y de que ésta desee o no mantener un patrón de sangrado regular; aunque realmente no se dispone de una formulación totalmente exenta de inducir sangrado en la totalidad de las pacientes (ver Figura 3) (2).

La THS en forma de **pauta cíclica o secuencial** se considera adecuada para mujeres que presentan menopausia antes de los 45 años, premenopáusicas y hasta 1-2 años después de la última menstruación, sin olvidar que la THS no asegura la contracepción (1,2). No existe ninguna circunstancia fisiológica para dejar 5 días sin administrar hormonas durante la pauta cíclica combinada; y además algunas mujeres experimentan síntomas durante esos días por lo que, teóricamente, al eliminar ese intervalo se podrían mantener adecuados niveles séricos de estrógenos, proporcionando un alivio máximo de los síntomas (6).

La administración de THS en **pauta continua** estaría indicada en mujeres a partir de los 1 ó 2 años de amenorrea. Al parecer, estas pautas protegen el endometrio en mayor medida que los regímenes secuenciales, por lo que se recomiendan para tratamientos a largo plazo (1,7).

Existen diversas vías para la administración de estrógenos y progestágenos, siendo las más comunes la oral y la parenteral (percutánea, transdérmica, intravaginal). Las vías parenterales presentan la ventaja de evitar el efecto de primer paso hepático, estando especialmente indicadas en mujeres con antecedentes de patología hepatobiliar, elevación de triglicéridos, hipertensión, que reciban tratamiento con medicamentos que actúan como inductores enzimáticos, o en aquellas con problemas de deglución o de absorción de las formas orales (1,2). Los preparados estrogénicos tópicos intravaginales inducen niveles inferiores de hormonas circulantes, con respecto a las dosis orales equivalentes. Están específicamente indicados en mujeres con predominio de síntomas urogenitales, que no precisan tratamiento con THS sistémica, o cuando ésta no es suficientemente eficaz para paliar dichos síntomas, o cuando la vía sistémica está contraindicada porque no sea bien tolerada, o existan antecedentes de cáncer mama o endometrio (1,8).

Por último, la THS exclusivamente con progestágenos se ha empleado para aliviar los síntomas vasomotores en mujeres obesas, ya que estas últimas presentan elevadas concentraciones circulantes de estrógenos libres (estróna) (6).

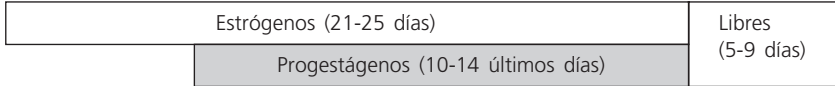
III.1.2. Raloxifeno

Pertenece al grupo de los fármacos moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMS). Actúa como agonista de los receptores estrogénicos sobre el metabolismo lipídico, hígado y hueso; y con un efecto antagonista sobre la mama y el útero, aspecto diferencial con tamoxifeno que, por su acción agonista sobre el endometrio, puede incrementar el riesgo de cáncer de endometrio (1,9). A diferencia de la THS, el raloxifeno no ejerce ninguna acción sobre los síntomas menopáusicos subjetivos (sofos, sudación, trastornos urogenitales, etc.) por lo que –en principio– no puede considerarse un medicamento de primera elección en mujeres sintomáticas. Por el contrario, en mujeres con ausencia de sintomatología neurovegetativa, pero con riesgo elevado de osteoporosis, sí puede constituir una alternativa (2) al estar indicado para el tratamiento y la prevención de osteoporosis postmenopáusica (9). Adicionalmente, el tratamiento con ra-

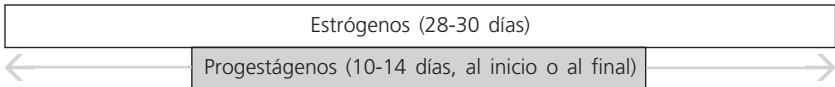
Tipos de pautas de administración de estrógenos+progestágenos

PAUTAS CÍCLICAS o SECUENCIALES:

Pauta cíclica combinada:

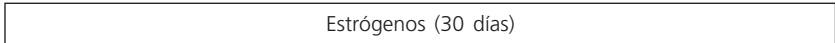


Pauta cíclica con estrógenos continuos (clásica):

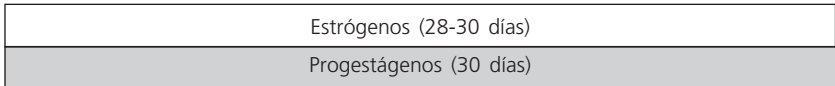


PAUTAS CONTINUAS:

Pauta continua estrogénica:



Pauta continua combinada:



Pauta continua ciclo-secuencial:

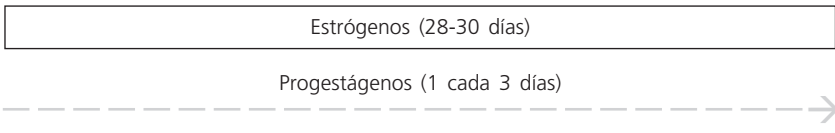
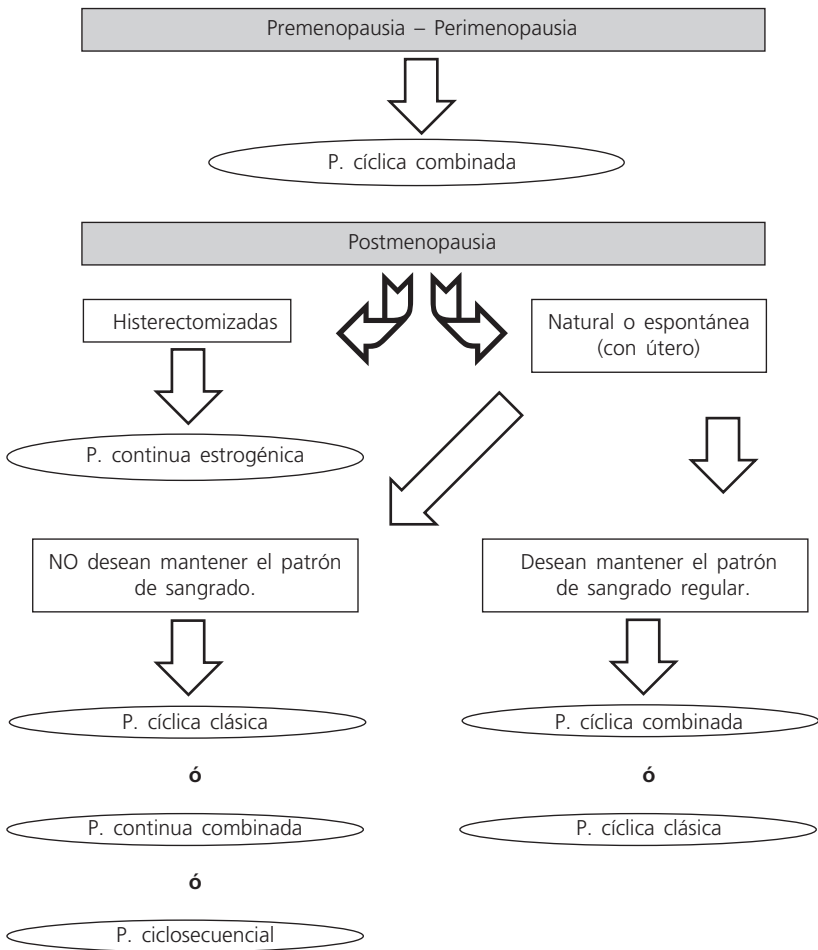


Figura 2. Tomada de 2.

loxifeno se asocia a disminuciones de los niveles del colesterol LDL semejantes a las observadas con la THS y parece proteger frente al cáncer de mama (1,6,9).

Selección de pauta terapéutica con estrógenos ± progestágenos



La elección de una pauta concreta (sin o con patrón de sangrado) dependerá de las características de la paciente, eligiendo individualizadamente la que ofrezca mejor relación beneficio-riesgo.

Figura 3. Tomada de 2.

III.1.3. Otros medicamentos

No existen evidencias que apoyen la utilización de **andrógenos (testosterona)** en mujeres premenopáusicas, limitándose su utilización a mujeres postmenopáusicas que han experimentado disminución de la libido, especialmente tras sufrir ooforectomía bilateral. No existen datos sobre el preparado óptimo, ni en cuanto a su dosis, duración del tratamiento y seguridad a largo plazo; su uso conjunto con estrógenos requiere la administración concomitante de un progestágeno (6).

La **tibolona** es un esteroide sintético dotado de propiedades estrogénicas, progestogénicas y androgénicas. Se ha utilizado como alternativa a la THS como medio para aliviar la sintomatología climatérica y aumentar la libido, si bien la experiencia es limitada en cuanto a su empleo en las alteraciones de la libido en postmenopáusicas. Según dos ECR, ha demostrado reducir –a corto plazo– el HDL en un 33% (6). También ha demostrado disminuir la pérdida de la densidad mineral ósea (DMO) lumbar y femoral de forma similar a los estrógenos, aunque no existe información sobre su eficacia en la prevención de las fracturas osteoporóticas (10).

Los **fitoestrógenos** (isoflavonas) de origen vegetal, presentan acciones muy similares al 17- β -estradiol aunque su afinidad por los receptores estrogénicos es 1.000 veces menor. Se encuentran en elevadas concentraciones en la soja y sus derivados, y se les atribuye propiedades hipocolesterolemiantes, antioxidantes y anticarcinogénicas, entre otras. Aunque los resultados de los ensayos destinados a evaluar su eficacia en distintas indicaciones son controvertidos, los fitoestrógenos derivados de la soja parecen disminuir significativamente los niveles de colesterol LDL y triglicéridos. La menor incidencia de osteoporosis en Asia indujo a investigar su eficacia mostrando que algunos fitoestrógenos, a dosis superiores a las presentes en una dieta oriental, pueden ejercer ciertos efectos positivos sobre la DMO; de forma adicional, existen algunas evidencias de escasa calidad que apoyan que los productos de la soja podrían reducir el riesgo de padecer carcinoma de endometrio y de mama. Diversos ensayos han mostrado que la administración de fitoestrógenos (como suplemento dietético) mejora moderadamente los sofocos y la sequedad vaginal, si bien los resultados varían según la formulación usada, la duración del tratamiento y otros factores (6). Actualmente, y dada la escasa evidencia científica en las demás indicaciones, sólo se recomienda para el alivio de los síntomas vasomotores (1,2).

La **clonidina** se empleó en mujeres hipertensas climatéricas con predominio de síntomas vasomotores, aunque actualmente se encuentra en des-

uso al disponerse de otros antihipertensivos con mejor relación beneficio/riesgo (2); y de otras alternativas para el tratamiento de los sofocos que se asocian a una menor frecuencia de efectos adversos (6).

La **veraliprida** es un agente simpaticolítico que por su acción antigoadotropina actúa sobre el centro termorregulador, mostrándose eficaz hasta en un 30% de las mujeres con sintomatología vasomotora, si bien, su uso puede inducir galactorrea y tensión mamaria (2).

III.2. Evaluación pre-tratamiento

Las recomendaciones en cuanto a la necesidad de instaurar la THS debe ser individualizada, valorando los beneficios potenciales y los riesgos conocidos, teniendo en cuenta la intensidad de los síntomas menopáusicos que presenta la mujer. La elaboración de una **anamnesis detallada**, usualmente permite establecer el diagnóstico de los síntomas, sin olvidar que existe una gran variabilidad interindividual y que no todos los síntomas que aparecen en esta etapa se deben a la pérdida de la función ovárica (1,6,8).

En líneas generales, la razón que motiva la instauración de la THS determina la duración del tratamiento; así, ante una paciente con sofocos (usualmente de carácter autolimitante) el cese gradual de la THS clarificará si éstos han desaparecido. Por el contrario, los síntomas urogenitales no son autolimitantes, por lo que pueden precisar tratamiento más prolongado, siendo muy útil en estos casos la administración de estrógenos por vía vaginal. Por último, las mujeres menopáusicas que presentan baja densidad ósea requerirán tratamiento a largo plazo para obtener el máximo beneficio (1).

Antes de iniciar la THS pueden realizarse diversas **pruebas analíticas y diagnósticas**, algunas son de carácter rutinario (como la determinación de la presión arterial); y otras que vendrán indicadas por los antecedentes de morbilidad individuales y familiares (diagnóstico de trombofilia) o por la presencia de síntomas indicativos de patología subyacente: hemograma, ante signos de anemia; determinación de lípidos (si no se han realizado previamente como control básico de salud); o, pruebas de función tiroidea en los casos en que exista sospecha fundada de patología tiroidea asociada. Es aconsejable disponer de los resultados de la última mamografía y del frotis cervical, pruebas que seguirán realizándose a intervalos regulares con la misma frecuencia durante la THS, ya que se tratan de controles básicos para la prevención y promoción de la salud para todas las mujeres. Usualmente no es necesaria la exploración

del endometrio, a menos que haya antecedentes recientes de hemorragia irregular o hemorragia postmenopáusica 1 año después de iniciada la amenorrea; o bien ante pacientes que conservan su útero y han seguido previamente un tratamiento con estrógenos solos (1,6).

En cuanto a otras pruebas más específicas, no suele ser necesario determinar el perfil hormonal en mujeres que presenten síntomas típicos, ya que no sólo no hay una correlación directa, sino que además éstos no predicen ni su duración ni su gravedad; sin embargo, podría ser de utilidad para valorar la necesidad de instaurar la THS en mujeres histerectomizadas o amenorreicas con síntomas atípicos, en aquellas con menopausia precoz, o en aquellas que no consiguen –tras la administración de dosis habituales– alcanzar concentraciones plasmáticas suficientes de estrógenos para aliviar los síntomas, lo cual podría solucionarse aumentando la dosis o cambiando a otra vía de administración (1).

La determinación de la DMO no debe realizarse rutinariamente. Las indicaciones específicas –según la OMS y otros autores– serían (1,11):

- Mujeres con deficiencia de estrógenos (menopausia precoz o quirúrgica, amenorrea secundaria prolongada más de 1 año), que rechacen o en las que esté contraindicada la THS o en las que hay incertidumbre de dicho tratamiento.
- Enfermedades crónicas asociadas con osteoporosis.
- Evidencia radiológica de osteopenia y/o deformidad vertebral.
- Tratamiento prolongado con corticoesteroides: prednisolona > 7,5 mg/día, durante al menos 6 meses.
- Pérdida de altura por cifosis torácica marcada (tras la confirmación radiológica de la deformidad vertebral).
- Antecedentes maternos de fractura de cadera.
- Fractura osteoporótica previa.
- Bajo índice de masa corporal (<19 Kg/m²).
- Hipogonadismo secundario.
- No supone una indicación para la densitometría el dolor de espalda, sin haber descartado previamente otras patologías más frecuentes causantes del mismo: espondiloartrosis, trastornos posturales, contracturas musculares.

Aunque cada vez figuran menos **contraindicaciones** absolutas, en términos generales, la THS se considera contraindicada en caso de: enfermedad hepática aguda, antecedentes probados de trombofilia anormal, ante-

cedentes de tromboembolismo venoso o enfermedad tromboembólica activa, enfermedad coronaria arterial, o hemorragia vaginal sin causa conocida (1,6). Adicionalmente, la concomitancia o los antecedentes de ciertas patologías exigen extremar las precauciones en ciertas pacientes (ver Tabla 2).

En cuanto al uso de la THS en mujeres con antecedentes de cáncer de endometrio o mama, existen diversos ECR en curso que aportarán más información al respecto; si bien, su presencia puede que no suponga una contraindicación absoluta, siempre que el posible beneficio supere a los riesgos potenciales. Por último, los antecedentes de meningioma supone una contraindicación relativa para la administración de progestágenos, pero no de estrógenos (1).

III.3. Reacciones adversas

Los efectos adversos derivados del tratamiento con estrógenos y progestágenos están ampliamente documentados, si bien no siempre se ha comparado el perfil de reacciones adversas frente a placebo en los estudios realizados. Adicionalmente, hay que tener en cuenta que los mismos regímenes terapéuticos inducen diferentes niveles plasmáticos individuales, y que la cantidad de estrógenos circulantes –después de una sola dosis de estrógenos orales– puede variar de unas mujeres a otras. También la existencia de ciertos hábitos (tabaquismo) o el tratamiento con algunos fármacos (antiepilépticos) pueden acelerar el metabolismo de los estrógenos. También se producen importantes variaciones en cuanto a la absorción; así, se ha observado que la progesterona oral micronizada y el acetato de medroxiprogesterona presentan más variaciones que los compuestos 19 norderivados (noretisterona, levonorgestrel) (1).

Algunas reacciones adversas secundarias a la administración de estrógenos, como son las alteraciones menstruales, resultan más frecuentes en mujeres pre y perimenopáusicas y surgen como consecuencia de la gran variabilidad de la actividad ovárica espontánea, resolviéndose –en la mayoría de los casos– cuando se deteriora la función ovárica. El perfil de seguridad de los de estrógenos orales es comparable al de los parches transdérmicos, aunque estos últimos también pueden causar irritación cutánea local. Los efectos adversos atribuibles a los progestágenos pueden mejorarse sustituyéndolos por otro agente, disminuyendo la dosis o modificando la pauta de THS (1).

En cuanto a las diversas pautas empleadas a determinadas dosis, la

Contraindicaciones y precauciones para la administración de THS en pacientes con otras enfermedades

SITUACIÓN CLÍNICA	INDICACIÓN	COMENTARIOS
Arterial coronaria, enfermedad	DUDOSA	Los ECR demuestran que no existe indicación ni para la prevención primaria ni para la secundaria porque existe un aumento potencial del riesgo de muerte e infarto de miocardio durante el primer año de tratamiento con THS. Puede emplearse en mujeres climáticas con enfermedad arterial siempre que exista una indicación específica (síntomatología u osteoporosis) y el balance riesgo-beneficio individualizado sea favorable.
Diabetes	SI	Requiere un control riguroso. Si se usa THS oral, habrá que controlar los triglicéridos. Si éstos se encuentran elevados, usar THS transdérmica.
Endometrio, ablación	SI	Los estrógenos deben acompañarse de progestágenos.
Endometrio, cáncer preexistente	DUDOSA	En caso de falta de eficacia de otras terapias y cuando existan síntomas o la densidad mineral ósea esté disminuida. Solo en estadios IA, asociando siempre un progestágeno y cuando el balance riesgo-beneficio individualizado sea favorable.
Endometriosis	SI	Se deben utilizar estrógenos+progestágenos. Ante la presencia de signos de reactivación, cesar la THS.
Epilepsia	SI	Si se administran medicamentos inductores hepáticos, utilizar THS transdérmica.
Fibroides (asintomáticos)	SI	Los fibroides submucosos pueden causar problemas de hemorragias de la THS.
Fibrilación auricular	NO	A menos que la paciente esté convenientemente anticoagulada.
Hepática, enfermedad	SI	Siempre que se normalicen las pruebas de función hepática. En estos casos sería de primera elección una vía no oral (parenteral o transdérmica).
Hipertensión arterial	SI	Debe controlarse la hipertensión adecuadamente
Ictus	NO	Se desconoce la seguridad de la THS en pacientes con antecedentes de ictus.
Mama, cáncer preexistente	DUDOSA	En caso de ineficacia de otras terapias y cuando existan síntomas o la densidad mineral ósea está disminuida y el balance riesgo-beneficio individualizado sea favorable.
Melanoma maligno	SI	No hay evidencia de relación causal.
Otoesclerosis	SI	Se debe vigilar estrechamente la audición.
Ovario, cáncer preexistente	DUDOSA	No existen evidencias que muestren un aumento del riesgo de recurrencia. El balance riesgo-beneficio individualizado debe ser favorable.
Tromboembolismo venoso (TEV)	DUDOSA	Aumento del riesgo de nuevo episodio. Debe de contraindicarse en los casos de antecedente personal de embolia pulmonar.

Tabla2. Modificada de 1.

mayoría de los estudios se centran en evaluar su eficacia, no contemplando en detalle el perfil de seguridad comparativo, que no suele ser un criterio principal de valoración (1).

III.3.1. Pautas de sangrado

A diferencia del tratamiento con raloxifeno, que no suele inducir sangrado (9), la THS puede provocar la aparición de sangrados intempestivos cuya frecuencia varía según el régimen empleado (1).

a) Regímenes cíclicos o secuenciales. Están especialmente indicados en la perimenopausia, cuando la mujer aún puede tener menstruaciones. El sangrado por retirada, al final de la fase progestogénica, coincidiría con el inicio de la propia menstruación. La pauta cíclica, al reproducir el patrón de secreción hormonal ovárica y actuar de forma muy similar sobre el endometrio, origina una elevada frecuencia de sangrado regular (70-80% de las tratadas), lo cual en algunos casos garantiza la estabilidad emocional, psicológica y social de la mujer (1,2,12). El sangrado regular es –generalmente– de duración más corta y menos abundante que durante la menstruación; estimándose que sólo el 10-20% de las tratadas presentan amenorrea (1). En cuanto a las hemorragias irregulares, se ha observado que su incidencia es similar en mujeres tratadas con pauta secuencial que en las no tratadas, y que su frecuencia no varía al aumentar la dosis de progestágeno (1,13). Las mujeres pre y perimenopáusicas que presenten polimenorreas (incremento del número de menstruaciones por acortamiento del intervalo menstrual) podrían utilizar contraceptivos orales –siempre que no estén contraindicados– para regular el ciclo, suprimiendo la función ovárica intermitente en esta etapa del climaterio obteniendo adicionalmente una alta eficacia y seguridad anticonceptiva (1) (ver Figura 4).

b. Pauta continua combinada. Fue diseñada para inducir una atrofia del endometrio y conseguir reducir la frecuencia de sangrado (2), aunque las hemorragias irregulares son más frecuentes que con el régimen secuencial (12) y algunos autores han sugerido que se debe a un proceso de adaptación del endometrio y no a una hiper-

plasia inducida (1). Se estima que el 30-40% de las mujeres postmenopáusicas que inician una pauta continua combinada sufrirán una metrorragia durante los meses siguientes; si bien, al cabo de 3-6 meses de uso, la hemorragia irregular disminuye progresivamente hasta alcanzarse la amenorrea en el 75-90% de los casos al final del primer año (1,12,14,15). La THS con un régimen cíclico o secuencial se asocia a una frecuencia de sangrado del 25% en el primer mes, y del 20% al final del primer año (2). Las mujeres con menos de 2 años de menopausia son más propensas a sufrir sangrados intempestivos que aquellas que superan este tiempo de amenorrea (14).

En cuanto al tipo de agentes hormonales a utilizar, y con relación a los progestágenos, la amenorrea parece alcanzarse antes cuando el agente administrado es la noretisterona en comparación con la medroxiprogesterona, o el levonorgestrel. Este hecho puede deberse a la mayor capacidad de la noretisterona de inducir atrofia de endometrio o por la existencia de menores diferencias interindividuales en su metabolismo. Con relación a los estrógenos, y al cabo de 3 meses de tratamiento, parecen observarse menor frecuencia de hemorragias con la asociación de noretisterona+estradiol que tras la administración de estrógenos conjugados equinos+medroxiprogesterona (1). Con respecto a la dosis, se consiguen menos manifestaciones de sangrado con los progestágenos a dosis altas (12,14,15); y/o, con dosis bajas de estrógenos (16). A la vista de lo anterior y, aunque los datos son limitados, en ocasiones se ajusta individualmente la dosis de ambas hormonas para controlar la aparición de hemorragias irregulares (ver Figura 4). A pesar de que no existe información proveniente de ECR, en cuanto a evitar el adelanto del sangrado causado por un endometrio atrófico, en una terapia continua combinada se administran estrógenos solos hasta el cese de la hemorragia (usualmente 4-7 días) y entonces se asocia el progestágeno (1).

De forma adicional, también se ha observado que –al cabo de 3 meses– es menor la frecuencia de los episodios de hemorragia en las mujeres que inician la THS por primera vez con una pauta continua, que en las que previamente recibieron tratamiento con un régimen secuencial (17).

En resumen, las mujeres que van a iniciar una THS con estrógenos+progestágenos deben ser informadas que la frecuencia de sangrado con las pautas cíclicas o secuenciales es similar a la observada en mujeres sin THS; y, en aquellas mujeres que comienzan una pauta continua combinada la frecuencia de sangrado es del 75-90% al cabo de un año de tratamiento (1).

En cualquier caso, adicionalmente, habrá que vigilar la aparición de manifestaciones de hemorragia anormal, que puede ser debida a (1,2):

- Existencia de alteraciones preexistentes: cáncer de cérvix, enfermedades de transmisión sexual y patología del endometrio.
- Olvido u omisión de una o varias dosis.
- Duración y/o administración incorrecta del tratamiento.
- Empleo simultáneo de otros medicamentos: inductores enzimáticos (antiepilépticos) o antibióticos de amplio espectro.
- Alteraciones farmacocinéticas de la THS por patología subyacente.
- Pauta prescrita inadecuada o desequilibrio entre la dosis de estrógenos y progestágenos.

Para proceder a su valoración (ver Figura 4), además de comprobar el correcto cumplimiento de la THS, habrá que determinar el tipo, la duración y la cantidad del sangrado; así como la posible existencia de los antecedentes de hemorragia uterina antes de iniciar la THS, y el estadio y duración de la menopausia, para valorar si la pauta prescrita es la adecuada (1,2). Entre las manifestaciones de sangrado cuya aparición requiere una investigación adicional, se encuentran (1):

- Hemorragia postcoital, caso en el que habrá que realizar un frotis cervical y comprobar que no existen alteraciones del cérvix: neoplasias, pólipos.
- En las usuarias de pautas cíclicas, presencia de una hemorragia por retirada más abundante o prolongada que antes de instaurar la THS, o cuando la hemorragia se adelante durante 2 ó más ciclos. La no instauración de hemorragia en mujeres tratadas con estas pautas no requiere investigación adicional, siempre que la dosis de progestágeno sea la adecuada.
- En mujeres tratadas con pautas continuas, aquellas hemorragias que persisten 12 meses tras iniciar tratamiento con régimen continuo, o en caso de que la hemorragia vuelva a instaurarse después de la amenorrea.

Cuando, a pesar de establecer una cuidadosa evaluación, y realizarse las pautas correctoras precisas, persista el sangrado, estaría indicada la exploración del endometrio, siendo diversos los métodos empleados. Inicialmente, se recomienda la realización de una ecografía (preferentemente transvaginal) para evaluar el estado del endometrio; y, si los hallazgos ecográficos lo justifican, podría realizarse posteriormente una histeroscopia, una biopsia o un legrado diagnóstico, según las disponibilidades de cada unidad de referencia (ver Figura 4) (1,2).

III.3.2. Molestias mamarias: mastodinia y/o mastalgia

Tanto la administración de estrógenos como la de progestágenos puede inducir este tipo de reacción adversa. Según los resultados del ensayo *PEPI*, ésta parece ser 2 veces más frecuente en mujeres tratadas con estrógenos+progestágenos que en las que recibieron estrógenos solos (18). No se han observado diferencias significativas, en cuanto a la frecuencia de las molestias mamarias, cuando se administran los estrógenos por vía oral o transdérmica; sin embargo, los diferentes progestágenos (asociados a estrógenos) parecen inducir diferentes grados de mastalgia, desde la originada por la medroxiprogesterona, la mastalgia transitoria que induce el acetato de ciproterona, y la casi inexistente inducida por levonorgestrel o desogestrel (1). También se ha postulado que las mujeres de edad avanzada tendrían más tendencia a sufrir mastalgias secundarias a la THS, lo cual quizás podría paliarse utilizando la THS a bajas dosis; sin embargo, parece que en aquellas que presentaban molestias mamarias previamente al inicio de la THS, éstas desaparecieron con el tratamiento (1,19).

Con relación al raloxifeno, parece inducir mastodinia y aumento de la sensibilidad de las mamas en proporción semejante a la registrada en el grupo placebo (9).

III.3.3. Cefalea

Los resultados del ensayo *PEPI* muestran que la aparición de cefalea fue más frecuente entre las usuarias de THS, salvo en mujeres con antecedentes de cefaleas antes de iniciar la THS, en las cuales parece aliviarse (18). No se han documentado diferencias significativas entre los estrógenos orales o transdérmicos (1).

Algoritmo de problemas de sangrado y THS.

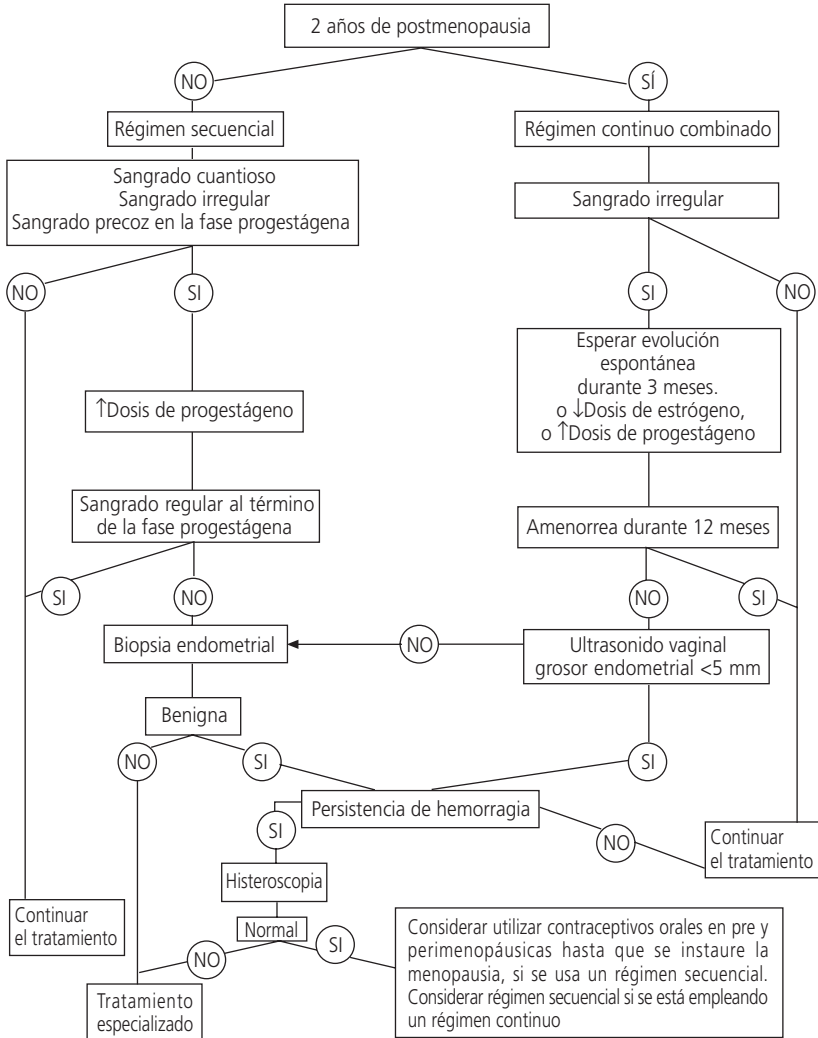


Figura 4. Modificada de 1.

III.3.4. Trastornos anímicos

Aunque que el tratamiento con progestágenos podría asociarse a alteraciones del humor (irritabilidad, tensión, ansiedad, depresión, fatiga), dicho efecto –al parecer– es dependiente de la dosis, por lo que su reducción podría ejercer un efecto beneficioso; sin embargo, otros ensayos no han podido confirmarlo ni tampoco se dispone de estudios comparativos con diferentes progestágenos donde se haya valorado este aspecto (1).

III.3.5. Náuseas y aumento de peso

La aparición de náuseas asociadas a la administración de THS sólo ocurre en un pequeño porcentaje de mujeres sometidas a THS y usualmente no se han observado diferencias significativas frente a placebo (1).

El aumento de peso en las mujeres comienza al inicio de la perimenopausia y se asocia con una redistribución de la grasa corporal que tiende a acumularse en el abdomen. Los estudios realizados, en especial una revisión sistemática que incluye 21 ECR, no han mostrado la existencia de diferencias significativas en cuanto al sobrepeso asociado a los diferentes tipos de THS (1).

III.4. Seguimiento

A los 3 meses de su inicio se debería evaluar la eficacia y seguridad de la THS. La aparición de una respuesta inadecuada puede deberse a (1):

- Administración de dosis inapropiada de estrógenos. El control de los síntomas menopáusicos graves –más usuales durante la menopausia prematura– puede requerir el reajuste de la dosis.
- Duración inadecuada del tratamiento. Algunos síntomas, como los genitourinarios y los sofocos, habitualmente mejoran a los 2-3 meses de tratamiento.
- Bajo cumplimiento del tratamiento o disminución de la absorción tras la administración oral, que puede detectarse por los bajos niveles plasmáticos de estrógenos. Suele mejorar al cambiar la vía de administración.
- Interacciones con medicamentos inductores enzimáticos, casos en los que es preferible utilizar una vía diferente a la oral.

- Posibles síntomas que no se deben a una deficiencia estrogénica: bochornos secundarios a patología tiroidea.
- Presencia de sangrado intempestivo. Permite evaluar sus características y establecer la estrategia clínica adecuada (ver Figura 4)

Asimismo, se vigilará la aparición de posibles episodios de sangrado y la incidencia de reacciones adversas. Es importante examinar periódicamente la tensión arterial ya que, si bien no se demostró que la THS la aumente, en una proporción significativa se han observado elevaciones en algunos pacientes (1).

Con posterioridad, se recomienda establecer revisiones periódicas del tratamiento que pueden acoplarse a los controles de prevención y diagnóstico precoz del cáncer genital y mamario, aunque debe advertirse que la aparición de efectos adversos debe de ser consultada sin demora (1).

IV. EFECTOS DE LA THS

En sentido estricto, el término THS se refiere exclusivamente a la administración de estrógenos y/o progestágenos. Existen otros medicamentos indicados para el tratamiento de ciertas situaciones clínicas y síntomas asociados a la menopausia (como los bifosfonatos), algunos de los cuales presentan incluso efectos sobre los receptores estrogénicos (sería el caso del raloxifeno). La THS no debería considerarse como tratamiento obligado de la menopausia, si bien parece constituir la terapia más eficaz para la mayoría de los síntomas menopáusicos y otros procesos ligados a esta etapa de la vida de la mujer. De ahí la importancia de conocer a fondo los efectos que la THS puede ejercer sobre diversos órganos y sistemas, así como las situaciones de la mujer que pueden contraindicar su uso (ver Tabla 3) (1,2).

IV.1. THS y síntomas de la menopausia

Entre los diversos cambios fisiológicos que se producen durante la menopausia, algunos son el resultado directo de la pérdida de la función ovárica (hipoestronismo): sofocos, sudación intensa y atrofia vaginal; mientras que otros, habitualmente atribuidos a la menopausia, parecen más ligados al propio proceso de envejecimiento y pueden presentarse en personas de cualquier sexo y edad. Sería el caso de los trastornos urinarios, agitación,

ansiedad, palpitaciones, cefaleas, insomnio, cansancio, depresión, problemas de concentración y memoria, y trastornos sexuales (1,2).

Existe una enorme variabilidad en cuanto a la forma de presentación e intensidad de los signos y síntomas relacionados con la menopausia, desde los síntomas graves e incapacitantes hasta la ausencia total de síntomas. Además, en su percepción también parecen influir otras consideraciones individuales y culturales: así, los síntomas vasomotores junto a la atrofia vaginal, son considerados los más frecuentes en estudios realizados en países occidentales, mientras que –según otros realizados en mujeres asiáticas– los síntomas musculoesqueléticos serían los más prevalentes (1).

Por otra parte, la capacidad y precisión para valorar los síntomas menopáusicos en los ensayos clínicos controlados podría verse sobredimensionada, por incluir una población de mujeres que no parece la más representativa de la población general, siendo por lo tanto probable que en la prevalencia estimada de la sintomatología sea mucho más alta, en diversos estudios, que en la población general (1).

IV.1.1. Sofocos, sudación nocturna y síntomas asociados

La aparición de sofocos o bochornos supone el síntoma más común y de los más precoces en aparecer tras la menopausia. Se presentan en forma de rubefacción de la cara, cuello y pecho junto a un aumento variable de la temperatura de la piel y de la transpiración. Son imprevisibles, de frecuencia variable y suelen durar unos 4 minutos. Cuando se manifiestan por la noche pueden causar trastornos del sueño, que a su vez pueden desencadenar irritabilidad, fatiga, disminución de la memoria y ansiedad. Suelen comenzar en la perimenopausia afectando inicialmente al 60-80% de las mujeres, persistiendo 5 años más en el 25% de éstas (1,2). Es difícil establecer la eficacia de los diversos tratamientos empleados debido principalmente a la resolución natural de estos síntomas, y a la existencia de un fuerte efecto placebo, tal y como se ha observado en muchos ensayos clínicos (1).

Actualmente la THS está considerada como el tratamiento más eficaz para los síntomas vasomotores de la menopausia, recomendándose que se utilice a las dosis mínimas eficaces y a ser posible durante un periodo de tiempo inferior a 5 años (8). Así, la administración de **estrógenos** a corto plazo (con o sin progestágenos) resulta muy eficaz para aliviar los sofocos inducidos por la menopausia (espontánea o quirúrgica), reduciendo hasta en

Resumen de las indicaciones y contraindicaciones del uso de las THS(*) en postmenopáusicas, basado en la evidencia

Síntomas / Perfil de riesgo	Recomendada (evidencia de buena eficacia)	Puede considerarse (siempre de forma individualizada, y sólo si los síntomas menopáusicos son graves o existe alto riesgo de fractura).	No recomendada (la evidencia hasta la fecha no es concluyente)	Contraindicada (existe evidencia de que es perjudicial)
Síntomas menopáusicos que afectan a la calidad de vida (sofocos, atrofia vaginal, trastornos del sueño).	√			
Síntomas de infecciones urinarias recurrentes.		√		
Síntomas de incontinencia, depresión o bajo estado anímico, pérdida de memoria, prevención o tratamiento de enfermedad de Alzheimer, achaques y dolores generalizados, envejecimiento de la piel, ausencia de libido.			√	
Menopausia prematura (si existen síntomas menopáusicos y baja densidad ósea).	√			
Riesgo elevado de fractura osteoporótica (p. ej., baja densidad ósea)	√			
Prevención primaria de enfermedad cardiovascular (sin síntomas menopáusicos).				√
Antecedentes de enfermedad cardíaca coronaria en mujeres sintomáticas u osteoporóticas.		√		
Antecedentes de cáncer de endometrio.		√		
Antecedentes de cáncer de mama.		√		
Antecedentes de cáncer de ovario.		√		
Antecedentes de tromboembolismo venoso.		√		

(*) estrógenos±progestágenos

Tabla 3. Modificada de 1.

un 90% tanto su intensidad como su frecuencia. Se ha sugerido que al adicionar un progestágeno podría conseguirse un mayor efecto beneficioso sobre la gravedad, aunque no sobre la frecuencia, de los bochornos; si bien no se dispone de suficientes datos para comparar la eficacia de los diferentes regímenes de THS (1). En cuanto a este aspecto, en algunos ensayos clínicos, como el estudio *PEPI*, se observó que los sofocos tardaron 1 año en disminuir en las mujeres tratadas, frente a los 3 que persistieron en el grupo de mujeres no tratadas. Es aconsejable disminuir la dosis gradualmente, para evitar fenómenos de rebote (18).

Los **progestágenos** solos (megestrol, medroxiprogesterona) han mostrado también reducir los sofocos, tanto en frecuencia como en intensidad, en estudios controlados frente a placebo (1,20). Son muy escasos los ECR en los que se haya estudiado la eficacia de la progesterona administrada por vía percutánea, según los resultados de un pequeño ensayo ésta podría reducir significativamente la frecuencia de los bochornos; si bien, conviene recordar que la cantidad de progesterona absorbida es muy variable, y que ésta no protege el endometrio frente a la administración sistémica de estrógenos (1).

En cuanto a otros esteroides empleados, el tratamiento con **danazol** parece ser eficaz aunque se asocia a efectos adversos graves (elevación del colesterol total, hirsutismo) que limitan su uso (1). La **tibolona** posee una leve actividad estrogénica, además de propiedades progestogénica y androgénica. Según algunos ensayos, con un seguimiento de 4-12 meses, sería tan eficaz como la THS presentando menor incidencia de hemorragias irregulares o pequeñas pérdidas metrorrágicas; aunque serían necesarios estudios a más largo plazo (21,22). La **clonidina**, que parece actuar a través de la inhibición de la liberación de norepinefrina, es de dudosa eficacia, mostrando en algunos estudios una eficacia similar a placebo (1).

Actualmente existe la tendencia a utilizar terapias complementarias o remedios "naturales" (plantas medicinales, vitaminas, acupuntura, etc.) para mitigar los síntomas vasomotores. Según los ECR realizados, existen datos limitados sobre la eficacia de ***Cimicifuga racemosa***, que ha mostrado una eficacia equivalente a 0,625 mg de estrógenos conjugados. Por el contrario, no existe evidencia concluyente de que ciertas plantas (**ginseng, dong quai, aceite de onagra u *Oenothera biennis***), la **vitamina E**, u otros métodos (p. ej., relajación, ejercicio) alivien los sofocos (1,6). La menor prevalencia de síntomas menopáusicos observada en mujeres orientales, con dieta más rica en soja, ha conducido a investigar la eficacia de los **fitoestrógenos** para aliviar los sofocos. Los resultados son contradictorios según los distintos estudios, que a menudo se han realizado sobre muestras pequeñas y durante

cortos periodos. No se dispone de evaluaciones comparativas frente a la THS, pero si se realiza una comparación indirecta el placebo aliviaría los bochornos en un 30%, frente a un 45% en el grupo al que se administró fitoestrógenos; y un 90% en las tratadas con THS. Adicionalmente, y ya que también existen ECR en los que se ha concluido que son ineficaces, es difícil establecer recomendaciones específicas en cuanto a las dosis y el tipo de formulación más adecuada (1).

En cuanto a otros síntomas derivados de los sofocos como el insomnio, los estrógenos solos parecen mejorar la calidad subjetiva del sueño (23), pero no existe evidencia de inducir mejoras sustanciales cuando se combinan con progestágenos (24). En cuanto a las cefaleas, los estudios realizados son insuficientes para avalar la eficacia de la THS; observándose que los estrógenos solos pueden aliviarlas o exacerbarlas (1,18).

IV.1.2. Síntomas vaginales

En líneas generales, los síntomas urogenitales afectan al 10-40% de las mujeres durante la peri y la postmenopausia. Los síntomas vaginales (pérdida de lubricación, coito doloroso) se presentan con una gran variabilidad interindividual, y se deben al adelgazamiento gradual de la pared vaginal junto a cambios en el pH y la contracción de las glándulas vaginales (1,2,6).

La administración de **estrógenos** podría revertir parcialmente la atrofia vaginal, aumentando el grosor y rugosidad de la mucosa, restableciendo el volumen de fluido vaginal y el pH. En un reciente meta-análisis (25) se concluye que éstos poseen una eficacia superior a placebo, mejorando tanto los síntomas subjetivos como objetivos (citología vaginal). En cuanto a la vía de administración (oral, vaginal, parenteral, parches e implantes) todas parecen igualmente eficaces, si bien se observa mayor eficacia tras su administración vaginal (1).

Con respecto al uso de estrógenos de baja potencia (estriol, dienestrol o estradiol) utilizados a bajas dosis, y según los resultados de un estudio (7), el estriol por vía oral presentaría un riesgo mayor de inducir carcinoma de endometrio que el estriol vaginal; por lo que según algunos autores, el tratamiento con este último no precisaría la administración concomitante de progestágenos (1). Adicionalmente, para alcanzar un efecto similar, la dosis de un mismo estrógeno a administrar por vía vaginal resulta considerablemente inferior que por vía oral ya que la administración tópica reduce la

absorción sistémica (1,6). Según algunos ECR a corto plazo, los anillos vaginales que liberan estradiol (aún no comercializados en nuestro país) presentarían una eficacia y seguridad similar a la observada con el uso de cremas intravaginales de estrógenos (1).

La **tibolona** ha mostrado ser de eficacia similar a los estrógenos aliviando la sequedad vaginal (21); mientras que la aplicación de **lubricantes no hormonales** (de tipo polícarbofílico) serían eficaces, aunque en menor medida que las cremas de estrógenos (1,6).

IV.1.3. Síntomas urinarios

La prevalencia de la *incontinencia urinaria* aumenta con la edad, estimándose que afecta a un 12-42% de las mujeres de mediana edad, y hasta un 17-55% en las más mayores. Se ha debatido si éste es un problema derivado de la menopausia o se debería a otros factores, ya que al parecer la disminución de estrógenos podría favorecer estos síntomas, al existir receptores estrogénicos en el tracto genitourinario que se ven influenciados por la secreción cíclica de hormonas ováricas (1,6).

Los estudios realizados para evaluar la eficacia de los **estrógenos** (orales y vaginales) en el tratamiento de la incontinencia urinaria son insuficientes para establecer recomendaciones concluyentes. A menudo los estudios se realizan en muestras pequeñas, con un inadecuado diseño, y centrados en grupos de población muy diferentes; si bien, en términos generales su eficacia es inexistente o ligeramente superior a placebo, detectándose un marcado efecto placebo (1,6,26).

Aunque no se ha establecido una relación causal, la postmenopausia se asocia al desarrollo de *infecciones del tracto urinario* (ITU) secundarias a los cambios que induce en el organismo (acortamiento de la porción distal de la uretra y alcalinización del aparato genitourinario) que facilitan la posible colonización fecal (1,6).

Los estudios dirigidos a evaluar la eficacia de la THS oral para prevenir las ITU recurrentes ofrecen resultados contradictorios. En líneas generales, los **estrógenos** orales no se consideran más eficaces que el placebo, pero se ha observado que podrían aliviar algunos síntomas, como la frecuencia o la micción dolorosa (1,27). Sin embargo, el tratamiento con estrógenos por vía vaginal, durante 6-8 meses, ha mostrado reducir la recurrencia de las ITU en mujeres susceptibles (1,6,28).

IV.1.4. Síntomas psicológicos

Muchos trastornos psicológicos (depresión, ansiedad, irritabilidad, pérdida de energía y memoria, alteraciones del humor, etc.) se asocian al avance de la edad, a las condiciones estresantes de esa etapa de la vida, y a otros factores (problemas sociales, conyugales, etc.) más que a la menopausia. Por otra parte, parece que la presencia de alteraciones psicológicas resulta más común en las mujeres que sufren bochornos (1).

Se ha propuesto que la **THS** podría paliar la aparición de ciertos *trastornos cognitivos*, como pérdida de memoria o concentración, reduciendo el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer o retrasando el deterioro de la demencia ya establecida (1). En este sentido los ECR realizados en mujeres menopáusicas sanas ofrecen resultados de difícil evaluación, debido a problemas metodológicos: heterogeneidad y escaso número de pacientes, calidad de diseño, etc. Aún cuando en algunos estudios se pusieron de manifiesto ciertos beneficios, y algunos autores destacan una mejora en la "organización cerebral de la memoria", la administración de estrógenos no parece mejorar la función cognitiva con una eficacia superior al placebo, ni disminuir el riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer, ni mejorar los resultados funcionales o cognitivos en estas pacientes (1,8,29,30). Son necesarios grandes ECR que evalúen efectos concretos de las funciones cognitivas (memoria, lectura, atención) con instrumentos de medida válidos, tras la administración de estrógenos específicos a determinadas dosis en grupos de mujeres bien definidos (1,6). El **raloxifeno**, según datos extraídos del estudio *MORE*, tampoco parece mejorar la función cerebral global, aunque aporta un leve beneficio en la memoria verbal (31).

En cuanto a los *trastornos anímicos*, se han realizado numerosos ECR para evaluar la eficacia de la THS sobre las alteraciones del comportamiento y la depresión. En líneas generales, no existe evidencia concluyente que apoye su empleo en esta indicación, si bien la mejoría de otras condiciones (sofocos) podría influir positivamente en el estado anímico (1). También se ha postulado que la adición de progestágenos puede anular los efectos beneficiosos de los estrógenos sobre el estado anímico, aunque esta hipótesis no se ha ratificado en diversos estudios (1,6,32).

La *disminución de la libido* es más prevalente (33-46%) tras la menopausia quirúrgica, resultando difícil establecer en qué grado podría contribuir específicamente la menopausia, al disminuir el deseo y la frecuencia sexual paulatinamente conforme avanza la edad. Los **estrógenos** parecen inducir efectos mínimos sobre el deseo sexual, aunque su administración junto a un **andrógeno** a bajas dosis podría aumentar la libido en ocasiones, especial-

mente en mujeres menopáusicas precoces o quirúrgicas; si bien no se ha evaluado su seguridad (efectos masculinizantes, reducción de HDL, disfunción hepática), durante periodos superiores a 2 años (1). Los resultados de diversos ECR de **tibolona** frente a estrógenos (\pm progestágenos o andrógenos) y placebo son prometedores (1,6,33,34).

IV.1.5. Síntomas musculoesqueléticos

Aunque no se ha puesto de manifiesto la existencia de una relación causal, numerosas mujeres (hasta el 40%) presentan, durante la menopausia, diversas alteraciones generalizadas (rigidez muscular, dolor de las articulaciones), que la THS no parece aliviar significativamente (18). Distintos estudios se han dirigido a evaluar el efecto de la THS sobre la artritis reumatoide y la artrosis, siendo los resultados contradictorios. En general no parece que la THS prevenga la artritis reumatoide (35); y, aunque en ocasiones se había puesto de manifiesto cierta mejoría en mujeres con artritis reumatoide, no se observaron cambios en los indicadores clínicos de la enfermedad (1,36). Actualmente se considera que no existe evidencia de que la THS ofrezca ningún beneficio sobre este tipo de síntomas, siendo necesarios más estudios al respecto (1).

IV.1.6. Envejecimiento cutáneo

El descenso en el nivel de estrógenos puede afectar al envejecimiento cutáneo, así se ha estimado que se pierde hasta un 30% del colágeno tisular durante los 5 primeros años tras la postmenopausia (2); aunque, probablemente dicho declive influya en menor medida que otros factores como la edad cronológica o el grado de exposición a la luz solar. Los estudios realizados con THS se han centrado en la medición de ciertos parámetros cutáneos, tales como: contenido de colágeno, grosor y elasticidad de la piel, secreción sebácea, hidratación y arrugas; mediante distintos métodos (biopsias, ultrasonido, inspección visual, etc.), muchos de los cuales están sujetos a la subjetividad. No obstante, los estudios realizados son escasos, con bajo número de pacientes, a menudo observacionales y con características muy variadas (amplios grupos de edad, regímenes utilizados, etc.) que hacen difícil la comparación (1).

En la mayoría de los ensayos realizados se emplearon **estrógenos** por vía tópica (habitualmente, en forma de crema) solos o asociados a **andrógenos** o **progestágenos**. Aunque en ocasiones se observaron leves mejorías (menor sequedad cutánea), éstas podrían deberse bien al efecto de otros

componentes utilizados (retinoides, norgestrel, excipientes de las cremas), bien al efecto placebo, o al efecto “dominó” que aparece tras el alivio de otros síntomas (sofocos) (1,33,37). En cuanto a su seguridad, la THS puede inducir con baja frecuencia síntomas dermatológicos como: cloasma, hiperqueratosis de los pezones, arañas vasculares; habiéndose descrito ocasionalmente efectos más graves (lupus eritematoso, melanoma) cuya relación causal debe ser corroborada. Los sistemas transdérmicos podrían originar una mayor incidencia de efectos adversos debido al material de soporte. Actualmente existen insuficientes datos que apoyen la eficacia de la THS para prevenir el envejecimiento cutáneo tras la menopausia (1).

IV.2. THS y Cáncer

IV.2.1. Riesgo de cáncer de endometrio

Una de las principales causas que motivan el rechazo de la THS por algunas mujeres es el miedo a desarrollar cáncer de endometrio o mama secundarios al tratamiento. La hiperplasia de endometrio se considera generalmente como precursora del cáncer de endometrio (de baja incidencia), si bien no todas las hiperplasias tienen el mismo riesgo. Así, se estima que en torno al 8% de las hiperplasias atípicas simples y del 29% de las atípicas complejas evolucionarían a cáncer. Por otra parte, la incidencia de carcinoma de endometrio aumenta con la edad: desde 8/100.000 en mujeres de 45-54 años de edad, hasta 27/100.000 en mayores de 65 años (1).

La administración de **estrógenos solos** tras la menopausia, en mujeres con útero intacto, aumenta –hasta 10 veces– el riesgo de desarrollar hiperplasia y adenocarcinoma. Este riesgo es directamente proporcional a la dosis y la duración del tratamiento con estrógenos. Se ha estimado que el riesgo relativo de cáncer de endometrio en mujeres que utilizan estrógenos es de 2,3 frente a las no usuarias, y que dicho incremento del riesgo se inicia a los 2 años de iniciar la terapia y persiste 5 años o más después de cesar la administración de estrógenos (13,38).

Se dispone de varios estudios en los que se han valorado los efectos de la THS combinada (**estrógenos + progestágenos**) sobre el cáncer de endometrio (1). En una revisión sistemática de 7 de estos estudios se concluyó que, en líneas generales, las mujeres que utilizan THS combinada no presentan un aumento del riesgo de padecer cáncer de endometrio (38); mientras que, los resultados de otros estudios parecen indicar que las mujeres trata-

das con THS secuencial combinada presentarían un riesgo más elevado que las no usuarias (1,39). La información acerca de los efectos de la THS combinada sobre la hiperplasia de endometrio parece más concluyente, al haberse confirmado histológicamente que los progestágenos contrarrestan la actividad mitótica de los estrógenos sobre las células endometriales (1). De manera que, el riesgo de desarrollar hiperplasia de endometrio tras la administración de THS combinada (tanto de forma continua como secuencial) parece similar a placebo y bastante menor que el registrado tras la administración de estrógenos solos (13).

Diversos estudios, entre ellos el ensayo *PEPI* de 3 años de duración, han mostrado que la administración de un **régimen combinado continuo** (ver capítulo III.1.1.) protegería el endometrio en mayor medida (0,2-0,8% de hiperplasia) que la utilización de THS combinada secuencial (5-6%) (1,40,41). De hecho, tanto el ensayo *WHI* como otros estudios muestran que, tras 5 años de tratamiento, la pauta combinada continua ejerce un efecto beneficioso en comparación al placebo (4,42).

La dosis, el tipo de progestágeno administrado, así como la duración del tratamiento influyen sobre la incidencia de hiperplasia. Los regímenes continuos de THS deberían incluir una dosis moderada de estrógeno a ser posible inferior a: 2 mg de estradiol ó 0,625 mg de estrógenos equinos conjugados ó 50 mcg de 17- β -estradiol transdérmico; junto a: 1 mg de noretisterona ó 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona ó 100 mcg de progesterona natural micronizada (o dosis equivalentes de otros progestágenos), ya que los progestágenos a dosis inferiores no protegen adecuadamente el endometrio (43); y los estrógenos a dosis superiores (estrógenos equinos conjugados = 1,25 mg) resultan menos eficaces (44). En cuanto al tipo de progestágeno, y en función de los datos de prevalencia disponibles, parece que la noretisterona administrada de forma secuencial se asocia a un menor riesgo de inducir hiperplasia de endometrio (3,6%) que el levonorgestrel secuencial (6,6%) (41).

Cuando se utilicen **pautas combinadas secuenciales** el progestágeno debe administrarse un mínimo de 10 días al mes, a dosis de 5 mg de acetato de medroxiprogesterona (o dosis equivalentes) (1,13,41,43). Otras pautas secuenciales (p. ej., administración de progestágeno durante 10 días cada 3 meses) han mostrado menor eficacia (45).

Tradicionalmente se ha venido considerando contraindicada la utilización de THS en mujeres que presentaban **antecedentes personales de cáncer de endometrio**, sin embargo estudios observacionales han mostrado que los índices de recurrencia y mortalidad son inferiores en las

mujeres tratadas con THS (1). En 1993, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos advertía que la THS (siempre con progestágenos) sólo podría recomendarse en pacientes con antecedentes de carcinoma de endometrio en estadio I grado 1, siempre que los beneficios superen los posibles riesgos (2,6). Actualmente se está realizando un gran ECR multicéntrico con este tipo de pacientes para comparar la administración de estrógenos conjugados frente a placebo durante 3 años, por lo que hasta que no estén disponibles sus resultados no pueden hacerse recomendaciones concretas (1,6,8).

Independientemente del régimen de THS administrado, se recomienda revisar periódicamente el endometrio, especialmente en mujeres que presenten un sangrado uterino irregular después de un periodo de amenorrea establecida (1).

El **raloxifeno**, al antagonizar los efectos de los estrógenos sobre el útero, no estimula el endometrio en tratamientos de hasta 3 años de duración, por lo que no parece que exista riesgo de que induzca carcinoma de endometrio; no obstante, resulta aconsejable investigar la aparición de cualquier hemorragia que ocurra durante el tratamiento (9).

IV.2.2. Riesgo de cáncer de mama

Distintos estudios “in vitro” y otros realizados en animales de experimentación muestran que la administración de estrógenos a dosis altas pueden inducir la proliferación del epitelio mamario estimulando el crecimiento de tumores. Estudios epidemiológicos han mostrado que la exposición prolongada a las hormonas ováricas endógenas durante los años fértiles (como consecuencia de menarquia temprana, menopausia tardía, maternidad tardía y nuliparidad) también se asociaría a un pequeño incremento del riesgo de cáncer de mama. Este riesgo también se ve aumentado en mujeres postmenopáusicas con niveles elevados de estradiol, y aquellas que presentan una DMO por encima de la media y un elevado índice de masa corporal (1).

De acuerdo con las anteriores observaciones, parece que la administración de THS en mujeres postmenopáusicas podría aumentar el riesgo de sufrir cáncer de mama, especialmente cuando se adiciona un progestágeno (imprescindible para proteger el endometrio), que puede potenciar los efectos del estrógeno sobre la proliferación celular mamaria (1,8). Adicionalmente, las terapias combinadas continuas parecen incrementar la densidad mamaria más que las pautas secuenciales (8).

Se dispone de diversos estudios de carácter observacional, en los que se evaluó la influencia de la THS sobre el riesgo de desarrollar cáncer de mama, que han ofrecido resultados contradictorios y cuya publicación ha generado gran controversia. Así, en 1995 el estudio de cohortes conocido como "Estudio de las Enfermeras Norteamericanas" (*Nurses Health Study*) mostró un ligero incremento de riesgo en las usuarias de THS por periodos superiores a 5 años (46). En 1997 el "*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*" publicó un meta-análisis a partir de 51 estudios observacionales (de cohortes o de casos y controles) que incluía datos de 52.705 mujeres con cáncer de mama y 108.411 mujeres en el grupo control; de las cuales, sólo el 12% de las participantes utilizaban THS combinada, mientras que el resto utilizaban estrógenos solos. Los resultados de este meta-análisis muestran, por una parte, que las usuarias de THS presentan un riesgo relativo (RR) de 1,023 por cada año de uso; y por otra, que tras 5 años o más de tratamiento con THS el RR de diagnóstico de un cáncer de mama aumenta a 1,35. Sin embargo, en las mujeres que habían interrumpido el tratamiento con THS en los 5 años previos no se observó un aumento del riesgo. Dicho de otro modo, la incidencia acumulativa de cáncer de mama en mujeres entre 50-70 años de edad que nunca han usado THS es de 45 casos por cada 1.000 mujeres y año; y, por cada 1.000 mujeres que comenzaron la THS a la edad de 50 años y la utilizaron durante 5, 10 y 15 años, el número adicional de mujeres por año con cáncer de mama se estimó en 2, 6 y 12, respectivamente. Además, el incremento de RR de cáncer de mama derivado de un uso prolongado de la THS, sólo alcanzó significación estadística en aquellas mujeres con una DMO inferior a 25 Kg/m². No se observaron diferencias en cuanto al tipo, dosis o composición de la THS (con o sin progestágenos). Los cánceres de mama diagnosticados en usuarias de la THS estaban menos avanzados clínicamente que los diagnosticados en no usuarias; si bien, se desconoce la influencia de la THS sobre la mortalidad por cáncer de mama (1,2,6,47).

Estudios observacionales posteriores han ratificado estos datos (48,49); muy recientemente, uno de los motivos de la interrupción de un brazo del ensayo *WHI* (ver Anexo 1) ha sido el aumento del riesgo de cáncer de mama invasivo, uno de los dos objetivos primarios del ensayo, según el cual –y tras 5,2 años de tratamiento– por cada 10.000 mujeres tratadas con estrógenos equinos conjugados + acetato de medroxiprogesterona, el número adicional de mujeres por año que podrían desarrollar este carcinoma era de 8 respecto a las tratadas con placebo, observándose que las curvas de riesgo se comienzan a separar a partir de los 3,5 años (4). Aunque el riesgo individual parece

ser extremadamente pequeño (8 casos suplementarios de cáncer por cada 100.000 mujeres tratadas), si tenemos en cuenta el gran número de mujeres tratadas con THS, podría representar un riesgo poco asumible para su salud cuando se aplica a escala global (8).

Por el contrario, tanto en un estudio de casos y controles (50) como en dos grandes estudios de cohortes posteriores no se ha puesto de manifiesto la existencia de un mayor riesgo de cáncer de mama entre las usuarias de THS (2). Así, en el estudio *Iowa Women's Health* en el que se realizó un seguimiento de 37.105 mujeres postmenopáusicas tratadas con THS durante 11 años, se diagnosticaron 1.520 casos de cáncer de mama, no observándose un aumento del riesgo por el uso de THS con estrógenos solos, ni a corto (< 5 años) ni a largo plazo (> 5 años) (51). En los estudios *NHANES* y *NHEFS*, con un seguimiento de 22 años, se estimó que la incidencia de cáncer de mama fue de 326/100.000 en las no usuarias, y de 255/100.000 entre las que en algún momento de su vida recibieron THS, no encontrándose relación con respecto a la duración de la THS (1). En un meta-análisis publicado en 2001, que incluía 45 estudios publicados en los últimos 25 años, se concluye que no existen datos que apoyen la hipótesis de que los estrógenos (solos o asociados a progestágenos) incrementen el riesgo de cáncer de mama; y, aunque su uso a largo plazo (> 15 años) podría incrementar dicho riesgo, el incremento debe ser muy pequeño, dada la cantidad de estudios realizados hasta la fecha (52).

En la mayoría de los estudios incluidos en el meta-análisis de 1997 (47) no se puso de manifiesto un aumento del riesgo entre las usuarias de estrógenos solos o de estrógenos + progestágenos; si bien, en otros estudios de cohortes (48,53) se observa un RR ligeramente superior para las mujeres que reciben THS combinada con respecto a las que utilizan estrógenos solos (1).

Con relación a la **mortalidad** por cáncer de mama asociada a la THS, varios ensayos han mostrado que los estrógenos solos disminuyen el riesgo de muerte por cáncer de mama frente a las no usuarias de THS, aunque se le han atribuido importantes sesgos. Además, este efecto beneficioso de la THS sobre la mortalidad por cáncer de mama parece atenuarse con el tiempo, no siendo posible descartar la existencia de un pequeño incremento del riesgo tras la administración de THS a largo plazo (1). En cuanto a los efectos biológicos favorables que se le han atribuido a la THS sobre este tipo de cáncer (mayor diferenciación tisular, menor tamaño e índice de diseminación más bajo), los resultados obtenidos son contradictorios (1,46,52). Los últimos datos a este respecto aportados por el ensayo *WHI* han puesto de manifiesto que, aún cuando

las usuarias de THS con estrógenos+ progestágenos presentan un aumento del riesgo de sufrir cáncer de mama, la mortalidad (por todas las causas) no se vió afectada (4).

Los resultados de diversos estudios observacionales (54-57) muestran que la prescripción de THS a mujeres con **antecedentes personales de cáncer de mama** no parece incrementar el riesgo de recurrencia o la mortalidad, si bien, estos ensayos pueden tener importantes sesgos. Actualmente se realizan algunos estudios prospectivos (*HABITS, ECOG, Tibolone Trial*) cuyos resultados no estarán disponibles hasta dentro de varios años (2,58). Hasta entonces, y según una Conferencia de Consenso de 1998, se recomienda administrar THS (en pauta continua combinada) a mujeres con cáncer de mama de buen pronóstico, con un intervalo libre de enfermedad de 2 años como mínimo, y sólo durante breves periodos de tiempo (58). La existencia de **antecedentes familiares** supone un importante factor de riesgo de sufrir cáncer de mama, aunque no parecen observarse diferencias significativas entre usuarias y no usuarias de THS (1,2,47). La THS tampoco parece incrementar el riesgo de cáncer de mama en mujeres con antecedentes de **enfermedad de mama proliferativa benigna**, frente a las no usuarias (1,2,46).

En resumen, la reciente interrupción parcial del ensayo *WHI* vuelve a poner en tela de juicio la seguridad de la THS combinada, y origina dudas sobre la validez de los estudios observacionales; de hecho, en EE.UU., se están modificando las recomendaciones sobre la administración de THS (8). No obstante, los diversos meta-análisis y estudios observacionales (de cohortes y caso-control) realizados, no permiten comparar el riesgo relativo de la administración de estrógenos solos frente a los regímenes combinados con progestágenos (1). La finalización del estudio *WHI* en 2005, con un seguimiento estimado de 8,5 años del grupo de mujeres histerectomizadas que siguen tratamiento con estrógenos solos, permitirá establecer las diferencias de riesgo con respecto al brazo del estudio tratado con estrógenos+progestágenos que ha sido el interrumpido (4).

Asimismo, tampoco puede establecerse la seguridad –en cuanto al riesgo de cáncer de mama– de los diferentes preparados estrogénicos, dosis o vías de administración. La reciente suspensión del gran ensayo *WISDOM* (de diseño muy similar al *WHI*) ha impedido corroborar los riesgos puestos de manifiesto en el estudio estadounidense que causaron su interrupción (59). Actualmente sólo podrán obtenerse datos del estudio de cohortes (*Million Woman Study*), en el que el riesgo de padecer cáncer de mama figura como un criterio de

evaluación secundario, y cuyos resultados no se conocerán hasta finales de esta década (1,2,52). A pesar de los diferentes resultados y los posibles sesgos de los estudios disponibles, podría concluirse que el riesgo de sufrir cáncer de mama se incrementa a lo largo de los años de uso (4,5), principalmente a partir de 5 años de tratamiento. En mujeres con historia de cáncer de mama, ante síntomas menopáusicos graves que no respondan a otros tratamientos, se aconseja utilizar con precaución THS por periodos inferiores a 5 años (1).

En cuanto al **raloxifeno** el estudio *MORE* muestra que, tras 3 años de tratamiento, éste redujo en más del 50% la incidencia de cáncer de mama (60). Según un análisis reciente, el riesgo de cáncer de mama disminuyó en un 76% en las mujeres con elevados niveles de estradiol (carcinomas estrógeno-dependientes), sin ejercer ningún efecto preventivo en aquellas con bajos niveles estrogénicos (9,61). No obstante, los efectos sobre el cáncer de mama no constituían un criterio de evaluación primario del estudio *MORE*. Para cuantificar el posible efecto protector o preventivo del raloxifeno sobre este tipo de carcinoma, habrá que esperar a los resultados del estudio *STAR*, con una duración prevista de 10 años, y en el que se evaluará comparativamente raloxifeno y tamoxifeno en la prevención de cáncer de mama en mujeres de alto riesgo (9).

IV.2.3. Riesgo de pólipos y cáncer colorrectal

Mientras que los resultados de algunos meta-análisis (62) y otros estudios (2,6) parecen indicar que las usuarias de THS presentan menor riesgo de sufrir carcinoma colorrectal; en otro reciente meta-análisis que englobaba 25 estudios no se puso de manifiesto que el uso de THS disminuyera significativamente el riesgo de cáncer de colon o recto (63); ni tampoco a partir de estudios observacionales se ha podido demostrar que el riesgo de este tipo de carcinoma esté incrementado en usuarias de THS (1). El ensayo *WHI* ha mostrado que la terapia continua con estrógenos y progestágenos evitaría la aparición de 6 casos al año de cáncer colorrectal por cada 10.000 mujeres (4,59).

IV.2.4. Riesgo de cáncer de ovario

El cáncer de ovario es el sexto más común entre las mujeres, si bien, existen variaciones de incidencia de unos países a otros: desde 15/100.000 en países escandinavos hasta 3/100.000 en países occidentales y Japón. En

las mujeres mayores de 50 años, el riesgo de sufrir cáncer de ovario es menor que el de cáncer de mama o endometrio, pero en la mayoría de los casos se diagnostica en estadios avanzados de mal pronóstico (1).

Aunque en diversos estudios de casos y controles se ha observado que las usuarias de contraceptivos orales presentan un riesgo menor de sufrir neoplasia epitelial de ovario que las no usuarias, el efecto de la THS sobre dicho riesgo está menos claro. Algunas revisiones –sistemáticas y no sistemáticas– concluyen que no existe asociación entre THS y riesgo de cáncer ovárico (1); por el contrario, en otra revisión sistemática de 11 estudios (64) se concluyó que el uso de THS por periodos superiores a 10 años incrementa el riesgo. En ambos casos cabe destacar la heterogeneidad de los estudios incluidos y otros déficits que pueden inducir sesgos (1); sin embargo en un gran estudio de cohortes, en el que se realizó un seguimiento de 211.581 mujeres durante 14 años, se observó que existía un aumento del riesgo de la mortalidad por cáncer de ovario en las que utilizaron estrógenos durante más de 10 años, y que éste persistiría hasta 20 años después de cesar su administración. No obstante, dicho riesgo no se incrementa cuando la administración de estrógenos era inferior a 10 años, o si el progestágeno se administra durante más de 15 días al mes (8,65). Análogamente en otro estudio de cohortes, realizado en 44.241 mujeres postmenopáusicas entre 1979 y 1998, recientemente publicado, se observó que las mujeres tratadas con estrógenos solos durante 10 años o más presentaban un aumento significativo del riesgo de sufrir cáncer de ovario; sin embargo no se observó un riesgo incrementado en las tratadas a corto plazo con estrógenos+progestágenos, aunque estos resultados necesitan estudios adicionales que los ratifiquen (66).

Por el momento no existen evidencias concluyentes que indiquen si la THS aumenta o disminuye el riesgo de desarrollar cáncer de ovario, además apenas se ha estudiado el riesgo asociado a la THS con progestágenos, por lo que habrá que esperar a los resultados de ensayos futuros (1).

Según diversos estudios llevados a cabo, los **antecedentes personales** de cáncer de ovario no suponen una contraindicación para la prescripción de THS (1,2).

IV.3. THS y Osteoporosis

La osteoporosis es un proceso ligado al envejecimiento, si bien en las mujeres –de esqueleto más pequeño y ligero– es un proceso más drástico debido a la disminución hormonal inducida por la menopausia. Puede

definirse como la enfermedad esquelética sistémica caracterizada por baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consiguiente aumento de la fragilidad del hueso y la susceptibilidad a fracturas (1,2).

Los cambios en la masa ósea pueden evaluarse midiendo la DMO, muy ligada al riesgo de fractura. La DMO máxima se alcanza en la juventud y se denomina "pico de masa ósea". La DMO de un individuo se expresa en unidades de desviación estándar (DE) frente a la población de referencia. La OMS establece como valores normales de DMO, para mujeres de raza blanca, los superiores a -1 DE (ver Figura 5), considerando que existe osteoporosis cuando la $DE < -2,5$ (2).

Los efectos beneficiosos de la THS sobre la **DMO** han sido confirmados por numerosos estudios realizados (1,67-69) en distintos tipos de pacientes: con o sin osteoporosis, de mediana edad o geriátricas. La THS es eficaz en mujeres postmenopáusicas, tanto si presentan osteoporosis o no. En mujeres perimenopáusicas, la THS previene la pérdida de masa ósea; y, en las de edad avanzada produce un incremento de la densidad ósea de un 10% tras 2-3 años de tratamiento, efecto comparable al observado con los bifosfonatos (1).

En cuanto al efecto de la THS sobre la **prevención de fracturas** se dispone de varios ensayos, en la mayoría de los cuales la THS mostró reducir la incidencia o el riesgo relativo de fracturas (vertebrales y no vertebrales) (1). Así, en el brazo del ensayo *WHI* –destinado a evaluar la eficacia y seguridad de la THS– uno de los objetivos secundarios consistía en cuantificar las fracturas en mujeres postmenopáusicas, observándose que tras más de 5 años de seguimiento la THS con estrógenos+ progestágenos disminuía el riesgo de sufrir fractura de cadera, quedando aún por determinar los resultados de la intervención con estrógenos solos en mujeres histerectomizadas (4). Sin embargo, en el estudio *HERS* (70) no pudo demostrarse que la THS ejerciera una protección significativa frente a las fracturas. Para algunos autores no existen evidencias de que la THS reduzca el riesgo de fractura, al ser los datos de eficacia poco homogéneos y concluyentes, y presentar la mayoría de los estudios realizados una calidad cuestionable no incluyendo la prevención de fracturas como criterio principal de valoración (71,72); sería el caso del estudio *PEPI* en el que no se obtuvieron radiografías vertebrales sistemáticas, y en el que tampoco pudo demostrarse una reducción significativa de la incidencia de fracturas sintomáticas (67,72). En conclusión, parece que el uso continuado de la THS disminuiría el riesgo de fracturas vertebrales durante la primera década o en las mujeres con osteoporosis establecida;

Criterios Diagnósticos de Osteoporosis (OMS)

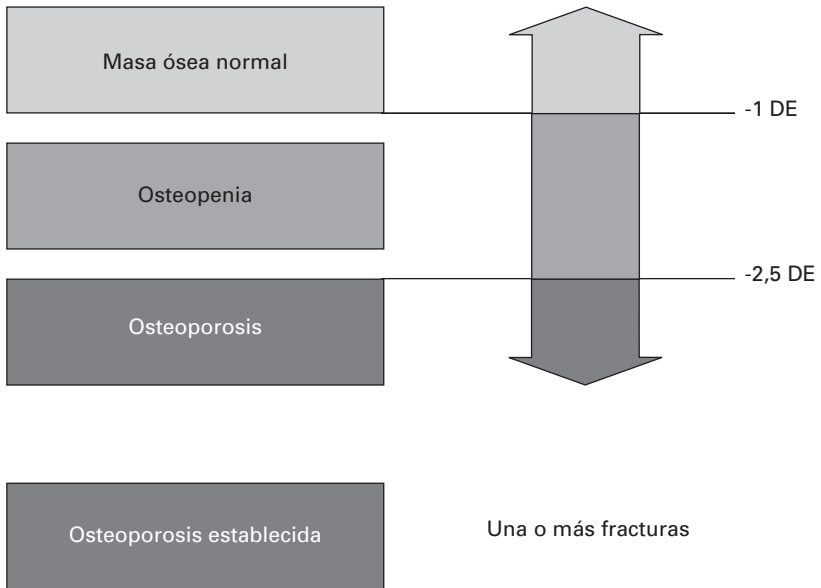


Figura 5. Tomada de 2, 6

reduciéndose también el riesgo de fracturas no vertebrales en mujeres postmenopáusicas precoces (1,72).

Aunque la THS es considerada eficaz para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis por la mayoría de los autores, su efecto protector sobre el hueso desaparece gradualmente tras cesar su administración, volviendo a instaurarse la pérdida ósea en la misma proporción que en las no usuarias de THS (1,10). Un reciente análisis de datos del estudio *PEPI* muestra que la DMO se estabiliza al cabo de 3-7 años de tratamiento con THS, y aunque éste se continúe no se observa ganancia adicional de DMO; observándose también que, una vez interrumpida la THS, la pérdida ósea no es tan rápida como se ha postulado (8,73). De cualquier modo, cuando la THS se inicia inmediatamente después de la menopausia, el beneficio osteoprotector (después de 20-30 años) es residual, edad en la que el riesgo de fractura es

mayor (1,4,74). Por todo ello se estima que la edad óptima para **instaurar un tratamiento** preventivo de osteoporosis (con cualquier tipo de medicamento) es en pacientes con 60-70 años de edad, cuando el riesgo de fractura se incrementa rápidamente; ya que normalmente el riesgo en mujeres de 50 años es relativamente bajo (1,8).

En cuanto al **tipo de estrógeno**, vía y pauta de administración, parece que la administración de pequeñas dosis de estrógenos (1 mg de estradiol p.o.; 0,3 mg de estrógenos conjugados p.o.; ó 25 mcg de estradiol transdérmico) asegura una adecuada protección de la masa ósea (1,2,8). Con relación a si los **progestágenos** aportan un efecto aditivo al de los estrógenos en sus efectos sobre la masa ósea, parece que la noretisterona, por su acción parcialmente estrogénica, si podría tenerlos (75); así como la **tibolona** por su estrecha analogía con la noretisterona. Las cremas de progesterona no parecen actuar significativamente sobre la DMO o sobre la incidencia de fracturas. Actualmente se está investigando los efectos de la asociación de THS junto a otros agentes (bifosfonatos, calcitriol y fluoruros) como medio para alcanzar mayores efectos sobre la DMO. Por otro lado, los estudios en animales sugieren que los fitoestrógenos podrían ejercer efectos beneficiosos sobre la masa ósea, si bien los ensayos clínicos disponibles son muy escasos (1).

El **raloxifeno** a dosis de 60 mg/día presenta efectos similares a los estrógenos a bajas dosis, reduciendo la pérdida ósea en un 10-30% y aumentando la DMO entre un 1-3% (según las distintas localizaciones) al cabo de 1-3 años. Aunque el raloxifeno ejerce acciones beneficiosas sobre el hueso, éstas parecen ser de menor magnitud que las obtenidas con THS o bifosfonatos (1,9,72,76-78). En el estudio *MORE*, la administración de raloxifeno (a dosis de 60 ó 120 mg/día) redujo el riesgo de fracturas vertebrales, en mujeres postmenopáusicas con fracturas previas (30%) o sin ellas (50%), si bien su efecto sobre las fracturas no vertebrales no alcanzó significación estadística (78). Ante la inexistencia de ensayos comparativos, estudios observacionales sugieren que la administración de THS durante 5-10 años disminuye el riesgo de fracturas –vertebrales y no vertebrales– en un 25-60%; mientras que los bifosfonatos la reducirían en un 47-50% y la calcitonina en un 20% (9,71,79).

Los **bifosfonatos** son muy empleados en la prevención y tratamiento de la osteoporosis, incluida la menopáusica. Su prolongada permanencia en el hueso posibilita su administración en regímenes intermitentes (etidronato), y emplear otras vías de administración (etidronato, pamidronato) diferentes a la oral. Son sales de fosfato que actúan inhibiendo la resorción ósea por los osteoclastos (1,6,79). A diferencia de la THS, carecen de efectos –posi-

tivos y negativos— sobre otros aspectos de la menopausia, aunque su eficacia sobre la DMO es comparable a la THS: estudios recientes utilizando los bifosfonatos más potentes (alendronato, risedronato) muestran reducir la resorción ósea hasta niveles similares a los de las mujeres premenopáusicas, aumentando la DMO de la zona lumbar en un 8% en 3 años, y disminuyendo el riesgo de fractura (de cadera, vertebral y antebrazo) hasta en el 50% (1,6,79,80). Tanto alendronato como risedronato son los únicos medicamentos antirresortivos que han mostrado —mediante ECR— ser eficaces en la reducción de fracturas no vertebrales (de cadera) en mujeres postmenopáusicas (10,72).

La utilidad de las **calcitoninas** en la osteoporosis sigue siendo un tema controvertido, ya que los estudios disponibles no aportan evidencias convincentes de que prevengan las fracturas, al inducir modestos incrementos de la DMO espinal. En un reciente meta-análisis se observó que la eficacia en cuanto a la reducción de fracturas de los agentes antirresortivos depende del grado en el que puedan aumentar y mantener la DMO (2,71,72,79,81).

Asegurar una adecuada ingesta de **calcio** (500-1.000 mg/día) y **vitamina D** (400-800 UI/día) resulta fundamental en los programas de prevención y tratamiento de osteoporosis postmenopáusica (8,79). Los estudios sobre la eficacia antifractura del tratamiento con sales de calcio son escasos y ofrecen resultados contradictorios (10); si bien parece que su uso potenciaría el efecto de los estrógenos y calcitoninas sobre la masa ósea (82), por lo que algunos autores proponen aumentar la ingesta de calcio elemental (1.500 mg/día) en las mujeres no usuarias de THS (6). La vitamina D favorece la absorción de calcio, aunque no resulta tan eficaz como la THS o los bifosfonatos; por ello, la administración conjunta de vitamina D y calcio no consigue reducir significativamente el riesgo de fracturas osteoporóticas, por lo que sólo están indicados para su uso combinado con otros agentes antirresortivos en mujeres con osteoporosis grave (1,2,6).

IV.4. THS y Enfermedad cardiovascular

IV.4.1. Riesgo cardiaco

Entre las mujeres la enfermedad cardiaca supone una importante causa de morbilidad, y la segunda de mortalidad y, aunque es más baja en mujeres que en hombres, se observa un incremento mantenido a partir de la menopausia (1). Sin embargo, para otros autores, el aumento de riesgo de muerte por enferme-

dad coronaria en la mujer se debería exclusivamente al avance de la edad, no estando específicamente ligado a la menopausia (2,83). Se ha postulado que las hormonas sexuales femeninas, especialmente los estrógenos, poseerían un efecto protector previniendo la progresión de la enfermedad coronaria, el cual se perdería al instaurarse la menopausia. A la vista de lo anterior, la THS debería ejercer un efecto protector en postmenopáusicas (1).

Los estudios para evaluar el riesgo cardiaco asociado a la utilización de THS pueden tener como objetivo evaluar la eficacia sobre la prevención primaria (mujeres menopáusicas sin enfermedad cardiaca), la prevención secundaria (postmenopáusicas con cardiopatías); o los destinados a evaluar si la THS disminuye los riesgos para que se instaure una enfermedad cardiovascular: niveles de lípidos plasmáticos, grado de contractilidad de la pared de los vasos sanguíneos y presencia de alteraciones de la coagulación (1).

La THS induce diversos cambios que pueden incidir sobre los factores de riesgo de la enfermedad coronaria (ver Tabla 4). Así, su principal efecto es sobre el **perfil lipídico**, al reducir el colesterol LDL (11%) y la lipoproteína a; y aumentar el colesterol HDL (4-12%), lo que disminuiría teóricamente el riesgo de enfermedad coronaria; sin embargo aumenta los niveles de triglicéridos (1,75,84).

El efecto beneficioso que aporta la THS sobre el perfil lipídico –y otros marcadores de la enfermedad cardiovascular– parece máximo cuando se utilizan estrógenos solos, atenuándose por la adición de progestágenos, dependiendo su magnitud del progestágeno administrado: el acetato de medroxiprogesterona, al igual que otros progestágenos sintéticos, disminuye los efectos beneficiosos en mayor medida que la progesterona micronizada (6,8,84). Por otra parte, los preparados transdérmicos de estrógenos parecen inducir menos efectos protectores sobre los lípidos, al reducir tan sólo los niveles de LDL (1,6).

El tratamiento con estatinas origina una disminución del 37% del LDL, una elevación del 7% del HDL y una reducción de triglicéridos del 16%. El uso conjunto de pravastatina a bajas dosis y THS origina una disminución de LDL similar a la observada cuando se utiliza pravastatina sola, y un aumento de HDL del mismo grado que con estrógenos solos, pero no actúa sobre los niveles de triglicéridos (1). En cuanto al raloxifeno, reduce el colesterol LDL (12%) en la misma proporción que la THS y, aunque disminuye el HDL total en sólo un 1%, eleva el colesterol HDL2 (subtipo predominante de protección cardiovascular) en un 15% (1,6,77,85). Adicionalmente, el raloxifeno parece reducir en un 12-14% los niveles de fibrinógeno, otro marcador de riesgo cardiovascular (85), si bien este aspecto necesita ser corroborado por

Efectos potenciales de la THS sobre diversos mecanismos para prevenir la enfermedad cardiovascular

Efectos beneficiosos

Efectos metabólicos	Lípidos	↓ LDL ↑ HDL ↓ Lipoproteína a
	Otros efectos metabólicos	↓ Glucemia basal ↑ Sensibilidad a la insulina en diabéticos tipo II ↓ Homocisteína Propiedades antioxidantes
Efectos vasculares	Endotelio-dependientes	↓ Proliferación celular del músculo liso (*) ↓ Producción colágeno+elastina (*)
	Endotelio-independientes	↑ Producción colágeno+elastina(*) ↑ Producción de prostaciclina (*) Inhibición de la agregación plaquetaria y la proliferación secundaria a lesión mecánica (*) Apertura del canal de potasio
Factores hemostáticos	Actividad fibrinolítica	↓ Fibrinógeno (ð) ↓ Inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1)
	Proteínas sensibles a la inflamación	↓ Selectina-E soluble ↓ Moléculas de adherencia intercelular tipo 1 (ICAM-1) (#)

Efectos neutros

Efectos metabólicos	Distribución inalterada de la grasa corporal	
Efectos vasculares	Presión sanguínea inalterada o resultados inconsistentes	
Efectos hemostáticos	Proteínas sensibles a la inflamación	Factor Von Willebrand inalterado Factor VIIIc inalterado

Efectos perjudiciales

Efectos metabólicos	Lípidos	↑ Triglicéridos
Efectos hemostáticos	Proteínas sensibles a la inflamación	↑ Duplicación de los niveles de Proteína C reactiva (CPR)
	Coagulación	↓ Antitrombina III ↓ Proteína C ↓ Proteína S ↑ Factor VII ↑ Factor X

(*): Estudios sólo en animales. Los efectos son bloqueados con progesterona a altas dosis.

(ð): Disparidad según los estudios

(#): Sólo preparados orales

Tabla 4. Tomada de 1

otros estudios como el *RUTH* (9). Aunque algunos ensayos muestran el efecto hipocolesterolemizante de los fitoestrógenos contenidos en productos de la soja, otros no han podido corroborarlo (1).

A excepción del tromboembolismo venoso, cuyo riesgo aumenta considerablemente entre las usuarias de THS, los efectos de la THS sobre la **coagulación** varían desde los potencialmente beneficiosos hasta los posiblemente perjudiciales (ver Tabla 4) (1).

Se dispone de estudios que muestran que la administración de estrógenos en mujeres postmenopáusicas origina vasodilatación en normotensas, disminuyendo la presión sanguínea diurna en mujeres con **hipertensión** moderada (1); sin embargo en el ensayo *PEPI* no se pusieron de manifiesto diferencias significativas después de 3 años de tratamiento (84). A la vista de lo anterior, no parece que la THS empeore la hipertensión, por lo tanto ésta no constituye una contraindicación para su uso (1,6).

En el estudio *HERS*, diseñado para evaluar la eficacia de la THS como **prevención secundaria**, los criterios principales de evaluación fueron el infarto de miocardio y la muerte por enfermedad coronaria. Tras 4 años de seguimiento, no pudo demostrarse que la THS ejerza un efecto beneficioso clínicamente significativo, a pesar de los considerables cambios observados en el perfil lipídico: disminución del LDL en un 11% e incremento de HDL del 10%. De hecho, en el primer año de tratamiento el riesgo se incrementó considerablemente en el grupo tratado con THS, sin embargo en los 3 años siguientes éste parecía disminuir progresivamente (70,86). Para determinar un posible beneficio a más largo plazo, se inició el *HERS II*, con un seguimiento adicional de 2,7 años, que no ha podido demostrar que el riesgo sea menor en el grupo tratado con THS que en el grupo placebo, lo cual ha inducido a desaconsejar el empleo de la THS como prevención secundaria en mujeres sin síntomas menopáusicos con enfermedad coronaria establecida (8,87). Estos resultados coinciden con los del estudio *ERA*, en el que se detectó ausencia de eficacia y un posible exceso de mortalidad anticipada (1,88). En breve se publicarán los resultados del estudio *ESPRIT* en el que se evalúa si la administración de valerato de estradiol durante 2 años puede constituir un medio de prevención eficaz en mujeres que han sufrido infarto de miocardio recientemente (89).

Con relación al efecto de la THS sobre la **prevención cardiovascular primaria**, diversos meta-análisis de estudios observacionales muestran una reducción del riesgo cardiovascular que oscila entre el 35-50% en las usuarias de estrógenos solos (2,8,90). Así, en un meta-análisis, que agrupó 25 estudios observacionales, se estimó que el RR de enfermedad coronaria

cardiaca en usuarias de estrógenos era del 0,70, y del 0,66 en usuarias de estrógenos+progestágenos (1). La mayoría de estos estudios contienen errores metodológicos, siendo en muchos casos la disminución del riesgo cardiaco un criterio de valoración secundario (1,2). Sin embargo, los resultados del ensayo *WHI* han mostrado que la administración de estrógenos+ progestágenos se asocia a un RR de 1,29, debido a infartos de miocardio no fatales; por lo que este régimen no debería iniciarse o continuarse como prevención primaria de la enfermedad cardiaca coronaria (4,8). Otro meta-análisis de reciente publicación parece corroborar que la THS no ejerce ningún efecto beneficioso sobre la prevención –ni primaria ni secundaria– de las enfermedades cardiovasculares (50,91). Una vez suspendido el estudio *WISDOM* (59) habrá que esperar los resultados del ensayo *WELL-HART*, que evaluará los efectos cardioprotectores de la THS como prevención secundaria (1,2).

En un análisis secundario de datos del estudio *MORE*, el tratamiento con **raloxifeno** no ha mostrado alterar el riesgo cardiovascular global, sin embargo reduciría significativamente el riesgo en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado o con enfermedad coronaria establecida. Estos datos deben ser corroborados por otros estudios cuyo criterio principal de valoración sean los efectos cardiovasculares (92).

Podría concluirse que actualmente, y tras la reciente publicación de los datos del ensayo *WHI*, no se debería recomendar la utilización de la THS combinada continua como prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en mujeres menopáusicas o postmenopáusicas asintomáticas, al no existir evidencia de que aporte algún beneficio cardiaco en mujeres con menopausia natural precoz. Por otra parte, el empleo de THS con estrógenos solos en mujeres histerectomizadas sin enfermedad cardiovascular, podría continuarse con el objetivo de aliviar síntomas menopáusicos graves o moderados, ya que esta pauta de tratamiento no ha mostrado incrementar el riesgo por el momento (1,4,8).

IV.4.2. Riesgo de ictus

En numerosos estudios, el tratamiento con estrógenos –solos o combinados– no ha mostrado afectar significativamente el riesgo de ictus o accidente cerebrovascular (93-95). En la mayoría de estos ensayos se incluyen a mujeres que en alguna ocasión han tomado THS y han sufrido un ictus, si bien no suele identificarse si cuando sufrieron el ictus estaban en tratamiento con THS; y no siempre se distingue entre evento tromboembólico o hemorrágico o

ataque isquémico transitorio; sin embargo, en algunos meta-ánalisis, que incluían diversos tipos de estudios, se observó un ligero incremento del riesgo de ictus isquémico entre las usuarias de THS (1). El ensayo *WEST*, realizado en 664 mujeres con ictus previo, mostró que el estradiol no reduce la mortalidad ni la recurrencia de ictus por lo que esta terapia no debería prescribirse para la prevención secundaria de enfermedad cerebrovascular en mujeres postmenopáusicas (96). Recientemente los resultados del estudio *WHI* han mostrado que, comparativamente frente a placebo, por cada 10.000 mujeres tratadas con estrógenos+progestágenos habría 8 casos adicionales de mujeres que podrían desarrollar infarto cerebral; o dicho de otro modo, el RR de ictus entre las usuarias de THS combinada sería de 1,41 (4).

Por último, se dispone de un estudio (*SPAF III*) en el que se puso de manifiesto que las usuarias de THS presentarían el triple de riesgo de sufrir un ictus isquémico (no hemorrágico) frente al grupo placebo. Además, estos resultados sugieren que las mujeres con fibrilación atrial –a las que sea necesario administrar THS– deberían recibir tratamiento anticoagulante antes de iniciar la THS (97).

A la vista de lo anterior, actualmente no se dispone de evidencias que justifiquen la prescripción de THS con el único objetivo de prevenir –ni de forma primaria ni secundaria– la enfermedad cerebrovascular en menopáusicas ya que, en el mejor de los casos, no reduce la mortalidad o la recurrencia (4,96).

IV.4.3. Riesgo de tromboembolismo venoso

El riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), incluyendo la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar, es 2-3 veces superior durante el tratamiento con THS, según diversos estudios –de cohortes, casos y controles, y meta-análisis– en los que se excluyeron pacientes que hubieran sufrido TEV previamente debido a trauma o cirugía (1,98). Recientemente el ensayo *WHI* ha mostrado que, tras 5,2 años de tratamiento, el RR del embolismo pulmonar era 2,13; lo que supone que, de 10.000 mujeres tratadas con THS combinada, 8 mujeres adicionales por año podrían desarrollar embolismo pulmonar (4).

Adicionalmente en el ensayo *EVET*, de 2 años de duración realizado en 140 mujeres **con antecedentes de TEV**, el 10,7% de las mujeres que recibieron tratamiento con estradiol+ noretisterona sufrieron un evento de TEV durante los primeros 8 meses de tratamiento, frente al 2,3% del grupo

placebo (1,89). El estudio *HERS (I yII)*, realizado en pacientes **con enfermedad coronaria arterial**, mostró igualmente un incremento significativo del riesgo relativo en el grupo tratado con THS (RR=2,08) con respecto al grupo placebo. Entre las diversas causas (operación quirúrgica, fracturas, infarto de miocardio, etc.) que pueden inducir un TEV, las fracturas de la parte inferior de la pierna se asociaron a un mayor riesgo de sufrir un evento de TEV. También se observó que el riesgo de TEV se reducía a la mitad en pacientes que tomaban ácido acetilsalicílico, tanto entre las pertenecientes al grupo placebo o al que recibía THS (70,99,100).

Las trombofilias (p. ej., deficiencia de antitrombina, proteína C o S, etc.), en su mayoría de carácter hereditario, representan un riesgo adicional de sufrir TEV, por lo que las mujeres con antecedentes familiares deberían ser estudiadas antes de iniciar la THS (1). Para algunos autores las trombofilias no suponen una contraindicación, siempre que la paciente esté adecuadamente anticoagulada (6).

Al parecer, el riesgo de sufrir TEV es máximo durante el primer año de uso de la THS, disminuyendo progresivamente (1,98). Tras interrumpir la THS, según el estudio *HERS* (100), persiste un riesgo incrementado de TEV durante al menos 30 días; y hasta 90 días después de sufrir una fractura de miembro inferior, hospitalización o infarto de miocardio. Al cabo de 6 meses de cesar la administración de THS el riesgo de TEV se igualaría al de mujeres que nunca recibieron THS (1).

Aunque se ha sugerido que la THS utilizando parches transdérmicos podría aportar ciertas ventajas en mujeres con antecedentes de TEV (6), no se han puesto de manifiesto diferencias significativas en función del tipo de THS utilizada (estrógenos ± progestágenos), ni en cuanto a la vía de administración (oral o transdérmica) o la dosis empleada (1).

El tratamiento con raloxifeno se asocia a un aumento del riesgo de TEV (RR = 3,1) similar al observado con THS, según los resultados del estudio *MORE* (9,60).

Podría resumirse que en las mujeres con bajo riesgo de sufrir un TEV, éste se triplica al iniciarse el tratamiento con THS siendo aún más elevado en mujeres con enfermedad coronaria arterial (1), por lo que habrá que evaluar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio en pacientes con síntomas menopáusicos graves. Para algunos de nuestros consultores, la THS estaría contraindicada en antecedentes personales de embolismo pulmonar; sin embargo, en los casos de trombosis venosa periférica (especialmente en episodios muy antiguos, como los relacionados con embarazo o parto) podría indicarse, cuando el balance riesgo-beneficio individualizado sea favorable.

IV.5. THS y Litiasis biliar

El tratamiento con estrógenos, administrados tanto por vía oral como transdérmica, puede aumentar la saturación del colesterol biliar (1). En algunos estudios (70,99,101) se ha observado un incremento en el riesgo de padecer litiasis biliar entre las usuarias de THS (1 caso por cada 250 usuarias/año), riesgo que parece ser mayor cuando se administra la THS a largo plazo y a dosis elevadas. A la vista de la anterior situación, parece razonable recomendar que en mujeres con litiasis biliar sintomática se retrase la instauración de THS hasta después de realizar la colecistectomía (1).

V. CONCLUSIONES

- La THS tiene como objetivo paliar la disminución de estrógenos que caracteriza a la menopausia, aliviando en parte la sintomatología climatórica.
- En mujeres con útero intacto han de adicionarse progestágenos, para proteger al endometrio.
- La THS está recomendada en mujeres: con síntomas vasomotores (sofocos, sudación nocturna) y atrofia vaginal.
- Existen escasas evidencias de que la THS mejore síntomas psicoafectivos (ansiedad, confusión, depresión, etc.), músculo-esqueléticos, la incontinencia urinaria o el envejecimiento cutáneo.
- La THS ha mostrado ejercer efectos beneficiosos sobre la DMO, por lo que parece prevenir la osteoporosis en postmenopáusicas; si bien en casos de osteoporosis graves existen otros medicamentos de eficacia más contrastada.
- La interrupción del ensayo *WHI* ha puesto de manifiesto que no tiene ningún fundamento el empleo de la THS para la prevención de enfermedad cardiovascular, especialmente los regímenes combinados.
- La THS se considera contraindicada en mujeres con enfermedad hepática aguda, trombofilia anormal, hemorragia vaginal de causa des-

conocida, antecedentes de tromboembolismo venoso, enfermedad cardíaca coronaria o ictus.

- El riesgo de cáncer de mama asociado al uso de estrógenos y/o progestágenos no parece aumentar con el uso de THS a corto plazo (< 5 años), detectándose un incremento del riesgo con los tratamientos prolongados. Son necesarios estudios adicionales que evalúen dicho riesgo como objetivo principal con distintos tipos de preparados hormonales.
- En mujeres menopáusicas con antecedentes de diversos tipos de cáncer (mama, endometrio, ovario) podría considerarse la administración de THS, a corto plazo, sólo ante la aparición de síntomas menopáusicos graves que no responden a ningún otro tratamiento y con una evaluación riesgo-beneficio individualizada favorable para la paciente.
- El tratamiento con raloxifeno puede constituir una alternativa para mujeres postmenopáusicas –asintomáticas o poco sintomáticas– en las que esté contraindicada, no toleren o rechacen (como consecuencia del sangrado uterino, molestias de mama) la THS. El raloxifeno actúa beneficiosamente sobre el perfil lipídico y la densidad ósea, ya que está indicado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis.
- Existen diversas pautas y vías de administración de THS, cuya selección debería basarse en la evaluación clínica previa de la mujer y ser continuada o modificada según los resultados objetivados tras un adecuado seguimiento periódico.

VI. BIBLIOGRAFÍA

1. New Zealand Guidelines Group. The appropriate prescribing of Hormone Replacement Therapy, 2001 May [citado de 03/09/2001]. Disponible en URL: http://www.nzgg.org.nz/library/gj_complete/gynae_hrt/
2. Guía de atención a la salud de la mujer en el climaterio y la madurez. Sevilla: Junta de Andalucía, 2000.
3. Anuario Estadístico de España 2000. Madrid: Instituto Nacional de Estadística, 2000. p. 61-2.
4. Rossouw JE et al. 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): 321-33.
5. Palacios S. Comunicado oficial de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM) sobre los resultados del estudio Women's Health Initiative Study. AEEM 2002 [citado de 21/10/2002]. Disponible en URL: <http://www.aeem.org>
6. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. The Canadian Consensus Conference on Menopause and Osteoporosis, 1998 [citado de 10/09/1999]. Disponible en URL: <http://www.cma.ca/cpgs/card.htm>
7. Weiderpass E et al. Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet* 1999; 353(9167): 1824-8.
8. Hormone Replacement Therapy. A Women's Health Initiative study on HRT raises questions about the safety and need for the therapy. *US Pharm* 2002; 28(9): 20-36.
9. Raloxifeno: ¿la nueva terapia sustitutiva?. *Bol Ter Andal* 2000; 16(4): 14/II-16.
10. Orozco López P. Actualización en el abordaje y tratamiento de la osteoporosis 2001. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2001; 25(5): 117-41.
11. Grupo de Estudio de la OMS. Evaluación del riesgo de fractura y su aplicación en la detección de la osteoporosis postmenopáusica. Ginebra: OMS, 1994.
12. Archer DF et al. Bleeding patterns in postmenopausal women taking continuous combined or sequential regimens of conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1994; 83(5): 686-92.
13. Lethaby A et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.
14. Archer DF et al. Uterine bleeding in postmenopausal women on continuous therapy with estradiol and norethindrone acetate. *Obstet Gynecol* 1999; 94(3): 323-9.
15. Nand SL et al. Bleeding pattern and endometrial changes during continuous combined hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1998; 91(5I): 678-84.
16. Clisham PR et al. Comparison of continuous versus sequential estrogen and progestin therapy in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1991; 77(2): 241-6.
17. The endometrial response to sequential and continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107(11): 1392-400.
18. Greendale GA et al. Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *Obstet Gynecol* 1998; 92(6): 982-8.
19. Marsh MS et al. Paradoxical effects of hormone replacement therapy on breast tenderness in postmenopausal women. *Maturitas* 1994; 19(2): 97-102.
20. Loprinzi CL et al. Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. *N Engl J Med* 1994; 331(6): 347-52.

21. Hammar M et al. A double-blind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105(8): 904-11.
22. Al-Azzawi F et al. Continuous combined hormone replacement therapy compared with tibolone. *Obstet Gynecol* 1999; 93(2): 258-64.
23. Antonijevic IA et al. Modulation of the sleep electroencephalogram by estrogen replacement in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(2): 277-82.
24. Purdie DW et al. Hormone replacement therapy, sleep quality and psychological wellbeing. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102(9): 735-9.
25. Cardozo L et al. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1998; 92(4II): 722-7.
26. Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women: A meta-analysis. First Report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1994; 83(1): 12-8.
27. Cardozo L et al. Low dose oestrogen prophylaxis for recurrent urinary tract infections in elderly women. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105(4): 403-7.
28. Raz R et al. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993; 329(11): 753-6.
29. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998; 279(9): 688-95.
30. Mulnard RA et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease. A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283(8): 1007-15.
31. Yaffe J et al. Cognitive function in postmenopausal women treated with raloxifene. *N Engl J Med* 2001; 344(16): 1207-13.
32. Sherwin BB. The impact of different doses of estrogen and progestin on mood and sexual behavior in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72(2): 336-43.
33. Egarter C et al. Tibolone versus conjugated estrogens and sequential progestogen in the treatment of climacteric complaints. *Maturitas* 1996; 23(1): 55-62.
34. Castelo-Branco C et al. Comparative effects of estrogens plus androgens and tibolone on bone, lipid pattern and sexuality in postmenopausal women. *Maturitas* 2000; 34(2): 161-8.
35. Hernández-Ávila M et al. Exogenous sex hormones and the risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33(7): 947-53.
36. Hall GM et al. A randomised controlled trial of the effect of hormone replacement therapy on disease activity in postmenopausal rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53(2): 112-6.
37. Haapasaari KM et al. Systemic therapy with estrogen or estrogen with progestin has no effect on skin collagen in postmenopausal women. *Maturitas* 1997; 27(2): 153-62.
38. Grady D et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85(2): 304-13.
39. Beresford SAA et al. Risk of endometrial cancer in relation to use of estrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet* 1997; 349(9050): 458-61.
40. Judd HL et al. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women: The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1996; 275(5): 370-5.
41. Sturdee DW et al. The endometrial response to sequential and continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107(11): 1392-1400.

42. Wells M et al. Effect on endometrium of long term treatment with continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy: follow up study. *BMJ* 2002; 325: 239.
43. Woodruff JD et al. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(5): 1213-23.
44. Gelfand MM et al. A prospective 1-year study of estrogen and progestin in postmenopausal women: effects on the endometrium. *Obstet Gynecol* 1989; 74(3): 398-402.
45. Bjarnason K et al. Adverse endometrial effects during long cycle hormone replacement therapy. *Maturitas* 1999; 32(3): 161-70.
46. Colditz GA et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332(24): 1589-93.
47. Beral V et al. 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(9084): 1047-59.
48. Schairer C et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283(4): 485-91.
49. Chen CL et al. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA* 2002; 287(6): 734-41.
50. Stanford JL et al. Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA* 1995; 274(2): 137-42.
51. Gapstur SM et al. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology: Results of the Iowa Women's Health Study. *JAMA* 1999; 281(22): 2091-7.
52. Bush TL et al. Hormone replacement therapy and breast cancer: A qualitative review. *Obstet Gynecol* 2001; 98(3): 498-508.
53. Persson I. Cancer risk in women receiving estrogen-progestin replacement therapy. *Maturitas* 1996; 23(Suppl S):S37-545.
54. Eden JA. Estrogen replacement therapy in survivors of breast cancer. A risk-benefit assessment. *Drugs Aging* 1996; 8(2): 127-33.
55. Cobleigh MA et al. Estrogen replacement therapy in breast cancer survivors. *JAMA* 1994 ; 272(7): 540-544.
56. Vassilopoulou-Sellin R et al. Estrogen replacement therapy after localized breast cancer: clinical outcome of 319 women followed prospectively. *J Clin Oncol* 1999; 17(5): 1482-7.
57. O'Meara ES et al. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(10): 754-62.
58. Santen R et al. The consensus conference on treatment of estrogen deficiency symptoms in women surviving breast cancer. *Obstet Gynaecol Surv* 1998; 53(10 Suppl):S1-S83.
59. UK HRT trial stopped. UKMiCentral Medicines Information (24 October 2002). Disponible en URL: <http://www.ukmicentral.nhs.uk/headline>
60. Cummings SR et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999; 281(23): 2189-97.
61. Cummings SR et al. Serum estradiol level and risk of breast cancer during treatment with raloxifene. *JAMA* 2002; 287(2): 216-20.
62. Grodstein F et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999; 106(5): 574-82.
63. Nanda K et al. Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1999; 93(5II): 880-8.

64. Garg PP et al. Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 92(3): 472-9.
65. Rodriguez C et al. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA* 2001; 285(11): 1460-5.
66. Lacey JV et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002; 288(3): 334-41.
67. Bush TL et al. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1996; 276(17): 1389-96.
68. Komulainen M et al. Prevention of femoral and lumbar bone loss with hormone replacement therapy and vitamin D₃ in early postmenopausal women: a population-based 5-year randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(2): 546-52.
69. Lindsay R et al. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 2002; 287(2): 2668-76.
70. Hulley S et al, for the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280(7): 605-13.
71. Meunier PJ. Evidence-based medicine and osteoporosis: a comparison of fracture risk reduction data from osteoporosis randomised clinical trials. *Int J Clin Pract* 1999; 53(2): 122-9.
72. Hochberg M. Prevención de fracturas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Revisión de ensayos controlados recientes de agentes antirresortivos. *Drugs Aging* 2000; 17(4): 317-32.
73. Greendale GA 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(6): 665-72.
74. Schneider DL et al. Timing of postmenopausal estrogen for optimal bone mineral density: the Rancho Bernardo study. *JAMA* 1997; 277(7): 543-7.
75. Speroff L et al. The comparative effect on bone density, endometrium, and lipids of continuous hormones as replacement therapy (CHART Study): A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276(17): 1397-403.
76. Prestwood KM et al. A comparison of the effects of raloxifene and estrogen on bone in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(6): 2197-202.
77. Delmas PD et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337(23): 1641-7.
78. Ettinger B et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282(7): 637-45.
79. American Association of Clinical Endocrinologists. 2001 Medical Guidelines for clinical practice for the prevention and management of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract* 2001; 7(4): 294-312.
80. Harris ST et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282(14): 1344-52.
81. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 338(11): 736-46.
82. Nieves JW et al. Calcium potentiates the effect of estrogen and calcitonin on bone mass: review and analysis. *Am J Clin Nutr* 1998; 67(1): 18-24.
83. Tunstall-Pedoe H. Myth and paradox of coronary risk and the menopause. *Lancet* 1998; 351(9113): 1425-7.

84. Miller VT et al. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1995; 273(3): 199-208.
85. Walsh BW et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998; 279(18): 1445-51.
86. Herrington DM. The HERS Trial results: paradigms lost?. *Ann Intern Med* 1999; 131(6): 463-6.
87. Grady D 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(1): 49-57.
88. Herrington DM et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343(8): 522-9.
89. Beral V et al. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002; 360(9337): 942.
90. Barrett-Connor E et al. Coronary heart disease in women, randomized clinical trials, HERS and RUTH. *Maturitas* 1998; 31(1): 1-7.
91. Humphrey LL et al. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2002; 137(4): 273-84.
92. Barrett-Connor E et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002; 287(7): 847-57.
93. Finucane FF et al. Decreased risk of stroke among postmenopausal hormone users. Results from a national cohort. *Arch Intern Med* 1999; 153(1): 73-9.
94. Grodstein F et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335(7): 453-61.
95. Petitti DB et al. Ischemic stroke and use of estrogen and estrogen/progestogen as hormone replacement therapy. *Stroke* 1998; 29(1): 23-8.
96. Viscoli CM et al. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345(17): 1243-9.
97. Hart RG et al. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation. Analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. *Stroke* 1999; 30(6): 1223-9.
98. Miller J et al. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 136(9): 680-90.
99. Hulley S et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288(1): 58-66.
100. Grady D et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2000; 132(9): 689-96.
101. Grodstein F et al. Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. *Obstet Gynecol* 1994; 83(1): 5-11.

VII. ANEXOS

Anexo 1. Relación de estudios mencionados

Estudio	Referencia bibliográfica
* ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).....	58
ECR a doble ciego, multicéntrico, que se realizará en EE.UU. con la inclusión prevista de 120 pacientes (a partir de 18 años de edad) operadas de cáncer de mama y en tratamiento con tamoxifeno que se dividirán en 2 grupos que serán tratados (durante 6 meses) con THS vs. placebo; para realizar un seguimiento posterior de al menos 5 años, con el objetivo de cuantificar la resolución de los síntomas menopáusicos.	
* ERA (Estrogen Replacement and Atherosclerosis)	88
ECR frente a placebo, realizado en EE.UU. en el que se incluyeron 309 postmenopáusicas (45-75 años de edad) con aterosclerosis coronaria establecida para determinar si los estrógenos, solos o con progestágenos, ralentiza la progresión o induce la regresión de la enfermedad coronaria.	
* ESPRIT (oEstrogen in the Prevention of Re-Infarction Trial).....	89
ECR frente a placebo, realizado en Gran Bretaña que incluye 1.017 mujeres postmenopáusicas (50-69 años de edad) que han sufrido recientemente un infarto de miocardio. Es un estudio de prevención coronaria secundaria (2 años de seguimiento) para evaluar los efectos cardioprotectores de los estrógenos. Los resultados se publicarán en breve.	
* EVTET (Estrogen in Venous ThromboEmbolicism Trial).....	89
ECR a doble ciego frente a placebo, realizado en Noruega en el que se incluyeron 140 pacientes con tromboembolismo venoso previo, con una duración estimada de 2 años (reducida a 1,3 años). El objetivo del estudio era determinar si la THS alteraba el riesgo de recurrencia de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar.	
* HABITS (Hormones After Breast Cancer Is Safe?).....	2,58
ECR multicéntrico de países escandinavos con la inclusión prevista de 1.300 mujeres con antecedentes de cáncer de mama (en estadios 0-II) que serán tratadas con THS o con otros medicamentos o métodos no hormonales. Se realizará un seguimiento durante 5-6 años.	

Estudio	Referencia bibliográfica
<p>* HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) .. 70,86, 87,90,99,100 ECR a doble ciego frente a placebo realizado a 2.763 postmenopáusicas con útero intacto con enfermedad coronaria establecida (edad media de 66,7 años) destinado a evaluar la eficacia de la THS (estrógenos conjugados+medroxiprogesterona) en la prevención secundaria de enfermedad cardíaca coronaria. La duración prevista del estudio era de 8 años, pero inicialmente sólo se realizó un seguimiento durante 4,1 años, ya que no se observó ningún beneficio cardíaco. Posteriormente se inició el HERS II que incluía a 2.321 mujeres del HERS I (edad máxima: 80 años); por lo que el seguimiento global de ambas fases de este ECR es de casi 7 años.</p>	
<p>* Iowa Women's Health Study 1,51 Estudio de cohortes de EE.UU. realizado en 37.105 postmenopáusicas sanas (55-69 años de edad). El seguimiento duró 11 años (1986-1996) para determinar el riesgo relativo de cáncer de mama y/o mortalidad asociada al uso de THS.</p>	
<p>* Million Woman Study 1 Estudio epidemiológico de cohortes del Reino Unido, presentado en 1997, para el que se piensa reclutar un millón de pacientes entre los 50-64 años de edad –lo cual supone el 50% de las mujeres de ese país en este rango de edad– para evaluar el riesgo de cáncer de mama asociado al uso de THS, y cuyos resultados no estarán disponibles aproximadamente hasta pasados 10 años.</p>	
<p>* MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) 31,60,61,78,92 ECR frente a placebo, a doble ciego y multicéntrico, de 4 años de duración, realizado en 7.705 mujeres postmenopáusicas (31-80 años de edad) de 25 países cuyo principal criterio de valoración era evaluar la reducción de riesgo de fracturas vertebrales con raloxifeno (a dosis de 60 ó 120 mg/día); aunque también suministró datos sobre otros aspectos (p. ej., cáncer de mama) que se han analizado posteriormente.</p>	
<p>* NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) y NHEFS (NHANES 1 Epidemiological Follow up Study) 1 Estudio de cohortes que engloba una muestra representativa de la población de EE.UU. de edades comprendidas entre los 25-74 años. Los pacientes fueron entrevistados desde 1971 hasta 1974 y posteriormente se realizaron 4 entrevistas de seguimiento hasta 1992 (22 años de seguimiento). Los análisis de supervivencia de 5.761 mujeres suministraron los datos para estimar el riesgo relativo de cáncer de mama en usuarias de THS frente a no usuarias.</p>	

Estudio	Referencia bibliográfica
<p>* Nurses Health Study..... 46,94 Estudio de cohortes iniciado en 1976 que agrupaba 121.700 enfermeras de EE.UU. (entre 30-55 años de edad) con un seguimiento cada 2 años mediante cuestionarios que daban información sobre factores riesgo sospechosos de originar enfermedad cardiovascular y cáncer (especialmente cáncer de mama) así como hormonas utilizadas (contraceptivos o en la postmenopausia) por las participantes. Los datos de este estudio se publicaron en diversos artículos en 1992, 1995 y 1996.</p>	
<p>* PEPI Trial (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions)..... 18,40,67,73,84 ECR a doble ciego frente a placebo, multicéntrico de EE.UU. (3 años de duración) diseñado para evaluar los efectos preventivos de diversas THS sobre factores de riesgo cardiovascular, incluyendo: colesterol HDL, presión sanguínea sistólica, fibrinógeno, insulina y factores de riesgo sobre la osteoporosis. Se realizó en 875 postmenopáusicas (45-64 años de edad), un tercio de las cuales estaban histerectomizadas, elaborando un seguimiento de 3 años cuyos resultados se publicaron en 1994. Posteriormente se inició un seguimiento anual de seguridad de otros 3-4 años.</p>	
<p>* RUTH (Raloxifene Use for The Heart) 9,90 ECR frente a placebo, multicéntrico que se inició en 1998, con una duración prevista de 7 años, incluyendo más de 10.000 mujeres (a partir de 55 años de edad) postmenopáusicas de 26 países con enfermedad coronaria documentada o con riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular, para evaluar la frecuencia de infarto de miocardio y muerte coronaria. Como criterios de valoración secundarios, se incluyen: ictus, fracturas, cáncer de mama, procedimientos de revascularización coronaria, y mortalidad y hospitalizaciones por todas las causas.</p>	
<p>* SPAF III (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation)..... 97 ECR realizado en EE.UU. destinado a cuantificar el riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación atrial que tomaban acetilsalicílico diariamente. Incluía 2.012 pacientes (69 años de edad media), de los cuales 1.449 eran mujeres y algunas de ellas estaban en tratamiento con THS y tenían antecedentes de ictus.</p>	

Estudio	Referencia bibliográfica
* STAR (Study of Tamoxifen and Raloxifene for the prevention of breast cancer) 9 ECR a doble ciego, multicéntrico de EE.UU. y Canadá que incluirá unas 22.000 pacientes (a partir de 35 años de edad) postmenopáusicas. El tratamiento se administrará durante 5 años y posteriormente se realizará un seguimiento anual, durante otros 5 años. El criterio principal de valoración será determinar la eficacia y seguridad comparativa sobre la prevención del cáncer de mama, si bien también se evaluará el carcinoma de endometrio, enfermedad isquémica cardiaca, y diversos tipos de fracturas.	
* Tibolone Trial 58 Estudio europeo que inició un estudio piloto en 1997 con 32 pacientes –con antecedentes de cáncer de mama– en cada grupo (tamoxifeno+tibolona vs. tamoxifeno+placebo) de tratamiento durante 12 meses.	
* WELL-HART 2 ECR realizado en EE.UU. en unas 150.000 mujeres (entre 50-79 años de edad) con enfermedad coronaria establecida; de las cuales en 27.500 se pretende evaluar la eficacia de la THS en la prevención secundaria de enfermedad cardiovascular y fracturas. Se espera que los resultados se publiquen en breve.	
* WEST (Women’s Estrogen for Stroke Trial) 89,96 ECR a doble ciego frente a placebo, realizado en EE.UU. en 664 mujeres (> 44 años de edad) que, en un periodo de 90 días antes de ser reclutadas, habían sufrido un ictus isquémico o un ataque isquémico transitorio. Tras 2,8 años de seguimiento se determinó si el tratamiento con 17-β-estradiol disminuía el riesgo de recurrencia de ictus y la mortalidad por esta causa.	

Estudio	Referencia bibliográfica
<p>* WHI (Women's Health Initiative) 1,2,4 ECR de EE.UU. que comenzó en 1991 con una duración prevista de 15 años. Incluía a más de 160.000 postmenopáusicas (50-79 años de edad) y estaba enfocado a evaluar la influencia de la dieta, la THS y la administración de calcio+vitamina D en la prevención primaria de cáncer colorrectal y de mama, enfermedad cardiovascular y osteoporosis. A mediados de 2002 y tras 5,2 años de seguimiento, se interrumpió un brazo del ensayo (que incluía a más de 16.000 mujeres), ya que en el grupo tratado con pauta continua de estrógenos equinos conjugados (0,625 mg) y acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg) –que incluía 8.506 mujeres– se observó un aumento en el riesgo de cáncer de mama, ictus, embolismo pulmonar y enfermedad coronaria. Se ha continuado el ensayo frente a placebo en 11.000 mujeres histerectomizadas tratadas con estrógenos solos, cuyos resultados se conocerán en 2005, tras un seguimiento de 8,5 años.</p>	
<p>* WISDOM (Women's International Study of long Duration Oestrogen after Menopause) 1,2,59 ECR multicéntrico frente a placebo que pretendía incluir hasta 22.000 mujeres postmenopáusicas sanas (50-69 años de edad) de Gran Bretaña, Australia y Nueva Zelanda para evaluar como afectaría la THS (estrógenos equinos conjugados + medroxiprogesterona) al riesgo de enfermedad cardiovascular, fracturas, cáncer de mama y demencias. Comenzó en 1999 y pretendía prolongarse hasta el año 2012; sin embargo, 3 meses después de la suspensión de un brazo del estudio WHI, los científicos británicos decidieron interrumpirlo (5.700 mujeres), dada la estrecha similitud de diseño con este último.</p>	
<p>* Women's HOPE (Women's Health, Osteoporosis, Progestin Estrogen) 69 ECR multicéntrico frente a placebo de EE.UU. realizado entre 1995-2000. Un subestudio de 2 años de duración incluyó 822 postmenopáusicas (entre 40-65 años de edad) para evaluar los efectos sobre hueso (DMO) de diferentes dosificaciones de estrógenos conjugados ± medroxiprogesterona.</p>	

Anexo 2. Abreviaturas empleadas

- DE: desviación estándar. Unidad de medida de la densidad mineral ósea.
- DMO: densidad mineral ósea.
- ECR: ensayo clínico randomizado.
- FSH: hormona foliculo-estimulante.
- HDL: lipoproteína de alta densidad.
- LDL: lipoproteína de baja densidad.
- LH: hormona luteneizante.
- RR: riesgo relativo.
- SERMS: moduladores selectivos de los receptores de estrógenos.
- TEV: tromboembolismo venoso.
- THS: terapia hormonal sustitutiva.