

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA

**VALORACION A LOS CINCO AÑOS DEL USO DE DIFERENTES
PAUTAS DE TERAPIA HORMONAL DE REMPLAZO DURANTE
LA POSTMENOPAUSIA.**

TESIS DOCTORAL

OTILIA RUTH GONZÁLEZ VANEGAS

Granada, 2007

TESIS DOCTORAL:

“Valoración a los cinco años del uso de diferentes pautas de Terapia Hormonal de Reemplazo durante la postmenopausia.”

Directores:

Dr. José Luis Cuadros López

Profesor titular de Obstetricia y Ginecología.
Facultad de Medicina.
Universidad de Granada.

Dra. Rosa María Sabatel López

Profesora titular de Obstetricia y Ginecología.
Facultad de Medicina.
Universidad de Granada.

Dra. Angela María Cuadros Celorrio

Especialista en Obstetricia y Ginecología.
Hospital de Linares.

Autora:

Otilia Ruth González Vanegas

Especialista en Obstetricia y Ginecología.
Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis:

D. José Luis Cuadros López, quien con su paciente trabajo día a día en la consulta de la Unidad de Menopausia ha reunido una información valiosa; con su empuje e ilusión permanentes logró que me interesara en esa maravillosa etapa de la vida de la mujer que es la Menopausia, gracias a él he conseguido culminar este trabajo.

Dña. Rosa Sabatel López, por su interés permanente en mi trabajo y por su disponibilidad en cualquier situación.

Dra. Angela Cuadros Celorrio por su valiosa colaboración

A D. Buenaventura Clares Rodríguez, por su ayuda en la realización de la base de datos, por su colaboración en el análisis estadístico y por estar siempre disponible para resolver las dudas que surgían cada día en esta parte tan especial del trabajo.

A Encarnita, a pesar de su carga laboral, nos ayudó sin reservas a buscar las historias de las pacientes y a ordenarlas en los archivos.

A Juanjo Fernández Lara, por su ayuda incondicional.

A Paquita, siempre dispuesta a ayudarme.

A mis compañeros del grupo de trabajo, los que empezamos siendo aún residentes, los que han llegado después, y a todos los que de una u otra forma han colaborado en este trabajo.

A Luis, por su paciencia, por apoyarme en todos los momentos, por guiarme con la informática, por estar ahí.

A Luis y a Natalia porque son el motor necesario para empezar cada día.

A mi madre y a mis hermanas que siempre han estado orgullosas de mí.

A Luis, Susana e Iñigo, mi familia española.

INDICE

1. INTRODUCCION

DEMOGRAFÍA

Hacia una vida larga y saludable.....	6
Datos demográficos en España.....	7

MENOPAUSIA: Aproximación conceptual

Evolución histórica del concepto.....	10
Concepto de Menopausia.....	11

ENDOCRINOLOGÍA DE MENOPAUSIA.....

Premenopausia.....	14
Perimenopausia.....	14
Postmenopausia.....	15
Eje hipotálamo- hipofisario.....	16
Estado endocrino en la postmenopausia.....	17
Menopausia quirúrgica.....	21

SÍNDROME CLIMATÉRICO.....

Síntomas agudos.....	24
Síntomas neurovegetativos.....	24
Síntomas psíquicos.....	26
Trastornos depresivos.....	26
Pérdida de interés sexual.....	27
Alteraciones del sueño.....	28

Síntomas intermedios

Síntomas genitourinarios.....	28
Alteraciones cutáneas.....	30

Síntomas tardíos

Enfermedad arterial coronaria.....	31
Osteoporosis.....	32

Epidemiología del Síndrome climatérico en España

Edad media de la Menopausia.....	35
Perfil de la mujer menopáusica en España.....	36

FUNDAMENTO DE LA THR

Justificación de la THR.....	39
Estrógenos.....	41
Estructura química.....	44
Metabolismo.....	44
Mecanismo de acción.....	46
Efectos farmacológicos.....	47

Gestágenos.....	49
-----------------	----

Progesterona natural micronizada.....	50
Acetato de Medroxiprogesterona.....	57
Acetato de Noretisterona.....	60
Norgestrel.....	62
Tibolona.....	62
CUMPLIMIENTO DE THR.....	66
Estrategias para mejorar el cumplimiento.....	69
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	71
3. MATERIAL Y METODOS	
Material.....	72
Grupos de Estudio.....	75
Descripción epidemiológica de los grupos de tratamiento	
Pautas continuas.....	76
Pautas cíclicas.....	78
Diseño.....	81
Variables clínicas.....	82
Determinaciones Analíticas.....	82
Manejo Estadístico.....	84
4.RESULTADOS.....	85
5. DISCUSION.....	97
6. CONCLUSIONES.....	125
7. BIBLIOGRAFIA.....	127
8.TABLAS Y FIGURAS.....	167
9. ANEXOS.....	273

INTRODUCCIÓN

1.1. DEMOGRAFIA

1.1.1. HACIA UNA VIDA LARGA Y SALUDABLE

“En los 4000 años que transcurrieron entre la Edad de Bronce y el año 1900, la esperanza de vida aumentó en 27 años”, escribieron John Rowe y Robert Kahn en su libro *Successful Ageing*. En los 106 años transcurridos desde entonces, se ha producido un aumento adicional de 27 años en la esperanza de vida. Estamos asistiendo a un envejecimiento acusado de la población mundial tal que se estima que de los seres humanos que han llegado a los 65 años, el 50% están vivos hoy.

Este incremento de la longevidad llega inicialmente a los países desarrollados, donde la esperanza de vida promedio ha aumentado desde la quinta a la octava década (incremento del 50% de longevidad media).

Este aumento significativo de la esperanza de vida es debido a una serie de factores. El factor de mayor importancia sería la mejora de las condiciones de higiene y salud pública logradas a lo largo del último siglo, que ha reducido la tasa de mortalidad por enfermedades infecciosas comunes. Además, la introducción de los antibióticos y las vacunas han favorecido la lucha contra este tipo de enfermedades.

El siguiente factor a tener en cuenta es el desarrollo de la atención materno-infantil, que ha reducido tanto la mortalidad materna como la infantil. Finalmente, los avances en el tratamiento de las cardiopatías, de los accidentes vasculares periféricos y del cáncer, entre otros, han determinado pequeños incrementos de la esperanza de vida.

Este aumento espectacular de la esperanza de vida -*envejecimiento* – tiene un impacto en la sociedad actual a todos los niveles. Es por ello por lo que los países han de actuar ahora para evitar los costes sociales y sanitarios, abrumadores, que pueden derivar de ello.

La prestación de atención sanitaria a una población futura de edad cada vez más avanzada se verá afectada por el hecho de que las mujeres, además de tener una esperanza de vida mayor, parecen experimentar un mayor riesgo de incapacidad, en comparación con los hombres de edad similar. Esta diferencia se debe a dos causas: en primer lugar, las mujeres tienden a realizar menos ejercicio físico o a participar en actividades físicas que fortalezcan músculos y huesos; en segundo lugar, las mujeres tienen predisposición a padecer osteoporosis. El desequilibrio resultante en el nivel de salud explica parcialmente el por qué los centros de atención a mayores continúan teniendo una población femenina proporcionalmente más alta. No obstante, tanto hombres como mujeres tendrán vidas más sanas y longevas.

La población del planeta continuará envejeciendo rápidamente en el siglo XXI, a medida que la esperanza de vida supere los ochenta años en el mundo desarrollado y continúe aumentando en los países en vías de desarrollo. Por ello, casi todos los países tendrán que afrontar las implicaciones de financiar los costes sanitarios crecientes de un número cada vez mayor de personas de edad avanzada (1).

1.1.2. DATOS DEMOGRÁFICOS EN ESPAÑA

Los datos demográficos más recientes indican que la población total ronda los 43.197.684 habitantes, con una densidad media de 88.4 hab/km cuadrado. Desde esta perspectiva, no obstante, hay que destacar la importancia demográfica de Andalucía y Cataluña, con el 17,1% y el 15,8% de la población total española, respectivamente. También es significativa la concentración de población que se produce en la Comunidad Autónoma de Madrid (13,43% del total). El mapa demográfico pone de manifiesto la excesiva parcelación existente, siendo el caso más extremo La Rioja, con algo más de

290.000 habitantes, que representa el 0,6% de la población estatal. Se confirma la tendencia a la concentración municipal, lo que significa que muchos pueblos han perdido su identidad debido al éxodo de la población hacia zonas más densas. Esto hace que la mayor parte de la población (22,3%), se encuentre en ciudades de entre 100.000 y 500.000 habitantes.

La esperanza de vida viene experimentando una evolución favorable, la cifra de 42,38 años de vida probable en 1900 pasó a 73-74 en 1975. Actualmente, la esperanza de vida para las mujeres es de 81,57 años (182).

A finales de 2006, la población activa española se estimaba en 21.584.800 personas, de las que 19.747.700 estaban realmente ocupados y el resto (19,4%), se encontraba sin trabajo. La tasa de actividad para ambos sexos representa el 58,3% de la población de 16 y más años. Por sexos, la tasa de actividad femenina asciende al 47,9%. La tasa de paro se sitúa por debajo del 9%. Por sexo, la tasa de desempleo femenino es del 11,5%, frente al 6,3% de los varones (182).

El **Estado de Bienestar de las Autonomías** se ha valorado en función de 20 indicadores (SIGMA 2). Se repartieron 100 puntos entre todos los indicadores: renta, paro, contratos, precio de la vivienda, IPC, camas hospitalarias, médicos, residencias geriátricas, centros de educación infantil, delitos, participación electoral, densidad de población, bibliotecas, museos-pinacotecas, teatros-auditorios, cines, galerías de arte, espacios deportivos, clima y horas de sol.

De esta forma, se obtiene una tabla que permite ordenar las Comunidades Autónomas en función de la calidad de vida. Las cinco primeras son Baleares, Aragón, Cataluña, Navarra y Valencia.

Baleares es la comunidad donde, según este estudio, se vive mejor. Sin embargo, el número de facultativos de la red pública es el menor de España (1,45 por mil habitantes). En cambio, Aragón, la segunda de la lista, presenta la mayor tasa de médicos por habitante (2,25 por mil habitantes). En Navarra, el

IPC es el más alto de los analizados y presenta la tasa de paro más baja. En Valencia, por su parte, existe un importante número de facultativos pero tiene la menor tasa de camas por habitante. En el noveno puesto aparece Castilla-La Mancha, con la mayor ratio de plazas en residencias geriátricas por población mayor de 65 años. Murcia guarda bastante equilibrio en sus indicadores. El tema económico en Andalucía y Extremadura es determinante. En último lugar, se encuentra Galicia, que presenta el menor número de plazas en residencias geriátricas en España.

La menopausia despierta interés tanto entre los médicos como en la población general, por ser el final de la etapa reproductiva y ser un signo evidente premonitor del envejecimiento femenino.

En 1976 se celebró el I Congreso Internacional de Menopausia en La Grande Motte (Francia) y en 1978, en Jerusalén (Israel), se fundó la Sociedad Internacional de Menopausia.

En todo el mundo, la población en proceso de envejecimiento se está incrementando progresivamente. Así, en los próximos 25 años se espera que la población mayor de 60 años se duplique, pasando de 590 a 1100 millones de habitantes.

En nuestro país, según los datos del Instituto Nacional de Estadística, en 2006 el número de mujeres era de 21.912.437, de las que 7.101.820 (32,41%) tienen 50 años o más; es decir, que prácticamente 3 de cada 11 mujeres son perimenopáusicas. El mayor porcentaje de mujeres se encuentra en Andalucía (18,13%), seguida de Cataluña (15,8%) y Madrid (12,88%). Las regiones en las que la edad supera con creces los 40 años son Asturias (52,8%), Aragón (51,76%), y Castilla y León (51,1%). Por su parte, las que presentan una población más joven son Canarias (38,12%) y Andalucía (38,48%) (182).

El envejecimiento de la sociedad española es un fenómeno que ha de ubicarse tanto en la esfera social como en la sanitaria. Es importante tener en

cuenta que gran parte de la población femenina de mayor edad tiene como única fuente de ingresos la pensión de la Seguridad Social.

La Seguridad Social aumenta las diferencias de los ingresos en detrimento de las mujeres, ya que muchas de ellas no han trabajado nunca fuera de casa, han dejado sus trabajos para cuidar sus familias, otras no han tenido la posibilidad de recibir formación y otras son discriminadas en sus trabajos, recibiendo un salario menor que sus compañeros varones. Por otro lado, el envejecimiento se acompaña de invalidez en ocasiones siendo necesario mayores recursos humanos y materiales, con la repercusión subsiguiente sobre la economía de los distintos países.

La actitud sanitaria ante el problema de una sociedad geriátrica requiere un abordaje multidisciplinario. En la reestructuración sanitaria hay que tener en cuenta la necesidad de atender una población femenina creciente, de 50 años o más, que actualmente en España varía entre el 28,27% de Andalucía y el 38,4% de Castilla y León (2).

1. 2. MENOPAUSIA: APROXIMACION CONCEPTUAL

1. 2. 1. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL CONCEPTO

La palabra *menopausia* deriva de las palabras griegas *men* (mes) y *pausis* (cese).

Las primeras referencias sobre la menopausia aparecen en la Biblia, donde se señala que la personalidad de Sara cambió “cuando dejó de tener lo propio de las mujeres”. Entre las referencias de Shakespeare sobre la menopausia estaba su descripción de Lady Macbeth y las líneas que escribió en su obra *Antonio y Cleopatra*, acerca de esta última, que se hallaba en la edad media de la vida, “la edad no puede marchitarla ni el hábito agotar su infinita variedad”. En 1845, Colombat de L’Isere escribía sobre la menopausia de una forma más negativa “destinada a acusar el paso del tiempo, la mujer deja ahora de existir para las especies..., sus rasgos llevan la impronta del

paso de los años, y sus órganos genitales están sellados con la señal de la esterilidad..., todo está calculado para causar lamento por los encantos perdidos y los gozos que se han acabado para siempre”.

En cuanto a la edad de presentación, Aristóteles (384-322 a. C.) consideraba que la menstruación cesaba normalmente a los 40 años pero que podía continuar hasta la década de los 50, estando diversos autores de la época de acuerdo. En el siglo VI d. C., Aetius de Amida coincidía también en esto y señalaba que la menstruación cesaba en algún momento entre los 35-50 años. En la Europa Medieval, de forma similar a lo que ocurre en la actualidad, la edad media de presentación de la menopausia eran los 50 años. Sin embargo, muchas mujeres no vivían el tiempo suficiente para experimentar la menopausia.

La media de edad de defunción (la edad a la que el 50% de la población ha fallecido) en la antigua Roma eran 34 años para las mujeres y 46,5 años para los hombres, mientras que en la Atenas clásica eran 35 años para las mujeres y 44 para los hombres. En el siglo XVII, el 28% de las mujeres vivían lo suficiente como para experimentar la menopausia y sólo el 5% sobrevivían a la edad de 75 años. En los países desarrollados, en la actualidad, las cifras son de un 95% de mujeres que alcanzan la menopausia y más del 50% llegan a los 75 años (4).

1. 2. 2. CONCEPTO DE MENOPAUSIA

El Comité Científico de la OMS y la Sociedad Internacional de Menopausia en su Primer Congreso Internacional celebrado en la Grande Motte (Francia) en 1976, y aceptadas por el Board de la International Menopause Society en octubre de 1999, consensuaron las siguientes definiciones para evitar errores terminológicos (5, 6, 7, 8):

- *Climaterio*: aquella etapa de la vida femenina que marca la transición del período reproductivo de la vida de la mujer al período no reproductor.

- *Síndrome climatérico*: el climaterio está asociado, aunque no siempre, a una determinada sintomatología. Cuando ésta aparece, hablamos de síndrome climatérico.
- *Menopausia*: cese de las menstruaciones. Es el fenómeno central del climaterio. La última menstruación ha de determinarse retrospectivamente, y puede confirmarse a los doce meses de ausencia menstrual. Desde el punto de vista endocrinológico, hay una pérdida de la respuesta ovárica a la estimulación gonadotrópica. Se habla de *menopausia quirúrgica* cuando cesa la menstruación por causa quirúrgica, sólo si incluye la ooforectomía bilateral, con o sin histerectomía.
- *Premenopausia*: período que precede a la menopausia, con alteraciones menstruales y diversos síntomas subjetivos.
- *Perimenopausia*: período, generalmente de un año de duración, inmediatamente anterior y posterior a la menopausia. Se puede acompañar de cierta sintomatología y, en este caso, se habla de síndrome climatérico.
- *Menopausia precoz*: es aquella que aparece antes de los 40 años.
- *Menopausia tardía*: es aquella que aparece después de los 55 años.
- *Senilidad o geriatría ginecológica*: se calcula, por lo general, a partir de los 65 años.

El fenómeno de la menopausia parece limitarse exclusivamente a la especie humana, tal vez como consecuencia de la evolución. De esta forma, aunque se ha comprobado que diversas especies de homínidos mantenidos en cautividad experimentan cambios hormonales similares a los de la menopausia, los Pongidae, nuestros parientes evolutivos más próximos, carecen de ella.

En el mundo salvaje, el cese de la función reproductora precede a la muerte, siendo el individuo insignificante para la selección natural. La vida del individuo depende de un equilibrio entre las presiones de selección positivas, que favorecen la prolongación de la vida, y los factores negativos, que causan un declive en la función reproductora en la última etapa de la vida. El valor evolutivo del individuo dependerá de su capacidad para producir el mayor número de crías supervivientes. La menopausia apareció porque las mujeres sobrevivieron a una etapa en que la selección natural no favorecía el mantenimiento de la función reproductora.

Un argumento en contra de esta teoría sugiere que la menopausia es ventajosa para las hembras. Tan pronto como se produce un aumento de la población, se hace necesario más cuidado y protección de las crías. La menopausia surgiría como *un artefacto de la evolución humana cuando nuestro crecimiento dominante sobre el medio ambiente aumentó nuestra supervivencia* (3).

1. 3. ENDOCRINOLOGÍA DE LA MENOPAUSIA

El fenómeno de la menopausia tiene su origen en el agotamiento de la capacidad funcional del ovario. La producción hormonal varía en función de dos parámetros: del período de vida de la mujer que se considere y de las distintas fases del ciclo menstrual durante la vida fértil.

Otro factor a tener en cuenta es la dependencia que existe entre la secreción hormonal y la maduración de los gametos, que se relaciona con la producción de hormonas por parte del eje hipotálamo-hipófisis y de la respuesta del ovario a las mismas. De esta forma, durante la etapa reproductiva de la mujer, la ausencia de gonadotropinas condiciona que no se produzca desarrollo folicular hasta estadios capaces de producir hormonas. Durante el climaterio, etapa durante la cual se agota la capacidad funcional del ovario, finaliza la producción cíclica de esteroides y péptidos (9).

1. 3. 1. PREMENOPAUSIA

Antes de que aparezcan los ciclos anovulatorios irregulares de la perimenopausia, se acorta la duración del ciclo a expensas de la fase folicular.

En esta etapa, diversos estudios demuestran cambios progresivos en los niveles de gonadotropinas, sobre todo de la FSH, que aumenta sin que existan modificaciones aparentes de la producción hormonal del ovario (9).

1. 3. 2. PERIMENOPAUSIA

Se trata de un período de duración variable en las mujeres caracterizado por una disminución progresiva del número de folículos y, por lo tanto, de la producción hormonal del ovario. Hay una disminución del número de ciclos ovulatorios, con alteración del patrón regular del ciclo. Este hecho provoca un aumento de la producción de gonadotropinas por parte del eje hipotálamo-hipofisario, sobre todo a expensas de la FSH (10, 11, 12).

Cuando el ciclo es claramente irregular, el patrón anovulatorio suele determinar sangrados abundantes. Los niveles hormonales son muy variables, pudiendo encontrar elevación de gonadotropinas junto a niveles estrogénicos normales o elevados, e incluso niveles de LH elevados con FSH normal (13).

La hipótesis más aceptada en la actualidad para explicar la existencia de estos patrones irregulares del ciclo reside en la acción local desarrollada por los **péptidos ováricos**.

De todos los péptidos sintetizados por el ovario, el que ejerce un papel más determinante en el fallo ovárico es la **inhibina** (Sherman y Korenman, 1975). Es un heterodímero de 32 kilodalton, de estructura glucoproteica, que posee una subunidad alfa común, y dos subunidades beta, Beta-A y Beta-B. En función de la subunidad beta, se habla de inhibina-A y de inhibina-B. La subunidad beta es común a distintos factores de crecimiento (TGF-beta). A

esta familia pertenece el factor de crecimiento mulleriano (MIF), por lo que está implicada en funciones como el desarrollo embrionario (14).

La inhibina es producida por las células de la granulosa ovárica, aunque también se ha descrito su producción por células de la teca. En sangre periférica, se detecta en fase folicular, justo antes del pico de la FSH, y se mantiene elevada durante la fase lútea. La FSH estimula su producción, al igual que el estradiol, la LH y diversos factores de crecimiento.

La principal función de la inhibina es la inhibición selectiva de la FSH, actuando mediante un sistema de feed-back negativo. Por otro lado, actúa a nivel local, favoreciendo la síntesis de androstendiona inducida por la LH, así como disminuyendo la síntesis de aromatasa a nivel de la granulosa.

La concentración plasmática de la inhibina en las mujeres perimenopáusicas es muy variable. Algunos autores no encuentran diferencias en los niveles plasmáticos basales de inhibina en las mujeres perimenopáusicas, mientras que otros estudios encuentran concentraciones significativamente más bajas en la fase folicular (15).

1. 3. 3. POSTMENOPAUSIA

En la postmenopausia no queda en el ovario masa folicular funcionando, lo que determina la pérdida de la producción hormonal dependiente de los folículos, aunque en los primeros años de la menopausia es posible encontrar en el ovario folículos con capacidad de secretar estrógenos. La producción hormonal del ovario queda limitada a otras estructuras de la glándula.

En la menopausia adquiere gran importancia la producción hormonal de estrona, que se centra en la síntesis de androstendiona y testosterona, con niveles mínimos de estrógenos y progesterona. Aunque esta actividad hormonal no es suficiente para mantener el trofismo de los órganos diana de los esteroides sexuales, permite que el ovario siga siendo una estructura endocrinológicamente activa.

El ovario sintetiza menos del 20% de la androstendiona circulante, aún así la producción de testosterona es superior a la del ovario premenopáusico.

Las células del estroma tienen receptores para la LH, pero no para la FSH; este punto es importante para explicar el por qué, pese a tener aromatasas y sustrato para la síntesis de estrógenos, el ovario postmenopáusico no produce estas hormonas (9).

1. 3. 3. 1. EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO

La elevación de los niveles de FSH se mantiene hasta aproximadamente un año después de la menopausia, fecha en la cual se estabilizan sus valores. Aunque la LH puede encontrarse aumentada en la perimenopausia en algunas mujeres, lo habitual es que se inicie su ascenso tras la aparición del fallo ovárico definitivo. Los niveles máximos se detectan tres años después de la menopausia (16).

La explicación de estos cambios endocrinos está bien determinada tanto por experimentos clásicos de fisiología como estudios recientes de biología molecular, así la destrucción del hipotálamo siempre es seguida de una abolición de la respuesta de las gonadotropinas a las oscilaciones del ovario. En cuanto a la hipófisis, la administración de estrógenos suprime los niveles de gonadotropinas, a la vez que disminuye la respuesta de la hipófisis a la GnRH.

En la mujer postmenopáusica, no parece existir un feed-back negativo de los niveles de estrógenos sobre las gonadotropinas (19), lo cual puede ser debido a:

- que los niveles de estrógenos sean tan bajos que no provoquen respuesta en los niveles de gonadotropinas

- que la secreción de gonadotropinas de la mujer postmenopáusica se produzca de forma autónoma sin la influencia de los niveles de estradiol
- que se trate de un efecto mediado por neuroesteroides. Recientes estudios han demostrado la capacidad del cerebro de sintetizar esteroides de novo, los cuales ejercen efectos moduladores sobre el control del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal y adrenal (20).

En la etapa reproductiva, la GnRH se secreta por el hipotálamo de forma pulsátil; aunque existe una variabilidad individual, se puede describir un patrón general (21).

La edad podría influir en el control hipotalámico sobre las gonadotropinas mediante una disminución en la amplitud de los pulsos de GnRH, y de la respuesta hipofisaria a la estimulación de la GnRH (22). Esto podría deberse a un efecto directo de la edad sobre las neuronas o bien sobre factores implicados en la regulación de la secreción de GnRH.

La menopausia puede asociarse a una alteración de los neurotransmisores hipotalámicos, así como a una modificación de las conexiones neuronales (23). La norepinefrina tiene un efecto estimulante sobre la liberación de GnRH y las beta-endorfinas un efecto inhibitorio (24). A nivel hipotalámico y en el sistema límbico se produce una reducción del tono dopaminérgico y un aumento del tono noradrenérgico asociado a una disminución en la actividad opioide, y un debilitamiento del sistema serotoninérgico. Las consecuencias clínicas de estos cambios a nivel hipotalámico podrían ser los sofocos, la obesidad y la hipertensión (20).

1. 3. 3. 2. ESTADO ENDOCRINO EN LA POSTMENOPAUSIA

En la postmenopausia existen dos situaciones claramente definidas, la disminución de los niveles de estrógenos circulantes y la progresión de las

secuelas que el envejecimiento va provocando en distintos órganos y aparatos (9).

Se puede afirmar que poco después de la menopausia no quedan folículos residuales en el ovario (25). Se produce un **aumento** de 10-20 veces de la **FSH** y de aproximadamente 3 veces de la **LH**, que llegan a sus niveles más extremos a los 1-3 años después de la menopausia; posteriormente, aparece una disminución gradual, leve, de ambas gonadotropinas (17, 26). Los niveles más altos de FSH se explican por la mayor vida media de la misma y, tal vez porque no existe un péptido con efecto de retroalimentación negativa específica como la inhibina (16).

En la premenopausia, la producción hormonal del estroma ovárico a partir de la androstendiona no varía a lo largo del ciclo ovárico. Se producen alrededor de 3 mg/día, de los cuales, el 1,5% es aromatizado a nivel periférico a estrona (45 mcg/día) (27). Esta cantidad determina alrededor del 50% de la producción estrogénica en los extremos del ciclo menstrual de las mujeres jóvenes.

En la postmenopausia, esta producción hormonal se reduce al 50% (1,5 mg/día) (18, 27, 28, 29, 30, 31). La mayor parte de la androstendiona es secretada por la suprarrenal, y sólo una pequeña parte es sintetizada por el ovario, aunque la androstendiona es el principal esteroide que sintetiza el ovario postmenopáusicos (32). La dehidroepiandrosterona (DHA) y su sulfato (DHA-S), que se originan en la suprarrenal, disminuyen con la edad; en la década posterior a la menopausia, los niveles de DHA circulantes son un 70% inferiores y los de DHA-S un 74% menores que los observados en la vida joven adulta (33).

La producción de testosterona disminuye un 25% después de la menopausia, pero en la mayoría de las mujeres, el ovario postmenopáusicos sintetiza más testosterona que el premenopáusicos (34, 35, 36). La desaparición de los folículos y los estrógenos, provocan un incremento de los niveles de gonadotropinas que inducen en el estroma del ovario una mayor producción de

testosterona. La cantidad total de testosterona producida en la postmenopausia disminuye por la reducción de su fuente principal, la conversión periférica de la androstendiona.

El cambio endocrino más importante en la postmenopausia es la cantidad y la naturaleza de los estrógenos circulantes.

Después de la menopausia, los niveles circulantes de estradiol son aproximadamente 10-20 pg/ml; la mayor parte proviene de la conversión periférica de estrona que, a su vez, deriva de la conversión periférica de la androstendiona (27, 37, 38, 39). Los niveles plasmáticos de estrona en las mujeres postmenopáusicas son más altos que los de estradiol, aproximadamente de 30-70 pg/ml. La proporción andrógenos/estrógenos cambia después de la menopausia, a expensas de la caída de los estrógenos. Con el aumento de la edad, aparecen niveles menores de DHA y DHA-S, mientras que los niveles de androstendiona, testosterona y estrógenos circulantes permanecen relativamente estables (26, 27).

La producción ovárica de estrógenos desaparece en la postmenopausia; sin embargo, en algunas mujeres se producen elevaciones ocasionales de estradiol (28). Estas elevaciones en el estradiol pueden ser el reflejo de la actividad de algún folículo residual, pero dicha actividad no se relaciona con un ciclo (40, 41, 42).

No obstante los niveles de estrógenos en la postmenopausia pueden ser significativos, fundamentalmente por la conversión periférica de androstendiona y testosterona a estrógenos. El estradiol está unido a la SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales), siendo la fracción libre de estrógenos menor del 2% (43).

El porcentaje de conversión de androstendiona a estrógenos se correlaciona con el peso corporal, tal vez debido a la capacidad del tejido adiposo de aromatizar andrógenos (38). Este hecho, junto con la disminución

de los niveles de la SHBG, explicaría el aumento de los niveles de estrógenos circulantes en mujeres postmenopáusicas obesas (27, 44).

La actividad de la **aromatasa** es fundamental para mantener un aporte estrogénico mínimo, teniendo en cuenta que la producción ovárica es prácticamente inexistente. Esta enzima presenta dos componentes. El primero de ellos forma parte del complejo citocromo P450 (citocromo P450-aromatasa), responsable de la unión al andrógeno y de la catálisis de una serie de reacciones encaminadas a la formación del anillo fenólico A. El segundo componente es una proteína expresada en el retículo endoplásmico de la mayoría de las células. El gen responsable de su expresión se localiza en el cromosoma 15. La aromatasa se caracteriza por actuar sobre andrógenos sintetizados en lugares diferentes a los que expresa la enzima natural. Además, presenta especificidad de su producto en función del tejido donde actúa: el estrógeno principal sintetizado por la placenta es el estriol, por el ovario es el estradiol y por la grasa es la estrona. La razón de estas diferencias no es bien conocida, pero parece ser que reside en los sustratos que llegan al sitio activo de la citocromo P450-aromatasa, siendo sustratos 16-alfa-hidroxiados en el caso de la placenta, testosterona en el ovario y androstendiona en la grasa. Finalmente, es capaz de utilizar promotores alternativos según el tejido donde se exprese (45).

En la postmenopausia, el papel de esta enzima resulta relevante por su acción en el tejido adiposo, a cuyo nivel sintetiza estrona. Diversas experiencias han demostrado un incremento de la actividad de la aromatasa con la edad, aunque no se modifica por la llegada de la menopausia (5).

Finalmente, se ha de señalar el papel que juega la SHBG en la regulación de los efectos biológicos de las hormonas sexuales, ya que sólo la fracción libre de los esteroides es accesible a los receptores intracelulares y, por tanto, tiene actividad biológica.

La concentración de SHBG depende de diversos factores. Los estrógenos constituyen el principal factor estimulador, mientras que los andrógenos y la insulina actúan como factores inhibidores (46, 47, 48).

Los niveles de SHBG deberían modificarse en la menopausia en respuesta a los cambios hormonales descritos, aunque los estudios realizados muestran resultados contradictorios. Mientras que Longcope y colaboradores no encuentran cambios en sus niveles (48, 49, 50), se ha descrito aumento de la SHBG (19, 51) y disminución de la misma (52). Estas oscilaciones en sus niveles pueden explicarse en función de la variabilidad individual de los niveles de esta proteína (53) o bien por la existencia de un nivel umbral de estradiol que fuera determinante en los niveles de SHBG (48).

En las pacientes obesas si se ha demostrado la existencia de niveles bajos de SHBG, probablemente como consecuencia de un cierto grado de resistencia insulínica, lo cual aumentaría la fracción libre de estrógenos y testosterona (19, 50, 54, 55, 56).

1. 3. 3. 3. MENOPAUSIA QUIRÚRGICA

La menopausia quirúrgica es el cese de la menstruación como consecuencia de la extirpación de los ovarios, se acompañe o no de histerectomía, antes de la menopausia fisiológica (57, 58).

La menopausia quirúrgica tiene diversas definiciones. Para la OMS (59) es el cese definitivo de las menstruaciones tras la cirugía, incluyendo aquellos casos en los que se realice histerectomía simple o histerectomía con anexectomía unilateral. En estos casos sigue existiendo una producción endógena de estrógenos, lo cual no sucede cuando se realiza una anexectomía bilateral.

La histerectomía solía ser una intervención frecuente (60). La edad promedio a la que se realiza es de 40,9 años, por lo que suele realizarse en el período perimenopáusico (61). La causa más frecuente por la que se realiza es

el mioma uterino (30%), seguido de la metropatía hemorrágica (20-22%). Aunque ambas patologías permiten conservar los ovarios (62, 63), tradicionalmente se acompañan de anexectomía para proteger a la paciente de una posible neoplasia ovárica. Esta práctica se lleva a cabo en el 40% de los casos, aunque existen amplias variaciones individuales y geográficas (64).

Aunque se suele hablar de la menopausia quirúrgica como una forma de menopausia con consecuencias más bruscas y mayores que las de la menopausia natural, existen pocos estudios comparativos entre ambas.

Cuando se realiza una ooforectomía bilateral, se produce una caída brusca de los niveles de estrógenos, alcanzando valores similares a los de la mujer postmenopáusica. La caída del estradiol comienza a los pocos días de la operación, estabilizándose a los 6-8 meses tras la intervención (65). Los niveles de FSH y LH han demostrado un rápido incremento tras la ooforectomía, mayor y precoz para FSH. A las 6 semanas de la intervención, los niveles de FSH y LH se incrementan y el estradiol desciende hasta alcanzar los niveles propios de la postmenopausia (66, 67).

En las mujeres con menopausia quirúrgica, se observa un aumento progresivo de los niveles de FSH y LH (18, 19). Este hecho puede estar en relación con la ausencia total de las hormonas y péptidos sintetizados en el ovario durante la postmenopausia, tal y como puede ser la inhibina, cuya función principal es la supresión de la síntesis y secreción de la FSH (19, 49, 68, 69, 70). No obstante, no se observan diferencias significativas en los niveles de estrógenos con relación a la menopausia natural, lo que habla de la muy baja secreción de los mismos por parte del ovario postmenopáusico.

Los niveles de DHA-S son superiores en la menopausia natural, comparada con dos años después de la ooforectomía (40). Este hecho puede ser explicado porque en este período exista una producción compensadora por parte de la suprarrenal. Cuando dicha compensación cesa, la función residual del ovario explicaría la diferencia entre una situación y otra (71).

Los niveles de SHBG, que disminuyen en la menopausia natural, se mantienen estables en la menopausia quirúrgica, aunque algunos autores describen modificaciones no significativas de sus niveles (48, 50, 51, 52).

1. 4. SÍNDROME CLIMATÉRICO

En los años posteriores a la menopausia, algunas mujeres experimentan múltiples síntomas severos, mientras que otras no tienen reacciones o éstas son tan mínimas que pueden pasar inadvertidas (16). Las diferencias entre mujeres de distintas culturas no han sido bien estudiadas. Los informes individuales están condicionados por factores socioculturales por lo que es difícil determinar qué se relaciona con la cultura y qué con la biología (72, 73, 74).

De todas formas, existen razones para creer que la naturaleza y la prevalencia de los síntomas menopáusicos son comunes a la mayoría de las mujeres y que las variaciones de una cultura a otra, y dentro de la misma cultura, reflejan diferencias de actitud, diferencias sociales y percepciones individuales, no aspectos fisiológicos (75, 76, 77, 78).

Las consecuencias del déficit estrogénico, según Whitehead y Godfree (79), se pueden dividir en tres grupos siguiendo un orden cronológico en relación con la fecha de la menopausia:

1. *Síntomas agudos*: acompañan al cese inmediato de la menstruación e incluso pueden precederlo. Son principalmente:
 - Síntomas neurovegetativos: patología vasomotora, palpitaciones, parestesias, náuseas, cefaleas, vértigo y acúfenos.
 - Síntomas psíquicos: labilidad emocional, nerviosismo, irritabilidad, estado de ánimo depresivo y disminución de la libido.

2. *Síntomas intermedios o a corto plazo*: aparecen de forma más tardía, en la postmenopausia:

- Síntomas genitourinarios: sequedad vaginal, prurito genital, dispareunia, coitorragia, polaquiuria, disuria, incontinencia urinaria.
- Alteraciones cutáneas: sequedad generalizada, menor elasticidad.

3. *Síntomas tardíos o a largo plazo:*

- Riesgo vascular: accidente vascular periférico, infarto de miocardio.
- Osteoporosis.

1. 4. 1. SÍNTOMAS AGUDOS

1. 4. 1. 1. SÍNTOMAS NEUROVEGETATIVOS

El término sofoco describe la aparición repentina de rubefacción en la piel de la cabeza, el cuello y el tórax, acompañada por una sensación de intenso calor corporal, que en ocasiones finaliza con sudoración profusa. La duración oscila de algunos segundos a varios minutos y, rara vez, la sensación se mantiene más de una hora. El síntoma puede ser ocasional o recurrir con intervalos de pocos minutos. Es más frecuente y severo por la noche. En ambiente fresco son menos frecuentes, menos intensos y más breves que en tiempo caluroso (16, 80, 81).

Es el síntoma más frecuente descrito en la menopausia (82), en la mayoría de las mujeres persiste 1-2 años, aunque hasta en el 25% de los casos, dura más de 5 años. En estudios transversales, el 40% de las mujeres premenopáusicas (83, 84, 85, 86) y el 85% de las postmenopáusicas presentaron síntomas vasomotores (83), tanto en mujeres con menopausia natural (84, 87, 88, 89), como quirúrgica (57).

1. 4. 1. 1. 1. MECANISMO FISIOPATOLÓGICO

Cuando aparecen las sofocaciones, se produce un aumento de la circulación periférica y de la circulación cardíaca, elevándose la temperatura

cutánea después del sofoco, descendiendo más tarde gracias a un fenómeno de vasodilatación cutánea (81,90, 91).

Se asocian con un patrón bien definido de cambios fisiológicos (92). Coinciden con un pico de LH, son precedidos por una sensación prodrómica, que se sigue de un aumento de la temperatura corporal (93, 94, 95). Esta elevación se asocia con cambios en la conductividad de la piel, seguido de una disminución cuantificable de la temperatura central (16).

Sin embargo, no se han encontrado diferencias en los niveles de LH entre los grupos que presentan sofocos y los que no los presentan(96). Además, en las mujeres hipofisectomizadas, en la menopausia, aparecen sofocos pese a los bajos niveles de gonadotropinas (29, 97).

En síntesis, el síntoma vasomotor no se origina por la pérdida de calor acumulado en el organismo, sino que consiste en una excitación repentina e inadecuada de los mecanismos liberadores de calor. Su relación con el pico de LH no es bien conocida, pero parece ser que existen cambios en los neurotransmisores, que aumentan la actividad neuronal y autónoma (98, 99).

El fundamento orgánico para relacionar la activación del núcleo arcuato, a cuyo nivel se localizan las neuronas que sintetizan GnRH, y la alteración del centro termorregulador, se basa en la proximidad existente entre dichas estructuras en el área anterior del hipotálamo.

Estudios recientes sugieren una disregulación de los neurotransmisores opioides como causa probable de las sofocaciones (98, 100). Además, se han encontrado receptores para estrógenos en el hipotálamo anterior, lo que apoyaría esta hipótesis, además de explicar la mejoría clínica evidente que aparece con el tratamiento hormonal sustitutivo (101).

En cuanto a su relación con los niveles de estradiol, no se ha demostrado que exista relación entre su concentración en un momento

determinado y la aparición de sofocos (102), sino en relación con fluctuaciones de su nivel (103).

1. 4. 1. 2. SÍNTOMAS PSÍQUICOS

1. 4. 1. 2. 1. TRASTORNOS DEPRESIVOS

En la Décima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (104) se habla de “Otros procesos frecuentemente asociados con alteraciones mentales y del comportamiento”, dentro de los cuales se incluyen las alteraciones menopáusicas y otras afecciones perimenopáusicas. Esto supone aceptar la existencia de diversos trastornos mentales en la menopausia, entre los que destacan los estados depresivos (105):

- Depresión menopáusica
- Depresión involutiva
- Depresión mayor
- Depresión distímica
- Trastorno adaptativo con depresión
- Síndrome del nido vacío

La depresión es dos veces más frecuente en las mujeres que en los hombres, aumentando esta diferencia con la edad (106). También se ha señalado que la menopausia puede actuar como factor agravante en el curso de la patología afectiva (107).

Entre los síntomas psíquicos que aparecen en la menopausia, se incluyen algunos que son típicos de la depresión, como problemas del sueño, fatigabilidad, irritabilidad, fluctuaciones del humor, etc. Estos síntomas se presentan con mayor frecuencia durante la perimenopausia y disminuye su aparición uno o dos años después de la menopausia (107).

Algunos autores han señalado que el déficit estrogénico podría actuar a nivel central, disminuyendo tanto la disponibilidad de triptófano para la síntesis

de serotonina como la sensibilidad de los receptores dopaminérgicos (108, 109, 110).

Otros autores señalan que los cambios hormonales de la menopausia pueden actuar como detonantes de trastornos depresivos en mujeres predispuestas (111).

No obstante, existen diversos estudios que concluyen que las manifestaciones depresivas en la menopausia son leves o bien reflejan la existencia de problemas psíquicos adaptativos de intensidad mínima o moderada (112).

1. 4. 1. 2. 2. PÉRDIDA DE INTERÉS SEXUAL

El efecto de las hormonas sobre la conducta sexual es difícil de evaluar ya que en ella influyen, no sólo factores fisiológicos, sino también factores socioculturales, psicológicos y aquellos derivados del comportamiento sexual de la pareja. Diversos estudios han demostrado que la pérdida de interés sexual se relaciona más con los factores descritos que con la propia menopausia (113).

No obstante, el déficit hormonal de la menopausia va a producir cambios tróficos y funcionales en la vagina que pueden justificar en parte la pérdida de interés sexual (114). La atrofia vaginal, con la consecuente disminución de la vascularización y lubricación vaginal (115), determina un aumento de las disfunciones sexuales por dispareunia y sangrado vaginal (116).

En algunos estudios, se ha encontrado relación directa entre la presencia de alguno de los síntomas descritos y las cifras de estradiol circulantes (117). Por el contrario, no existe acuerdo en los diversos estudios realizados con relación a los niveles de andrógenos circulantes (116).

1. 4. 1. 2. 3. ALTERACIONES DEL SUEÑO

Es una de las alteraciones más frecuentes que se presentan. Las mujeres postmenopáusicas concilian peor el sueño, tienen más episodios de despertar y mayor proporción de sueño REM.

Aunque el efecto de los estrógenos sobre el hipotálamo y los neurotransmisores que participan en el sueño (serotonina y noradrenalina) podría explicar estos trastornos, estudios recientes no han encontrado alteraciones del sueño objetivables que puedan compensarse con tratamiento estrogénico, salvo cuando la mujer tiene sofocos que la despiertan (118).

1. 4. 2. SÍNTOMAS INTERMEDIOS

1. 4. 2. 1. SÍNTOMAS GENITOURINARIOS

El déficit estrogénico es la causa más importante de disfunción del tracto genitourinario en la menopausia (119). Estos síntomas suelen aparecer varios años después de la menopausia, aunque también se han descrito durante la perimenopausia (120).

1. 4. 2. 1. 1. SÍNTOMAS GENITOURINARIOS

La menopausia determina una serie de cambios a nivel genital, que ocasionan clínica en un porcentaje importante de mujeres (121, 122).

Se produce una regresión de las formaciones cavernosas de los labios mayores y menores y del clítoris. Se adelgaza la piel de los genitales externos y de la vagina, cuyos pliegues se aplanan, se acorta y se estrecha; la vascularización disminuye y pierde elasticidad. Las glándulas se atrofian y disminuye la secreción y la lubricación con el estímulo sexual.

La mucosa vaginal es más friable, lo que determina la aparición de petequias, ulceraciones y sangrado con traumas mínimos. Además, es más frecuente la aparición de infecciones a su nivel, así como la sensación de quemazón y prurito.

La mucosa vaginal es la que presenta mayor número de receptores estrogénicos del tracto urogenital, con niveles menores en las mujeres postmenopáusicas que en las premenopáusicas. A medida que disminuyen los niveles de estrógenos, disminuye la relación entre las células superficiales con las intermedias y parabasales. El déficit estrogénico determina una disminución del contenido de glucógeno de las células del epitelio vaginal y se incrementa el pH. Esto crea un ambiente hostil para los lactobacilos y favorece la proliferación de otros microorganismos (123, 124).

El tracto urinario inferior también experimenta cambios atróficos. Clínicamente, aparecen prolapsos, infecciones de repetición e incontinencia.

La incontinencia se define como un trastorno, en el que la pérdida involuntaria de orina crea un problema social o de higiene, objetivamente demostrable.

El 30% de las mujeres menopáusicas tienen incontinencia urinaria (119, 121, 124, 125, 126, 127). Además, como resultado de la debilidad del suelo pélvico, algunas mujeres presentan también prolapso (127, 128).

Las estructuras que intervienen en la continencia urinaria (esfínter uretral interno, esfínter uretral externo, sostén anatómico de la unión uretrovesical) son estrógeno dependientes. El déficit estrogénico produce atrofia de la mucosa uretral, disminución de la integridad vascular y del colágeno, así como una disminución de la sensibilidad del músculo liso uretral a la estimulación alfa adrenérgica (126). El hipoestrogenismo se relaciona además con síntomas uretrales irritativos, tales como disuria, infecciones urinarias de repetición e incontinencia genuina de esfuerzo (121).

La forma más frecuente de incontinencia en la menopausia es la incontinencia genuina de esfuerzo, que es aquella pérdida involuntaria de orina que ocurre cuando la presión intravesical supera a la presión uretral máxima en ausencia de actividad del detrusor. Hasta en el 90% de los casos se puede explicar por el descenso de la unión uretrovesical debido a la relajación del suelo pélvico (119).

1. 4. 2. 2. ALTERACIONES CUTÁNEAS

El envejecimiento de la piel implica una serie de cambios clínicos, histológicos y fisiológicos que afectan al recambio celular epidérmico, al aclaramiento de diversas sustancias de la dermis, al grosor y la celularidad de la propia dermis, a la capacidad de termorregulación y cicatrización, a la respuesta inmunológica, a la percepción sensorial, a la producción de las glándulas sudoríparas y sebáceas y a la síntesis de vitamina D (129, 130).

El adelgazamiento gradual de la epidermis y la atrofia de la misma son cambios que tienen lugar con la edad. Ambos fenómenos se inician en la década de los 30 años y se intensifican entre los 40 y 50, coincidiendo con la menopausia (130).

La dermis presenta una disminución de su grosor y de su celularidad, así como un aplanamiento y ensanchamiento de las papilas dérmicas (131). El principal componente de la dermis es el colágeno, que en la menopausia sufre cambios morfológicos, químicos y físicos muy similares a los de la lesión actínica (132). El 30% del colágeno se pierde en los 5 primeros años de la menopausia, con una media del 2,1% en los años siguientes (133).

Todos estos cambios conllevan una serie de alteraciones funcionales, entre las que se incluyen pérdida de elasticidad cutánea (134, 135), disminución de la secreción de glándulas sudoríparas y sebáceas (136, 137), cambios en la microcirculación (138, 139).

1. 4. 3. SÍNTOMAS TARDÍOS

1. 4. 3. 1. ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbimortalidad en la postmenopausia (140, 141, 142). La mortalidad por enfermedad cardiovascular se incrementa tras la menopausia, equiparándose con la del hombre (143), y algunos estudios han demostrado que es mayor cuanto más precoz es la menopausia (144) y en los casos de menopausia quirúrgica (145, 146).

Todo lo descrito implica a los estrógenos en la etiología de la enfermedad cardiovascular. Diversos estudios atribuyen parte del efecto cardioprotector de los estrógenos a su acción sobre el perfil lipídico (147). Los estrógenos inhiben la acción de la lipasa hepática, dando lugar a un aumento de los niveles de HDL y a una disminución de LDL (148). El déficit estrogénico provoca un aumento de la actividad de la lipasa, lo cual favorece el catabolismo del HDL (149, 150).

Pero además, los estrógenos actúan a nivel de sus receptores en la pared vascular, de la oxidación de lípidos y de los factores de la coagulación que pueden reducir el riesgo cardiovascular de forma independiente al factor lipídico (151).

1. 4. 3. 1. 1. LÍPIDOS

Los cambios generados por la menopausia en el perfil lipídico son básicamente: aumentos imperceptibles en los triglicéridos y VLDL e incremento de los niveles de colesterol (152). No obstante, la mayoría de los trabajos sólo estudian lípidos totales, con el riesgo de que los resultados se vean afectados por variables de confusión (153).

Todos los autores que han estudiado los cambios en los niveles plasmáticos de colesterol han encontrado un incremento en la menopausia

cuando se compara con cifras en la premenopausia (149, 154, 155). Además, este incremento se hace mayor a medida que aumenta el tiempo de menopausia (156, 157).

Aunque algunos estudios señalan un aumento de los niveles de triglicéridos (148, 153, 155, 158), hay que tener en cuenta que sus niveles plasmáticos están en relación con factores como la edad, la obesidad, la distribución de la grasa corporal y otros niveles lipídicos; en definitiva, se acepta que la modificación de sus niveles es poco significativa (152,159, 160).

1. 4. 3. 1. 2. LIPOPROTEÍNAS

Los lípidos circulantes en plasma, con excepción de los ácidos grasos (que circulan ligados a la albúmina), están integrados en complejos moleculares denominados lipoproteínas. En función de su densidad, se distinguen cuatro tipos: quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), de baja densidad (LDL) y de alta densidad (HDL).

Diversos autores han observado un aumento de los niveles de LDL en la menopausia (149, 152, 153, 154, 159, 160, 161, 162, 163, 164), con la consiguiente elevación del colesterol total. Los niveles de HDL no parecen afectarse en la menopausia (149, 154, 165) o disminuyen ligeramente (153, 159). En cuanto a los niveles de VLDL, parece existir un discreto aumento de los mismos (155, 166).

El incremento de LDL podría ser el responsable del incremento del riesgo cardiovascular que ocurre en las mujeres menopáusicas, pero probablemente sólo sea uno de los factores que influyen en él (167).

1. 4. 3. 2. OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es un problema de salud pública de enorme repercusión en el mundo desarrollado puesto que representa la primera causa de fracturas

de la mujer menopáusica, siendo responsable de más de la mitad de las fracturas en pacientes ancianos (168).

La osteoporosis es una alteración ósea relacionada con la edad, caracterizada por una reducción de la masa ósea y por una elevada susceptibilidad a sufrir fracturas, a falta de otras causas reconocibles de pérdida ósea. Se altera la microestructura del hueso, las trabéculas se adelgazan y muchas de ellas se rompen de forma irreversible. La fuerza física del esqueleto disminuye y los huesos se hacen menos resistentes a las tensiones musculares y a los traumatismos externos. El riesgo de fractura aumenta por debajo de determinados umbrales que son específicos para cada tipo de hueso (169, 170, 171).

La OMS ha basado el diagnóstico de la osteoporosis en la presencia de una densidad mineral ósea (DMO) en la columna vertebral de 2.5 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media de adultos jóvenes (172, 173). Usando esta definición, el 30% de las mujeres menopáusicas tendrían osteoporosis y un número mayor presentarían osteopenia (una DMO de 1 DE por debajo de la media de adultos jóvenes).

Durante todo el período de crecimiento en la especie humana se produce un aumento constante de masa ósea, lo que implica un progresivo aumento del contenido de calcio en el organismo (desde 25 g en recién nacido a 900-1200 g en la madurez esquelética). Esta masa ósea máxima se alcanza 10 años después de detenerse el crecimiento. Alcanzado el pico de masa ósea, no se sabe a ciencia cierta el momento en que comienza su descenso. Se calcula que éste debe ocurrir aproximadamente a los 30+/- 5 años para ambos sexos. A partir de este momento, el varón comienza a sufrir una pérdida lenta y progresiva, con un balance de calcio negativo, que supone alrededor de un 3% por década, alcanzando el 50% a los 80 años. En la mujer, el proceso es distinto, siendo la pérdida ósea antes de la menopausia superponible a la de los varones; con la llegada de la menopausia, en los siguientes 10 años, el deterioro llega al 2% anual en el 75% de las mujeres, que se consideran perdedoras normales; el otro 25% lo constituyen las perdedoras rápidas, en las

que la pérdida de masa ósea puede llegar al 6% anual. Estas pérdidas tienden a estabilizarse con el tiempo, retornando a los niveles de pérdida previos a la menopausia (169, 170, 171, 174).

Estas pérdidas de masa ósea no son uniformes en todo el esqueleto. La osteoporosis postmenopáusica se caracteriza por una pérdida preferencial de hueso trabecular (laminar) y la senil por una pérdida mayor de hueso compacto (cortical). En la mujer, la pérdida global de hueso compacto oscila entre 20-30%, mientras que la de hueso laminar alcanza el 50% (174).

La masa ósea existente al inicio de la osteoporosis determina el umbral crítico para las fracturas. En general, los varones tienen una masa ósea mayor que las mujeres. Este hecho, junto con la ausencia de osteoporosis de tipo I (postmenopáusica) son las razones que justifican que el aumento de la incidencia de fracturas en el varón sea mucho más tardío. Ambos sexos pierden cada año alrededor del 1% de la masa ósea a causa de la osteoporosis tipo II (senil), proceso que se mantiene hasta el final de la vida.

Aún siendo el ritmo de pérdida de la masa ósea distinto en función del sexo, la proporción de individuos con manifestaciones clínicas de osteoporosis en la octava década de la vida es la misma para ambos sexos.

La osteoporosis va a afectar a toda la población en edades avanzadas, aunque sólo será clínicamente evidente en algunos individuos, especialmente mujeres.

1. 4. 3. 2. 1. FACTORES DE RIESGO

La presencia de factores de riesgo aumenta la probabilidad de osteoporosis, pero no siempre identifica los casos que desarrollarán la enfermedad (175, 176, 177, 178, 179). El descenso de la DMO es el mejor predictor en la actualidad de riesgo futuro de fractura.

Aunque el screening sistemático de las mujeres postmenopáusicas no está recomendado en la actualidad, el uso selectivo de la densitometría ósea en las pacientes con “fuertes factores de riesgo” podría ser beneficiosa, en casos como:

- Menopausia precoz
- Mujeres mayores de 65 años con riesgo clínico de osteoporosis
- Antecedentes de fractura en la vida adulta
- Osteopenia vertebral en la radiografía simple
- Hiperparatiroidismo primario asintomático
- Antecedente de uso prolongado de corticoides
- Enfermedades crónicas que causan pérdida de hueso

Las determinaciones seriadas son también útiles para valorar el tratamiento de la osteoporosis (180).

1. 4. 4. EPIDEMIOLOGÍA DEL SÍNDROME CLIMATÉRICO EN ESPAÑA

Durante el climaterio, algunos aspectos de la salud de la mujer presentan singularidades, aspectos ligados al proceso de envejecimiento, distintos en cada caso, que resulta interesante considerar desde el punto de vista epidemiológico.

1. 4. 4. 1. EDAD MEDIA DE LA MENOPAUSIA EN ESPAÑA

La esperanza de vida de las mujeres en España se ha incrementado paulatinamente en el último siglo, aunque la edad media a la que aparece la menopausia se mantiene constante. Así, la encuesta realizada por el Grupo de Trabajo de Menopausia de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia la sitúa en torno a los 47 años, concretamente entre los 46,9 y 50,1 años (2).

Para conocer el perfil de la mujer climatérica en España, la AEEM realizó una encuesta poblacional en 1999, entrevistando a 1000 mujeres de distintas Comunidades. Las referencias epidemiológicas que se van a exponer vienen dadas por los resultados de dicha encuesta.

1. 4. 4. 2. PERFIL DE LA MUJER MENOPÁUSICA EN ESPAÑA

En la literatura, se refleja que los síntomas climatéricos que las pacientes españolas habitualmente comentan son: sofocos, sudoración, insomnio, dolores articulares, dolores óseos, tristeza, sequedad vaginal, depresión y pérdida de memoria (181).

El 74,5% de las mujeres mayores de 55 años refieren algún síntoma relacionado con la menopausia, siendo el más común el sofoco (68,9% de las mujeres), según recoge la última encuesta de la AEEM (2). Sin embargo, estos síntomas no parecen constituir un motivo para acudir al médico, ya que sólo consultan el 64,3% de las pacientes que los padecen.

Según la encuesta de la AEEM, el hábito de fumar lo presenta el 23% de las mujeres y el 36,4% ingiere bebidas alcohólicas en alguna ocasión, aunque sólo el 7,7% lo hace de forma habitual.

No es sencillo establecer cuales alteraciones se asocian al déficit estrogénico y cuales al proceso de envejecimiento. En cualquier caso, dentro del término climaterio se han de incluir no sólo modificaciones provocadas por el déficit de estrógenos, sino todos aquellos cambios que se producen en el estado de salud de la mujer, tanto en la esfera corporal, como en la psíquica y social.

Factores ambientales y ciertos tipos de preferencias personales referentes al estilo de vida son los elementos fundamentales que condicionan la aparición de la obesidad en los países industrializados. El índice de masa corporal establece una relación entre el peso y la altura, de modo que se considera que una persona se encuentra en sobrepeso (grado I) si el IMC es mayor de 25 y que es obesa (grado II) si el IMC es mayor de 30. Las mujeres climatéricas que acuden a la consulta de menopausia presentan un peso medio de 65,9 kg, con un IMC de 26,06 (2). La Encuesta Nacional de Salud realizada por el Ministerio de Sanidad y Consumo en 1997 determina que las mujeres

con IMC de 30 representan el 17,9% de las mujeres entre 45 y 54 años y el 24,1% de las mujeres entre 55 y 64 años. Durante su tiempo libre, el 47,1% de las mujeres declara realizar algún tipo de ejercicio físico (2).

La prevalencia de la hipertensión arterial en España oscila entre el 20-25% de la población. La evolución de la presión arterial con la edad es diferente en el hombre y en la mujer: las cifras tensionales son más elevadas en varones por debajo de 40 años, entre los 40 y 50 años se cruzan las curvas y, a partir de este punto, son las mujeres las que presentan tensiones más elevadas. Varios factores influyen para que esto ocurra: el déficit de estrógenos, el estilo de vida, la dieta y la carga hereditaria. En España, las cifras de tensión arterial sistólica son: 130,9 mm Hg para las mujeres de 45 a 54 años y 141,8 para las mujeres entre 55 y 64 años. Las cifras de tensión arterial diastólica se sitúan en 82,7 mm Hg para las mujeres entre 45 y 54 años y 87,2 mm Hg para las mujeres entre 55 y 64 años. En la encuesta de la AEEM, referían padecer hipertensión arterial el 17,9% de las mujeres (2).

En la encuesta de la AEEM, el 16,6% de las mujeres presentan niveles elevados de colesterol, mientras que el estudio nacional realizado por el Ministerio de Sanidad y Consumo en 1989 encuentra que el 9,86% de las mujeres entre los 45 y los 55 años, y el 22,78% de las mujeres entre 55 y 64 años presentan cifras de colesterol superiores a 250 mg/dl.

En el año 2003, las estadísticas de defunciones que aporta el Instituto Nacional de Estadística revelan que las enfermedades relacionadas con el aparato circulatorio son la principal causa de muerte tanto en hombres como en mujeres, aunque en éstas la cifra es superior. Dentro de este grupo de patologías, la enfermedad cerebrovascular es más común en las mujeres seguida de la enfermedad isquémica cardíaca. Durante 1995 la tasa de mortalidad por 100.000 habitantes debida a enfermedad isquémica cardíaca, fue de 34,5 para las mujeres del grupo de edad de 45 a 54 años y de 149,6 para las del grupo de edad de 55 a 64 años. De igual modo, la tasa de mortalidad debida a enfermedad cerebrovascular fue de 10,75 para las mujeres del grupo de edad de 45 a 54 años y 27,4 para la de 55 a 64 años (182).

La segunda causa de mortalidad en España es la debida a tumores. La neoplasia maligna más frecuente en la mujer española y la que más muertes produce es el cáncer de mama, siendo la tasa de mortalidad por dicha enfermedad de 30 por 100.000 mujeres; es, junto con la de Grecia y Portugal, una de las más bajas de la Unión Europea. Por grupos de edad, esta tasa es de 38,7 para las mujeres entre 45 y 54 años y de 61,5 para las que tienen entre 55 y 64 años, apreciándose una tendencia a aumentar en los últimos años. El segundo tumor maligno más frecuente en la mujer es el cáncer colorrectal, con una tasa de mortalidad de 25,8 por 100.000 habitantes, 11,1 para las mujeres entre 45 y 54 años y 26,1 para las de 55 a 64 años (183).

Se estima que la osteoporosis afecta en España a unos dos millones y medio de personas y que es la causa directa de unas 25.000 fracturas anuales. Hay datos que hablan de que un 32% de las pacientes mayores de 40 años que presentan clínica climatérica y que aún no han alcanzado la menopausia, tienen niveles de densidad mineral ósea inferiores al riesgo de fractura (184). Se ha comunicado que el 27% de las mujeres que acuden a una Unidad de Menopausia presentan algún grado de osteopenia (185).

Por último, es importante la morbilidad psíquica. Se sabe que entre la población general que acude a las consultas de Atención Primaria, el 14,7% de los pacientes presentan algún tipo de trastorno psíquico. Entre las mujeres perimenopáusicas se baraja una frecuencia de síntomas psicológicos que oscila entre el 25 y el 50%, con una tendencia a la baja conforme avanza el climaterio (186). Síntomas como el insomnio, la irritabilidad, la ansiedad, la tristeza, la falta de interés sexual y la astenia están presentes en casi las dos terceras partes de las pacientes que acuden a la consulta de menopausia. De las mujeres incluídas en la encuesta de la AEEM decían notar irritabilidad el 14,2% y referían estar deprimidas el 11,2%. La tasa de mortalidad por 100.000 habitantes debida a suicidio es de 3,9 para las mujeres entre 45 y 54 años y de 6,3 para las mujeres entre 55 y 64 años (182).

La incapacidad temporal o permanente de una persona para realizar las tareas es, después de la mortalidad, la consecuencia más grave de la enfermedad. La tasa de mujeres con una discapacidad permanente es de 147,3 por 100.000 habitantes para el grupo de edad entre 45 y 54 años y de 289,9 para el de 55 a 64 años. Por otro lado, el número de días de restricción de actividad principal por persona y año es de 23,9 para las mujeres entre 45 y 64 años.

1. 5. FUNDAMENTOS DE LA THR

1. 5. 1. JUSTIFICACIÓN DE LA THR

Es razonable sugerir que todas las mujeres menopausicas experimentan el síndrome climatérico, pero la medida en que ellas son conscientes de estos síntomas o la forma en que los expresan, está definido culturalmente.

La eficacia de la THR para controlar los síntomas climatéricos, durante los cinco primeros años en la postmenopausia está bien documentada, pero es el conocimiento de las acciones fisiológicas que tienen los estrógenos sobre el sistema cardiovascular y óseo lo que ha hecho que se postule una medicina preventiva para la mujer en esta época de la vida (187).

El intento de generalización de la THR se basa en la supuesta validez de la siguiente ecuación: **MENOPAUSIA= ENDOCRINOPATÍA= REPERCUSIÓN ORGÁNICA= NECESIDAD DE TRATAMIENTO**. No obstante, hay que tener en cuenta diversas consideraciones:

1. La menopausia es un proceso biológico natural, que no siempre va ligado a manifestaciones debidas al déficit estrogénico. Sin embargo, síntomas como los sofocos, la sudoración, el insomnio, pueden repercutir en la vida de la mujer y la THS es eficaz para el control de dichos síntomas.

2. El cese de la función ovárica implica ciertas repercusiones sobre el sistema cardiovascular, bien de forma directa o indirecta (perfil lipídico). Parece

demostrada la evidencia de que la THR reduce las tasas de mortalidad por enfermedad cardiovascular (188).

3. Se produce una pérdida de masa ósea a partir de los 30-35 años, perdiendo las mujeres a lo largo de su vida cerca de un tercio del hueso cortical y la mitad del trabecular. De esta forma, tras 5-10 años postmenopausia se incrementa notablemente el riesgo de fractura. Parece ser que son las fuerzas mecánicas y las hormonas, sobre todo los estrógenos, los que regulan la masa ósea (189).

4. Diversos autores han planteado que la adición de gestágenos sintéticos a la estrogénoterapia; disminuyen parte de los efectos beneficiosos de ésta sobre el perfil lipídico y el metabolismo hidrocarbonado, así como sobre el mecanismo de control del flujo vascular. Sin embargo, la utilización de la progesterona natural y sus derivados prácticamente no interfieren en las acciones inducidas por el estrógeno.

Teniendo en cuenta el papel que se le da actualmente al aumento de la liberación de óxido nítrico endotelial inducido por la acción estrogénica en la profilaxis de la enfermedad ateromatosa, son de destacar estudios recientes que indican que la relajación vascular dependiente del endotelio y mediada por el óxido nítrico, se atenúa con la edad. Este hecho podría suponer una limitación en el tiempo de utilización de la THR.

La acción que el estrógeno ejerce sobre el mantenimiento de la masa ósea se potencia tras la adición del gestágeno.

5. Un factor a tener en cuenta es la asociación que se ha establecido entre la THR y el cáncer de mama (190, 191). Los informes actuales indican que en las enfermas tratadas durante 10 años no hay una mayor incidencia de cáncer de mama; parece ser que su utilización durante más tiempo conduciría a un riesgo relativo del 20-25% sobre la incidencia real.

6. Existen diversos estudios que hablan de una menor incidencia de cáncer de colon, una menor caída del pelo y de piezas dentarias en pacientes que utilizan THR durante la menopausia.

Sin embargo, la THR no es la panacea para los problemas de la menopausia, tiene sus riesgos y no es bien tolerada por muchas mujeres. Por tanto, su prescripción debe ser individualizada (192, 193, 194).

Por todo esto, una mujer que desee THR tiene que considerar los beneficios, los riesgos, los efectos secundarios y el uso diario que implica la THR, cuyos beneficios profilácticos son a largo plazo. Según el estudio de ETTINGER, en el que se estudiaron los efectos de la THR en mujeres tratadas durante 17 años en promedio, estas mujeres tienen una reducción de la mortalidad (RR= 0,54) a expensas de una disminución de la mortalidad por enfermedad cardiovascular, pero las mujeres tratadas presentan un riesgo relativo mayor (RR= 1,89) de fallecer de cáncer de mama (195).

Por tanto, debe ser la mujer la que, con la información adecuada decida si desea utilizar THR a largo plazo.

Sin embargo, la aparición de productos cada vez más naturales, podría favorecer el panorama futuro para el tratamiento a largo plazo, sobre todo en aquellas mujeres con menopausia natural precoz o castradas por procesos médicos, ginecológicos o generales, que obligan en un momento determinado a usar cirugía, quimioterapia o radioterapia.

1. 5. 2. ESTRÓGENOS

En la menopausia, la esteroidogénesis ovárica se encuentra muy disminuida; los niveles de estradiol en sangre oscilan alrededor de los 13 pg/ml y, los de estrona, alrededor de los 30 pg/ml.

Por regla general, se considera que las cifras de estradiol sanguíneo de 40-60 pg/ml pueden ser suficientes para mejorar la mayoría de los síntomas climatéricos.

Los estrógenos pueden ser naturales o artificiales; en la THR se utilizan los primeros para evitar los efectos secundarios de los productos artificiales. Dentro de los estrógenos naturales, se describen dos grupos:

- Estrógenos humanos: estradiol, estrona y estriol

- Estrógenos equinoconjugados: se obtienen de la orina de la yegua gestante y contienen una mezcla de estrona, equilina y 17-alfa-dihidroequilenina (196).

Para la administración de los estrógenos se pueden usar varias vías:

1. ORAL:

Los que más se han utilizado son los estrógenos equinoconjugados a dosis de 0,625-1,250 mg/día, y el valerianato de estradiol a dosis de 1-2 mg/día. El estradiol micronizado es el menos utilizado, pese a que se mantiene activo durante 24 horas (197,198).

La fracción libre del estrógeno es la que tiene actividad biológica. Penetra en la célula y se une a un receptor nuclear específico; la duración de esta unión es la que determina la potencia del esteroide. La retención nuclear del estradiol (6-12 horas) es más prolongada que la de la estrona (6-8 horas) y que la del estriol (1-4 horas); esto hace que la potencia del estradiol sea superior. Sin embargo, es importante recordar que la administración continua y repetida de un estrógeno débil produce los mismos efectos metabólicos que el estrógeno más potente (199).

2. VAGINAL:

Los niveles plasmáticos de estrona y estradiol cuando se utiliza una crema de estrógenos equino conjugados son los mismos o más altos que los producidos por la misma dosis oral (196).

El estriol puede ser administrado en forma de anillos vaginales, cremas, tabletas o comprimidos. Su acción es breve, debido a su rápida depuración y la administración de una dosis diaria no tiene efecto a nivel endometrial, por lo que no necesita la adición de gestágenos.

En las mujeres con vaginitis atrófica, la absorción en la primera semana de tratamiento es escasa, pero mejora posteriormente debido a la mejora citológica y vascular que se produce en la vagina. Es por ello por lo que una vez conseguida la estrogenización de la vagina, debe reducirse la dosis de estrógeno (200, 201).

3. VÍA PERCUTÁNEA:

La crema y/o gel percutáneo de 17-beta-estradiol produce una elevación más marcada de E2 sérico en comparación con la vía oral.

El parche transdérmico de E2 es bien tolerado, aunque su utilización prolongada puede producir reacciones cutáneas locales. La dosis de los parches varía entre 25, 50, 75 y 100, los cuales liberan respectivamente 0,025, 0,05, 0,075 y 0,1 mg de E2 diario. Tras la colocación del parche, los niveles séricos de estrógenos se elevan rápidamente.

4. IMPLANTES SUBCUTÁNEOS DE E2:

Comenzaron a utilizarse en 1949, pero son poco utilizados. Se coloca con anestesia local y la dosis oscila de 25 a 100 mg. Se aconseja cambiarlo cada 4-6 meses.

5. OTRAS VÍAS:

La administración de estrógenos vía parenteral ha dejado de emplearse. La administración sublingual no presenta ventajas sobre las otras vías descritas. La intranasal se está introduciendo en nuestro medio (202-203).

1. 5. 2. 1. ESTRUCTURA QUÍMICA

Existe una vía común para la síntesis de hormonas esteroideas, que comienza con la conversión de colesterol en pregnenolona. La pregnenolona se convierte por la acción de hidroxilasas y de deshidrogenasas en distintos productos hormonales que se liberan a la circulación sanguínea.

En el plasma, el estradiol se fija a la SHBG. Experimenta un metabolismo complejo en el hígado y otros tejidos periféricos. Los pasos metabólicos comprenden una oxidación reversible a estrona y una hidroxilación irreversible en C2 y C16. Los metabolitos se conjugan con ácido sulfúrico o glucurónico y se excretan con la bilis. Los metabolitos biliares pueden experimentar transformaciones metabólicas por acción de la flora intestinal, siendo reabsorbidos nuevamente en la circulación portal.

Sólo la fracción libre del estradiol es biológicamente activa. Una vez que llega a la célula diana, el estrógeno se une a su receptor nuclear, a cuyo nivel actúa regulando la síntesis de proteínas. La duración de la retención nuclear del complejo formado por la hormona y su receptor determina la potencia del esteroide (204).

1. 5. 2. 2. METABOLISMO

1. 5. 2. 2. 1. VÍA ORAL

Es la vía de administración más frecuente. El estradiol se absorbe fácilmente en el aparato gastrointestinal y ha de pasar por el hígado antes que

por la circulación general. Sin embargo, sólo una pequeña fracción llega realmente al torrente sistémico en su forma original. El 95% del estradiol es metabolizado en el hígado, donde se convierte en estrona. Este proceso de metabolismo hepático precoz, conocido como efecto de primer paso, es un inconveniente de la administración vía oral. La escasa biodisponibilidad de los estrógenos orales implica la necesidad de administrar dosis más altas para compensar el metabolismo hepático (205).

Tras la administración de 1,25 mg de sulfato de estrona o de 1 mg de estradiol micronizado, se obtienen concentraciones máximas en sangre a las 4-6 horas, siendo estos niveles de 30-40 pg/ml de estradiol (206).

1. 5. 2. 2. 2. VÍA TRANSDÉRMICA

La administración transdérmica de estrógenos proporciona un suministro controlado de esteroides. La forma de administración más frecuente es la bisemanal, mediante la cual se administran 0,025, 0,05 o 0,1 mg de estradiol en superficies de 5, 10 o 25 cm cuadrados, respectivamente. Los niveles plasmáticos resultantes son de 25, 40 o 75 pg/ml, respectivamente. Sin embargo, en algunas mujeres se pueden alcanzar los niveles más altos con la administración de dosis menores (196).

1. 5. 2. 2. 3. VÍA NASAL

El estrógeno, que se administra en forma de spray nasal, es el 17 beta estradiol (liposoluble), el cual se transforma en hidrosoluble tras la adición de beta-ciclodextrina metilada, que carece de actividad biológica (202, 203).

La vía intranasal permite una rápida absorción del estrógeno, debido a la vascularización de la zona y a las microvellosidades de la mucosa nasal, que permiten una superficie de absorción de 160 cm cuadrados. Las sustancias hidrófilas se disuelven rápidamente y difunden a las células endoteliales, de donde pasan al torrente sanguíneo (207).

La rápida absorción del estradiol se evidencia al detectarse la concentración máxima del fármaco después de 10-30 minutos de su administración. Esta cifra baja al 10% tras dos horas de la administración y a cifras postmenopáusicas a las doce horas de la misma (208).

La dosis óptima de estradiol nasal es de 300 microgramos; la forma de administración es una inhalación a través de cada orificio nasal una vez al día (202, 203, 207, 208, 209).

Al evitar el primer paso hepático, permite la aparición de un pico de estradiol, que se distribuye a nivel tisular; además, aparecen en sangre niveles de estrona bajos, con un cociente estradiol/estronea muy similar al fisiológico (209).

Las ventajas que presenta esta vía de administración, comparada con otras vías, serían las siguientes:

1. Frente a la vía oral: mayor biodisponibilidad, al evitar el fenómeno de primer paso, lo que permite reducir la dosis; absorción más estable; facilidad para adaptar la dosis, al disminuir o aumentar el número de inhalaciones diario.
2. Frente a la vía transdérmica: rápida absorción en todas las pacientes; absorción más estable; facilidad para adaptar la dosis; buena tolerancia local; discreto (parche) y de administración rápida (gel) (208).

1. 5. 2. 3. MECANISMO DE ACCIÓN

Los estrógenos actúan regulando la transcripción de un determinado número de genes. Difunden a través de la membrana celular, uniéndose y activando el receptor estrogénico nuclear, una proteína de unión al DNA que se encuentra en los tejidos estrógeno dependientes. El receptor activado se une a

secuencias específicas del DNA, modificando la transcripción de determinados genes, lo cual da lugar a síntesis de proteínas específicas (208).

1. 5. 2. 4. EFECTOS FARMACOLÓGICOS

La administración exógena de estrógenos mejora los aspectos del síndrome climatérico que dependen directamente del déficit estrogénico. Además, los estrógenos actúan a otros niveles:

1. SISTEMA CARDIOVASCULAR

Diversos estudios señalan un efecto protector de los estrógenos en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Dicho efecto se explicaría por su acción a distintos niveles.

METABOLISMO LIPÍDICO

Los efectos más importantes son la reducción del LDL-C y el aumento del HDL-C. Van a aumentar los triglicéridos, el catabolismo del LDL-C y la cantidad y actividad de los receptores de lipoproteínas, todo lo cual disminuye las cifras de LDL-C (210, 211); además, evita la oxidación de la molécula de LDL-C, uno de los pasos iniciales de la aterosclerosis (212). El aumento de los niveles de HDL-C se debe a la inhibición de la actividad de la lipasa hepática. También disminuye los niveles de lipoproteína A circulantes (213).

EFECTO ANTIESCLERÓTICO DIRECTO

La presencia de receptores estrogénicos en el endotelio vascular y en el músculo liso podrían explicar esta acción, desarrollada al margen de su efecto sobre el perfil lipídico.

Esta acción implica una inhibición del crecimiento y la migración del músculo liso vascular, inhibición del engrosamiento de la íntima en

respuesta al daño vascular, inhibición de la formación de células espumosas, reducción de los niveles de la enzima convertidora de angiotensina-1 y de renina, disminución de los niveles de P-selectina (proteína que interviene en la adhesión plaquetaria) y disminución de los niveles de homocisteína (16).

VASODILATACION, ANTIAGREGACION PLAQUETARIA Y FIBRINOLISIS

El aumento del flujo sanguíneo debido a la vasodilatación y a la disminución de las resistencias periféricas que se observa tras la administración de estrógenos, es debido a la estimulación de la síntesis de óxido nítrico por parte de los esteroides sexuales, observándose este efecto en mujeres postmenopáusicas con patología isquémica, sin que este efecto aparezca en postmenopáusicas sanas (214).

En la menopausia, se produce un incremento de los niveles de factor VII, fibrinógeno y PAI-1, lo cual provoca un estado de hipercoagulación relativo. La administración de estrógenos, reduce los niveles de fibrinógeno y plasminógeno (215).

METABOLISMO DE LA GLUCOSA

La resistencia a la insulina y los niveles de insulina circulantes aumentan tras la menopausia. Los estrógenos inhiben la interacción entre adiposidad abdominal, hormonas, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, presión arterial y perfil lipídico aterogénico (216).

2. OSTEOPOROSIS

El tratamiento con estrógenos estabiliza el hueso osteoporótico puesto que inhibe la actividad de los osteoclastos. Además, aumentan la absorción intestinal de calcio, aumentan los niveles de la 1,25-

dihidroxitamina D, aumentan la reabsorción renal de calcio y aumentan la supervivencia de los osteoblastos (217,218).

1. 5. 3. GESTÁGENOS

Los estudios publicados en la década de los 70 suscitaron el miedo al cáncer de endometrio, lo cual trajo consigo una disminución de la utilización de los estrógenos. De forma simultánea, diversos estudios bioquímicos aportaron pruebas del efecto antiestrogénico de la progesterona, al producir una disminución de los receptores estrogénicos nucleares, un incremento de la actividad de la 17-beta-deshidrogenasa y una disminución de la multiplicación celular (219).

El concepto de añadir gestágenos cíclicos para descamar el endometrio de las mujeres tratadas con estrógenos se introduce en el Wilford Hall Usaf Medical Center en 1971.

En 1971, se empezó prescribiendo el gestágeno de 5 a 7 días, siendo este tiempo insuficiente para revertir la hiperplasia endometrial; posteriormente, en 1975, se administró el tratamiento durante 10 días, desapareciendo la hiperplasia endometrial en el 98,4% de los casos. Tras consenso, se llegó a la conclusión de que la duración mínima del tratamiento debería ser de 13 días (desaparición total de la hiperplasia endometrial), es decir, prácticamente igual a los 14 días de duración de la fase lútea de un ciclo normal (224). Esto condujo a un acuerdo para utilizar los gestágenos formando parte de la THR.

Desde un punto de vista práctico, podemos clasificar (220) a los gestágenos en:

1. DERIVADOS DE LA PROGESTERONA

Progesterona natural: progesterona micronizada, retroprogesterona (dihidrogesterona).

17-OH-Progesterona: acetato de clormadinona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de ciproterona.

19-nor-Progesterona: promegestona (R 5020), demegestona, acetato de nomegestrol, medrogestona.

2. DERIVADOS DE LA TESTOSTERONA

Estranos: noretisterona, acetato de noretisterona, diacetato de etinodiol, linestrenol, noretindrona, norgestrinona.

Gonanos: norgestrel, levonorgestrel, norgestimato, desogestrel, gestodeno.

3. TIBOLONA

1. 5. 3. 1. PROGESTERONA NATURAL MICRONIZADA

1. 5. 3. 1. 1. ESTRUCTURA QUÍMICA

Existe una vía común para la formación de todas las hormonas esteroideas, que comienza por la conversión del colesterol en pregnenolona.

La enzima delta 5- 3 beta deshidrogenasa actúa sobre la pregnenolona, transformándola en progesterona.

La progesterona es un esteroide C21, intermediario de gran importancia en la síntesis de esteroides. Se produce en células específicas de la corteza adrenal, testículo, ovario y placenta. No se almacena en cantidades apreciables, sino que se secreta a la circulación sistémica y se distribuye por todo el organismo.

En sangre circula ligada a proteínas; en un 20% unida a la globulina fijadora de cortisol o transcortina (CBG), que es común para el cortisol y la corticosterona, por la que tiene gran afinidad pero baja capacidad de fijación, y a la albúmina en un 80%. A pesar de esta unión a las proteínas plasmáticas, la semivida plasmática de la progesterona es de tan sólo unos minutos.

El hígado es el órgano primario para el metabolismo de todas las hormonas esteroideas. Los esteroides reducidos se forman por la acción de las deshidrogenasas específicas que utilizan nucleótidos de piridina como cofactores. Los metabolitos reducidos se conjugan por los grupos hidroxilo en forma de sulfatos o de glucurónidos (glucurónido de pregnandiol). Se excretan rápidamente por el riñón, siendo el aclaramiento mayor para los glucurónidoconjugados.

En el tejido adiposo se produce cierto grado de almacenamiento de progesterona (204).

1. 5. 3. 1. 2. METABOLISMO

Si bien las propiedades farmacológicas de la progesterona son conocidas desde la década de los 30; hasta los años 80 no se consiguió una forma oral de progesterona que pudiera absorberse de forma adecuada vía oral. La forma cristalina de esta hormona era rápidamente metabolizada a nivel hepático y su semivida plasmática corta no permitía su utilización terapéutica (221).

La aparición de una nueva forma galénica, la progesterona micronizada, ha permitido una mejor absorción de esta hormona. Se caracteriza por administrarse en forma de partículas de tamaño inferior a 10 micrones, presentadas en cápsulas que contienen 100 mg de este principio activo en suspensión oleosa de aceite de cacahuete (222).

La progesterona micronizada se administra vía oral. Su metabolismo se realiza fundamentalmente a nivel hepático y las vías metabólicas principales son la reducción del doble enlace en C4, de los grupos oxi en C3 y C20, y la hidroxilación en C16 y C21. Los metabolitos son conjugados en sulfatos y glucurónidos y excretados en la orina en forma de pregnanos.

Los tres principales metabolitos que se identifican tras la administración de la progesterona son la 20-DHP (20 -dihidroprogesterona), la 17-OHP (17-hidroprogesterona) y el 3-alfa-pregnandiol glucuroconjugado. Tras la administración de progesterona, sus valores ascienden hasta alcanzar su máximo entre la 2ª y la 4ª hora después de la toma.

Los siguientes datos se relacionan con las concentraciones plasmáticas de dichos metabolitos tras la administración diaria de 100-300 mg de progesterona micronizada:

1- La 20-DHP es un metabolito activo producido a nivel hepático y en los órganos diana. Alcanza concentraciones plasmáticas (20 nmol/l) idénticas a la progesterona micronizada en su momento de pico medio, aunque su eliminación es más lenta (221, 223).

2- La 17-OHP presenta una curva plasmática más plana. La cinética plasmática es equivalente a la de la progesterona, pero las concentraciones raramente sobrepasan los 7 nmol/l cuando la tasa basal antes del tratamiento es comparable a la de la 20-DHP.

3- El 3º metabolito, el 3-alfa-pregnandiol, presenta las concentraciones plasmáticas más elevadas, 2540 nmol/l, y la eliminación más lenta.

La progesterona, como antes se ha mencionado, es un intermediario de la síntesis de esteroides, por lo que de su administración se podrían derivar efectos mineral y glucocorticoideos indeseables (224)

En efecto, tras la administración de progesterona natural micronizada, se identificó la presencia en plasma de desoxicorticoesterona a niveles superiores a los basales. Este hecho podría provocar un efecto mineralcorticoide, aunque este efecto es neutralizado por la acción de la propia progesterona (224, 225).

1. 5. 3. 1. 3. MECANISMO DE ACCIÓN

La progesterona ejerce numerosas acciones biológicas, fundamentalmente a nivel de tejidos diana previamente sensibilizados por los estrógenos (204, 226).

La progesterona actúa a nivel de las células diana por difusión a través de la membrana, tras la unión a su receptor. El complejo hormona-receptor se liga a la cromatina nuclear y determina la síntesis de proteínas específicas.

Los estrógenos inducen la formación de receptores para la progesterona, los cuales adquieren mayores concentraciones a nivel de órganos diana tales como el útero, la mama y la hipófisis. También se han encontrado receptores para la progesterona en otros tejidos, lo cual podría explicar otras acciones menos conocidas de esta hormona. Dichos tejidos son el cerebro, los vasos sanguíneos y los pulmones (226).

1. 5. 3. 1. 4. EFECTOS FARMACOLÓGICOS

Diversos estudios han demostrado que la progesterona natural micronizada administrada vía oral provoca un aumento significativo de la concentración tisular de progesterona a nivel de los tejidos diana. Las principales acciones tienen lugar a nivel de:

1. ENDOMETRIO

La administración en forma cíclica de un tratamiento estrogénico más progesterona o un gestágeno de síntesis, permite reproducir las transformaciones morfológicas y bioquímicas características de la fase lútea de un ciclo ovulatorio. La administración continua generalmente va a producir atrofia endometrial.

La progesterona compensa los efectos proliferativos de los estrógenos sobre el endometrio (219, 227).

2. METABOLISMO HIDROELECTROLÍTICO. PRESIÓN ARTERIAL

Los efectos de la progesterona sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona se explican por la inducción primaria de la natriuresis, al entrar la progesterona en competición con la aldosterona a nivel del túbulo renal. Es el único gestágeno dotado de esta propiedad, lo que permite su administración a pacientes hipertensas, en las que llegan a reducirse las cifras tensionales.

La administración intramuscular de progesterona induce un aumento de la natriuresis, sin modificar los niveles de potasio plasmático. El retorno a una natriuresis adecuada se acompaña de un aumento de la actividad de renina plasmática, de las tasas de angiotensina y de la secreción de aldosterona.

Este efecto no se ha evidenciado con la administración vía oral de la progesterona (228).

3. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los efectos psicosedativos de la progesterona han sido ampliamente estudiados. Se desconoce el mecanismo de acción, pero parece ser dosis dependiente (dosis superiores a 600 mg/día) y estar inducidos por los metabolitos de la progesterona (229). Se ha observado una cierta correlación entre la presencia de pregnenolona y alopregnenolona y la aparición de fatiga y confusión. Estos efectos se minimizan al trasladar la toma al momento de acostarse.

La progesterona mejora la calidad del sueño, sin alterar los patrones fisiológicos del mismo y sin influenciar sobre el despertar o el estado de vigilia (98, 100, 229). En el estudio de Montplaisir se compara con la medroxiprogesterona, sin que se observe este efecto tras su administración (230).

La progesterona disminuye la libido en la mayoría de las especies. No obstante, el papel de las hormonas en la sexualidad es

complejo y mal conocido en la mujer. Globalmente, se considera que el efecto de los esteroides sobre el comportamiento sexual es poco determinante en la mujer, al estar relacionado con factores psicológicos, culturales y sociales.

Se ha descrito la aparición de depresión en algunas pacientes en relación con el consumo de gestágenos (100, 113). Sin embargo, en estudios sobre cultivos celulares se ha observado que la progesterona disminuye de forma significativa a la monoaminooxidasa, comportándose de forma contraria al resto de los gestágenos (231).

4. EFFECTOS CUTÁNEO-MUCOSOS

No se ha descrito la aparición de efectos secundarios a este nivel tras la administración de progesterona.

La progesterona natural carece de los efectos virilizantes (seborrea, acné, ganancia ponderal) descritos tras la administración de los derivados de la 19-noretisterona.

5. EFFECTOS CARDIOVASCULARES

La mayoría de los estudios sobre enfermedad coronaria en la menopausia demuestran un efecto beneficioso de los estrógenos, si bien se han descrito efectos adversos de los gestágenos. El efecto cardiovascular de la progesterona ha sido analizado en el estudio PEPI (232). En este estudio, se concluye que la administración simultánea de un estrógeno y de progesterona natural mejora el perfil cardiovascular (PA, perfiles lipídico y glucídico, fibrinógeno).

En el estudio HERS, no se observa protección secundaria frente a coronariopatías en mujeres menopáusicas tratadas con THR. Sin embargo, este estudio sólo se refiere a la enfermedad coronaria ya

establecida y no a la aparición del primer episodio; tampoco se valora la existencia de otros factores de riesgo (233).

Se han realizado diversos estudios comparando el efecto de la progesterona natural y de la medroxiprogesterona sobre la isquemia coronaria. La progesterona natural protege frente al espasmo coronario, mientras que la medroxiprogesterona favorece la aparición del mismo (232, 234). Diversos estudios han concluido que los gestágenos de síntesis presentan efectos negativos sobre la protección cardiovascular, efectos que no se observan tras la administración de la progesterona natural (235).

METABOLISMO LIPÍDICO

Los gestágenos, debido a su actividad androgénica, presentan efectos adversos a nivel del perfil lipídico. Se produce una disminución del HDL y de su subfracción HDL2.

En diversos estudios realizados para valorar el efecto de la progesterona natural sobre el perfil lipídico, no se han evidenciado modificaciones significativas de las cifras de HDL, preservando el efecto favorable de los estrógenos a este nivel (236, 237, 238, 239).

En otro estudio realizado en mujeres menopáusicas, no se evidenció ninguna modificación sobre los niveles de lipoproteína A (marcador de riesgo cardiovascular) tras la administración de progesterona natural (240).

6. METABOLISMO HIDROCARBONADO

La mayoría de los gestágenos de síntesis inducen insulino-resistencia con hiperinsulinismo, siendo este efecto máximo con los derivados de la 19-noretisterona. Estos efectos no se describen tras la administración de la progesterona natural (240).

7. METABOLISMO ÓSEO

En los diversos estudios realizados, no se ha observado que los gestágenos tengan un efecto negativo sobre la preservación de la masa ósea inducida por los estrógenos. Se ha descrito un efecto favorable sobre la osteogénesis, al favorecer la proliferación celular ósea (241, 242).

8. HEMOSTASIA

Los gestágenos provocan alteraciones hemostáticas, tales como la disminución de la antitrombina III, disminución del plasminógeno o aumento de los factores antihemofílicos A y B.

El estudio PEPI demostró que se producía una elevación del fibrinógeno tras la administración de progesterona natural, pero sus niveles se mantuvieron estables durante todo el período de seguimiento (232).

Aunque los estudios que existen son contradictorios, se puede concluir que la progesterona natural no presenta efectos desfavorables sobre el riesgo de tromboembolia a las dosis administradas en la THR (243, 244).

1. 5. 3. 2. ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA (AMP)

1. 5. 3. 2. 1. ESTRUCTURA QUÍMICA

El AMP es el análogo 6 metilado del progestágeno natural 16-alfa-hidroxiprogesterona, el 6-alfa-metil-17-alfa-acetoxiprogesterona. El grupo metilo le confiere una actividad progestagénica de 6 a 10 veces superior a la 17-alfa-hidroxiprogesterona, principal metabolito activo de la progesterona (219).

Su estructura química es muy similar a la de la medrogesterona y al linestrenol.

1. 5. 3. 2. 2. METABOLISMO

El AMP administrado vía oral se absorbe rápidamente por vía digestiva, aunque en una proporción que sólo alcanza el 10% de la cantidad ingerida. El tiempo para alcanzar la concentración sérica máxima es de 6 a 12 horas. A las 12 horas, el equilibrio de distribución entre eritrocitos y suero sanguíneo es de 1:3, siendo importante la afinidad del AMP a los eritrocitos para mantener los niveles séricos adecuados. Los niveles de AMP aumentan de forma lineal con la dosis administrada, de forma independiente a la vía de administración.

El 88% circula unido a la albúmina. Se metaboliza a nivel hepático y su vida media de eliminación después de la administración de una sola dosis vía oral varía de 24 a 59 horas.

Se elimina fundamentalmente por excreción fecal en forma de glucurónido conjugados. Un 10% de la dosis de AMP administrada, se encuentra en orina 24 horas después de la ingesta del fármaco (219, 245).

1. 5. 3. 2. 3. MECANISMO DE ACCIÓN

El AMP se une a proteínas, receptores progestin citoplasmáticos, y son transportados a los núcleos de las células diana, donde se forman complejos que modifican la síntesis protéica.

El AMP tiene un efecto progestacional y una actividad antiestrogénica, antiandrogénica y antigonadotropa, así como una acción glucocorticoidea debido a un débil comportamiento hidrocortisólico.

Se utiliza asociado a diversos estrógenos, tanto de forma cíclica, a dosis de 5 a 10 mg/día, como de forma continua, a dosis de 2,5 a 5 mg/día (205).

1. 5. 3. 2. 4. EFECTOS FARMACOLÓGICOS

El AMP actúa a distintos niveles:

1. ENDOMETRIO

La administración de AMP protege al endometrio; la administración de forma cíclica (12-14 días) determina la ausencia total de hiperplasia inducida por los estrógenos, ya que el endometrio se hace secretor; la administración continua provoca una atrofia del endometrio, dejando a casi la totalidad de las mujeres en amenorrea después de 26 semanas de tratamiento, por término medio (246, 247).

2. PERFIL LIPÍDICO

La administración de AMP provoca una disminución de las cifras de colesterol total. No se producen modificaciones significativas de los niveles de HDL-C ni de LDL-C, aunque el HDL-C tiene tendencia al alza y el LDL-C a la baja.

La administración de estrógenos transdérmicos, asociado a la administración de AMP de forma cíclica, produce una disminución significativa de los triglicéridos en sangre (248, 249).

3. METABOLISMO ÓSEO

La administración de AMP, tanto de forma cíclica como continua, va a acompañarse de una detención de la pérdida de masa ósea, disminución de los niveles de fosfatasa alcalina y de osteocalcina, así como del ratio calcio/creatinina e hidroxiprolina/creatinina (250, 251).

1. 5. 3. 3. ACETATO DE NORETISTERONA (NETA)

1. 5. 3. 3. 1. ESTRUCTURA QUÍMICA

La Noretisterona (NET) es un gestágeno perteneciente al grupo de los estranos. Se obtiene este compuesto tras la adición de un grupo etinilo en el C17 de la testosterona. La molécula resultante, la 15-alfa-etinil testosterona, se convierte en el primer gestágeno sintetizado a partir de la testosterona.

La NET es la matriz para el desarrollo de otros gestágenos 19-norderivados mediante: isomerización (noretinodrel), desoxigenación (linestrenol), sustitución del grupo metilo por un grupo etilo en el C13 (norgestrel) o esterificación (acetato de noretisterona).

Este grupo de gestágenos se caracteriza por la ausencia del grupo metilo entre los anillos A y B en la posición 10 (19-norderivado de la testosterona) y la presencia de un grupo etinilo en posición C-17-alfa. La ausencia del grupo metilo le proporciona a la molécula una mayor actividad gestagénica y elimina la androgenicidad de la misma.

El derivado más importante de NET es el éster ácido acético de la noretisterona, el acetato de noretisterona, que es aproximadamente dos veces más potente que la NET (252).

1. 5. 3. 3. 2. METABOLISMO

La principal vía de administración es la vía oral. Se absorbe bien por el tracto gastrointestinal, pero sufre una importante metabolización a nivel hepático, por lo que su biodisponibilidad oscila entre 50-77%. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan entre 1 y 2 horas después de una dosis única. La vida media oscila entre 2,5 y 8 horas, lo cual se explica por el patrón farmacocinético bifásico que presenta, con una fase de distribución inicial seguida de una fase de eliminación prolongada.

La NET circula ligada a proteínas, aproximadamente un 60% a la albúmina y un 35% a la SHBG. Tras su metabolización a nivel hepático, se elimina por la orina en el 50-80% y por las heces en el 40%. Los principales metabolitos son el 5-alfa-dihidro-NET y el tetrahidro-NET, que son excretados en forma de glucurónido conjugados o como sulfatos.

El NETA presenta una eliminación más prolongada que la NET. Después de su administración oral, es rápidamente convertido a su metabolito activo, la NET, que es responsable de sus acciones farmacológicas. Es hidrolizado a nivel hepático a nivel del éster C-17 acetato. Su metabolito más importante, el 3 beta-4 alfa-NET, posee efectos estrógenicos (252). Se puede administrar por vía transdérmica en forma de parches (253).

La dosis habitual es de 1 mg, tanto en terapia cíclica como continua. Con esta dosis, se ha demostrado eficaz para proteger al endometrio. También es posible la administración de NETA vía transdérmica, en forma de tratamiento combinado continuo o secuencial con estrógenos, en mujeres con útero intacto. La administración cíclica de NETA provoca una hemorragia regular en la mayoría de las pacientes. La dosis habitual es de 30 mg, con una tasa de liberación de 0,25 mg/día (252, 253, 254).

1. 5. 3. 3. 3. EFECTOS FARMACOLÓGICOS

La NETA va a actuar a distintos niveles.

1. ENDOMETRIO

La administración de NETA en terapia secuencial, requiere dosis de 0,7-1 mg/día, durante 10 días para conseguir una transformación secretora a nivel endometrial. La terapia combinada continua necesita dosis de 0,35 mg/día para inducir atrofia endometrial (252, 254).

2. METABOLISMO ÓSEO

NET es uno de los pocos gestágenos que, por sí solo, posee efectos anabólicos sobre el hueso.

En distintos estudios, se ha demostrado que la administración de 5mg/día de NET provoca un aumento significativo de la masa mineral ósea (2%). Cuando se administra a dosis más baja, asociada a estrógenos, se observa un aumento que oscila entre 2-10%. (252, 253)

3. METABOLISMO LIPÍDICO

Diversos estudios clínicos demuestran que NETA presenta por sí mismo un efecto beneficioso sobre el colesterol total y el LDL-C. Sin embargo, va a producir una disminución de los niveles de HDL-C (252).

1. 5. 3. 4. NORGESTREL

El norgestrel es un gestágeno 19-norderivado, que se obtiene a partir de la NET, mediante la sustitución del grupo metilo por un grupo etilo en el C13 (252).

Su vía de administración es la vía oral, junto con el valerianato de estradiol. El norgestrel se administra en la segunda fase del ciclo, induciendo una transformación secretora en el endometrio, con la consiguiente hemorragia por privación.

La dosis habitual de norgestrel es de 0,5 mg diario (en segunda fase), administrado junto a 2 mg de valerianato de estradiol.

Tanto su metabolismo, mecanismo de acción y efectos farmacológicos son superponibles a los de la NET.

1. 5. 3. 5. TIBOLONA

1. 5. 3. 5. 1. ESTRUCTURA QUÍMICA

La tibolona es un esteroide sintético con actividad tejido-específica, que ejerce acciones estrogénicas, gestagénicas y androgénicas, tras su administración vía oral.

Una vez administrado, da lugar a tres metabolitos activos: el isómero delta 4 y los metabolitos 3-alfa-hidroxi y el 3-beta-hidroxi (255).

1. 5. 3. 5. 2. METABOLISMO

La vía de administración de la tibolona es la vía oral, se absorbe rápidamente, de forma que a los 3 minutos de su ingesta se detecta el fármaco en sangre. Los niveles máximos en sangre se alcanzan de 1,5 a 4 horas después de su administración.

La tibolona circula en sangre ligada a proteínas, fundamentalmente a la albúmina; tiene una afinidad muy baja por la SHBG.

Se metaboliza a nivel hepático y, en menor medida, a nivel intestinal. Se han descrito dos vías de biotransformación, la reducción del grupo 3-ceto al grupo 3-alfa-hidroxi o al grupo 3-beta-hidroxi e isomerización del doble enlace 5 al doble enlace 4.

La vía de eliminación es similar a la del resto de los esteroides, excretándose el 60-65% a través de las heces.

La vida media de eliminación se sitúa en torno a 45 horas, cifra similar a otros esteroides. Sin embargo, la vida de eliminación de los metabolitos de la tibolona es mucho menor (255).

1. 5 .3. 5. 3. MECANISMO DE ACCIÓN

La tibolona, por sí misma, tiene una acción hormonal suave; la acción biológica depende fundamentalmente de los metabolitos activos 3-alfa-hidroxi tibolona, 3-beta hidroxi tibolona y el isómero delta 4 de la tibolona.

En diversos estudios se ha demostrado que la afinidad por los receptores hormonales es distinta para cada uno de los metabolitos descritos.

Así, los metabolitos hidroxilo se unen de forma predominante a los receptores estrogénicos, mientras que el isómero delta 4 lo hace a receptores progestagénicos y androgénicos (255).

A nivel de endometrio, mediante estudios in vitro, se ha demostrado que sólo se genera el isómero delta 4, no estrogénico. La consecuencia clínica es que la tibolona, al contrario que los estrógenos, produce escasos efectos proliferativos sobre el endometrio (256).

1. 5. 3. 5. 4. EFECTOS FARMACOLÓGICOS

En función del tejido sobre el que actúe, la tibolona puede producir efectos estrogénicos, gestagénicos o androgénicos.

1. ENDOMETRIO

A nivel endometrial, sólo se genera el isómero delta 4, por lo que la tibolona carece de efecto a su nivel. Así, las biopsias de endometrio efectuadas en mujeres postmenopáusicas en tratamiento con tibolona no presentan alteraciones clínicamente significativas, ni siquiera en los tratamientos a largo plazo (255, 256).

2. METABOLISMO ÓSEO

Se ha comprobado que los efectos de la tibolona sobre los parámetros óseos y relacionados con el hueso son similares a los de los estrógenos, sin influir en las propiedades biomecánicas del hueso. Como consecuencia, se puede afirmar que la tibolona disminuye el riesgo de fracturas. Los efectos tejido-específicos de tibolona sobre el hueso están mediados a través de la vía estrogénica (257, 258, 259).

3. SNC

El tratamiento con tibolona normaliza los niveles de beta-endorfinas en mujeres postmenopáusicas, mejorando los cambios de conducta y los trastornos del humor que aparecen en la postmenopausia (255).

4. EFFECTOS ANDROGÉNICOS

La tibolona y el isómero delta 4 presentan un efecto androgénico débil sobre algunos parámetros biológicos.

Dentro de estos efectos, destacan la disminución de los niveles de SHBG, HDL-C, triglicéridos y lipoproteína A. Además, estimula la hematopoyesis, incrementando el hematocrito y el recuento plaquetario, aumenta la fibrinólisis y carece de efecto sobre la coagulación (255).

Finalmente, intensifica la circulación sanguínea periférica y produce un efecto androgénico beneficioso sobre el humor y la libido (255, 260).

5. APARATO GENITOURINARIO

La acción estrogénica de la tibolona mejora los síntomas urogenitales propios de la menopausia y reestablece un medio vaginal sano. Tanto la citología como el moco cervical muestran efectos estimulantes leves, que mejoran la dispareunia y el bienestar sexual (255).

6. SISTEMA CARDIOVASCULAR

METABOLISMO LIPÍDICO

Las pacientes tratadas con tibolona presentan reducciones estadísticamente significativas de los niveles de triglicéridos, HDL-C, apoproteína A1 y lipoproteína A, sin que se produzcan modificaciones en los niveles de VLDL-C, LDL-C e IDL-C. Puesto que la disminución de

HDL-C no se acompaña de un incremento de las cifras globales de colesterol y que se asocia a disminución de triglicéridos y lipoproteína A, los cambios se consideran beneficiosos (255).

SISTEMA DE COAGULACIÓN Y FIBRINOLISIS

La incidencia de accidentes tromboembólicos en mujeres tratadas con tibolona no es superior a la de mujeres sin tratamiento. A diferencia de los estrógenos, incrementa los niveles de antitrombina III. Además, estimula la fibrinólisis, incrementando los niveles de plasmina y reduciendo los de plasminógeno (255).

PRESIÓN ARTERIAL

La tibolona produce una disminución de la resistencia vascular periférica, con un incremento de la circulación en las extremidades, sin modificar el gasto cardíaco o la presión arterial. No se han observado cambios en la presión arterial sistólica ni diastólica en mujeres en tratamiento con tibolona (255).

1. 6. CUMPLIMIENTO DE LA THR

El análisis de la evidencia encontrada en la información científica pretende obtener información de buena calidad a fin de que sirva para tomar las decisiones más adecuadas para el cuidado de los pacientes (261).

Los estudios disponibles sobre cumplimiento de la THR son en su mayoría observacionales, descriptivos y retrospectivos porque la naturaleza de su objetivo lo requiere; se examina básicamente qué ha ocurrido con la tasa de cumplimiento a lo largo del tiempo. En todos estos estudios se confirma que la tasa de cumplimiento para la THR es baja (262, 263).

Algunos de los factores que determinan el deficiente cumplimiento obedecen a varias situaciones, a saber:

1. Información: la falta de información adecuada crea dudas y temores en la mujer que desea iniciar el tratamiento, condicionando actitudes de rechazo o desconfianza. En los países donde buena parte de esta terapia no está en manos de especialistas, que presentan dudas en cuestiones como pautas, controles, manejo de efectos secundarios, indicaciones, contraindicaciones se ve como esto influye en el propio convencimiento del médico que evita indicar la THR e incluso prevenir en contra de su uso.

Por otro lado la buena relación médico- paciente resulta básica para el cumplimiento. Si la relación es pobre, con ausencia de explicaciones sobre el significado del climaterio, indicaciones y ventajas de la THR; la tasa de utilización será baja y el cumplimiento inadecuado.

2. Educación sanitaria y nivel cultural: algunos estudios han demostrado que los programas dedicados a aumentar la educación incrementan el índice de cumplimiento. Según consenso de expertos, la implicación de la mujer en su propio seguimiento y la educación pueden mejorar la adherencia al tratamiento. El uso de THR es más elevado en poblaciones de mayor nivel cultural (264).
3. Factores inherentes al estado postmenopáusico: la indicación de THR actualmente es doble: alivio de los síntomas en primer lugar, y prevención de la enfermedad en segundo lugar. En el primer caso los problemas de cumplimiento son menores, porque los síntomas inducen una actitud favorable al tratamiento. En el segundo caso, que se trata de mujeres asintomáticas y sanas, donde el tratamiento se instauro con fines preventivos frente a patologías que se pueden presentar años más tarde, el cumplimiento es más difícil de conseguir ya que la cultura sanitaria media no es suficientemente elevada para mantener actitudes preventivas a largo plazo. Esta segunda opción persigue reducir mortalidad y morbilidad como objetivo médico y aminorar costes como objetivo social.
4. El tratamiento: presenta efectos que son mal aceptados por las pacientes, como la aparición de sangrados con los regímenes cíclicos y su asociación

con la posibilidad de recuperar la fertilidad. En varios estudios la existencia de sangrados es la primera causa para no cumplir la terapia (265, 266). Este fenómeno puede explicar la adherencia al tratamiento de las pacientes histerectomizadas. Se pueden proponer pautas que consiguen regímenes de amenorrea, explicando que aunque al comienzo pueden haber sangrados irregulares con el tiempo de uso, el sangrado tiende a desaparecer. Otros fenómenos, como la clínica ligada a la sobredosificación: irritación local en la terapia transdérmica, tendencia depresiva por el gestágeno, entre otras, condicionan el cumplimiento. Estos efectos indeseables se controlan con un ajuste de la pauta de tratamiento y esto requiere que exista buena comunicación con el médico tratante.

5. Miedo al cáncer: es comprensible el temor consciente o inconsciente de la mujer a padecer cáncer de mama; con la evidencia científica disponible se puede explicar el bajo riesgo de sufrir cáncer de mama en mujeres con THR por períodos menores o iguales a cinco años (267). También se ha visto que la utilización de THR conduce a una menor mortalidad por esta causa quizás por la mayor utilización de la mamografía en las pacientes bajo terapia. Debe resaltarse que con el uso de THR hay una reducción del riesgo de 33% de padecer cáncer colorectal (segunda causa de mortalidad neoplásica en la mujer).
6. Aumento de peso: la evidencia científica apunta a que la sustitución hormonal disminuye la tendencia al aumento ponderal de peso inherente a la edad. Con el paso del tiempo hay una redistribución de la grasa corporal; y entre los 45- 65 años el 80% de las mujeres incrementan su peso entre 5 y 10 kilos. En algunos estudios se ha visto que entre las usuarias de THR hay mejor control de peso, llegando a la conclusión de que el sobrepeso se debe relacionar con la ingesta y el consumo calórico (268).
7. Riesgo de tromboembolia: uno de los temores detectados tiene relación con la posibilidad de tromboembolismo venoso profundo y embolia pulmonar. Se ha demostrado que el riesgo existente es bajo (3 pacientes por 10000 mujeres y año).

1. 6. 1. ESTRATEGIAS PARA MEJORAR EL CUMPLIMIENTO:

La Asociación Norteamericana para la Menopausia (NAMS) ha consensuado algunas medidas para mejorar el cumplimiento (269).

1. Implicar a la mujer en la decisión del tratamiento.
2. Explicar el balance riesgo-beneficio con claridad y personalizarlo en relación con la paciente.
3. Discutir las preferencias terapéuticas de la mujer:
 - a) Régimen con sangrado o amenorrea
 - b) Vía de administración
 - c) Fármacos
4. Proporcionar material de educación médica que la paciente pueda entender.
5. Ayudar a la paciente a sistematizar la toma del tratamiento
6. Facilitar el seguimiento adecuado en consulta o asistencia telefónica ante cualquier duda terapéutica.

De manera global resultan útiles las siguientes estrategias:

Enriquecer la educación sanitaria de la población a través de los medios de comunicación y de campañas serias de divulgación. Se ha establecido el 18 de octubre como día mundial de la menopausia. Los medios de comunicación tendrían una labor fundamental en traducir el mensaje de los profesionales para que llegue adecuadamente a las mujeres.

Aumentar la información sobre la menopausia en las profesiones sanitarias: las mujeres deberían encontrar el mismo mensaje en todos los eslabones del Sistema Sanitario: Ginecólogos, Atención Primaria, Enfermería.

El consejo médico en la visita ginecológica pasa por explicar a la paciente los beneficios de la terapia ayudándose si es posible de material gráfico que de una manera sutil y práctica transmita la importancia de prevenir

la osteoporosis, la enfermedad cardiovascular, así como la posibilidad de una mejor calidad de vida sin síntomas molestos (270).

La planificación y estratificación de las consultas una vez iniciado el tratamiento son de gran importancia especialmente para ajustar pautas y vías de administración, deben ser resolutivas y prácticas y no cansar a la paciente.

En conclusión el uso de la THR y el cumplimiento de la terapia a lo largo del tiempo se ven disminuidos por muchos factores adversos que en líneas generales tienen soluciones sencillas cuando hay voluntad de superarlos tanto por la parte médica como por la mujer. La información sencilla y ajustada a las evidencias sobre el tratamiento educará y creará consciencia en la mujer sobre la mejor manera de afrontar su estado menopáusico. No sobra recordar que la individualización de la pauta, de la dosis y de la vía de administración es fundamental para que haya continuidad en la terapia con THR.

2. HIPOTESIS DE TRABAJO

El mayor problema de THR es indicar su duración, CUANTO TIEMPO SE DEBE EMPLEAR, valorando efectos beneficiosos y adversos. Hoy por hoy no hay ningún dato objetivo que nos permita decir de forma inequívoca, cuál es el mejor momento para iniciarlo o finalizarlo. Pensamos que cuando está indicada se debe empezar a utilizar lo antes posible. En ocasiones la sintomatología vegetativa puede preceder a la retirada de la regla en años, siendo entonces recomendable empezar a utilizar los preparados con estrógenos/ gestágenos a dosis bajas.

Más difícil es señalar el momento de la finalización de la THR: mañana? al año de haber iniciado? a los cinco años? a los diez años? nunca?... Con este trabajo pretendemos responder, creemos con fiabilidad, en el binomio: DURACION THR – 5 AÑOS.

El **objetivo principal** es observar y comparar los efectos que produce el Tratamiento Hormonal de Reemplazo THR, utilizando diferentes pautas, en las pacientes postmenopáusicas que asisten a la Unidad de Menopausia del Hospital Clínico San Cecilio de Granada, durante 5 años de seguimiento.

Los **objetivos secundarios** son:

1. Determinar la variabilidad de las cifras de tensión arterial, del peso corporal y de la talla, producidas por el uso de THR durante la postmenopausia.
2. Comparar el efecto que producen diferentes pautas de THR sobre la sintomatología climatérica valorada por el índice de Kupperman.
3. Describir las modificaciones que se producen en el perfil endocrino en cuanto a niveles de Estradiol, FSH, LH, y SHBG al utilizar las diferentes pautas de THR.

4. Describir las modificaciones de los valores basales del perfil lipídico que se producen cuando se utilizan diferentes pautas de THR a lo largo del período de seguimiento.
5. Describir las modificaciones de las cifras de Antitrombina III como marcador de riesgo de enfermedad tromboembólica.
6. Describir el comportamiento de los marcadores colágenos de destrucción proteica ósea determinados durante el período de estudio.
7. Mediante la valoración de los resultados obtenidos a los 5 años de uso de diferentes pautas y fármacos en THR, establecer la posibilidad de seleccionar el mejor fármaco y la mejor pauta para cada tipo de paciente.

3. MATERIAL Y METODOS

3.1. MATERIAL

LUGAR: Unidad de Menopausia del Hospital Clínico Universitario San Cecilio de Granada.

SELECCIÓN DE CASOS: Pacientes postmenopáusicas, usuarias de la Seguridad Social y pertenecientes al área sur del Distrito de Granada que desde 1989 y hasta diciembre de 2004 han recibido THR durante un mínimo de 5 años, realizando controles clínicos y de laboratorio periódicos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Mujeres con menopausia establecida, comprobado su estado con analítica hormonal si es necesario.
- No estar recibiendo ningún tratamiento hormonal en el momento de aceptar participar en el estudio o haber efectuado la última toma como mínimo 6 meses antes de iniciar.

- Posterior a la evaluación clínica y de laboratorio de la primera visita no presentar patología o hallazgos de laboratorio que contraindiquen el uso de THR.
- Completar las evaluaciones de la primera visita, de los 6 meses, un año y 5 años.

La primera visita es informativa; se realiza una entrevista en la cual escuchamos los conocimientos que la mujer tiene sobre este tema, las razones por las cuales ha decidido tomar algún tratamiento y le explicamos en un lenguaje sencillo las dudas que plantea, que generalmente son sobre los efectos secundarios; si hace falta se le proporciona material escrito para que lea en su domicilio y posteriormente acuda a una nueva cita. Con las mujeres que han decidido iniciar el tratamiento y consienten participar en el proyecto, si cumple los criterios de inclusión, se inicia el protocolo para empezar THR.

En la visita inicial, se advierte a las pacientes de la posible aparición de sangrados; ante esto, deciden iniciar el tratamiento del 25-30% de las pacientes que consultan en nuestro medio.

El número de pacientes que se incluyen inicialmente en nuestro estudio es de 1030.

Se considera que la paciente ha abandonado cuando no acude a revisión 2 años después de la anterior y deja de acudir definitivamente a la Unidad.

Hecha la valoración clínica inicial, no iniciaron el protocolo de estudio 19 pacientes (1,65%), 14 con menopausia natural y 5 con menopausia quirúrgica, que presentaban:

- Cáncer de mama (3)
- Cardiopatía (7)
- Diabetes grave (2)
- Alteración de la función hepática (2)
- Enfermedad tromboembólica (1)

- CIN II (1) *
- Microcalcificaciones mamarias superficiales (1)
- Hipertiroidismo (1)
- Esclerosis múltiple (1)

* El caso de CIN II no inició THR por decisión propia de la paciente.

En el resto de las pacientes, 1011 se indicó THR. No cumplen la revisión del primer año 90 (8.9%), participan en Ensayos Clínicos con THR específicas 94 (9.3%), por lo tanto completan el primer año 827 (81.8%); cinco años después han completado adecuadamente los controles periódicos 534 mujeres, es decir, han abandonado el 35.4%. Los casos globales de abandono se reflejan en la **tabla 1**.

TABLA 1. Causas de abandono conocidas a lo largo de 5 años de THR.

	Estrógenos	Estrógeno/Gestágeno
Síntomas Digestivos	9.1%	5.2%
Sangrado	0%	5.2%
Oncofobia	18.1%	10.5%
Síntomas cardiovasc	12.7%	5.6%
Síntomas locales	18.1%	5.6%
Cefalea	5.4%	1.8%
Desinformación	16.3%	31.2
Síntomas síquicos	-	3.3%
Prurito vaginal	-	0.47%
Dolor FII	-	0.47%
Tromboflebitis	-	0.47%
Miositis	-	0.47%
Aumento de peso	1.8%	1.4%
Problemas sociales	5.4%	29.3%
Cáncer de mama	-	1.8%

Debemos destacar la presencia de 4 cánceres de mama diagnosticados durante el período de seguimiento; un caso en el primer año, dos casos en el tercer año y un caso al quinto año.

En el presente estudio, hemos dividido nuestra población en diferentes grupos, según la pauta de THR utilizada. Los tratamientos se asignaron de forma aleatoria en los primeros 50 casos de cada grupo, procedimiento que no se continuó después, ante la evidencia científica de que la pauta de tratamiento tenía que ser individualizada según la situación particular de cada mujer.

3.2. GRUPOS DE ESTUDIO

PAUTAS DE TRATAMIENTO CÍCLICO:

1. Beta Estradiol (BE) 50 mcg diario TTS más Acetato de Medroxiprogesterona (AMP) 10 mg/ d del día 12- 25
2. Beta estradiol 50 mcg diario TTS más Progesterona Natural (PN) 200 mg/d del día 12- 25
3. Beta Estradiol 50 mcg diario TTS más Acetato de Noretisterona (NETA) 0.25 mg/ d los últimos 14 días del ciclo
4. Valerianato de Estradiol (VE) 2 mg/d más AMP 10 mg/d del 12- 25
5. VE 2 mg/d más Norgestrel 0.5 mg/d los últimos 10 días del ciclo (duración de la THR 21 días con 7 días de descanso)

PAUTAS DE TRATAMIENTO CONTÍNUO:

1. Beta Estradiol 50 mcg/d TTS
2. Beta Estradiol 50 mcg/d TTS más AMP 2.5 mg/d
3. Beta Estradiol 50 mcg/d TTS más PN 100 mg/d
4. Valerianato de Estradiol 2 mg/d más AMP 2.5 mg/d
5. Tibolona 2.5 mg/d

3.3 DESCRIPCION EPIDEMIOLOGICA DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO

3.3.1. PAUTAS CONTINUAS

3.3.1.1. TRATAMIENTO CON BE (TTS)

Dentro de este grupo se incluyeron 186 mujeres con menopausia quirúrgica de las cuales el 6.2% abandonó al año y el 30.6% abandonaron a los 5 años.

La media de edad de menopausia fue 43.9 años, el tiempo medio de menopausia 43 meses, la talla media 157 cm, la media de peso 70.5 Kg, IMC 28.6, la cifra media de PAS 136.1 mm Hg y de PAD 81.7 mm Hg. Hubo 58 casos con PAD mayor de 90 mm Hg (31.1%).

Al recoger los antecedentes personales encontramos 3.7% de fumadoras, 10.2% presentaban HTA, 100% con histerectomía, de ellas 176 (94.6%) por patologías benignas y el 5.4% por otras patologías a saber: 5 casos de CIN III, una hiperplasia adenomatosa de endometrio, 2 casos de Ca de cervix y 2 de Ca de ovario. Además había, una cardiopatía no filiada, 4% con colecistectomía, 6% con apendicectomía.

3.3.1.2. TRATAMIENTO CON BE Y PN DIARIOS

Dentro de este grupo se incluyeron 52 mujeres con menopausia natural de las cuales el 7.7% abandonaron al primer año y un 46.2% a los 5 años.

La media de edad de menopausia 48.8 años, el tiempo medio de menopausia 48 meses, la talla media 157 cm, la media de peso 69.2 Kg, IMC 28, la cifra media de PAS 139 mm Hg y de PAD 97.3 mm Hg. Hubo 58% casos con PAD mayor de 90 mm Hg.

Al recoger los antecedentes personales encontramos 0% de fumadoras, 36% presentaban HTA, 10.5% con colecistectomía, 10% con apendicectomía, 3.8% con asma y 3.8% con enfermedad de Parkinson.

3.3.1.3. TRATAMIENTO CON BE Y AMP DIARIOS

Dentro de este grupo se incluyeron 79 mujeres con menopausia natural de las cuales el 16.5% abandonaron al primer año y curiosamente no hubo mas abandonos hasta los 5 años.

La media de edad de menopausia fue 47.5 años, el tiempo medio de menopausia 48 meses, la talla media 157.6 cm, la media de peso 69.4 Kg, IMC 28.1, la cifra media de PAS 143.3 mm Hg y de PAD 86.7 mm Hg. Hubo 49% casos con PAD mayor de 90 mm Hg.

Al recoger los antecedentes personales encontramos 9.2% de fumadoras, 9.2% presentaban HTA, 4% con colecistectomía, 2% con apendicectomía, 2% con hipotiroidismo, un 1% con esterilidad, 1% con enfermedad de Addison y 1% con enfermedad de Parkinson.

3.3.1.4. TRATAMIENTO CON VE Y AMP DIARIOS

Dentro de este grupo se incluyeron 70 mujeres con menopausia natural de las cuales un 5.7% abandonaron al primer año y el 64.3% a los 5 años.

La media de edad de menopausia fue 45.2 años, el tiempo medio de menopausia 39 meses, la talla media 157.2 cm, la media de peso 65.8 Kg, IMC 26.6, la cifra media de PAS 126.7 mm Hg (110- 150) y de PAD 77.2 mm Hg. Hubo 20% de casos con PAD mayor de 90 mm Hg.

Al recoger los antecedentes personales encontramos un 5.4% de fumadoras, 5% con colecistectomía, 1.4% con esterilidad primaria, 1.4% con MFQ, y 1.4% con resección cuneiforme de ovario por endometriosis.

3.3.1.5. TRATAMIENTO CON TIBOLONA

Dentro de este grupo se incluyeron 60 mujeres con menopausia natural de las cuales el 11.7% abandonaron al primer año y el 40% a los 5 años.

La media de edad de menopausia fue 49.5 años, el tiempo medio de menopausia 45 meses, la talla media 156 cm, la media de peso 63 Kg, IMC 25.8, la cifra media de PAS 122 mm Hg y de PAD 74.6 mm Hg. Hubo 4 casos con PAD mayor de 90 mm Hg.

Al recoger los antecedentes personales encontramos 6.6% de fumadoras, 6% presentaban HTA, 3.3% de hipotiroidismo, 1.7% de MFQ, 1.7% de hepatitis A y 1.7% de embarazo ectópico.

3.3.2. PAUTAS CÍCLICAS

3.3.2.1. TRATAMIENTO CON BE DIARIO Y AMP 12- 25

En este grupo se incluyen 144 mujeres; 141 corresponden a menopausia natural y 3 a menopausia inducida por quimioterapia. De estas pacientes abandonan el primer año 9.7% y a los 5 años 30.5%.

La media de edad de menopausia fue 47.5 años, el tiempo medio de menopausia 53 meses, la talla media 157.2 cm, la media de peso 67.9 kg, IMC 27.5, la cifra media PAS 136.2 mm Hg y de PAD 86.2 mm Hg. Hubo 42.3% de casos con PAD mayor de 90 mm Hg.

Al recoger los antecedentes personales encontramos: fumadoras 7%, 2 casos de linfoma de Hodgkin, 1 caso de osteoblastoma pulmonar,

el 8.3 % de HTA, 9.7 % de miomatosis uterina, 3.5 % colecistectomizadas, 3% de apendicectomía, 1.4% casos de DM tipo II, 1.4% de fibroadenoma de mama, 1.4% de insuficiencia vascular en MMII, 1.4% de hipertiroidismo, 1.4% de artrosis, 0.7% de MFQ y 0.7% de depresión.

3.3.2.2. TRATAMIENTO CON BE DIARIO Y PROGESTERONA NATURAL (PN) 12- 25

Dentro de este grupo se incluyeron 55 mujeres con menopausia natural de las cuales abandonaron al primer año el 18.2% y a los 5 años 47.3%.

La media de edad de menopausia fue 48.3 años, el tiempo medio de menopausia 41.9 meses, la talla media 155.5 cm, la media de peso 70.6 Kg, IMC 29.4, la cifra media de PAS 145.5 mm Hg, y de PAD 86.3 mm Hg. Hubo 54.5% de casos con PAD mayor de 90 mm Hg.

Al recoger los antecedentes personales encontramos que ninguna era fumadora, 40% presentaban HTA, 3% de colecistectomía, 3% de apendicectomía, 5.45% de MFQ, 1.8% de osteoporosis y 1.8% de DM tipo II.

3.3.2.3. TRATAMIENTO CON BE DIARIO Y ACETATO DE NORETISTERONA ULTIMOS 14 DIAS

Dentro de este grupo se incluyeron 58 mujeres con menopausia natural de las cuales el 29.3% abandonaron al primer año y el 46.5% a los 5 años.

La media de edad de menopausia fue 47.8 años, el tiempo medio de menopausia 30 meses, la talla media 157.6 cm, la media de peso 67.2 Kg, IMC 27.3, la cifra media de PAS 128.3 mm Hg y de PAD 79.7 mm Hg. Hubo 25.8% de casos con PAD mayor de 90 mm Hg.

Al recoger los antecedentes personales encontramos 5% de fumadoras, 5% presentaban HTA, 5% de colecistectomía, 15% de apendicectomía, 6.9% de osteoporosis y 5.2% de artrosis.

3.3.3.4. TRATAMIENTO CON VE DIARIO Y AMP 12- 25

Dentro de este grupo se incluyeron 73 mujeres con menopausia natural de las cuales abandonaron al primer año el 2.7% y a los 5 años el 63% de las mujeres.

La media de edad de menopausia fue 47 años, el tiempo medio de menopausia 33 meses, la talla media 157.2 cm, la media de peso 65.4 Kg, IMC 26.5, la cifra media de PAS 131.4 mm Hg y de PAD 81.7 mm Hg. Hubo 34.2% de casos con PAD mayor de 90 mm Hg.

Al recoger los antecedentes personales encontramos 3% de fumadoras, 3% presentaban HTA, 7% de colecistectomía, 3% de apendicectomía, 6.8% de hipotiroidismo, 5.5% de depresión, 5.5% de MFQ y 1.4% de diabetes insípida.

3.3.3.5. TRATAMIENTO CON VE DIARIO Y NORGESTREL ULTIMOS 10 DIAS

Dentro de este grupo se incluyeron 50 mujeres con menopausia natural que solo completaron el primer año de tratamiento y por lo tanto no se incluirán para analizar los resultados de los 5 años.

La media de edad de menopausia fue 46.7 años, el tiempo medio de menopausia 46 meses, la talla media 157.3 cm, la media de peso 66.9 Kg, IMC 27.1, la cifra media de PAS 135.2 mm Hg y de PAD 81.7 mm Hg. Hubo 22% de casos con PAD mayor de 90 mm Hg.

Al recoger los antecedentes personales encontramos 16% de fumadoras, 2% de HTA, 2% de esterilidad primaria, 2% de depresión y 2% de artrosis.

3. 4. DISEÑO

Es un estudio prospectivo, antes- después, que evalúa a las pacientes antes de iniciar algún tratamiento (estado basal) en la primera visita y una vez instaurada la intervención (THR) se realizan revisiones periódicas: a los seis meses, al año y cada año hasta los cinco años después de iniciado el tratamiento. En la **tabla 2** se recoge la casuística del estudio.

Se recogen datos personales, anamnesis, exploración general y ginecológica, y datos de analítica según protocolo informatizado (ANEXOS 1-4).

TABLA 2. CASUISTICA DEL ESTUDIO. Se reseñan las diferentes pautas, el número de pacientes que iniciaron y los abandonos al año y a los cinco años de tratamiento.

PAUTA THR		N BASA L	PRIMER AÑO		CINCO AÑOS	
			N	ABANDONO S	N	ABANDONO S
C I C L I C O	BE + AMP	144	14	9.7%	44	30.6%
	BE + PN	55	10	18.2%	26	47.3%
	BE + NET	58	17	29.3%	27	46.6%
	VE + AMP	73	2	2.7%	46	63.1%
	VE+NORG	50	13	26%	0	100%
C O N T I N U O	BE	186	6	3.2%	57	30.7%
	BE + AMP	79	13	16.5%	13	16.5%
	BE + PN	52	4	7.7%	24	46.2%
	VE + AMP	70	4	5.7%	45	64.3%
	TIBOLONA	60	7	11.7%	24	40%
	TOTAL	827	90	10.8%	306	37%

3. 4. 1. VARIABLES CLINICAS

Síndrome climatérico: Para una valoración objetiva y cuantificable, hemos adoptado el índice menopáusico de Kupperman y Blatt (266), así como el cuestionario de síntomas subjetivos de la Fundación Jiménez Díaz sobre Síndrome Climatérico, realizado por los doctores E. Fernández Villoria y S. Palacios Gil-Antuñano (ANEXO 5).

3.4.2. DETERMINACIONES ANALITICAS

1.- HEMOGRAMA COMPLETO Y PRUEBAS DE COAGULACION

2.- BIOQUIMICA GENERAL EN SANGRE Y ORINA

En el Laboratorio Clínico han empleado el sistema automatizado BECKMAN CX7A, para realizar las determinaciones bioquímicas. Ha incluido lipidograma con determinación directa de Colesterol total, HDL-C, LDL-C, VLDL y triglicéridos. Niveles de normalidad, recomendaciones de NCEP (267).

3.- ESTUDIO HORMONAL

- HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE (FSH): Mediante kit comercial ELISA, suministrado por Boehringer Mannheim Immunodiagnosics para ES 700. Valores normales en mujeres postmenopáusicas: 48,6-143,9 mUI/ml.

- HORMONA LUTEINIZANTE (LH): Mediante kit comercial ELISA, administrado por Boehringer Mannheim Immunodiagnosics para ES 700. Valores normales en mujeres postmenopáusicas: 13,2-45,7 mUI/ml.

- ESTRADIOL (E2): Mediante kit comercial ELISA, suministrado por Boehringer Mannheim Immunodiagnosics para ES 700. Valores normales en mujeres postmenopáusicas: 1,9-46 pg/ml.

- PROTEINA TRANSPORTADORA DE HORMONAS SEXUALES (SHBG): Mediante kit de ensayo de quimioluminiscencia inmuno-métrica (Inmulite DPC). Valores normales: 18-114 nmol/L.

4.- MARCADORES DE REMODELADO OSEO

- FOSFATASA ALCALINA TOTAL: Mediante kit comercial BECKMAN CX7A. Valores normales: 100-280 U/L.
- EXCRECION DE CALCIO EN AYUNAS (ECA): La determinación de ECA se realiza a partir de la segunda orina de la mañana en ayunas, y las variaciones en la concentración de calcio se ajustan al dividir el resultado por la concentración concurrente de creatinina mediante la fórmula: $ECA = \text{Creatinina en sangre} \times (\text{calcio urinario} / \text{creatinina urinaria})$. Valores normales: 0,03-0,16 mg/100 ml.
- HIDROXIPROLINA EN ORINA DE 24 HORAS: Se realiza la recogida de la orina a partir de la segunda micción de la mañana hasta la primera micción de la mañana del día siguiente, ambas inclusive.

Para calcular la superficie corporal basándose en el peso y en la estatura, se emplea la fórmula de DuBois y DuBois: $S = E^{0,725} \times P^{0,425} \times 71,84 \times 10^{-4}$, siendo S= la superficie corporal en m², E= estatura en cm, P= peso corporal en kg. Valores normales: 12 mg (5-22 mg) hidroxiprolina/ 24 h/ m².

- PIRIDINOLINA EN ORINA: Mediante kit comercial Ppyrilinks-D, de Metra Biosystems, Inc.

3. 4. 3. MANEJO ESTADISTICO

Como resultado de una valoración inicial de las cifras absolutas comprobamos que hay valoraciones que tenían gran variabilidad individual. Por tanto, presentamos nuestros resultados de la siguiente manera:

- A. Valoraciones basales (media +/- desviación)
- B. Valoraciones a los seis meses
- C. Valoraciones a los doce meses
- D. Valoración a los cinco años.
- E. De igual manera, presentamos los resultados como incrementos, donde V1 es la primera visita, V2 la segunda, V3 la tercera y V5 la cuarta; el programa estadístico diseñado para el análisis de los resultados nos permite calcular la diferencia haciendo el valor previo cero y expresando los valores así:
 - Haciendo los valores basales 0 (V1)
 - Valoración- incremento o decremento (V2-V1)
 - Valoración- incremento o decremento (V3-V2)
 - Valoración- incremento o decremento (V5-V3)
- F. En cada caso se utilizó el método estadístico pertinente.

La mayoría de las variables de este estudio se ajustan a la normalidad, por lo que se aplicó el Test de Barlett para comprobar la homogeneidad de las varianzas, que permite decidir si se aplica el Test de la t-Student para varianzas iguales o desiguales.

Para aquellas variables cuyas distribuciones diferían de la normalidad o eran muy asimétricas (ECA, cociente Hidroxiprolina/Creatinina y Calcio/Creatinina), hemos empleado pruebas no paramétricas para medidas independientes (Mann-Whitney-Wilcoxon).

Para la comprobación entre variables cualitativas (sintomatología), se ha empleado el test Chi Cuadrado.

Las posibles relaciones entre dos variables se han realizado mediante el coeficiente de correlación ordinal de Pearson.

Se considera que las diferencias son significativas cuando $p < 0.05$.

RESULTADOS

4.1. - TRATAMIENTO CON ESTROGENOS (TES)

Iniciaron el tratamiento con estrógenos 186 pacientes y abandonaron al año 6 (3.2%), cifra verdaderamente baja, pero, típica de las pacientes con menopausia quirúrgica. A los 5 años habían dejado el tratamiento 57 de ellas (30.7%) (tabla 2).

En las tablas 3 y 4, están recogidos los datos correspondientes al **PESO** y a la **TALLA** a lo largo de los 5 años de seguimiento. Aunque las diferencias no son estadísticamente significativas, la tendencia natural es a mantener el peso estable así como la talla. Si mantiene la talla, probablemente en este tiempo no han ocurrido fracturas vertebrales.

En la tabla 5 se recogen los datos de **PRESION ARTERIAL**, se aprecia con claridad que tanto la PAS como la PAD tienden a mantenerse estables a lo largo de los 5 años de tratamiento.

Las modificaciones del **INDICE DE KUPPERMAN (IK)** las hemos recogido en la tabla 6. Los cálculos nos indican que hay una reducción del IK a los 6 meses, que prácticamente no se modifica en el tiempo. En la tabla 7 se muestra que la correlación que existía a los 6 meses y al año entre IK con los niveles de estradiol, no se observa a los 5 años. Si analizamos lo que nosotros denominamos decrementos/ incrementos (tabla 8), comprobamos que hay un grupo de pacientes que no mejora inicialmente (13.7%); de esto y de lo que después ocurre se puede deducir que además de los niveles séricos de estrógenos deben haber otros factores que intervienen en la etiología del síndrome climatérico (antecedentes, nivel cultural).

La tabla 9 recoge las modificaciones encontradas en los niveles circulantes de **FSH, LH, ESTRADIOL y SHBG** cuando se utiliza TES. Lo más llamativo ($p < 0,05$) es la reducción de la FSH a los 6 meses, manteniéndose a lo largo del tiempo en cifras similares, inclusive 5 años después, y el incremento del estradiol ($p < 0,05$) también presente a partir de los 6 meses de tratamiento. La LH prácticamente no se modifica. Existe un aumento no significativo de la SHBG.

Durante todo el período de seguimiento se observó que existe correlación entre los niveles séricos de estradiol con FSH, LH y SHBG (tabla 10), que varía según sean los niveles circulantes de E2, estos niveles son independientes de la pauta de THR. Con las mismas dosis exógenas de E2 la respuesta orgánica de cada paciente es diferente.

En la tabla 11 se muestran las modificaciones de los niveles de **GLUCEMIA** basal, que varían moderadamente a lo largo del estudio; al valorar los incrementos y decrementos de estas cifras (tabla 12) se aprecia que hay un aumento paulatino no significativo de las cifras de glucemia.

Los niveles de **BILIRRUBINA DIRECTA** e **INDIRECTA** muestran tendencia al aumento por encima de los valores basales a partir de los 6 meses, sin llegar a ser significativo (tabla 13). Se observa correlación entre las cifras de bilirrubina directa y las de estradiol (tabla 14).

Las variaciones en los niveles de **LIPIDOS** en cifras absolutas, están recogidos en la tabla 15; como puede observarse no hay modificaciones significativas. Pero, para comprender lo que sucede, vamos a remitirnos a la tabla 16 que nos muestra las diferencias entre los porcentajes de reducción con respecto a las cifras basales en la segunda, tercera y cuarta visita. El mayor descenso de los niveles de **COLESTEROL TOTAL** se consigue a los 12 meses de tratamiento, estabilizándose sus cifras, aunque, con una ligera tendencia al alza hasta los 5 años. Al año de tratamiento se consigue una reducción significativa de los **TRIGLICERIDOS** ($p < 0,05$), se mantienen las cifras a los

cinco años de tratamiento. El HDL-C y LDL-C permanecen estables aunque con tendencia a mantenerse elevados.

En la tabla 17 mostramos las correlaciones pertinentes entre lípidos y estradiol; los niveles de estradiol solo guardan correlación con las fracciones HDL-C y LDL-C.

Al analizar los niveles de **ANTITROMBINA III** se observa que los niveles séricos se reducen a los 6 meses, para ir incrementándose paulatinamente sin ser significativo hasta el final; a los 5 años los niveles de ATIII son similares a los basales. La AT III guarda correlación con los niveles de estradiol (tablas 18, 19).

Los niveles urinarios de **CALCIO/CREATININA, HIDROXIPROLINA Y PIRIDINOLINA** se modifican reduciéndose en el primer control (6 meses), se estabilizan así a partir del segundo control (12 meses), y ya no se modifican hasta los cinco años (tabla 20). En la tabla 21 con los incrementos y decrementos, mostramos que las modificaciones, si se producen, hay que esperarlas en el primer control; las valoraciones hechas tras el primer año de tratamiento poco aportan. No obstante, aunque la excreción urinaria de hidroxiprolina, de piridinolina o el cociente calcio/creatinina, no puedan utilizarse como “método de control de enfermedad ósea” -movimiento hueso:orina-, sí podemos decir que su mayor o menor presencia guarda relación con los niveles circulantes de estradiol para todos los parámetros, propiedad que nos puede servir para controlar indirectamente el cumplimiento del tratamiento (tabla 22).

4.2. - TRATAMIENTO CON ESTROGENOS / GESTAGENOS (PAUTAS CONTINUAS)

En este grupo hemos incluido las pacientes que tomaron ambos medicamentos, estrógenos y gestágenos diarios o Tibolona: **BE-PN**: iniciaron 52 pacientes, 28 cumplieron los 5 años de tratamiento (abandonan el 46.2%), **BE-AMP**: iniciaron 79 pacientes, 66 cumplieron 5 años de tratamiento (abandonan el 16.5%), **VE-AMP**: iniciaron 70 pacientes, 25 cumplieron 5 años

de tratamiento (abandonan el 64.3%), y **Tibolona**: iniciaron 60 pacientes, 36 cumplieron 5 años de tratamiento (abandonan el 40%), (tabla 2).

En la tabla 23 se recogen los datos correspondientes a la **TALLA**. No se pierde talla a lo largo de 5 años de tratamiento con las diferentes pautas.

En la tabla 24 están recogidos los datos correspondientes al **PESO**. Como puede apreciarse, el peso prácticamente no se modifica, hay una tendencia (no significativa) al aumento del mismo en el grupo de pacientes que tomaron tibolona.

La **PAD** tiende a disminuir con BE-PN y BE-AMP. La PA, tanto sistólica como diastólica con VE-AMP y con Tibolona prácticamente no se modifica (tablas 25, 26).

Cualquiera de las pautas utilizadas es útil en el tratamiento del síndrome climatérico, valorado por el **INDICE DE KUPPERMAN**. La reducción es significativa ($p < 0.04$) para todas las pautas de este grupo de estudio a los 6 meses; a partir de este periodo prácticamente no se observan modificaciones (tabla 27). El IK se correlaciona con los niveles de estradiol en todas las pautas, excepto con tibolona (tabla 28).

En todos los grupos se observa una disminución significativa de los niveles séricos de **FSH**, aunque los niveles más bajos se consiguen cuando se utiliza VE-AMP ($p < 0.05$), (tabla 29). Esta disminución sucede principalmente a los 6 meses de tratamiento y los niveles conseguidos se mantienen a lo largo de los 5 años. Se observa una disminución significativa de las cifras de **LH** durante todo el tiempo de observación en las pautas que utilizan AMP como gestágeno, siendo más evidente con VE-AMP; con las otras pautas de tratamiento prácticamente no se observan modificaciones (tabla 30); con tibolona las cifras de FSH y LH no guardan ninguna tendencia valorable.

Cuando utilizamos pautas con estradiol, sea cual sea el gestágeno, los niveles circulantes de **ESTRADIOL** aumentan de forma significativa sobre los

niveles basales a los 6 meses de tratamiento, posteriormente se estabilizan y se mantienen a lo largo del tiempo. Con tibolona los niveles de estradiol pueden ser incluso menores que los existentes al principio del tratamiento (tabla 31).

Sucede algo similar con la **SHBG**, que aumenta de forma significativa, destaca el control de los 6 meses para la pauta BE AMP; al año todavía se siguen produciendo incrementos sobre las cifras basales, aunque menos llamativas, probablemente a dosis iguales de THR las modificaciones después de este período son poco relevantes. Por el contrario, resulta significativo ($p < 0.02$) la disminución de los niveles de SHBG al sexto mes cuando se utiliza tibolona; al año con el aumento discreto de los niveles de E2 se produce un aumento de los niveles de SHBG superiores al valor de los 6 meses pero más bajos que la cifra basal (tabla 32).

La FSH solo se correlaciona con el estradiol cuando se administran BE-AMP o BE-PN diarios; la LH muestra un comportamiento variable correlacionándose con las cifras de estradiol cuando se utiliza BE-PN. Salvo cuando se utiliza tibolona, hay correlación entre estradiol y SHBG en todos los grupos de tratamiento; a los niveles más elevados de E2 le corresponden valores significativamente mayores ($p < 0.01$) de SHBG (tabla 33).

A los 5 años de tratamiento se observa que los niveles de **GLUCEMIA** no se han modificado (tabla 34), salvo con la pauta BE-PN que presentan una leve tendencia al aumento.

Los niveles de **BILIRRUBINA DIRECTA** e **INDIRECTA** no muestran modificaciones reseñables a lo largo del período de tratamiento. (TABLAS 35, 36).

Las cifras de **COLESTEROL TOTAL** se reducen en todos los grupos, aunque las diferencias no son significativas; tibolona y la combinación BE -PN presentan, como se puede observar, la mayor disminución (tabla 37). Como los valores absolutos son poco demostrativos, analizamos las modificaciones porcentuales (tabla 38); durante el primer año hay una reducción con todas las

pautas, excepto cuando el gestágeno es PN. Cinco años después los mejores resultados se obtienen cuando se utiliza el parche transdérmico de E2 con cualquier gestágeno, por lo cual ésta sería la pauta más recomendada en pacientes hipercolesterolémicas.

Viendo la amplitud de las DS, hemos realizado el análisis con los incrementos/decrementos sobre la basal; este concepto indica el número de casos en porcentaje que aumentan o disminuyen con respecto a un valor previo; así, $V2 - V1$ indica que si hacemos cero todos los valores de $V1$, los valores de la visita $V2$ presentan 3 posibilidades: ser mayores (incremento), menores (decremento) o no modificarse. Analizando los incrementos, decrementos (tabla 39), vemos que sea cual sea la pauta utilizada hay un porcentaje de pacientes en las cuales la cifra de colesterol se reduce y, hay otro porcentaje en el que la cifra no se reduce o incluso puede aumentar, fenómeno que se mantiene en las visitas sucesivas.

Hay correlación entre los niveles circulantes de E2 y Colesterol cuando utilizamos BE PN en el primer año. En el resto de los casos no se observa correlación (tabla 40).

Los niveles de **HDL-C** permanecen estables a lo largo de los 5 años de tratamiento, se aprecia una reducción significativa ($p=0.03$) de los niveles cuando se utiliza tibolona (tabla 41). Si estudiamos las modificaciones sobre la basal, comprobamos al año reducciones de HDL-C con las combinaciones VE-AMP y tibolona, y aumento con las otras combinaciones, es decir, cuando utilizamos BE con cualquier gestágeno; a los 5 años se observa un aumento importante de los niveles cuando utilizamos el E2 por vía oral (tabla 42). La tabla 43, de incrementos y decrementos nos muestra que la reducción cuando se utiliza tibolona es cercana al 100% de los casos, constituyendo la peor elección; a los 5 años con las otras pautas los incrementos son similares. Las modificaciones de los niveles de HDL-C están correlacionados con estradiol cuando se utiliza AMP sea cual sea la vía de administración del E2 (tabla 44).

En la tabla 45, se observa como los niveles séricos de **LDL-C** tienden a descender de forma no significativa en todos los casos, salvo cuando se administra tibolona, en cuyo caso se detecta un aumento no significativo al valorar las cifras medias. Al observar las modificaciones porcentuales sobre la basal, vemos como la reducción del LDL-C se consigue a los 6 meses, posteriormente las modificaciones son mínimas, lo que nos hace pensar en la necesidad de tratamiento farmacológico específico para conseguir niveles más bajos (tabla 46). En la tabla de incrementos/ decrementos es de destacar el comportamiento con tibolona donde el incremento de los niveles es la norma (tabla 47). No hay correlación de LDL-C con los niveles de estradiol (tabla 48).

Las cifras medias de **VLDL-C** (tabla 49) tienen tendencia a la reducción no significativa en todos los casos. Si analizamos las modificaciones sobre la basal (tabla 50) vemos que al año hay descenso con todas las pautas y a los 5 años se mantiene la misma línea salvo con VE-AMP que presenta elevación de las cifras basales. En la tabla de decrementos/ incrementos (tabla 51), la pauta más constante con la que se consiguen decrementos a lo largo del seguimiento es VE-AMP; con las otras pautas el comportamiento es variable, destacando que a los 5 años aún hay reducciones de las cifras de VLDL-C. Solo hay correlación con estradiol cuando se utiliza BE-AMP (tabla 52).

Los **TRIGLICERIDOS** tienen un comportamiento variable, según la pauta utilizada. Así, se observa que en el primer año con la combinación VE-AMP se aumentan, mientras que con BE-AMP y tibolona se reducen (tabla 53). Por el contrario a los 5 años cuando se emplea VE AMP se observa una reducción no significativa de la cifra de triglicéridos. La cifra mas baja de triglicéridos se obtiene con tibolona. Tanto al calcular las modificaciones porcentuales como los incrementos/ decrementos se reafirma lo anteriormente descrito para la tibolona (tablas 54, 55). Solo hemos encontrado correlación entre triglicéridos y estradiol cuando el estrógeno se administra por vía oral, en los otros casos el comportamiento es variable (tabla 56).

Los valores medios de **ANTITROMBINA III** presentan escasas modificaciones cuando hacemos la valoración al año de tratamiento; a los 5

años se observa una disminución importante pero no significativa con la pauta VE-AMP (tabla 57). Las modificaciones porcentuales sobre la basal nos muestran la situación descrita anteriormente para VE-AMP y resalta los ascensos importantes con tibolona y BE-PN (tabla 58). En la tabla de incrementos/ decrementos, se observa como al año de tratamiento las modificaciones se reparten casi al 50%, mientras que a los 5 años hay incrementos claros con tibolona y BE-PN (tabla 59). Solo se encontró correlación entre los niveles de AT III y E2 cuando el gestágeno es PN (tabla 60).

En cuanto a los parámetros urinarios que hemos determinado para valorar indirectamente el recambio óseo **CALCIO/CREATININA**, **PIRIDINOLINA** e **HIDROXIPROLINA**, podemos observar como las modificaciones más importantes se consiguen a los 6 meses de tratamiento y luego se producen solo modificaciones puntuales; cabe resaltar que los valores que se obtienen cuando se utiliza VE-AMP a lo largo del estudio son los que peor comportamiento presentan (tablas 61, 62, 63).

Los **SANGRADOS** al año son poco frecuentes. Aparecen en el 6,67% de las pacientes en tratamiento con BE-PN, el 5,71% con BE-AMP y el 5,56% con VE-AMP, sin que se hayan evidenciado con la tibolona. A los 5 años encontramos un 3,6% de sangrados irregulares con BE-PN; 4,5% con BE-AMP; 4% con VE-AMP y 0% con tibolona (tabla 64).

4.3. - TRATAMIENTO CON ESTROGENOS / GESTAGENOS (PAUTAS CICLICAS)

En este grupo hemos incluido las pacientes que recibieron estrógenos y gestágenos en régimen cíclico: BE-NET: iniciaron 58 pacientes, 31 cumplieron los 5 años de tratamiento (abandonan 46.6%); BE-AMP: iniciaron 144 pacientes, 100 de ellas completaron los 5 años de tratamiento (abandonan 30.6%); BE-PN: iniciaron 55 pacientes, cumplieron 29 los 5 años de tratamiento (abandonan 47.3%); VE-AMP: iniciaron 73 pacientes, 27 completaron los 5 años de tratamiento (abandonan 63.1%). El grupo de mujeres que empezó

recibiendo VE-NORG solamente cumplió un año de tratamiento por este motivo no se analiza en este estudio (tabla 2).

En la tabla 65 se recogen los valores medios de la **TALLA**, se puede comprobar que al igual que se ha descrito con tratamientos anteriores no se aprecia pérdida de talla a los 5 años de tratamiento con ninguna de las diferentes pautas.

En las tablas 66, 67 y 68, están recogidos los datos correspondientes al **PESO** y **PRESION ARTERIAL**. El peso prácticamente no se modifica a lo largo del seguimiento. Se puede observar que tanto la **PAS** como la **PAD** presentan una tendencia no significativa a disminuir cuando el gestágeno utilizado es el AMP.

En la tabla 69 se muestra la variación del **INDICE DE KUPPERMAN**, que muestra un descenso significativo e importante a los 6 meses de tratamiento, en los controles posteriores se observa escasa modificación. En el primer año hay correlación de los niveles de E2 con todas las pautas; a los cinco años solo se mantiene la correlación con BE-AMP (tabla 70).

Con todos los tratamientos utilizados se observa una disminución de los niveles séricos de **FSH** y **LH** a los 6 meses de tratamiento que resulta significativo ($p < 0.05$) para las combinaciones BE-AMP y VE-AMP. Para los otros 2 tratamientos no resulta significativa la reducción; posteriormente estas cifras conseguidas a los 6 meses varían poco incluso a los 5 años de tratamiento (tablas 71, 73). En todos los casos las cifras de FSH y LH se correlacionan con las cifras de E2 (tablas 72, 74).

Con las cuatro pautas de tratamiento cíclico se consigue un aumento estadísticamente significativo ($p < 0.05$) de las cifras de **ESTRADIOL** a los 6 meses de iniciado el tratamiento, posteriormente estas cifras se mantienen estables, presentando poca variación hasta los cinco años (tabla 75).

Las cifras séricas de **SHBG** aumentan en todos los casos, especialmente a los 6 meses de tratamiento, aunque no de manera significativa, posteriormente la tendencia sigue siendo al aumento (tabla 76). Hasta el primer año de tratamiento las cifras de SHBG se correlacionan con E2, a los 5 años sólo mantienen la correlación los tratamientos que no incluyen el AMP como gestágeno (tabla 77).

Con respecto a la **GLUCEMIA** basal, se puede observar en la tabla 78 que conforme pasan los años hay una tendencia al aumento especialmente con la pauta que utiliza PN. Durante el primer año las cifras de glicemia se correlacionan con las cifras de E2, a los 5 años no se observa esta correlación (tabla 79).

En las tablas 80 y 81 se muestran las cifras de **BILIRRUBINA** directa e indirecta, que prácticamente no se modifican a lo largo de todos los controles.

Las cifras de **COLESTEROL TOTAL** tienden a disminuir, excepto cuando se utiliza PN (tabla 82); esto se confirma como se puede apreciar en las tablas 83 y 84 donde se muestran las variaciones porcentuales y los incrementos/ decrementos, los resultados menos favorables se obtienen con las pautas BE-AMP y BE-PN. Durante el primer año hay correlación entre las cifras de E2 y las de COL T con las pautas BE-AMP y BE-PN; a los 5 años esta correlación solo se mantiene con la pauta BE-PN (tabla 85).

Los niveles de **HDL C** permanecen estables; con BE-PN se obtienen cifras un poco más elevadas y aún en el quinto año hay un porcentaje de pacientes que presentan un incremento en sus niveles (tablas 86, 87, 88). Correlación con las cifras de E2 se aprecia con BE-NETA y VE-AMP durante todo el tiempo de observación (tabla 89).

Los valores medios de **LDL C** se modifican discretamente; disminuyen con BE-PN y VE-AMP (tabla 90); al analizar las modificaciones porcentuales se observa que los peores resultados se obtienen con NETA y PN (tabla 91); con la pauta VE-AMP se consigue reducir las cifras inclusive a los 5 años (tabla 92).

La única pauta que muestra correlación entre las cifras de E2 y LDL C es BE-PN (tabla 93).

Se observa un aumento de los niveles de **VLDL C** cuando se utiliza PN como gestágeno (tablas 94, 95); con estas pautas se detectan incrementos a los 5 años del 76,9% (tabla 96); es llamativo que con VE-AMP no haya porcentaje de decremento a los 5 años. Las cifras de estradiol no guardan correlación con las cifras de VLDL C (tabla 97).

Durante el primer año se observa una reducción de las cifras de **TRIGLICERIDOS** con las pautas que utilizan BE. A los 5 años los mejores resultados se obtienen cuando se ha administrado la pauta BE AMP (tablas 98, 99, 100). Se observa que existe correlación entre las cifras de E2 y triglicéridos durante los 5 años con la pauta BE-PN (tabla 101).

La **AT III** muestra un incremento no significativo a los 6 meses cuando se utiliza VE-AMP; con las otras pautas la tendencia es a disminuir, a los 5 años las cifras encontradas son menores que las basales salvo con la pauta BE-PN (tablas 102, 103). Hay correlación entre las cifras de E2 y AT III durante los 5 años con la pauta BE-PN (tabla 104).

El parámetro urinario de mayor utilidad sigue siendo el cociente **Ca/Creat**, que muestra una reducción a los 6 meses para mantener cifras similares a lo largo del tiempo (tabla 105); la **PIRIDINOLINA** se comporta de manera similar (tabla 106).

Al analizar lo que sucede con los **SANGRADOS** cuando utilizamos terapia hormonal cíclica, vemos que lo habitual es que se instaure un sangrado regular similar a una regla; al año, el porcentaje de pacientes con sangrado regular es del 80% para la combinación BE-NETA, de 58,8% para BE AMP, de 50% para BE PN y de 38,8% para VE AMP. A los 5 años sangran regularmente el 29% de las pacientes con BE NETA, el 12% con BE AMP, el 3,7% con VE AMP y con BE PN se encontró el 100% en amenorrea (tabla 107).

Hacemos también una referencia a los casos de **cáncer de mama** detectados durante el período de observación de este estudio, aunque no este incluido este apartado dentro de los objetivos del trabajo. Sin duda es una de las mayores preocupaciones entre las usuarias de terapia hormonal durante la postmenopausia. En los primeros cinco años se diagnosticaron un total de 4 casos de cáncer de mama (0.48%). En todos los casos se diagnosticó Carcinoma ductal infiltrante grado II; detectado en estadios precoces y en la actualidad todas estas pacientes están vivas y libres de enfermedad. En la tabla 108 se exponen los principales datos epidemiológicos, como son edad de inicio del tratamiento, edad de la menopausia, el tiempo transcurrido hasta la detección del tumor, índice de masa corporal y la pauta de tratamiento que seguía cada paciente al momento del diagnóstico, así como el estadiaje postoperatorio.

DISCUSION

En España 240.000 mujeres llegan al estado postmenopáusico cada año, con una expectativa de vida de 30 años más. Si los síntomas derivados de este estado son importantes y requieren atención médica, se considera como una menopausia patológica, como probablemente es el caso de la menopausia precoz. Debido a que existe un déficit hormonal, algunas mujeres solicitan la THR para controlar la sintomatología climatérica específica. La THR a largo plazo teóricamente tiene un beneficio profiláctico para dos fenómenos que no son específicos pero que coinciden con la menopausia: el incremento del riesgo cardiovascular y el riesgo de osteoporosis. Sin embargo, los posibles beneficios de la THR en la calidad y expectativas de vida, se balancea negativamente debido al riesgo de cáncer de mama. Los pro y contra para la adopción de esta terapia dependen de dos cuestiones diferentes: el variable concepto personal de enfermedad y de calidad de vida, y la interpretación de la evidencia científica. En España no hay datos disponibles de ensayos clínicos, controlados y aleatorizados sobre el riesgo/ beneficio del uso de THR a largo plazo. Las evidencias actuales están basadas en estudios no experimentales cuyas conclusiones lo convierten en un tema de discusión y controversia (271).

En España, se conoce que la primera causa de mortalidad femenina es la enfermedad cardiovascular. Aunque en los últimos años la tasa de mortalidad por enfermedad coronaria en la mujer ha ido disminuyendo, el número de muertes ha aumentado, debido al envejecimiento de la población. Este incremento de la mortalidad por enfermedad coronaria en mujeres cercanas a los 50 años, edad que coincide con la menopausia, despertó el interés sobre el posible papel del descenso del nivel de estrógenos en la patogenia de esta enfermedad (272).

No podríamos discutir nuestros resultados sin antes comentar brevemente los estudios internacionales con conocida relevancia en este tema, y que han ido modificando y estableciendo pautas y conductas tanto favorables como desfavorables para el uso de la THR a partir de sus resultados.

Existen ensayos clínicos con pequeño número de participantes y seguimiento por corto tiempo, así como estudios observacionales que se publicaron durante 1990 y 1997 que encontraron menores tasas de cardiopatía isquémica en mujeres usuarias de THR durante la postmenopausia, con una asociación importante para la prevención secundaria en mujeres con historia anterior de cardiopatía isquémica (273, 274). Se creó una hipótesis, indiscutible hasta hace pocos años, por la cual debía recomendarse el uso de THR en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular (275). Existen varios estudios transversales que no han conseguido demostrar asociación entre nivel endógeno de estrógenos (estradiol/ estrona) y factores de riesgo cardiovascular (276, 277). Una posible explicación para esta ausencia de asociación, podría ser que mientras que los niveles endógenos de estrógenos antes de la menopausia se comportan como cardioprotectores, los niveles posmenopáusicos no sean tan bajos como para convertirse en un factor de riesgo cardiovascular.

El estudio PEPI (Postmenopausal Estrogen/ Progestin Intervention Trial), publicado en 1995, fue el primer gran ensayo clínico aleatorizado en el que se intentó relacionar estrógenos y factores de riesgo cardiovascular (232). En este estudio se encontró un descenso estadísticamente significativo del LDL C y un aumento significativo del HDL C, asociados a todas las pautas activas de estrógenos administradas. Las diferencias en los niveles de triglicéridos y fibrinógeno no resultaron estadísticamente significativas al comparar el grupo tratamiento con el grupo placebo. No se detectaron alteraciones en la tensión arterial ni en los niveles de insulina.

Resultaba prudente dudar de la efectividad de la THR en la profilaxis secundaria de la cardiopatía isquémica en mujeres postmenopáusicas; duda que aumentó tras la publicación del estudio HERS (233). El estudio HERS (The Heart and Estrogen/Progestin replacement Study), único ensayo clínico aleatorizado desarrollado íntegramente hasta el momento, puso en duda la indicación de la THR en la profilaxis primaria y secundaria de la cardiopatía isquémica en mujeres postmenopáusicas. Se trata de un ensayo clínico

aleatorizado y doble ciego en el que una muestra de 2763 mujeres postmenopáusicas y con historia de cardiopatía isquémica, menores de 80 años (media 66.7) fue seguida durante 4.1 años de tratamiento con estrógenos equinos conjugados (0.625 mg/ día) y AMP (2.5 mg/ día) o con placebo.

Este estudio aportó los siguientes resultados: no se demuestra diferencia estadísticamente significativa entre el grupo que recibe THR y el que recibe placebo. Se registró el número de eventos coronarios por año incluyendo en estos los infartos de miocardio no fatales y las muertes por enfermedad coronaria. En la siguiente tabla se presentan éstos resultados (278).

Resultados	THR n= 1380	Placebo n= 1383	RR (IC 95%)
Eventos coronarios	172	176	0.99 (0.80-1.22)
Muertes por enf. coronaria	71	58	1.24 (0.87- 1.75)
IAM no fatal	116	129	0.91 (0.71- 1.17)

Se describe un mayor número de eventos coronarios en el primer año de tratamiento en el grupo de mujeres que toman THR, encontrándose que este número disminuye en el cuarto año de tratamiento. Globalmente los resultados se interpretan como un aumento temprano en el riesgo de accidente coronario en mujeres que usan THR, existiendo sin embargo, una tendencia no significativa estadísticamente hacia la cardioprotección a lo largo de los siguientes años hasta el final del estudio.

Al ser el estudio HERS el único ensayo clínico aleatorizado que ha sido desarrollado íntegramente, presenta el mayor nivel de evidencia; pero precisamente este factor hace que no haya argumentos biológicos de peso que apoyen sus resultados puesto que no hay otros estudios que corroboren sus hallazgos. Algunas características de su diseño pueden haber sesgado los resultados: incluyó mujeres voluntarias, con mayor nivel sociocultural y más sanas; el efecto adverso observado puede tal vez no deberse al tratamiento en

sí mismo sino que quizás, las dosis de THR utilizadas sean excesivas. Los resultados se refieren a la prevención secundaria y tal vez no se repitan en un estudio en el ámbito de la prevención primaria. El AMP podría inhibir los efectos beneficiosos de los estrógenos, hecho que no se ha evidenciado aun en un ensayo clínico aleatorizado. Sin embargo, las recomendaciones que en plano clínico aportan los propios autores del estudio son bastante acertadas: Las mujeres en tratamiento con THR durante más de un año deben seguir con el tratamiento. A la hora de iniciar un tratamiento con THR se debe individualizar la indicación dejando que la mujer valore la relación riesgo/beneficio, teniendo en cuenta los siguientes hechos: no debe estar indicado su uso como profilaxis secundaria de cardiopatía isquémica; probablemente no este indicado su uso como profilaxis primaria, finalmente si la paciente precisa el tratamiento con THR por otras indicaciones, en las que si se ha demostrado su eficacia (síntomas climatéricos, osteoporosis), éste se debe administrar, porque tampoco se ha conseguido demostrar que sea perjudicial a nivel cardiovascular.

The Women's Health Initiative (WHI) es un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo; auspiciado por el Instituto Nacional de cardiología, Neumología y Hematología (NHLBI) del Instituto Nacional de Salud Americano (NIH). Su finalidad era definir los riesgos y beneficios de estrategias como la terapia hormonal combinada, que potencialmente podría reducir la incidencia de enfermedades cardíacas, cáncer de mama y cáncer colorectal, y fracturas en mujeres postmenopáusicas. Se diseñó entre 1991- 1992 utilizando la evidencia existente hasta esa época. Entre 1993 y 1998 el estudio reclutó 27347 mujeres postmenopáusicas, con un rango de edad comprendido entre los 50- 79 años. Implicaba 40 centros clínicos en Estados Unidos. El estudio fue interrumpido precozmente (mayo 2002) porque los riesgos para la salud superaban los beneficios, cuando llevaban un seguimiento de 5.2 años. La rama que seguía a mujeres histerectomizadas tratadas con estrógenos solos continuó; suspendiéndose en febrero de 2004 después de 6.8 años de seguimiento.

Dentro del estudio WHI, existe una rama de estudio (n=16608) para comparar la terapia combinada vs placebo; 8506 participantes toman diariamente 0.625 mg de estrógeno equino conjugado (CEE) y 2.5 mg de AMP y 8102 placebo. Otra rama del estudio WHI (n=10739) (mujeres hysterectomizadas) compara la terapia con estrógenos solos (0.625 de CEE) vs placebo.

En el momento en que el estudio fue suspendido el RR estimado con un IC al 95% en la terapia combinada era: enfermedad coronaria 1.29 (1.02- 1.63); cáncer de mama 1.26 (1.00- 1.59); ictus 1.41 (1.07- 1.85); embolia pulmonar 2.13 (1.39- 3.25); cáncer colorectal 0.63 (0.43- 0.92); cáncer de endometrio 0.83 (0.47- 1.47); fractura de cadera 0.66 (0.45-0.98) y muerte por otras causas 0.92 (0.74- 1.14). El incremento en el número de cáncer de mama invasivo, enfermedad coronaria, ictus y embolismo pulmonar en el grupo de estrógenos mas progestágenos comparado con el grupo placebo, no fue compensado por las reducciones en el número de fracturas de cadera y de cáncer colorectal.

Los resultados en la rama de tratamiento con estrógenos solos fue el siguiente: enfermedad coronaria 0.91 (0.75- 1.12); cáncer de mama 0.77 (0.59- 1.01); ictus 1.39 (1.10- 1.77); embolia pulmonar 1.34 (0.87- 2.06); cáncer colorectal 1.08 (0.75- 1.55); fractura de cadera 0.61 (0.41- 0.91). La disminución de las fracturas de cadera no compensa el incremento del riesgo de ictus.

El estudio WHI concluyó que los datos encontrados, los cuales obligan a suspender el estudio, indican que el uso combinado de estrógenos más progestágenos (CEE + AMP) no se debe iniciar o continuar como terapia para la prevención primaria de la enfermedad coronaria (279).

Posteriormente, hemos visto publicaciones en las que los investigadores del WHI han realizado un análisis secundario de la estadística del estudio, modificando las conclusiones; después de que las primeras publicaciones provocaran una gran publicidad en contra de la THR tanto en Europa como en EU, que llevó a las autoridades a limitar su uso (Ver anexo 5), y al personal

médico a desaconsejar el uso de THR y a disuadir a las usuarias de THR para que la abandonaran; quizás con consecuencias negativas para su bienestar y su salud futura.

Inicialmente revisaron si el uso previo de hormonas modificaba el riesgo de cáncer de mama estimado en la rama E +P del estudio. Detectaron que el incremento en el riesgo de cáncer de mama quedaba reducido a las mujeres que utilizaban THR combinada y que habían estado recibiendo TH previo al inicio del estudio; (RR en las usuarias previas 1.96; 95% CI: 1.17- 3.27; y en las que no tenían exposición previa RR 1.02; 95% CI: 0.77- 1.34), no significa que con estos datos se pueda definir un intervalo de tiempo seguro para el uso de TH combinada; podría sugerir que la utilización de THR por un tiempo mayor a la duración del seguimiento en el WHI, 5.6 años sería la relacionada con el aumento del riesgo de cáncer de mama. Es necesario recoger los datos de un mayor tiempo de exposición y seguimiento (280).

En este año, hemos conocido otra publicación en la que se volvió a analizar la influencia del tratamiento hormonal en el riesgo de enfermedad cardiovascular, si variaba según la edad o el tiempo transcurrido desde la menopausia, y con el que se confirma que aquellas mujeres más jóvenes de 60 años y con menos de 10 años de menopausia, que recibieron TH combinada o estrógenos solos, tienen menor riesgo de padecer enfermedad coronaria, menor riesgo de morir por una causa diferente, y no se aumenta el riesgo de enfermedad vascular periférica (281).

Million Women Study (MWS) es un estudio observacional perteneciente a la Unidad de Epidemiología del Cáncer Research UK de Oxford (Reino Unido), que tenía por objetivo investigar los efectos de los diferentes tipos de terapia hormonal sobre la incidencia de cáncer de mama (282).

Entre 1996 y 2001 se incluyeron en el estudio 1084110 mujeres postmenopáusicas, con edad comprendida entre 50- 64 años; se hizo un seguimiento de la incidencia de cáncer de mama durante 2.6 años y de mortalidad por cáncer de mama a 4.1 años. Los regímenes de tratamiento

hormonal incluían: Estrógenos solos (CEE, estradiol), progestágenos (AMP, NETA, norgestrel/ levonorgestrel) y adicionalmente Tibolona como otro tipo de terapia hormonal.

Los resultados mostraron que la utilización de la terapia hormonal se asocia a un mayor riesgo de cáncer de mama y de muerte por cáncer de mama, con un RR de 1.66 (IC 95% 1.58- 1.75) y de 1.22 (1.00- 1.48) respectivamente. El efecto es considerablemente mayor para el tratamiento combinado estrógeno + progestágeno, que para otras pautas de terapia hormonal RR 2.0 (1.88- 2.12). Se estimó que el uso de la terapia hormonal durante 10 años se asocia a 5 casos de cáncer adicionales por cada 1000 mujeres que tomen estrógenos solos, y a 19 casos adicionales por cada 1000 mujeres que utilicen la pauta combinada (282).

Ahora iremos relacionando los hallazgos de nuestro estudio, con la literatura analizada anteriormente y con algunos otros estudios de referencia. Antes de describir estas modificaciones vale la pena comentar el cumplimiento/ abandono de la THR, que en nuestro estudio, al igual que en otros estudios ya descritos ampliamente en la introducción; se confirma que las tasas de cumplimiento para THR son bajas.

Al año la menor tasa de abandono se produce en el grupo que utiliza estradiol solo (menos de 5%); a los 5 años solo han abandonado una tercera parte, esto se corresponde con la mayor adherencia al tratamiento de las pacientes histerectomizadas; probablemente debido a que no presentan sangrados como efecto secundario desagradable, la comodidad de utilizar los parches transdérmicos cuando no aparecen síntomas cutáneos y en últimas alivio de la sintomatología climatérica. Otro grupo muy regular lo constituyen las pacientes que reciben BE y AMP de forma continua, ya que prácticamente después del año y hasta los 5 años no se producen abandonos; en este grupo, como se describió en los resultados, lo habitual es quedar en amenorrea, hay muy poca modificación de peso y se consigue regularizar la PA. Estos factores contribuyen indudablemente, junto a la mejoría de la sintomatología para que se cumpla la THR.

Con las otras pautas se observa que en general a los 5 años abandonan alrededor del 50% de las pacientes; resaltando que la tasa de abandono más elevada se produce en los grupos que reciben estrógeno y gestágeno vía oral, sea en régimen cíclico o continuo.

Puesto que entre las causas de abandono de nuestro estudio no podemos incidir sobre los problemas sociales, pero sí sobre la desinformación y la oncofobia, sea el momento de hacer un llamado de atención sobre estos tópicos que podemos modificar simplemente transmitiendo de manera sencilla, concreta y veraz la información sobre la utilidad de THR; con la certeza que con seguimiento clínico y realización periódica de pruebas complementarias se puede utilizar por lo menos durante 5 años.

Con todas las pautas utilizadas en nuestro estudio; encontramos que a lo largo de los 5 años de seguimiento, la administración de estrógenos, solos o acompañados de un gestágeno (cíclico o contínuo) no produce cambios importantes en el **peso**. En numerosos estudios se ha demostrado que la ganancia ponderal es mayor en los años perimenopausicos y también hay redistribución de la grasa con aumento del cociente cintura/cadera. Algunos de los factores que contribuyen a ese aumento del peso corporal son las alteraciones endocrinas, como consecuencia del hipoestronismo, en teoría, las mujeres que siguen cualquier forma de THR deberían aumentar menos de peso; pero, es precisamente el aumento de peso unos de los factores que contribuye al pobre cumplimiento de esta terapia. En una revisión de la Cochrane Library se señala que hay evidencia de que los estrógenos solos o combinados no tienen efecto sobre el peso corporal, es decir, que estos regímenes no causan aumento extra de peso, en relación con el aumento normal de la edad y la menopausia (283).

En un estudio en mujeres españolas se encontró que las mujeres que no reciben THR y en las que abandonan esta terapia se observa mayor aumento de peso en la transición menopáusica, pero luego todas ellas siguen aumentando ligeramente de peso en relación con la edad. El IMC desciende a

partir de los 57- 60 años si la mujer no sigue THR y en las mujeres que reciben THR se produce una ganancia de peso no estadísticamente significativa, e incluso se observa una pérdida de este con la administración de la terapia por vía oral (284).

En una tesis realizada sobre nuestras pacientes en las que se analizaba la composición corporal, el antropólogo que la realizó; destaca que aunque el análisis de peso corporal relativo, medido a través del IMC ha sido muy criticado en los últimos años en virtud de su incapacidad para discriminar la contribución de los diferentes componentes corporales, en especial el grasa; en la población adulta sana o en ancianos es bastante eficaz, dado que en esta etapa un marcado aumento de peso es un indicador bastante seguro de un aumento de tejido grasa. En su estudio encontró que las mujeres con más edad presentaron mayor adiposidad aún estando bajo THR. Del mismo modo observó que ha medida que aumentaba la edad, mayor era la adiposidad central, patrón de distribución que se ha asociado al desarrollo de alteraciones metabólicas. De modo que es probable que más que la menopausia en sí, los causantes del incremento de la masa grasa total sean los cambios debidos a la vejez; es por ello que muchos de esos cambios no puedan ser contrarrestados totalmente con la administración de terapia hormonal. Para modular estos cambios, es necesario añadir a la terapia hormonal algunas estrategias que incluyan el mejoramiento de la calidad de la dieta diaria, el abandono de hábitos poco saludables y la realización de actividad física moderada (285).

Nosotros no encontramos modificaciones de la **talla** durante el período de seguimiento, podemos suponer con certeza que durante este tiempo no se han producido fracturas vertebrales por aplastamiento, que en últimas se manifiestan clínicamente como disminución progresiva de la talla.

De igual manera no registramos modificaciones destacables de la **presión arterial**, tanto sistólica como diastólica. En España, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de morbi-mortalidad en mujeres mayores de 50 años. Entre los factores de riesgo modificables, que contribuyen

al aumento del riesgo cardiovascular, la HTA puede ser considerada como el factor más relevante (286).

La tendencia habitual es que la PAS se eleve en ambos sexos hasta edades avanzadas, mientras que la PAD lo hace hasta los 50-60 años, tendiendo luego a mantenerse.

Aunque la privación estrogénica ovárica puede desempeñar un papel primordial en el incremento del riesgo cardiovascular en la mujer menopáusica, es preciso considerar también la contribución de la edad y otros factores ambientales relacionados con la dieta y el estilo de vida (286). No obstante, la carga hereditaria y la edad influyen en el desarrollo de HTA.

Aunque en la actualidad no está definida la influencia de cada uno de ellos, hay una mayor evidencia de que tanto el déficit estrogénico como los factores ambientales (exceso de peso, déficit de aporte de calcio,...) son los principales causantes del aumento de PA tras el inicio de la menopausia. Un último aspecto epidemiológico a destacar es la elevada agregación de factores de riesgo metabólicos que se asocian a HTA en la menopausia (286).

A pesar de que hace más de un siglo se comunicó la existencia de hiperemia vaginal durante el ciclo menstrual, no fue hasta 1990 cuando se objetivó que el estradiol activa in vivo la relajación coronaria dependiente del endotelio en monas castradas (287).

Estudios posteriores han demostrado que los estrógenos intervienen en la regulación del tono vascular y en el crecimiento de los miocitos vasculares, así como en la liberación del óxido nítrico (NO), acciones antagónicas sobre la respuesta vasoconstrictora de la endotelina. Además, tiene un efecto hiperregulador de la expresión de genes limitantes de la síntesis de prostaciclina (PGI₂) y NO, lo que conduce a un incremento de la síntesis de ambas sustancias (288).

Además de estos efectos vasomotores, se ha evidenciado la presencia de efectos inhibitorios de los estrógenos en el mantenimiento de las células del músculo liso. Así que el déficit de estrógenos conllevaría no sólo alteraciones del tono vasomotor, sino también modificaciones estructurales de la pared vascular que contribuirían al remodelado vascular y al mantenimiento de una PA elevada (289).

Por otro lado, la disfunción endotelial que acompaña al déficit estrogénico ocasionaría a nivel renal una disminución de la natriuresis medida por el déficit de NO y vasoconstricción del ovillo capilar glomerular debida a la acción de la endotelina. De esta manera, el déficit de estrógenos mediaría en la regulación del flujo renal y en la homeostasis del sodio y el agua (290).

Los estrógenos disminuyen la secreción de insulina y elevan la sensibilidad de ésta en el músculo; una consecuencia de este hecho es la reducción de la excreción renal de sodio, elevando aún más la sensibilidad a la sal en las pacientes hipertensas (291, 292).

La deficiencia estrogénica, la inactividad física y la baja ingesta dietética de calcio, aumentan la resorción ósea y movilizan el calcio óseo. Esta situación conlleva una disminución transitoria del calcio plasmático, lo cual estimularía la producción de hormonas calcio reguladoras como la PTH, la vitamina D y el factor térmico paratiroideo, que incrementarían la calcemia y el calcio intracelular, contribuyendo esta vía al aumento de la reactividad vascular y de la PA (293).

Un reciente metaanálisis, y nuestro propio estudio, permiten señalar que, en general, con las dosis hormonales utilizadas en la menopausia, no se incrementa la PA. De igual manera, los estrógenos solos y en sus diferentes combinaciones con gestágenos, en especial AMP consiguen regularizar las cifras de PA en mujeres que al inicio del tratamiento se catalogaron como hipertensas. Estos datos se han comprobado después de cinco años de THR; como se indicó en la bibliografía, para obtener efectos vasculares beneficiosos debe mantenerse la THR al menos durante 3 años.

En nuestro estudio hemos utilizado 9 pautas de tratamiento, con las cuales hemos conseguido disminuir de forma significativa el **IK** con respecto a la valoración basal sin THR. Sin embargo, esta mejoría no afecta al 100% de las mujeres. Se observa que las modificaciones se consiguen a los 6 meses de iniciada la THR; después de este tiempo no se aprecian cambios significativos; a no ser que se cambiaran las dosis de estrógenos. Se acepta como cifra adecuada de estradiol para reducción-desaparición de síntomas menopausicos el intervalo entre 40-60 pg/mL, cifra ésta que se corresponde con los niveles de estradiol que consigue el ovario en fase postmenstrual.

Los resultados sugieren que cualquiera de las pautas aplicadas puede mitigar en parte los síntomas incluidos en el **IK**. Es probable que la menor frecuencia e intensidad de algunos síntomas (sudoración, palpitaciones, insomnio...) en las mujeres tratadas sea, en realidad, el resultado de la acción que este tipo de tratamientos sobre los sofocos (294).

Aunque algunos autores señalan que la adición del gestágeno en la THR puede tener efectos adversos sobre la estabilidad emocional de la mujer (79), nosotros no observamos asociaciones entre el esquema terapéutico y la intensidad de los cambios emocionales puesto que tanto con la pauta de estrógenos solos, como las combinadas sea cíclica o continua se observó la misma tendencia del **IK**, es decir, disminuye dramáticamente a los 6 meses y posteriormente los valores obtenidos son similares a los de los 6 meses, con una ligera tendencia al ascenso pero nunca tan alto como el valor basal. No hay duda de que existen cambios derivados directamente de la privación estrogénica, pero estos cambios pueden ser modulados positiva o negativamente por el entorno social y cultural.

Normalmente hay una correlación entre las cifras de estradiol y el **IK**, exceptuando el grupo de pacientes que reciben tibolona, las cuales experimentan los cambios positivos con escasa modificación de las cifras de estradiol.

Aunque la supresión de gonadotrofinas no tiene importancia clínica, el efecto de los estrógenos sobre las mismas es un indicador de la potencia de éstos; con la administración de parches TTS- 50 se obtienen dosis diarias de 50 mcg, con disminución de los niveles de **FSH** entre un 17-40%, así como un descenso ligeramente inferior de **LH**. No obstante, aunque se administre el estrógeno vía oral o dosis mayores vía transdérmica, no se reestablecen los niveles premenopáusicos de FSH y LH. Este hecho parece ser debido a que cesa la producción de inhibina y a que la cifra de estrógenos es inferior a la que produce el ovario durante la vida fértil femenina (295).

En nuestras pacientes, con parches TTS-50 se reduce significativamente **FSH** desde los 6 meses, aumenta el nivel plasmático de **ESTRADIOL** ($p < 0,05$) y prácticamente no se modifica el nivel circulante de **LH** ni de **SHBG**, lo cual era lo esperado tras consultar la bibliografía. Hay que resaltar que en este grupo, los niveles de FSH y de LH guardan correlación con los niveles de estradiol. Con las pautas continuas, la reducción de FSH sigue siendo significativa (VE- AMP). El comportamiento de LH para estas pautas es muy variable; lo más llamativo es el aumento no significativo de esta hormona en las pacientes tratadas con tibolona. Con las pautas cíclicas, al igual que con las otras, la reducción de FSH también resulta significativa, especialmente con las combinaciones VE- AMP y BE- AMP. De igual manera, los niveles circulantes de **estradiol** más elevados se obtienen con el AMP. Los niveles de **estradiol** aumentan significativamente con todas las pautas, menos con tibolona, que de cifras basales de 21,2 pg/ml de media, disminuye a 7,3 pg/ml tras iniciar el tratamiento (tabla 31).

El índice de depuración de los esteroides sexuales mantiene una relación inversamente proporcional a la afinidad de fijación relativa a **SHBG**; lo que indica que modificaciones de SHBG afectan al metabolismo de los esteroides sexuales. La velocidad de disociación es alta, con un tiempo de 20 segundos para testosterona y de 7 segundos para estradiol; se considera a SHBG como el factor principal para el control del equilibrio entre andrógenos y estrógenos; este concepto es importante para comprender el nivel circulante y

la acción biológica de estas hormonas (296, 297). La producción de SHBG es estimulada por los estrógenos e inhibida por los andrógenos (298, 299, 300).

En la bibliografía revisada llama la atención la afirmación acerca del aumento de SHBG cuando se utiliza el estrógeno por vía oral, y que no se modifica si se utiliza por vía transdérmica (301, 302, 303). En otro trabajo refieren aumento de SHBG del 100% para el grupo tratado con estrógenos equinos, del 45% para el grupo tratado con estradiol micronizado y del 12% para el grupo tratado con estradiol transdérmico (304). Trabajos realizados en pacientes con menopausia quirúrgica, indican que TTS también aumenta los niveles de SHBG (305).

En nuestro trabajo hemos encontrado elevación de las cifras de SHBG tanto en los grupos que recibieron el estrógeno por vía oral, como en los que lo recibieron por vía transdérmica, sin detectar diferencias significativas al compararlos entre sí. Si se detectaron cifras significativamente elevadas cuando utilizamos Beta estradiol solo; pero esta significancia se pierde al añadir el gestágeno, aunque, en todos los casos prevalecen cifras mas altas que la basal. Hemos comprobado que hay correlación entre estradiol y SHBG, no modificándose esta característica cuando añadimos PN o AMP.

Tibolona merece una consideración aparte, ya que su utilización induce un descenso significativo de SHBG, sobre todo al 6º mes de tratamiento, coincidiendo con la cifra sistémica mas baja de E2. Teóricamente, si la cifra de SHBG desciende y la cifra de E2 total prácticamente no se modifica, estaríamos ante un aumento de la fracción libre de E2 y por tanto mejor acción estrogénica. Si volvemos a la tabla 32 vemos que al 6º mes de tratamiento cuando damos tibolona el decremento de SHBG es significativo ($p < 0.02$) y afecta al 83.3% de las pacientes; al año ocurre lo contrario, como un efecto rebote, se produce aumento de SHBG, aunque no alcanza el nivel basal; posteriormente y hasta los 5 años la cifra de SHBG muestra escasa variación. No olvidemos que una de las acciones de T es actuar como andrógeno, lo cual tiene que ver, teóricamente, con las cifras bajas de SHBG (306).

Se ha indicado que los niveles de SHBG disminuyen cuando se añade un gestágeno a la THR, excepto cuando se utiliza AMP (296, 297, 298). Nosotros hemos encontrado hallazgos similares, pero no solo con AMP (2.5mg/día), sino también con PN (100 mg/día); ninguno de los dos afecta de manera significativa los niveles de SHBG cuando hemos utilizado las dosis descritas.

La disminución del nivel de SHBG, puede ser el resultado de un exceso de glucocorticoides, de un exceso de hormona del crecimiento o de hipotiroidismo. La hiperinsulinemia ejerce un efecto inhibitorio directo sobre la producción hepática de SHBG (307, 308, 309, 310). Además el descenso de SHBG ha sido utilizado como un índice predictor de fracturas (309). No se ha comprobado que la dieta vegetariana influya en los niveles de SHBG y E2 (312). Últimamente se han relacionado niveles bajos de SHBG asociados a enfermedad coronaria en mujeres, independientemente de la insulinemia, obesidad y dislipemia (313, 314). También su disminución se ha indicado como predictor del síndrome metabólico (315, 316, 317).

En los resultados, el descenso del COL T guarda correlación con SHBG cuando se utiliza BE solo o asociado con PN, con el resto de las pautas estudiadas pierde la correlación al año de tratamiento. No hay correlación entre triglicéridos, VLDL-C y SHBG. Hay correlación entre HDL-C y SHBG cuando se utiliza BE AMP (cíclico o continuo). Con LDL-C guarda correlación en todos los grupos estudiados excepto cuando se utiliza AMP. Esto concuerda con lo hallado por otros autores; de ahí la importancia que se está dando a esta glicoproteína dentro de la patología predictiva cardiovascular, pero cuyo papel no está claramente establecido (318).

Estamos ante una respuesta escalonada, es decir, THR aumenta niveles de E2, estos estimulan la producción de SHBG y a continuación se produce efecto sobre los lípidos; o bien, la relación THR (E2)- SHBG- lipoproteínas es el resultado de un lugar común, seguramente hepático, que responde a estímulos iguales o parecidos. Se ha comprobado que la interacción de SHBG con MCF-7 de la membrana celular causa inhibición del efecto "anti- apoptotic" del

estradiol, lo que induce a considerar que SHBG tiene un efecto inhibitorio sobre el crecimiento de las células del cáncer de mama (317).

En cuanto al metabolismo de los **hidratos de carbono**, cuando se comparan las mujeres menopáusicas con las premenopáusicas, parece que las primeras, bien por el propio envejecimiento y la carencia estrogénica o bien por una vida más sedentaria, hábitos dietéticos, mayor exceso de peso y distribución androide de grasa, tienen una mayor tendencia a presentar intolerancia a la glucosa y diabetes mellitas tipo II.

Al hablar de THR y diabetes, los datos de que disponemos son contradictorios. Algunos autores aceptan que los estrógenos pueden producir alteraciones en la tolerancia a la glucosa y un incremento de la insulinemia (320); pero esto es poco frecuente, lo habitual es que no se modifique ninguno de los parámetros mencionados (321).

Los efectos potencialmente beneficiosos de los estrógenos sobre el metabolismo de la glucosa y de la insulina podrían contribuir a la disminución de la incidencia de enfermedades cardiovasculares observadas en mujeres en tratamiento con THR. El estradiol transdérmico ha demostrado ejercer efectos beneficiosos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, disminuyendo los niveles de insulina en ayunas y aumentando la respuesta de los islotes del páncreas a la glucosa y del aclaramiento hepático de la insulina. La acción de los gestágenos sobre la glucemia es escasa (322).

Nosotros no encontramos modificaciones de las cifras de glucemia en las mujeres tratadas con estrógenos solos, con la pauta combinada continua, solo la combinación BE- PN presentaba una leve tendencia al aumento sin llegar a ser significativo y, con régimen cíclico observamos la misma tendencia con las pautas que llevan PN.

La parte del estudio PEPI que analiza este tema, indica que la THR tiene pocos efectos agravantes sobre el metabolismo de los hidratos de carbono;

además, puede ser beneficioso para estas pacientes al modificar a largo plazo las complicaciones del estado postmenopáusico (232).

En cuanto a los niveles de **Bilirrubinas** sabemos que la prevalencia de colelitiasis es relativamente alta en la población femenina y que la THR aumenta el riesgo de formación de cálculos biliares, posiblemente a través de alteraciones en el metabolismo hepático de los lípidos. De igual manera, los estrógenos alteran la conjugación de la bilis y disminuye su flujo, aumentando el riesgo de cristalización (323).

Los niveles de bilirrubina directa e indirecta pueden servir como indicador de riesgo. Tras analizar nuestros datos, vemos que durante todo el período de observación de nuestro estudio, con todas las pautas y con cualquiera de los regímenes se modifican muy poco los valores con respecto a la basal.

En la menopausia se producen las siguientes alteraciones en el **perfil lipídico**: incremento en las concentraciones de colesterol, aumento de la fracción LDL-C, disminución de la fracción HDL-C, incremento de los triglicéridos, incremento de la apolipoproteína B y disminución de la apolipoproteína A1 (324)

En una revisión de varios estudios que investigaban la relación entre THR cíclica y continua y los efectos de varios regímenes sobre el **perfil lipídico**; en los que todos los estudios utilizaron Estrogenos Conjugados Equinos (CEE) y un progestágeno; algunos estudios incluían grupo tratado con placebo; el perfil lipídico consideraba LDL-C, HDL-C, colesterol total y triglicéridos. Se incluyeron 9 ensayos controlados y aleatorizados con un total de 1754 mujeres postmenopausicas. Como resultado, se obtuvo de 6 estudios en régimen cíclico CEE 0.625 mg/ d + AMP 10 mg/d durante 10- 14 días al mes, 5 encontraron una disminución significativa de LDL-C comparada con la basal o el placebo; tres estudios en régimen continuo con un seguimiento entre 12 –24 semanas, mostró que una dosis alta de AMP (10 mg/d) no conseguía mejorar el perfil lipídico por su efecto antagónico a los estrógenos, 5 ensayos

examinaron el uso de bajas dosis de AMP (2.5 o 5mg/d) + CEE (0.625 mg/d) en un período de 12- 144 semanas; los resultados mostraron un aumento significativo de los niveles de HDL-C y una disminución igualmente significativa en los niveles de LDL-C. Al comparar un régimen continuo con uno cíclico, no se encontró empeoramiento del perfil lipídico. Ambos regímenes fueron beneficiosos para incrementar HDL-C y disminuir LDL-C. Todos los estudios reportaron resultados variables en cuanto a los triglicéridos; los 2 estudios más largos mostraban un incremento en la concentración de triglicéridos en todos los grupos tratados, independientemente del régimen utilizado (325).

Como conclusión del autor destaca que los efectos de la THR continua sobre el perfil lipídico no difieren de una terapia cíclica; que el uso de un régimen continuo ofrece algunas ventajas a largo plazo como son menor sangrado vaginal y mayor cumplimiento. Recomiendan que se obtengan valores basales del perfil lipídico antes de iniciar THR. Una paciente que de base presente cifras altas de triglicéridos debe ser estudiada cuidadosamente para considerar el beneficio de la THR (325).

Al comparar una terapia continua CEE + AMP diaria con una terapia cíclica CEE diaria y AMP en días alternos, teniendo en cuenta el índice de masa corporal, se observa que los niveles de triglicéridos con la terapia continua se incrementan más en las mujeres postmenopáusicas con sobrepeso y obesas, asociado esto con un incremento en los niveles de estrógenos; en comparación con la terapia cíclica (326).

Entre los trabajos realizados en Europa, en los que se ha utilizado 17 beta estradiol transdérmico u oral; en relación con el perfil lipídico, cabe resaltar uno realizado en Holanda, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. El seguimiento se realizó en 13 ciclos de 28 días c/u. Encontraron que una dosis oral baja de estradiol (1mg oral de 17B estradiol), mejoraba el perfil lipídico, principalmente disminución del colesterol total, de LDL-C y lipoproteína a Lp(a). Estos cambios fueron mínimos o incluso no se observaron cuando se utilizó estradiol transdérmico (50mg TTS). La adición de gestodeno en uno de los grupos no disminuyó el efecto del estradiol oral (327).

De los estudios realizados en España utilizando estrógenos transdérmicos + progesterona o tibolona y comparando con grupo control, encuentran un efecto favorable sobre el valor de colesterol y de triglicéridos en las mujeres usuarias de THR y un aumento del nivel plasmático en las mujeres que no siguen esta terapia (328).

Nuestros resultados, coincidiendo con los estudios mencionados, nos muestran que el colesterol total disminuye con todas las pautas y regímenes utilizados a partir de los 12 meses de iniciada la THR y estos niveles se mantienen hasta los 5 años con pequeñas variaciones. Las fracciones HDL-C y LDL-C, se comportan de la siguiente manera: con TES las modificaciones observadas son sutiles con una leve tendencia al alza de ambas fracciones. Con las pautas continuas, el HDL-C aumenta de forma no significativa en especial con las pautas en las que se utiliza estradiol por vía oral, los niveles se reducen de forma llamativa cuando se utiliza Tibolona. Con el régimen cíclico, las cifras de HDL-C prácticamente no se modifican, excepto con la combinación BE- PN con el que se elevan sus niveles incluso a los 5 años. Las cifras de LDL-C con el régimen cíclico se modifican discretamente, se observan reducciones con las pautas que llevan AMP. Con régimen continuo se consiguen reducciones prácticamente con todas las pautas, salvo con tibolona con la cual aumenta el nivel basal, aunque no de forma significativa.

En cuanto a los triglicéridos, coincidiendo con los hallazgos descritos en la literatura hemos observado disminución discreta de su nivel, aunque los valores son significativos con TES; y reducciones destacables con THR combinada cíclica y continua, haciendo en este caso una mención especial a la tibolona, que produce reducciones significativas de las cifras de triglicéridos como se ha encontrado en estudios anteriores (329).

Hemos estudiado la cifra basal de **AT III**, a los 6 meses de tratamiento, al año y a los 5 años, con 9 pautas de THR. No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar las cifras medias de AT III antes y después de haber iniciado THR, sea cual sea la pauta empleada. Al analizar

las medias de los incrementos- decrementos a los 6-12 meses de tratamiento, después de igualar todas las basales a cero, se observa que los mejores resultados se obtienen, con incrementos porcentuales de AT III, cuando la paciente está en tratamiento con BE- PN, BE- AMP cíclicos o con tibolona; y, los peores resultados con descensos porcentuales de AT III, cuando se administran estrógenos solos y BE- PN continuo. Solo se detectó un evento trombótico durante los primeros cinco años de tratamiento.

La hemostasia no está regulada por mecanismos aislados; concretamente participan en ella tres mecanismos: uno protrombótico, el de la coagulación; otro antitrombótico, definido por el sistema anticoagulante; y un tercero, de eliminación de los trombos formados, representado por la fibrinólisis. Los tres sistemas deben estar en equilibrio para evitar sangrados patológicos o una tendencia a la trombogénesis.

Se trata de un equilibrio dinámico, lo que significa que los tres sistemas mantienen un nivel de actividad basal continuo, donde la tendencia procoagulante se ve frenada por el sistema anticoagulante, y, si finalmente aparece una hiperactivación de la trombina, la fibrinólisis se activa para eliminar el exceso que pueda producirse. Un desequilibrio en el sistema generará patología en uno u otro sentido.

Las antitrombinas constituyen uno de los elementos del sistema anticoagulante. Se trata de una familia de proteasas, de las cuales la más importante es la antitrombina III, capaz de neutralizar la trombina de forma instantánea. Puede formar complejos trombina-antitrombina, que son inactivos y rápidamente eliminados por el sistema retículo- endotelial. Como anticoagulante natural, actúa fundamentalmente impidiendo la generación del factor X activado, que junto con el factor V activado, median en la transformación de la protrombina en trombina (330).

A pesar de su papel crucial, la alta eficacia de la AT III determina que sólo graves deficiencias de la misma tengan repercusiones a nivel trombótico. De hecho, se habla de que son necesarias reducciones del 50% de su

actividad normal para provocar patología, según datos obtenidos del estudio de familias con déficit congénito de AT III (331).

La epidemiología muestra que hay una clara diferencia entre trombosis arterial y venosa. Mientras que la patología coronaria, donde la trombosis arterial tiene un papel fundamental, resulta disminuida con THR en la postmenopausia, la trombosis venosa demuestra un aumento, con un riesgo relativo que oscila de 3 a 4 en las mujeres tratadas (332).

La trombosis venosa profunda es consecuencia de un desequilibrio entre la actividad procoagulante, anticoagulante y fibrinolítica, a favor de la primera. Este hecho se determinó tras el estudio de familias con disfunciones congénitas de la hemostasia. Las deficiencias en el sistema anticoagulante (AT III, proteínas C o S, mutación del factor V,...) cursan con un riesgo aumentado de trombosis venosa. Si se añaden otros factores como las modificaciones de la viscosidad sanguínea o éxtasis venoso secundario a la vasodilatación, se incrementa el riesgo de patología.

El riesgo de tromboembolismo venoso idiopático se ha situado cerca de 1/10000 mujeres- año. La THR puede aumentar este riesgo en la mujer sin antecedentes previos hasta 4/10000 mujeres- año; aunque, la valoración riesgo/ beneficio global de THR prácticamente no se afecta por estas cifras (333).

El papel trombogénico de los esteroides ováricos, es un fenómeno dosis-dependiente, básicamente relacionado con los estrógenos (334). Las complicaciones de la cardiopatía coronaria se redujeron con la administración de 20 o 30 microgramos de etinilestradiol, demostrándose con estas dosis un efecto neutro sobre esta patología (335). El riesgo relativo de trombosis venosa parece aumentar, si bien el riesgo absoluto sigue siendo bajo, alrededor de 4,6 casos por 10000 mujeres/años de exposición (336).

Generalmente se acepta que los estrógenos orales se asocian a una disminución de los valores de AT III, mientras que los estrógenos

transdérmicos no la modifican (337). Esta diferencia está probablemente causada por la carencia de un efecto de primer paso en el hígado con la administración transdérmica de estrógenos. Nosotros observamos que el uso de BE (TTS) induce una reducción no significativa de AT III que se detectó a los 6 meses de iniciado el tratamiento.

De todo lo dicho, se deduce que existe un ligero incremento del riesgo de tromboembolismo venoso en las pacientes en tratamiento con THR (con estrógenos solos o combinados con gestágenos). Los estudios realizados incluyen ajustes en relación con el peso, la edad, el tabaquismo y, además parecen indicar que el aumento del riesgo es durante el primer año de tratamiento, siendo el riesgo a largo plazo similar al de las mujeres menopáusicas no tratadas (338).

Ya advertimos que entre los efectos secundarios menos deseados, la aparición de sangrados determina en muchos casos el que la mujer acepte o no iniciar THR, en nuestro caso no empezó por este motivo entre 25- 30% de las mujeres incluidas en la muestra inicial. Como se muestra en la tabla 1, factores como la desinformación, la oncofobia, los problemas sociales (desplazamiento, listas de espera, supuestos “conejos de Indias”, opiniones “encontradas” paciente/médico) y los sangrados han sido las principales causas de abandono durante el estudio.

En la tabla 107, vemos que al año de utilizar THR cíclica, el 55,4% de las pacientes presenta un sangrado regular; el 40,1% continua en amenorrea y el 4,5% tiene sangrados irregulares. Cinco años después continúan con sangrado regular el 10,6% y el 89,4% restante está en amenorrea. Podríamos deducir que si la mujer desea tener reglas aconsejamos la combinación BE-NETA o BE-AMP. En la tabla 64, mostramos que con las pautas continuas no se presentan sangrados regulares, sin embargo, al año de THR un 10,6% de las pacientes tiene pérdidas, correspondiendo la mayor incidencia a la utilización de Progesterona con un 26,67% de sangrados irregulares; cinco años después informan de metrorragias el 4,5% de estas pacientes. Si la

paciente desea permanecer en amenorrea, recomendamos el uso de tibolona, o elegimos el AMP como gestágeno en una pauta continua.

Como los sangrados irregulares preocupan a nuestras pacientes y a nosotros, uno de los componentes de nuestro grupo de trabajo realizó su tesis doctoral sobre este tema (Características Clínico-Patológicas del Endometrio sometido a diferentes pautas de tratamiento hormonal) (339).

El estudio se hizo sobre:

1- Endometrio de mujeres normales: casos de THR cíclica con sangrados regulares y casos de THR continua en amenorrea.

2- Endometrio de pacientes con sangrados irregulares con pautas continuas; o sangrados el día 10 ó antes en pacientes con pautas combinadas cíclicas.

3- Endometrio de pacientes con línea endometrial de 5 mm o más, asintomáticas, en tratamiento con THR (cíclica o continua).

Hemos comprobado que la pauta secuencial se asocia clínicamente a la aparición de sangrado vaginal. El patrón histológico de endometrio proliferativo se asocia en la mayoría de los casos, a sangrado vaginal irregular. La pauta continua combinada se asocia a la ausencia de sangrado vaginal, el patrón histológico de endometrio atrófico es la norma; sin embargo, esta atrofia endometrial puede coincidir con sangrados irregulares por la propia fragilidad/friabilidad de la mucosa uterina.

De igual manera se afirma que el incumplimiento de las pautas combinadas continuas se asocia a la aparición de hiperplasia endometrial sin atipias y, cuando ocurre lo mismo en las pautas secuenciales la asociación es con la hiperplasia endometrial atípica. Con respecto a Tibolona se desconoce la reacción endometrial en casos de incumplimiento.

En nuestro estudio, la THR continua y la Tibolona se asocian con un patrón de atrofia más que de proliferación, posiblemente más seguro por si mismo; de igual manera con estas pautas tampoco hemos tenido ningún caso de hiperplasia atípica.

Parece más fácil que se cumpla el plazo seguro de protección del endometrio con las pautas continuas que con las secuenciales.

El **hueso** envejece como todos los tejidos, y dicho envejecimiento se caracteriza por un aumento del número de fracturas en ambos sexos, pero empieza a ocurrir mucho antes en la mujer que en el varón. Tras la menopausia, se observa una elevación importante en la frecuencia de fracturas, y la incidencia de fracturas en mujeres postmenopáusicas es muy superior a la de los varones de la misma edad, llegando a una proporción de 2-6: 1 entre mujeres y hombres. Esta diferencia es una prueba clara del papel de las hormonas sexuales y en concreto la falta de estrógenos, en el envejecimiento óseo.

La osteoporosis es un problema sanitario con implicaciones graves tanto por su morbilidad como por el coste que conlleva. En España se estima que hay cerca de 3 millones de mujeres afectadas por osteoporosis, lo cual supone un coste aproximado de 1200 millones de euros anuales. El riesgo total de fracturas en una mujer postmenopáusica oscila entre un 30 y un 50%. Las fracturas de cadera tienen la morbilidad más alta, con un riesgo de muerte en el primer año de hasta un 25%, y con un riesgo de incapacidad de hasta un 35%. Las fracturas de muñeca presentan menos gravedad que las de cadera, pero inciden claramente en la calidad de vida (340).

Durante años se ha considerado que la terapéutica de primera elección para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en la mujer postmenopáusica con sintomatología climatérica asociada, es la terapia estrogénica. Esta terapéutica se ha demostrado altamente eficaz en la prevención de la pérdida ósea. La THR con o sin progestágenos, previene la pérdida de hueso en mujeres con osteoporosis. En la Conferencia Internacional de Osteoporosis de Hong Kong en 1993, se llegó al consenso de que los estrógenos reducen el riesgo de fracturas al disminuir la pérdida de masa ósea que ocurre en la menopausia. El efecto de THR es dosis dependiente. A pesar de existir una dosis umbral de utilidad para la mayoría de las pacientes, existe

una amplia variabilidad individual. No existe un acuerdo unánime, porque hay pocos estudios realizados al respecto, la mayor parte de autores admiten que pequeñas dosis de estrógenos son suficientes para asegurar una adecuada protección de la masa ósea. En cuanto a la duración total de la terapéutica existe una gran controversia. Se desconoce si la pérdida de hueso, y el riesgo de fracturas es mayor en las pacientes que han recibido THR. Inicialmente el efecto beneficioso se mantiene, ya que la velocidad de reducción de la masa ósea es similar en las pacientes que han recibido THR y en las que no han recibido (339).

Nuestro trabajo no tiene la potencia suficiente para estimar el riesgo de fractura en la población estudiada; los datos obtenidos a partir de la medición cuidadosa y reglada de la talla nos permite inferir que durante el tiempo de observación no se produjeron fracturas vertebrales por aplastamiento ya que en todos los grupos se mantuvo la talla; no se registró ninguna fractura de muñeca. Inicialmente utilizamos las determinaciones urinarias de marcadores de la reabsorción ósea: calcio urinario, hidroxiprolina, piridinolina, coeficiente Ca/ Creat, que aportaron información durante los primeros 6 meses, los cambios en estos indicadores señalan respuesta al tratamiento con estrógenos, pero quizás a raíz de las variaciones individuales, sus valores posteriormente no varían, de tal forma que en la práctica clínica de rutina nos resultaron poco útiles. Actualmente, como parte del trabajo de grupo, se está utilizando la determinación de DMO en mujeres mayores de 60 años que han recibido THR durante como mínimo 10 años; se realizó una medición de DMO antes de cambiar la THR a dosis baja en esta cohorte de mujeres. Interpretando los resultados de acuerdo al consenso internacional sobre la T- score, no se encontró diferencia entre el uso de estrógenos solos o estrógenos más gestágenos; el porcentaje de pacientes con osteoporosis fue menor que el esperado en la población general (342). En nuestro caso se confirma la eficacia de THR como estrategia para prevenir osteoporosis.

Es importante resaltar que el WHI se realizó en mujeres que no tenían riesgo aumentado de osteoporosis. El impacto de THR para disminuir el porcentaje de fracturas, es menos marcado en esta población que en la

población general de mujeres que reciben THR para la prevención y tratamiento de osteoporosis (279).

En numerosos estudios se ha demostrado la eficacia de THR para aumentar la DMO y disminuir el consiguiente riesgo de osteoporosis y fracturas. En un estudio con seguimiento a 2 años, doble ciego en 595 mujeres postmenopáusicas se mostró reducción de la DMO con placebo y un claro incremento de la misma con 1 y 2 mg/d de 17 beta estradiol en terapia combinada cíclica con dihidrosterona (5- 20 mg/d) (343).

En otro estudio, parcialmente aleatorizado en 2016 mujeres postmenopáusicas recientes (45- 58 años) se mostró una reducción significativa ($p < 0.05$) en la incidencia de fracturas de muñeca después de 5 años de THR con 2 mg de estradiol cíclico combinado con 1 mg de NETA (344).

La Tibolona tiene efecto estrogénico sobre el hueso, el efecto beneficioso se consigue con una dosis de 2.5 mg/d, y es comparable al del tratamiento hormonal estándar (345).

Los beneficios de THR con respecto a la osteoporosis se subestiman a favor de otros medicamentos alternativos más costosos como bifosfonatos, SERM's, que tienen efecto menos marcado en la ganancia de DMO que THR. En un estudio llevado a cabo en USA y Europa donde 1609 mujeres postmenopáusicas menores de 60 años que recibían: THR (CEE + AMP continua (en USA), estradiol + NETA cíclico (en Europa) ó Alendronato (2.5 o 5 mg/d) se vio un aumento mayor de DMO en las que recibían THR después de 2 años de seguimiento (346).

Los riesgos potenciales de la terapia a largo plazo con bifosfonatos y SERM's no han sido evaluados por completo y no tienen los efectos beneficiosos adicionales de THR (disminución del riesgo de cáncer colo rectal, mejoría de la función cognitiva/ demencia). No hay evidencia de que los bifosfonatos reduzcan la incidencia de fracturas en mujeres perimenopáusicas

jóvenes (345), y no hay evidencia que los SERM's prevengan la fractura osteoporótica más importante, la de cadera (346). Finalmente el coste del tratamiento con THR es considerablemente menor que con las otras alternativas, especialmente bifosfonatos.

Obviamente van apareciendo nuevas terapias alternativas, como la hormona paratiroidea (1- 34 hPTH (teriparatide)) que es el primer agente anabólico óseo que incrementa la formación y el remodelado óseo, mejora la DMO y reduce el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales. Actualmente se debería reservar para pacientes con osteoporosis severa, o cuando las otras terapias han fracasado. La aparición de osteosarcomas en ratas en los estudios toxicológicos en uso prolongado limita su uso a 2 años (349).

La mayoría de los estudios epidemiológicos han mostrado un incremento del riesgo de **cáncer de mama** relacionado con el uso de THR. Los resultados del estudio WHI causaron considerable preocupación entre las usuarias y los prescriptores de THR en muchos países; en particular mostró un aumento del riesgo de cáncer de mama en la rama con CEE + AMP, los resultados del componente CEE solo de este ensayo fueron tranquilizadores con respecto al riesgo de cáncer de mama; como ya se reseñó existen publicaciones posteriores en las que se modifican estas conclusiones; mucho se ha hablado sobre que los resultados no son extrapolables a Europa, ni por el perfil ni edad de las usuarias, ni por los tratamientos utilizados. Posteriormente el MWS ha sugerido que este resultado también puede aplicarse a otro tipo de compuestos, a regímenes secuenciales y a otras vías de administración de estrógenos. Sin embargo, estas THR son solo dos entre una diversidad de tratamientos prescritos alrededor del mundo. Aparte del MWS, pocos estudios epidemiológicos han tenido muestras de tamaño suficiente para evaluar el riesgo de cáncer de mama relacionado con diferentes tipos y vías de administración.

El estudio más reciente E3N-EPIC, es un estudio prospectivo, observacional, francés que investiga factores de riesgo de cáncer en 98997 mujeres desde junio de 1990. Esta realizado en usuarias similares a las

españolas, por su edad, perfil y tipo de tratamiento. Este estudio muestra un aumento del riesgo de cáncer de mama asociado con el uso de THR. Indica que la asociación entre empleo de THR y riesgo de cáncer de mama muy probablemente varía de acuerdo con el progestágeno utilizado. Hubo nulo o escaso incremento del riesgo con estrógenos utilizados solos, o combinados con progesterona micronizada, por lo menos cuando fueron utilizados por períodos cortos. El aumento del riesgo alcanzó significación cuando los estrógenos fueron combinados con progestinas sintéticas. Sugiere que el riesgo de cáncer de mama aumenta con el incremento de la duración del uso de THR, con estrógenos orales, pero no con estrógenos transdérmicos/percutáneos. Sin embargo, el tamaño de la muestra es demasiado pequeño para alcanzar cualquier conclusión firme en lo que a tratamiento de larga duración se refiere (350).

En nuestro caso, la mayoría de casos de cáncer de mama se detectó con terapia combinada y con estradiol percutáneo, tres de los casos estaban recibiendo BE + AMP (2 en régimen cíclico y 1 en régimen continuo) y un caso BE solo. Al contrario que el estudio francés nuestras pacientes presentaban un IMC correspondiente con obesidad moderada o G II. La incidencia anual de cáncer de mama en la población estudiada está alrededor del 2%, significativamente menor que en la población general. Contrario también con hallazgos de otros autores (351, 352), no tuvimos casos de cáncer invasivo en el momento del diagnóstico. En una tesis en curso de nuestro grupo se analiza con detalle el cáncer de mama, el estado de los receptores y nos aportará datos más concretos al respecto.

CONCLUSIONES

1. Desde la transición del estado premenopáusico y durante la postmenopausia se producen en la mujer una serie de cambios físicos y psíquicos con una variabilidad individual, pero que en determinados casos producen una sintomatología clínica que deteriora la calidad de vida de la mujer; y, que por tanto requiere, cuando ellas lo solicitan, una intervención médica certera que le proporcione mejores expectativas para su estado actual y para su salud futura. Una de estas intervenciones sin duda la constituye el Tratamiento Hormonal de Reemplazo.
2. Independientemente del tipo de menopausia y del tratamiento recibido, el peso y la talla se mantuvieron estables; estos hallazgos sugieren que THR colabora en el mantenimiento general de la constitución y en la estabilidad de la columna vertebral.
3. Las pacientes histerectomizadas o las que teniendo útero intacto recibieron BE AMP en pauta continua, son las que mayor adherencia presentan a THR. La mayoría de abandonos al tratamiento se produce en los grupos que reciben THR por vía oral.
4. Cualquiera de las pautas de THR utilizadas reducen el índice de Kupperman en proporción similar a partir de los 6 meses de tratamiento y, este efecto se sigue observando mientras se mantenga la misma dosis.
5. El nivel plasmático de FSH y LH disminuye al utilizar THR combinada o estrógenos solos, especialmente con las pautas que utilizan AMP como gestágeno. El nivel de estradiol aumenta de forma significativa con THR, salvo cuando se emplea tibolona con la que incluso tiende a disminuir. El nivel de SHBG aumenta, este aumento es estadísticamente significativo con las pautas continuas; con tibolona se observa el efecto contrario.

6. Existe una ligera tendencia al aumento del nivel de glucemia basal con THR, efecto que se observa en especial cuando utilizamos progesterona natural.
7. Las pacientes que inicialmente no presentan alteración del perfil lipídico, se ven favorecidas con el uso de THR en pauta cíclica (con estradiol transdérmico). Cuando presentan alteraciones del perfil lipídico antes de iniciar THR, se debe tener en cuenta que la única que reduce TGC es la tibolona, aunque, reduce también HDL C y aumenta LDL C.
8. En este estudio no se detectaron reducciones patológicas de AT III, ni tampoco incremento de la incidencia de tromboflebitis; los resultados más favorables se observan con las pautas cíclicas y con tibolona.
9. En cuanto a los sangrados, si la paciente desea quedar en amenorrea, salvo contraindicación, recomendamos tibolona o una pauta continua que lleve AMP como gestágeno. Si prefiere tener sangrados regulares, recomendamos una pauta cíclica con BE y NETA o AMP.
10. Los marcadores de resorción ósea estudiados por nosotros, no reflejan el estado del hueso, ni ofertan un criterio evolutivo útil para ajustar THR.
11. Con los datos obtenidos, la información científica existente y nuestra experiencia, podemos recomendar a la población femenina granadina la utilización de THR durante por lo menos 5 años, siempre y cuando cumplan los controles periódicos pertinentes. Existe la posibilidad de individualizar el tratamiento según preferencias y necesidades; respetando las indicaciones médicas; y así, favorecer a una población sumamente condicionada por la desinformación, para mejorar de alguna manera su calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schneider, E. Hacia una vida larga y saludable. *Orgyn* 2001; 1: 12-16.
2. Cuadros JL, Llana P, Mateu S. Demografía y epidemiología del climaterio en España. En: Libro blanco de la menopausia en España. Madrid: Ed EMISA; 2000.p. 5-34.
3. Merry B, Holehan A. Envejecimiento del sistema reproductor femenino: Menopausia. En: Bases fisiológicas del envejecimiento y geriatría. Barcelona: Ed Masson; 1997 .p. 181-208.
4. Dowd M, Philipp E. La menopausia. En: Historia de la Ginecología y la Obstetricia. Barcelona: Ed Edika Med; 1995.p.63-273.
5. Van Keep, RA. Consenso sobre investigación de la Menopausia. Actas del Primer Congreso Internacional sobre Menopausia; La Grande Motte: Francia; 1976.
6. Whitehead, MS. Atlas de Menopausia. Barcelona: Harofarma LTD; 1994.
7. Utian, WH. The International Menopause Society. Menopause related terminology definitions. *Climateric* 1999; 2: 284-86.
8. Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The Menopause. *Lancet* 1999; 353: 571-80.
9. Cano, A. Aspectos endocrinos del proceso climatérico. En: Fundamentos básicos y clínicos en menopausia. Madrid: Ed Libro del Año S.L.; 1996. p. 11-50.
10. Metcalf MG, Livesey DH. Gonadotrophin excretion in fertile women: effect of age and the onset of the menopausal transition. *J Endocrinol* 1985; 105: 357-62.

11. Reyes FL, Winter JSD. Pituitary-ovarian relationships preceding the menopause. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129: 557-64.
12. Lee SJ, Lenton EA, Sexto L. The effect of age on the cyclical patterns of plasma LH, FSH, oestradiol and progesterone in women with regular menstrual cycles. *Hum Reprod* 1988; 3: 851-55.
13. Metcalf M, Donald RA. Pituitary-ovarian function before, during and after the menopause: a longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982; 17: 489-92.
14. Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien, et al. Detection of dimeric inhibin throughout the human menstrual cycle by two-site enzyme immunoassay. *Clin Endocrinol Oxf* 1994; 40: 717-23.
15. Hee J, ManNaughton J, Banghan M, et al. Perimenopausal patterns of gonadotrophins, immunoreactive inhibin, oestradiol and progesterone. *Maturitas* 1993; 18: 9-20.
16. Speroff, L, editor. *Menopausia y transición menopáusica*. En: *Endocrinología ginecológica e infertilidad*. Barcelona: Ed Waverly Hispánica S.A.; 2000. p. 725-81.
17. Chakravarti S, Collins WP, Forecast JD, et al. Hormonal profiles after menopause. *Br Med J* 1976; 2: 784-87.
18. Ravnnevik G, Jeppson S, Johnell O, et al. A longitudinal study of the menopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas* 1995; 21: 103-13.
19. Kwekkeboom DJ, De Jong FL, Van Hemert AM, Vandenbrouke JP, Valkenburg HA, Lambert SWJ. Serum gonadotrophins and α -subunit decline in aging normal postmenopausal women. *J Clin Endocrin Metab* 1990; 70: 944-50.

20. Genazzani AR, Stomati M, Spinetti A, Bersi C, Rubino S, Salvestroni C. Neuroendocrine aspects of menopause and hormonal replacement therapy. *Gynecological Endocrinology* 1996; 10 (4): 19-20.
21. Mastroiani M, Coutifaris C, FIGO editores. Fisiología reproductiva. En: *Manual de reproducción humana*. Barcelona: Ed Edika Med; 1991.p.10-21.
22. Genazzani AD, Petraglia FP, Sgarbi L, Montanini V, Hartmann B, Surico N, et al. Difference of LH and FSH secretory characteristics and degree of concordance between postmenopausal and aging women. *Maturitas* 1997; 26 (2): 133-38.
23. Lobo RA, Schoupe D, Roys S, Payl W. Central and peripheral metabolites of norepinephrine and dopamine in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 548-52.
24. Rassmussen DD. New concepts in regulation hipotalamic gonadotrophin releasing hormone (GnRH) secretion. *J Endocrinol Invest* 1986; 9: 427-37.
25. Gosden RG. Follicular status at menopause. *Hum Reprod* 1987; 2: 617-20.
26. Jiroutek MR, Chen MH, Jonhston CC, Longcope C. Changes in reproductive hormones and sex-hormone binding globulin in a group of postmenopausal women measured over 10 years. *Menopause* 1998; 5: 90-4.
27. Meldrum DR, Davidson DJ, Tatarynl V, Judd HL. Changes in circulating steroids with aging in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 624-27.
28. Longcope C, Franz C, Morello C, Baker R, Johson CC. Steroid gonadotrophins levels in women during the perimenopausal years. *Maturitas* 1986; 8: 189-96.

29. Meldrum DR, Erlik Y, Lu JK, Judd HL. Objectively recorded hot flashes in patients with pituitary insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 684-87.
30. Vermeulen A. Sex hormone status of the postmenopausal woman. *Maturitas* 1980; 2: 81-9.
31. Roger M, Nahoul K, Scholler R, et al. Evolution with ageing of four plasma androgens in postmenopausal women. *Maturitas* 1980; 2: 81-9.
32. Grodin JM, Siiteri PK, MacDonald PC. Source of estrogen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1963; 36: 207-10.
33. Labrie F, Belanger A, Cusan L, Gómez JL, Candas B. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2396-97.
34. Dowsett M, Cantwell B, Anshumala L, Jeffcoate SL, Harris SL. Suppression of postmenopausal ovarian steroidogenesis with the luteinizing hormone-releasing hormone agonist Goserelin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 672-75.
35. Andreiko JL, Monroe SE, Marshall LA, Fluker MR, Nerenberg CA, Jaffe RB. Concordant suppression of serum immunoreactive luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone, subunit, bioactive LH and testosterone in postmenopausal women by a potent gonadotrophin releasing hormone antagonist (Detirelix). *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 399-443.
36. Sluijmer AV, Heineman MJ, Jong FH, Evers JL. Endocrine activity of the postmenopausal ovary: the effects of pituitary down-regulation and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2163-67.

37. Judd, HL, Judd GE, Lucas WE, Yen SSC. Endocrine function of the postmenopausal ovary; concentration of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39: 1020-24.
38. Judd HL, Shamonki IM, Frumar AM, Lagasse LD. Origin of serum estradiol in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 680-82.
39. Pasquali R, Casimirri F, Pascal G, Tortelli O, Morselli Labate A, Bertazo D, et al. Influence of menopause on blood cholesterol levels in women: the role of body composition, fat distribution and hormonal Milieu. Virgilio Menopause Health Group. *Journal of Internal Medicine* 1997; 241 (3): 195-203.
40. Adashi EY. The climateric ovary as a functional gonadotropin-driven androgen-producing gland. *Fertil Steril* 1994; 62: 20-7.
41. Longcope C, Hunter R, Franz C. Steroid secretion by the postmenopausal ovary. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 564-68.
42. Meldrum DR, Defacio JD, Erlik Y. Pituitary hormones during the menopausal hot flush *Obstet Gynecol* 1984; 64: 752-56.
43. Dunn JF, Nisula BC, Rodbard D. Total plasma concentration of steroid hormone that is bound to plasma transport proteins. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 58-63.
44. Longcope C, Baker E, Johnson CC. Androgen and estrogen metabolism in relationship to obesity. *Metabolism* 1986; 35: 235-37.
45. Mendel CM. The free hormone hypothesis: a physiologically based in the mathematical model. *Endocrine Rev* 1989; 10: 232-39.

46. Fahraeus L, Larsson-Cohn U. Oestrogens, gonadotrophins and SHBG during oral and cutaneous administration of oestradiol-17B to menopausal women. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982; 101: 592-95.
47. Olind V, Elamson K, Englund DF, Victor A, Johanson EDB. Effects of oestradiol on sex hormone binding globulin. *Acta Endocrin (Copenh)* 1982; 101: 248-53.
48. Pasquali R, Vicennati V, Bertazzo D, Casimiri F, Pascal G, Tortelli O. Determinants of sex hormone-binding globulin blood concentrations in premenopausal and postmenopausal women with different estrogen status. *Virgilio Menopause Health Group. Clinical and Experimental Metabolism*: 1997; 46 (1): 5-9.
49. Burger HG, Dudley DC, Hopper JL, Shalley JM, Green D, Smith D, et al. The endocrinology of the menopausal transition : a cross sectional study of a population based sample. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80 (12): 3537-45.
50. Longcope C, Hui SL, Johnson CC. Free estradiol, free testosterone and sex hormone-binding globulin in postmenopausal women. *J Endocrinol Metab* 1987; 64 (3): 513-18.
51. Maruyama Y, Aoki N, Suzuki Y, Sinohara H, Yamamoto T. Variation with age in the levels of sex-steroid-binding plasma protein as determined by radioimmunoassay. *Acta Endocrinol Metab* 1990; 70: 944-50.
52. Gershagen S, Doeberl A, Jeppson S, Ravennik G. Decreasing serum levels of sex hormone-binding globulin around the menopause and temporary relation to changing level of ovarian steroid, as demonstrated in a longitudinal study. *Fertil Steril* 1989; 51: 616-21.
53. Anderson DC. Sex hormone binding globulin. *Clin Endocrinol* 1974; 3: 69-72.

54. Greenblatt RB, Colle MI, Manesh VB. Ovarian and adrenal steroid production in the postmenopausal woman. *Obstet Gynecol* 1976, 47: 383-87.
55. Kopelman PG, Pilkington TRE, White N, Jeffcoate SL. Abnormal sex steroid secretion and binding in massively obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980; 12: 363-69.
56. Davidson DJ, Gambone JC, Lagasse LD, et al. Free estradiol in postmenopausal women with and without endometrial cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 404-8.
57. Cuadros JL, Lòpez-Jurado R, Sabatel RM, et al. Menopausia quirúrgica. En: *Climaterio y envejecimiento. Medicina basada en la evidencia*. Zaragoza: Ed Faustino R. Pérez-López; 1999. p. 15-33.
58. Strecker JR, Lauritzen C. *Hormonoterapia en el climaterio I*. Barcelona: Ed Ancora S.A.; 1990. p. 3-4.
59. World Health Organization Scientific Group. *Research on the menopause*. WHO Technical Report Series 670, Geneva; 1981: 8-10.
60. Easterday CL, Grimes DA, Riggs JA. Hysterectomy in the United States. *Obstet Gynecol* 1983; 62: 203-12.
61. Ravnkar VA, Chen E. Histerectomías. ¿Donde quedaron las indicaciones? *Clin Obstet Ginecol Temas Actuales* 1994; 2: 407-14.
62. Amikiria WM, Evans TN. Ten-year review of hysterectomies: trends, indications and risks. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 134: 431-37.
63. Carlson KJ, Nichols DH, Schiff I. Indications for hysterectomy. *N Engl J Med* 1993; 328: 856-60.

64. Speroff T, Dawson NV, Speroff L, Haber RJ. A risk benefit analysis of elective bilateral oophorectomy: effect of changes in compliance with estrogen therapy on outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 165-74.
65. Clavero JA. Endocrinología y etiología de la menopausia. *Acta Ginecol* 1991; 48: 309-16.
66. Monroe SE, Jaffe RB, Midgley AR. Regulation of human gonadotrophins in menstruating women in response to ooforectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 34: 43-7.
67. Ostegard DR, Parlow AF, Townsend EA. Acute effect of castration on serum FSH and LH in the adult woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 944-50.
68. León de la Riva J, Cortejosos J, Mora P, Rodríguez J. Correlación clínico endocrina en la postmenopausia. En: *La menopausia*, R. Comino editor. Madrid: Ed CEA; 1990. p. 53-69.
69. MacNaughton J, Bangah M, MacCloud P, Hee J, Burger H. Aged related changes in follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, oestradiol and immunoreactive inhibine in women of reproductive age. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36: 339-45.
70. Lenton EA, Krester DM, Woodward AJ, Robertson AM. Inhibin concentrations throughout the menstrual cycles of normal, infertile and older women compared with those during spontaneous conception cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1180-90.
71. Ohta H, Masuzawa T, Ikeda T, Suda Y, Makita K, Nozawa S. Which is more osteoporosis-inducing, menopause or oophorectomy? *J Bone Mineral Res* 1992; 19: 273-85.
72. Beyene Y. *From Menarche to Menopause: Reproductive Lives Peasant Women in Two Cultures*. Albany: State University of New York Press; 1989.

73. Lock M. Encounters with Aging: Mythologies of Menopause in Japan and North America. Berkeley: University of California Press; 1993.
74. Lock M. Menopause in culture context. *Exp Gerontol* 1994; 29: 307-10.
75. Moore B, Kombe H. Climateric symptoms in a Tanzanian community. *Maturitas* 1991; 14-7.
76. Martin MC, Block JE, Sánchez SD, Arnaud CD, Beyene Y. Menopause without symptoms: the endocrinology of menopause among rural Mayan Indians. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1839-42.
77. Robinson G. Cross-cultural perspectives on menopause. *J Nervous mental Dis* 1996; 184: 453-56.
78. Richters JMA. Menopause in different cultures. *J Psychosom Obstet Gynecol* 1997; 18: 73-78.
79. Whitehead M, Godfree V. Consecuencias de la deficiencia estrogénica. En: *Terapéutica hormonal sustitutiva*, editores Whitehead M y Godfree V. Madrid: Ed Harofarma S.A.; 1992. p. 13-37.
80. Kronenberg F, Barnard RM. Modulation of menopausal hot flashes by ambient temperature. *J Therm Biol* 1992; 17: 43-9.
81. Ginsburg J, Hardiman P. ¿Qué sabemos sobre la patogenia de las sofocaciones menopáusicas? En: *Menopausia y tratamiento hormonal sustitutivo*, Sitruk A y Utian W editores. Barcelona: Ed Ancora S.A.; 1993. p. 17-51.
82. Von Muhlen DG, Kritz-Silverstein D, Barret-Connor E. A community-based study of menopause symptoms and estrogen replacement in older women. *Maturitas* 1995; 22 (2): 71-8.

83. Dennerstein L, Smith AMA, Morse C, Burger H, Green A, Hooper J, Ryan M. Menopausal symptoms in Australian women. *Med J Aust* 1993; 159-232.
84. McKinlay SM, Brambilla DG, Posner JG. The normal menopause transition. *Maturitas* 1992; 14: 103-6.
85. Hunter M. The South-East England longitudinal study of the climateric and the postmenopause. *Maturitas* 1992; 14: 17-22.
86. Oldenhave A, Jaszman LJB, Haspels AA, Eveared WTAM. Impact of climateric on well-being. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 17-43.
87. Anderson E, Hamburger S, Liu JH. Characteristics of menopausal women seeking assistance. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 428-33.
88. Celades Filella M. Aspectos clínicos de la menopausia. En: *Climaterio y Menopausia*, editor Palacios S. Madrid: Ed Mirpal; 1992. p. 64-8.
89. Groeveneld FPMJ, Bareman FP, Barentsen R, Dokter HJ, Drogendijk AAC, Hoes AW. Vasomotor symptoms and well-being in the climateric years. *Maturitas* 1996; 23 (3): 293-99.
90. Ginsburg J, Hardiman P, O'Reilly B. Peripheral blood flow in menopausal women who have hot flushes and in those who do not. *BJM* 1989; (6686): 1488-90.
91. Tataryn IV, LoMax P, Bajorek JG. Postmenopausal hot flushes. A disorder of thermoregulation. *Maturitas* 1989; 2: 101-7.
92. Swartzman LC, Edelberg R, Kemmann E. The menopausal hot flush: symptom reports and concomitant physiological changes. *J Behav Med* 1990; 13-15.

93. Casper RF, Yen SSC, Wilkes MM. Menopausal flushes: A neuroendocrine link with pulsatile luteinizing hormone secretion. *Science* 1979; 205: 823-25.
94. Tataryn IV, Meldrum DR, Frumar AD, Judd HL. LH, FSH and skin temperature during the menopausal hot flash. *J Clin Endocrine Metab* 1979; 49: 152-54.
95. Meldrum DR, Tataryn IV, Frumar AM, Erkik Y, Lu H, Judd HL. Gonadotropins, estrogens and adrenal steroids during the menopausal hot flush. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 685-89.
96. Raviknar V, Elkind-Hirsch K, Schiff I, Ryan KJ, Tulchisky D. Vasomotor flushes and the release of peripheral immunoreactive luteinizing hormone in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1984; 41(6): 881-87.
97. Mulley G, Mitchell JRA, Tattersall RB. Hot flushes after hypophysectomy. *Br Med J* 1977; 1: 1062-66.
98. De Miguel Sesmero JR, Ribes C. Alteraciones neurovegetativas en el climaterio: definición y epidemiología. *Ciencia Ginecológica* 1997; 1(3): 30-7.
99. Mohyi D, Tabassi K, Simon J. Differential diagnosis of hot flushes. *Maturitas* 1997; 27: 203-6.
100. Cuadros JL, Rodríguez F, Anarte MT, Ortega E. Modificaciones psicosexuales, hormonales y de beta-endorfinas bajo tratamiento hormonal sustitutivo (Estrógenos y Gestágenos) en la menopausia. En: Libro de resúmenes de I Simposium Internacional de Ginecología y Menopausia, Palacios S editor. Madrid: Ed Mirpal; 1996. p. 126-35.
101. Rebar RW, Spitzer IB. The physiology and measurement of hot flushes. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1284-88.

102. Hutton JD, Murray MAI, Jacobs HS, James VHT. Relation between plasma oestrone and oestradiol and the climateric symptoms. *Lancet* 1978; 1: 678-81.
103. Walsh B, Sghiff L. Vasomotor flushes. En: *Multidisciplinary perspectives on menopause*, Flint M, Krokenberg F and Utian W editors. New York: Ed Staff; 1990. p. 346-56.
104. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. DSM-III, 1980; DSM-III-R, 1987; DSM-IV, 1994.
105. De la Gándara JJ. *Menopausia y salud mental*. Madrid: Ed ELA-ARAN; 1994.
106. Hamilton JA et al. The menstrual cycle in context, affective syndromes associated with reproductive hormonal changes. *J Clin Psychiatry*. 1988; 49: 474-78.
107. Kukopulos A et al. Course of the maniac depressive cycle and changes caused by treatments. *Pharmacopsychiatry* 1980; 13: 1560-67.
108. Aylward M. Oestrogens, plasma tryptophan levels in perimenopausal patients. En: *Management of the menopause and postmenopausal years*, Campbell S editor. Lancaster: Ed MTP Press, 1975. p. 135-47.
109. Steiner M. Female-specific mood disorders. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35 (3): 599-611.
110. Parry BL. Reproductive factors affecting the course of affective illness in women. *Psychiatr Clin North Am* 1989; 12 (1): 207-20.
111. Dennerstein L. Aspectos psiquiátricos del climaterio. En: *Menopausia*, Studd J y Whitehead M editores. Barcelona: Ed Ancora; 1990.

112. Palacios S, De la Gándara J. Depresión y menopausia: revisión de aspectos clínicos y terapéuticos. En: Salud mental y mujer. Barcelona: Ed Juste SAQF; 1998.
113. Bachman GA. Sexual issues at menopause. En: Multidisciplinary perspectives on menopause, Flint M, Krokenberg F and Utian W editors. New York: Ed Staff; 1990. p. 87-94.
114. Morel MJ, Dixen JM, Carter CS, Davidson JM. The influence of age and cycling status on sexual arousability in women. Am J Obstet Gynecol 1984; 148: 66-71.
115. Semmens JP, Wagner G. Estrogen deprivation and vaginal function in postmenopausal women. JAMA 1982; 248: 445-48.
116. Bachmman GA, Leiblum SR. Sexuality in sexagenarian women. Maturitas 1991; 13: 43-50.
117. Sarrel PM. Sexuality and menopause. Obstet Gynecol 1990; 75: 26-32.
118. Purdie DW, Empson JA, Crichton C, MacDonald L. Hormone replacement therapy, sleep quality and psychological wellbeing. Br J Obstet Gynecol 1995; 102 (9): 735-39.
119. Stenberg A, Heimer G, Ulmstem U, Cnattingius S. Prevalence of genitourinary and other climateric symptoms in 61-year-old women. Maturitas 1996; 24: 31-6.
120. Bachmman GA. Vulvovaginal complaints. En: Treatment of the menopausal woman. Basic and clinical aspects, Lobo RA editor. Nueva York: Ed Ravent Press; 1994. p.137-142.

121. Samsioe G, Jansson I, Mellström D, Svanborg A. The occurrence, nature and treatment of urinary incontinence in a 70 year old population. *Maturitas* 1985; 7: 335-42.
122. Utian WH. Effect of hysterectomy, oophorectomy and estrogen therapy on libido. *Inter J Obstet Gynecol* 1975; 13: 97-100.
123. Gould SF, Shannon JM, Cuhna G. The autoradiographic demonstration of estrogens binding in normal human cervix and vagina during menstrual cycle, pregnancy and the menopause. *Am J Anat* 1983; 168 (2): 229-38.
124. Molander U, Milsom I, Ekelund P et al. Effect of oral oestriol on vaginal floraan cytology and urogenital symptoms in the postmenopause. *Maturitas* 1990; 12 (2): 113-20.
125. Versi E. Incontinence in the climateric. *Clin Obstet Gynecol* 1990; 33 (2): 392-98.
126. Rekers H, Drogendijk AC, Valkenburg HA, Riphagen F. The menopause, urinary incontinence and others symptoms of the genitourinary tract. *Maturitas* 1992; 15: 101-11.
127. Iosif C, Bekassy Z. Prevalence of genitourinary symptoms in the late menopause. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63: 257-60.
128. Cuadros JL, Casale D, Salamanca A, Malde JL, Salvatierra V. Prolapso genital: I Datos epidemiológicos. *Toko-gin pract* 1988; 47: 597-600.
129. Gilchrest BA, Yaar M. Ageing and photoageing of the skin: observations at the celular and molecular level. *Br J Dermatol* 1992; 127 (41): 25-30.
130. Brincat M, Formosa M, Galea R. Esteroides sexuales, piel y mucosas. En: *Receptores esteroideos y mecanismo de acción hormonal*, Palacios S editor. Madrid: Ed Mirpal; 1996. p. 147-63.

131. Hull MT, Warfel KA. Age-related changes in the cutaneous basal lamina: Scanning electron microscopic study. *J Invest Dermatol* 1983; 81: 378-80.
132. Hall DA. *The ageing of connective tissue*. London: Academic Press; 1976.
133. Brincat M, Versi E, Moniz CF, Magos A, DeTrafford J, Studd JWW. Skin collagen changes in postmenopausal women receiving different regimens on oestrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1987; 70 (6): 840-45.
134. Vogel HG, Denkel K. In vivo recovery of mechanical properties in rat skin after repeated strain. *Arch Dermatol Res* 1985; 7: 484-88.
135. Vogel HG. Mechanical properties of rat skin with ageing. En: *Aging and the skin*, Balin AK and Klingman AM editors. New York: Ed Raven Press; 1989. p. 227-75.
136. Montagna W. Morphology of aging skin. En: *Advances in the biology of the skin*, Montagna W editor. Oxford: Ed Pergamon Press; 1965. p. 1-18.
137. Pochi PE, Strauss JS, Downing DT. Age related changes in sebaceous gland activity. *J Invest Dermatol* 1979; 73: 108-11.
138. Braverman IM, Sibley J, Keh-Yen A. A study of the veil cells around normal, diabetic and aged cutaneous microvessels. *J Invest Dermatol* 1986; 86: 57-62.
139. Castelo-Branco C, Figueras F. *Piel y menopausia: Efectos de la edad, del estado hormonal y de los tratamientos de reemplazo*. Madrid: Ed IM&C; 1999.
140. Eaker E, Chesebro JH, Sacks FM, Wenger NK, Whishnant JP, Winston M. Cardiovascular disease in women. *Circulation* 1993; 88: 1999-2009.

141. Rich-Edwards JW, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. The primary prevention of coronary heart disease in women. *N Eng J Med* 1995; 332: 1758-66.
142. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC, Manson GE, Joffe M et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Eng J Med* 1997; 336 (25): 1769- 75.
143. Fletcher JLM, Vessey MP. Coronary heart disease in women: Current trends and health economics. En: *Menopause*, Birkhäuser MH and Rozenbaum H editors. Paris: Ed ESKA; 1996. p. 139-150.
144. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and coronary heart disease. *Ann Inter Med* 1978; 89: 157-61.
145. Colditz GA, Willet WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Eng J Med* 1987; 316: 1105-10.
146. Bush TL. The epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women. En: *Multidisciplinary perspectives on menopause*, Flint M, Krokenberg F and Utian W editors. New York: *Annals of New York Academy of Sciencies*; 1990. Vol 592. p. 263-71.
147. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assesment of the epidemiologic evidence. *Prevent Med* 1991; 20: 47-63.
148. Tikkanen MJ, Nikkila EA, Kuusi T, Sipinen S. High density lipoprotein-2 and hepatic lipase: Reciprocal changes produced by estrone and norgestrel. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 1113-16.

149. Jensen J, Nilas L, Christiansen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. *Maturitas* 1990; 12: 321-31.
150. Castelo-Branco C, Casals E, Shanhelly C. Effect of oophorectomy and hormone replacement therapy on plasma lipids. *Maturitas* 1993; 17: 113-18.
151. Collins P, Beale CM. Potential mechanism of vascular effects. En: *The cardioprotective role of HRT*, Collins P and Beale CM editors. New York: Ed Parthenon Publishing Group; 1996. p. 9-11.
152. Hjortland MC, McNamara PM, Kannel WB. Some atherogenic concomitants of menopause: The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1976; 106: 304-11.
153. Castelo-Branco C, Durán M. Esteroides sexuales y metabolismo lipídico. En: *Postmenopausia y enfermedad cardiovascular*, Cabero A editor. Barcelona: Ed Springer; 1998. p. 48-73.
154. Stevenson JC, Crock D, Godslan IF. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis* 1993; 98: 83-90.
155. Li Z, McNamara JR, Fruchart JC, Luc G, Bard JM, Ordovas JL, et al. Effects of gender and menopausal status on plasma lipoprotein subspecies and particle sizes. *Journal of lipid research* 1996; 37 (9): 1886-96.
156. Arqueros J, Rodríguez J, Cortejoso F, Moreda F. Cambios metabólicos en el climaterio. En: *La menopausia*, Comino R editor. Madrid: Ed CEA; 1990. p. 19-41.
157. Lobo RA. Effects of hormonal replacement on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *J Clin Metab* 1991; 73: 925-30.

158. Marín JM, Dueñas JL, Navarro J. Climaterio y metabolismo lipídico. Influencia de la edad de instauración y de la función menstrual. *Clin Invest Gin Obstet* 1991; 402-6.
159. Lindquist O, Bergtsson C, Lapidus L. Relationship between the menopause and risk factors for ischaemic heart disease. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; Supl 130: 43-9.
160. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 641-46.
161. Balash J, González-Merlo J. Estrógenos, enfermedad vascular e implicaciones para el obstetra/ginecólogo. *Prog de Obst Gin* 1993; 366 (1): 3-31.
162. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1976; 85: 447-55.
163. Heis G, Tamir I, Davis CE. Lipoprotein-cholesterol distributions in selected North American populations: the lipids research clinic program prevalence study. *Circulation* 1980; 61: 302-7.
164. Fahreus L. Metabolic consequences of postmenopausal estrogen and progestogen treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 132: 19-21.
165. Pansini F, Bannaccorsi G, Calisesi M, Campobasso C, Franze GP, Gilli G et al. Influence of spontaneous and surgical menopause on atherogenic metabolic risk. *Maturitas* 1993; 17 (3): 181-90.
166. Demirovik J, Sprafka JM, Folsom AR, Laitinen D, Blackbrun H. Menopause and serum cholesterol: differences between blacks and whites. The Minnesota Heart Survey. *Am Journal of Epidemiology* 1992; 136 (2): 155-64.

167. Farish E et al. Effects of bilateral oophorectomy on lipoprotein metabolism. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97 (1): 78-82.
168. Cabezas MJ, Fuentes M, Lancars JL. Dos tipos de menopausia quirúrgica y fisiológica. Osteoporosis: factores de riesgo y exploración. Clin Invest Gin Obst 1990; 17 (1): 420-25.
169. Cuadros JL, Sabatel RM, Cuadros AM. Prevención a largo plazo y manejo de la osteoporosis postmenopáusica. En: Ginecología Temas Actuales, Vázquez F editor. Lugo: Ed Grafic-Lugo; 2001. p. 125-38.
170. Vellas B, Albarede JL, Garry PJ. Mujeres: envejecimiento y salud. Importancia de la nutrición después de la menopausia. Barcelona: Glosa ediciones; 1998.
171. Garay M, Barrera L. Envejecimiento del sistema óseo. En: Osteoporosis y atención primaria en geriatría. Barcelona: Ed Edika Med S.L.; 1992.
172. Palacios S. Osteoporosis y menopausia. Madrid: Ed Mirpal; 1994.
173. Brazel U. Osteoporosis: Taking a fresh look. Hosp Pratec 1990; 15: 59-68.
174. Kanis JA, Melton LJ et al. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res 1994; 9: 1137-1141.
175. Uwe Hollihn K. Menopausia y terapia hormonal sustitutiva. Madrid: Ed Grupo Aula Médica; 1998.
176. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. N Eng J Med 1998; 338: 736-46.
177. Taxel P. Osteoporosis: detection, prevention and treatment in primary care. Geriatrics 1998; 53: 22-40.

178. Dueñas JL. Osteoporosis climatérica; prevención y tratamiento. En: Fundamentos básicos y clínicos en menopausia, Cano A editor. Madrid: Ed ELA; 1996.
179. Dueñas JL. Impacto de la THS sobre la masa ósea de la mujer climatérica. En: Hormonas y antihormonas en ginecología, Pérez-López F editor. Zaragoza: Ed Pressas Universitarias de Zaragoza; 1998.
180. Klerekoper M. Osteoporosis: Protecting bone mass with fundamentals and drug therapy. *Geriatrics* 1999; 54: 38-43.
181. González Merlo J, Ferre Barrinedos J, Castelo-Branco C et al. Estudio de fármaco vigilancia. *TEMPO* 1996. Barcelona: Ed Mayo; 1997.
182. Instituto Nacional de Estadística. Estadística de defunciones según la causa de muerte, 1995. INE 1998.
183. Torrejón R, Gómiz G, Comino R. Clínica de la menopausia natural versus artificial. *Acta Ginecológica* 1991; XLVIII: 207-10.
184. Dueñas J. Osteoporosis. En: Formación continuada en climaterio. Madrid: Ed Arán; 1999. p. 111-26.
185. Miñano A. Climaterio y Menopausia. En: Formación continuada en el climaterio. Madrid: Ed Arán; 1999. p. 9-20.
186. Pérez C, De la Gándara J. Aspectos psicológicos de la menopausia. En: Menopausia y trastornos psicósomáticos. Madrid: Ed Cauce; 1997. p. 61-74.
187. Cuadros JL, Sabatel R, Cuadros AM. Justificación de la terapia hormonal sustitutiva. En: 1997: 245-47.

188. Cuadros JL, Caño A, Padilla MC. Impacto de la terapia hormonal sustitutiva sobre la tensión arterial. En: Hipertensión y menopausia. Madrid: Ed Mirpal; 1994. p. 23-44.
189. Cuadros JL, González MM, Padilla MC, González F, Ruíz-Requena E, Haidar MS. Correlación de los estados endocrino y óseo en menopáusicas naturales con o sin fracturas. Acta Gin 1991; 48: 61-6.
190. Burger CW, Koomen I, Peters NA, Van Leehnen FE, Keneman SP. Postmenopausal hormone replacement therapy and cancer of the female genital tract and the breast. Eur Menop J 1997; 4: 23-36.
191. Colditz GA, Egan KM, Stampfer MJ. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: results from epidemiologic studies. Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 1473-80.
192. Cuadros JL, Rodríguez F, Anarte MT, Ortega E, Ruíz-Requena E. Modificaciones psicosexuales, hormonales y de beta-endorfinas bajo THS (Estrógenos y gestágenos) en la menopausia. I Simposium Internacional de Ginecología y Menopausia. Madrid: Ed Mirpal; 1996. p. 126-35.
193. American College of Physicians. Recomendaciones para el establecimiento de consejos en las mujeres postmenopáusicas sobre la terapia hormonal preventiva. Acta Med Drug Review 1998; 1-4.
194. American Geriatrics Society. Recomendaciones sobre terapia hormonal preventiva en mujeres postmenopáusicas. Acta Med Drug Review 1998; 1-4.
195. Ettinger B, Friedman GD, Bush T, Quesenberry CP. Reduced mortality associated with long term postmenopausal estrogen therapy. Obstet Gynecol 1996; 87: 6-12.

196. Oestraclin: información científica. Barcelona: Ed. Laboratorio SEID S.A.; 1994.
197. Calaf J. Aspectos prácticos del Tratamiento Hormonal Sustitutivo. Madrid: Ed Ciba-Geigy; 1993.
198. Cano A, Bonilla F, Tortajada M, Julia MD. Avances en la atención integral al climaterio. Valencia: Ed Imp. Graf Hurtado; 1998.
199. Conferencia de Consenso: criterios de administración de la THS en la menopausia (AEEM). Granollers: Ed Instant Copy; 1996.
200. Cuadros JL, López-Jurado R, Clares B, Padilla MC, Higuera MT, Sabatel R, Cuadros AM. Las hormonas como responsables de la pérdida del bienestar físico. *Obstetricia y Ginecología Española* 1996; 30: 42-3.
201. Cuadros JL, López-Jurado R, Clares B, Higuera MT, Sabatel R, Cuadros AM. Estrógenos y bienestar físico. *Toko-gin Pract* 1997; 56: 450-54.
202. Gompel A, Bergeron C, Jondet M, et al. Endometrial safety and tolerability of AERODIOL (intranasal estradiol) for 1 year. *Maturitas* 2000; 36: 209-15.
203. Garnero P, Tsouderos Y, Istvan M, Pelissier C, Varin C, Delmas P. Effects of intranasal 17-beta-estradiol on bone turnover and serum insulin-like growth factor I in postmenopausal women. *J Clin Endocrin Metab* 1999; 84: 2390-97.
204. Sitruk-Ware R. Terapia hormonal sustitutiva: qué prescribir, cómo y durante cuánto tiempo. En: *Menopausia y tratamiento hormonal sustitutivo*. Barcelona: Ed Ancora S.A.; 1999. p. 287-311.

205. Ungar F. Bioquímica de las hormonas: receptores hormonales, hormonas esteroides y tiroideas. En: Bioquímica, libro de texto con aplicaciones clínicas, Devlin W editor. Barcelona: Ed Reverté S.A.; 1989. p. 707-48.
206. Hollihn K-U. Terapia hormonal sustitutiva. En: Menopausia y terapia hormonal sustitutiva. Barcelona: Ed Grupo Aula Médica S.A.; 1998. p. 83-141.
207. Aerodiol: Investigators´brochure. Les Laboratoires Servier Paris. 2001.
208. Studd J, Pornel B, Marton I, et al. Eficacia y aceptabilidad del 17 beta-estradiol para los síntomas menopáusicos: estudio aleatorizado de dosis-respuesta. *The Lancet* 1999 (353); 9164: 1574-78.
209. Bump R, Gabbe S, Garite T, et al. Clinical equivalence of intranasal and oral 17 beta-estradiol for menopausal symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 2000 (182); 3:545-52.
210. Manolio T, Furberg C, Shemanski L et al. Associations of postmenopausal estrogen use with cardiovascular disease and its risk factors in older women. *Circulation* 88 (Part 1) 1993; 2163-69.
211. Walsh BW, Schiff I, Rosner B et al. Effect of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *New Engl J Med* 1991; 325: 1196-1203.
212. Espeland MA, Marcovina SM, Miller V, et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on lipoprotein(a) concentration. *Circulation* 1998; 979-84.
213. Kardinaal A, Kok F, Ringstad J, et al. Antioxidants in adipose tissue and risk of miocardial infarction: the EURAMIC study. *Lancet* 1993; 342: 1379-84.

214. Ganger KF, Vyas S, Whitehead MI, et al. Pulsatility index in the internal carotid artery is influenced by transdermal oestradiol and time since menopause. *Lancet* 1991; 338: 839-42.
215. Conard J, Gompel A, Pelissier C, et al. Fibrinogen and plasminogen modifications during oral estradiol replacement therapy. *Fertil Steril* 1997; 68: 449-55.
216. Walton C, Godsland IF, Proudler A, et al. The effect of the menopause on insulin sensitivity, secretion and elimination in non-obese, healthy women. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 466-70.
217. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Long term estrogen replacement therapy prevent bone loss and fractures. *Ann Intern Med* 1985; 102: 319-26.
218. Kiel DP, Felson DT Anderson JJ, et al. Hip fracture and the use of estrogen in postmenopausal women: the Framingham Study. *New Engl J Med* 1987; 317: 1169-84.
219. Cuadros JL. Actitud terapéutica en el manejo de progestágenos. En: *Progestágenos en terapia hormonal sustitutiva*. II Congreso nacional de la AEEM. Oviedo: 1993. p. 23-44.
220. Sitruk-Ware R, Utian WH. *Menopausia y tratamiento hormonal sustitutivo*. Barcelona: Ed Ancora S.A.; 1993.
221. Whitehead MI, Townsebd PT, Gill DK, Collins WP, Campbell S. Absorption and metabolism of oral progesterone. *Br Med J* 1980: 825-27.
222. Hargrove JT, Maxson WS, Colston A. Absorption of oral progesterone is influenced by vehicle and particle size. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 948-51.
223. Data on file. Documentación Técnica Laboratorios Effik 91/EF 492/1.

224. Ottoson UB, Carlstrom K, Damber JE. Serum levels of progesterone and some of its metabolites including deoxycorticosterone after oral and parenteral administration. *Br J Obstet Gynecol* 1984; 91: 1111-19.
225. Kuhl H. Pharmacokinetics of oestrogens and progestogens. *Maturitas* 1990;12: 171-97.
226. O'Malley BW, Strott CA. Steroid hormones: metabolism and mechanism of action. En: *Reproductive endocrinology*, Yen J editor. Philadelphia: Ed Saunders; 1991. p. 156-80.
227. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117 (12): 1016-37.
228. Oelkers W, Shöneshöfer M, Blümel A. Effects of progesterone and four synthetic progestagens on sodium balance and the renin-aldosterone system in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39: 882-90.
229. Freeman EW, Weinstock L, Rickels K, et al. A placebo-controlled study of effects of oral progesterone on performance and mood. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 33: 293-98.
230. Montplaisir J, Lorrain J, Denesle R, Petit D. Sleep in menopause: differential effects of two forms of hormone replacement therapy. *Menopause* 2001; 8(1): 10-16.
231. Lin Y, Kono H, Zuspan F, et al. Progesterone as inhibitor of monoamine oxidase. *Br J Family Planning* 1994; 19: 6-8.
232. Writing Group for the **PEPI** trial: Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal

- women: the Postmenopausal Estrogen/ Progestins Interventions Trial. JAMA 1995; 273: 199- 208.
233. **HERS** (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study). Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 1998; 280 (7): 605-13.
234. Miyagama K, Rosch J, Stanczyk F, et al. Medroxyprogesterone interferes with ovarian steroid protection against coronary vasospasm. Nature Med 1997; 3 (3): 324-27.
235. Seeger H, Wallweiner D, Mueck A. Effect of medroxyprogesterone acetate and norethisterone on serum-stimulated and estradiol-inhibited proliferation of human coronary artery smooth muscle cells. Menopause 2001; 8 (1): 5-9.
236. Fahraeus L, Larsson-Cohn U, Wallentin L. L-norgestrel and progesterone have different influences on plasma lipoproteins. Eur J Clin Invest 1993; 13: 447-53.
237. Ottoson UB. Oral progesterone and estrogen-progestogen therapy. Effects of natural and synthetic hormones on subfractions of HDL cholesterol and liver proteins. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 1984; 127: 1-37.
238. Jensen J, Riis BJ, Strom V, et al. Long term effects of percutaneous estrogens and oral progesterone on serum lipoprotein in postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol 1987; 156: 66-71.
239. Moorjani S, Dupont A, Labrie F, et al. Changes in plasma lipoprotein and apolipoprotein composition in relation to oral versus percutaneous administration of estrogen alone or in cyclic association with utrogestan in menopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 373-79.

240. Darj E, Axelsson O, Carlstrom K, et al. Liver metabolism during treatment with estradiol and nature progesterone. *Gynecol Endocrinol* 1993; 7: 111-14.
241. Prior JC. Progesterone as a Bone-Trophic Hormone. *Endocr Rev* 1993; 11: 386-98.
242. Lee J. Osteoporosis reversal with transdermal progesterone. *Lancet* 1990; 336: 1327-29.
243. Buvat J, Buvat-Herbaut M. L'insuffisance en progestérone et soin traitement: bénéfiques, risques, modalités de prescription en 1985. *Contracept Fertil Sex* 1985; 13 (7): 929-40.
244. Pelissier C, Wright F. Utilisation clinique de la progestérone et des progestatifs chez la femme. *Gynécologie* 1983; 34: 3-19.
245. Cuadros JL, Sabatel R, Cuadros AM. Gestágenos y THS. En: *La salud en la mujer durante el climaterio*. Granada: Ed Adarha S.L.; 1997. p. 219-26.
246. Pansini F, DePaoli D, Albertazzi B, et al. Sequential addition of low dose of medrogestone or medroxiprogesterone acetate to transdermal estradiol: a pilot study on their influence on the endometrium. *Eur J Obstet Gynecol* 1996; 68 (1): 137-41.
247. Shiozawa T, Nikaido T, Nakayama K, et al. Involvement of cyclin-dependent kinase inhibitor p27kip1 in growth inhibition of endometrium in the secretore phase and of hyperplastic endometrium treated with progesterone. *Mol Hum reprod* 1998; 4 (9): 899-905.
248. Aygen GM, Bacsbug M, Tayyar M, et al. The effects of different doses of medroxiprogesterone acetate on serum lipids, lipoprotein levels and atherogenic index in the menopausal period. *Gynecol Endocrinol* 1998; 12 (4): 267-72.

249. Wakatsuki A, Sagara Y. Effects of continuous medroxyprogesterone acetate on lipoprotein metabolism in postmenopausal women receiving estrogen. *Maturitas* 1999; 25 (1): 35-44.
250. Orr BJ, Evans MC, Ames RW, et al. The effect of past use of the injectable contraceptive depot medroxyprogesterone acetate on bone mineral density in normal postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 1998; 49 (5): 615-18.
251. Scholes D, Lacroix AZ, Ott SM, et al. Bone mineral density in women using medroxyprogesterone acetate for contraception. *Obstet Gynecol* 1999; 93 (2): 233-38.
252. Lestón JL. Revisión: Acetato de noretisterona. *Acta Obstet Gynecol* 2000: 2-6.
253. Wiseman L, McTavish D. Estradiol/noretisterona transdérmico. Revisión de sus propiedades farmacológicas y de su uso clínico en mujeres postmenopáusicas. *Drug&Aging* 1994; 4 (3): 238-56.
254. Kurman R, Félix JC, Archer D, et al. El acetato de noretisterona en la hiperplasia endometrial inducida por el estradiol. *Ostet Gynecol* 2000; 96 (3):1-7.
255. Información científica de Boltin. Monoterapia con acción tejido específica para la menopausia. Barcelona: Ed ORGANON; 2000.
256. Cuadernos de Tibolona I. Acción estrogénica en hueso. Barcelona: Ed Excerpta Médica S.A.; 2001.
257. Cuadernos de Tibolona II. Actividad sobre masa ósea. Barcelona: Ed Excerpta Médica S.A.; 2001.

258. Studd J. Estudio aleatorizado sobre el efecto de la tibolona en la densidad mineral ósea de mujeres postmenopáusicas osteoporóticas con fracturas previas. *Obstet Gynecol* 1998; 92 (4): 128-32.
259. Laan E, Lunsen RH, Everaerd A. Efectos de tibolona sobre el flujo sanguíneo vaginal, el deseo sexual y la capacidad de excitación de las mujeres postmenopáusicas. *Cimateric* 2001; 4 (1): 1-13.
260. Rymer J, Chapman MG, Fogelman I, Wilson POG. Estudio sobre el efecto de tibolona en la vagina de mujeres postmenopáusicas. *Maturitas* 1994; 18: 127-33.
261. Sackett DL, Rosenberg W, Gary J, Haynes R, Richardson W. Evidence based medicine: what is it and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71-2.
262. Cano Sánchez A, González-Merlo G. Cumplimiento de los tratamientos en menopausia: causas de abandono. En: *Medicina Basada en la Evidencia en Menopausia*. AEEM. Madrid: Laboratorios EFFIK S.A.; 2002.
263. Ferrer J, Hernández Aguado JJ. Cumplimiento de la terapia hormonal sustitutiva: problemática y estrategias. En: *La Salud de la mujer Climatérica: Ginecología basada en la evidencia*. Faustino R. Pérez-López editor. Zaragoza: Instituto Ginecológico de Zaragoza ed; 2003.
264. Barret-Connor E, Espeland M, Greendale G, trabal J, Jonson S, Legault G, et al. Postmenopausal hormona use following a 3-year randomized clinical trial. *J Womens Health Gend Based Med* 2000; 9: 633-43.
265. Pereiro Berenguer I, Sanfélix J, García J, Furió S, Vicente J, Martinez I. Cumplimiento del tratamiento hormonal sustitutivo en mujeres menopausicas. *Med Clin* 2001; 117: 207-10.

266. Stadberg E, Mattsson LA, Milson I. Womens attitudes and knowledge about the climateric period and its treatment. A Swedish population-based study. *Maturitas* 1997; 27: 109-16.
267. Collaborative group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast Cancer and HRT: collaborative analysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with Breast Cancer and 108411 women without Breast Cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-59.
268. Cuadros JL, Reyes AJ, Botella ML, Sabatel RM, Prado C, Cuadros AM. Antropología física y menopausia: dos décadas de estudios en composición corporal. En: *La Salud de la mujer Climatérica: Ginecología basada en la evidencia*. Faustino R. Pérez-López editor. Zaragoza: Instituto Ginecológico de Zaragoza ed; 2003.
269. Anónimo. Achieving long- term continuance of menopausal ERT/HRT: consensus opinion of the North American Menopause Society. *Menopause* 1998; 5: 69-76.
270. Rozenberg S, Barudy J, Kroll M, Ayata B, Vandromme J. Tratamiento Hormonal de Reemplazo, menopausia, educación y cumplimiento del tratamiento. En: *Climaterio y envejecimiento: Medicina basada en la evidencia*. Zaragoza: Ed Seisge; 1999.
271. Saez A, et al. Pathological complications of menopause. Madrid: Agencia de evaluación de Tecnologías Sanitarias. 1995. 45. (AETS).
272. Banegas JR, Rodriguez F, Villar F, del Rey J. Perspectiva epidemiológica del riesgo cardiovascular en España. *Iberoam J Hypertension* 1996; 1(2): 40- 45.
273. Bush TL. Noncontraceptive estrogen use and risk of cardiovascular disease: an overview and critique of the literature. In: Korenman SG, ed. *The Menopause: Biological and Clinical Consequences of Ovarian Failure*:

- Evolution and Management. Norwell, Mass: Serono Symposia; 1990: 211-223.
274. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336:1769- 75.
275. O'Keefe JH, Kim SC, Hall RR, Cochran VC, Lawhorn SL, McCallister BD. Estrogen replacement therapy after coronary angioplasty in women. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1-5.
276. Cauley JA, Gutai JP, Kuller LH, Powel JG. The relation of endogenous sex steroid hormones concentrations to serum lipid and lipoprotein levels in postmenopausal women; *Am J Epidemiol* 1990; 132: 884- 894.
277. Shelley JM, Green A, Smith AM, et al. Relationship of endogenous sex hormones to lipids and blood pressure in middle-aged women. *Ann Epidemiol* 1998; 8:39- 45.
278. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 84: 1848- 53.
279. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. *JAMA* 2002; 288 (3):321- 33.
280. Anderson G, Chlebowski R, Rossouw J, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006; 55: 103- 15.
281. Rossouw J, Prentice R, Manson J, et al. Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Cardiovascular Disease by Age and Years Since Menopause. *JAMA* 2007; 297 (13): 1465- 77.

282. Beral V, Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; (362): 419-27.
283. Norman RJ, Flight IH, Rees MC. Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution. *Cochran Database Syst Rev* 2000; 2: CD001018.
284. Acien P. Peso, lípidos y presión arterial en relación con la terapia hormonal sustitutiva en la postmenopausia. *Prog Obstet Ginecol* 2003; 46(4): 155- 63.
285. Reyes A, Cuadros JL, Prado C, Botella M. Menopausia, THS y composición corporal. En prensa.
286. Aranda P, Aranda L. Hipertensión arterial en la mujer menopáusica. En: *Postmenopausia y enfermedad cardiovascular*. Barcelona: Ed Springer; 1998. p. 187-98.
287. Williams JK, Adams MR, Klopfenstein HS. Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 1990; 81: 1680-87.
288. Mendelson ME, Karas RH. Estrogens and the blood vessel wall. *Curr Op Cardiol* 1994; 9: 619-26.
289. Kara RH, Patterson BL, Mendelson ME. Human vascular smooth muscle cells contain functional estrogen receptors. *Circulation* 1994; 89: 1943- 50.
290. Clavell AL, Burnett JC. Physiologic and pathophysiologic roles of endothelin in the kidney. *Curr Op Nefrol Hypertension* 1994; 3: 66- 72.

291. Campese VM. Salt sensitivity in hypertension: renal and cardiovascular implications. *Hypertension* 1994; 23: 531- 50.
292. Lid G, Beevers M, Churchill D, Beevers DG. Hormone replacement therapy and blood pressure in hypertension women. *J Human Hypertension* 1994; 8: 491- 94.
293. Cuadros JL; Caño A; Padilla MC. Impacto de la THS sobre la tensión arterial. En: *Hipertensión y menopausia*. 1994; 73-83.
294. Kupperman HS, Blatt MH. Comparative clinical evaluation of estrogenic preparation by menopausal and amenorrheal indices. *J Clin Endocrinol Metab* 1953; 13: 28-32.
295. Baker VL. Sustitutivos de la reposición oral de estrógenos: parches transdérmicos, geles percutáneos, crema y anillos vaginales, implantes y otros métodos de administración. *Clin Obstet Ginecol: Temas actuales* 1994; 2: 271- 98.
296. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Endocrinología Ginecológica e infertilidad*. Waverly Hispánica S.A. Buenos Aires 2000.
297. Yen SC, Jaffe RB, Barbieri RL. *Endocrinología de la reproducción: Fisiología, Fisiopatología y Manejo clínico*. Edit Panamericana. Madrid. 2001.
298. Rannevik G, Jeppson S, Johnell, et al. A longitudinal Study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormone, SHBG and bone mineral density. *Maturitas* 1995; 21 (2): 103- 13.
299. Pasquali R, Vicennati V, Bertazzo D, et al. Determinations of sex hormone binding globulin blood concentrations in perimenopausal and postmenopausal women with different estrogen status. *Menopause- Health Group. Metabolism* 1997; 46 (1): 5- 9.

300. Burguer HG, Dudley EC, Cui J, et al. A prospective longitudinal Study of serum testosterone, DEHA-S, and SHBG levels trough the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (8): 2832- 38.
301. Stomati M, Hartmann B, Spinetti A, et al. Effects of hormonal replacement therapy on plasma SHBG, androgen and insulin- like growth factor- 1 levels in postmenopausal women. *J Endocrinol Invest* 1996; 19 (8): 535- 41.
302. Skalba P, Kotfanty A, Mroczka W. Changes of SHBG concentrations in postmenopausal women. *Ginekol Pol* 2001; 72 (12 A): 1388- 92.
303. Siseles ND, Benencia H, Mesch V, et al. Once and twice a week transdermal estradiol delivery systems: clinical efficacy and plasma estrogen levels. *Climateric* 1998; 1 (3): 196- 201.
304. Nachtigal LE, Raju U, Banerjee S, et al. Serum estradiol binding profiles in postmenopausal women undergoing three common estrogen replacement therapies: asociations with sex hormone- binding globulin, estradiol, and estrone levels. *Menopause* 2000; 7 (4): 243- 50.
305. Bajbug M, Aygen E, Tayyar M, et al. Twenty two weeks of transdermal estradiol increases SHBG in surgical menopausal women. *Eur J Obst et Gynecol reprod Biol* 1997; 73 (2): 149- 52.
306. Palacios S. Tibolona ¿Qué significa la actividad tejido- específica? *Maturitas* 2001; 37: 159- 63.
307. Haffner SM, Katz MS, Dunn JF. Increased upper body and overall adiposity is associated with decreased sex hormone binding globulin in postmenopausal women. *Int J Obst* 1991; 15 (7): 475- 78.

308. Haffner SM, Katz MS, Dunn JF. Relationship of sex hormone-binding globulin to lipid, lipoproteins, glucose, and insulin concentration in postmenopausal women. *Metabolism* 1992; 41 (3): 278- 84.
309. Pugeat M, Moulin P, Cousin P, et al. Interrelations between sex hormone-binding globulin (SHBG), plasma lipoproteins and cardiovascular risk. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 53 (1-6): 567- 72.
310. Lukanova A, Lundin E, Zeleninch- JA, et al. Body mass index, circulating levels of sex- steroid hormones, IGF- 1 and IGF- binding protein 3 a cross-sectional Study in healthy women. *Endocrinol* 2004; 150 (2): 161- 71.
311. Chapurlat RD, Garnero P, Brear T, Mennier PJ, Delma PD. Serum estradiol and sex hormone-binding globulin and the risk of hip fracture in elderly women: the EPIDOS Study. *J Bone Miner Res* 2000; 15 (9): 1835- 41.
312. Thomas HV, Davey GK, Key TJ. Oestradiol and sex hormone-binding globulin in premenopausal and postmenopausal meat- eaters, vegetarians and vegans. *Br J Cancer* 1999; 80 (9): 1470- 75.
313. Reinecke H, Bogdanski J, Woltering A. Relation of serum levels of sex hormone-binding globulin to coronary heart disease in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2002; 90 (4): 364- 68.
314. Wranick JK, Cygankiewicz I, Rosiak M, et al. The relationship between sex hormones and lipid profile in men with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2005; 101 (1): 105- 10.
315. Hajamor S, Despres JP, Couillard C, et al. Relationship between sex hormone binding globulin levels and features of the metabolic syndrome. *Metabolism* 2003; 52 (6): 724- 30.

316. Barud W, Palusnski R, Piotrowska- Swirszcz A, et al. Sex hormones, HDL-C and other lipoproteins in older males. *Pol Merkuriusz Lek* 2005; 18 (105): 295- 97.
317. Tymchuk CN, Tessler SB, Barnard RJ. Changes in sex hormone- binding globulin, insulin, and serum lipids in postmenopausal women on a low- fat, high- fiber diet combine with exercise. *Nutr Cancer* 2000; 38 (2): 158- 62.
318. Cuadros JL, Sabatel RM, Cuadros AM, Carmona E, González OR, González F. SHBG and continuos HRT, evaluation alter five years of treatment. *Climateric* 2005; 8: 223- 24.
319. Catalano MG, Frairia R, Boccuzzi G, Fortunati N. SHBG antagonizes the anti- apoptotic effect of estradiol in breast cancer cells. *Mol Cell Endocrinol* 2005; 230 (1- 2) 31- 7.
320. Larson-Cohn U, Wallentin L. Metabolic and hormonal effect of postmenopausal oestrogen replacement treatment: Glucose, insulin and human growth hormones levels during oral glucose tolerance test. *Acta Endocrinol* 1997; 86: 583-84.
321. Notelovitz M. Methabolic effects of conjugated oestrogens on glucose tolerance. *S Afr Med J* 1975; 49: 101-2.
322. Cagnacci A, Tuveri R, Cirillo AM, et al. The effect of transdermal 17-beta-estradiol on glucose metabolism of postmenopausal women is evident during the oral but not the intravenous glucose administration. *Maturitas* 1997; 28: 163-68.
323. Pérez- López F, Cuadros JL. THS y aparato digestivo, respiratorio y ojo. En: *Medicina basada en la evidencia en Menopausia*. Madrid: AEEM- EFFIK S.A.; 2002. p.291- 308.

324. Llaneza Coto, P. Epidemiología y clínica de la menopausia. En: Medicina basada en la evidencia en Menopausia. Madrid: AEEM- EFFIK S.A., 2002. p. 38- 43.
325. (http://212.4/printDocument.asp?docID=DARE982480&xsl=Print_DatabaseAbstracts.xsl)
326. Toshiyuki Y, Yuka U, Masaya T. Effects of postmenopausal hormone therapy every day and every other day on lipid levels according to difference in body mass index. Menopause 2005; 12 (2): 223- 31.
327. Hemelar M. Oral, more than transdermal, estrogen therapy improves lipids and lipoprotein (a) in postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled study. Menopause 2003; 10(6): 550- 58.
328. Acién P. Peso, lípidos y presión arterial en relación con la terapia hormonal sustitutiva en la posmenopausia. Prog Obstet Ginecol 2003; 46(4): 155- 63.
329. Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein(a) concentrations: analysis of studies published from 1974- 2000. Fertil Steril 2001; 75: 898- 915.
330. Cano A. Hormonas y hemostasia. En: tratamiento de la menopausia: la revisión del milenio 2000. Londres: J. Studd Ed. Parthern Publish Group; 2000. p. 97- 109.
331. Cano A, Albero MJ. Tópicos en menopausia. Barcelona: Drug Farma S.L.; 1998.
332. Daly E, Vessey MD, Hawkins MM, Carson JL, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. Lancet 1996; 348: 997-80.

333. Winkler UH. Tratamiento hormonal sustitutivo y tromboembolismo venoso previo. En: THS: Guía del prescriptor. Londres: Parthen Publish Group; 1999. p. 169- 76.
334. Winkler UH. Effects of progestins on cardiovascular disease; the haemostatic system. Hum Reprod Update 1999; 5: 200- 4.
335. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives, results of an International Multicentric case- control Study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular disease and Steroid Hormone Contraceptive. Lancet 1997; 349: 1202- 9.
336. Todd JC, Lawrenson R, Farnet RD, et al. Venous thromboembolism disease and combined oral contraceptives: a re- analysis of the Mediplus database. Hum Reprod 1999; 14: 1500- 5.
337. Post MS, Van der Mooren MJ, Van Baal WM, et al. Effects of low-dose oral and transdermal estrogen replacement therapy on haemostatic factors in healthy postmenopausal women: a randomized placebo- controlled study. Am J Obstet Gynecol 2003; 189 (5): 1221- 27.
338. Gilabert J, Estelles A. Terapia hormonal sustitutiva y riesgo de tromboembolismo. En: Cuadernos de Medicina Reproductiva, Climaterio y Menopausia. Barcelona: Médica Panamericana; 1998. p. 194-211.
339. Amaya Navarro F. Características clínico- patológicas del endometrio sometido a diferentes pautas de tratamiento hormonal. (Tesis doctoral). Granada: Universidad de Granada; 2005.
340. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Documentos de Consenso 2003. Terapia Hormonal Sustitutiva; hueso y osteoporosis. Madrid; 2004. p. 45.

341. Diaz Curiel, M. Osteoporosis de la menopausia, prevención y su tratamiento. En: Medicina Basada en la evidencia en Menopausia. Madrid: AEEM- EFFIK S.A.; 2002. p. 228- 33.
342. Cuadros J.L, González F, Sabatel R, Cuadros A, Fernández A, Velasco C. Densitometry in patients following HRT for more than 10 years. *Menopause* 2005; 12: 794- 95.
343. Lees B, Stevenson J.C. The prevention of osteoporosis using sequential low- dose hormone replacement therapy with estradiol 17β and dydrosterone. *Osteopor Int* 2001; 12: 251- 8.
344. Mose Kilde L. Hormone Replacement Therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women- results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *Maturitas* 2002; 42 (1): 559- 71.
345. Lippuner K, Haenggi W, Birkhaeser M, Casez J, Jaeger P. Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional peroral or transdermal hormone replacement therapy with 17β - estradiol and dydrosterone. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 806- 10.
346. Hosking D. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. *N Engl J Med* 1998; (338): 485- 92.
347. Ravn P, Bidstrup M, Wasnich R.D, et al. Alendronate and E- P in the long term prevention of bone loss: four- years results from the early postmenopausal intervention cohort Study. A randomised, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; (131): 935- 42.
348. Ettinger B, Black D.M, Mitlak B.H, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with Raloxifene: results for a 3- years randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282: 637- 45.

349. Lindsay R. Bone Strength: Therapeutic Implications. In: Long term therapy for prevention/ treatment of postmenopausal osteoporosis. *Menopause Management* 2005; (supl): 18- 19.
350. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel- Chapelon F. Riesgo de cáncer de mama en relación con diferentes tipos de terapia de remplazo hormonal en la cohorte E3N- EPIC. *Int J Cancer* 2004; 18 nov. Epub
351. Li C, Malone K, Porter P, Weiss N, Tang Mei- Tzu, Cushing- Haugen K, et al. Relationship Between Long Duration and Different Regimens of Hormone Therapy and Risk of Breast Cancer. *JAMA* 2003; 289: 3254- 63.
352. Chen W, Hankinson S, Schnitt S, Rosner B, Holmes M, Colditz G. Association of hormone replacement therapy to estrogen and progesterone receptor status in invasive breast carcinoma. *Cancer* 2004; 101 (7): 1490- 500.

Peso y TES Gráfico 3

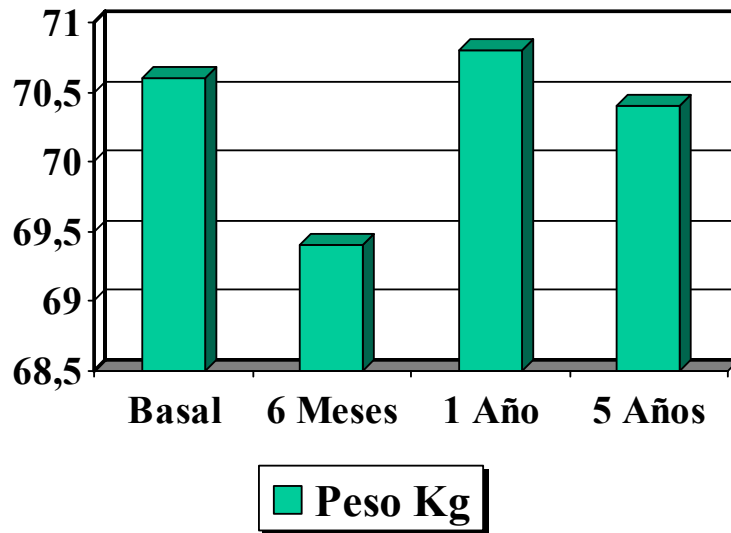


Tabla 3

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
Peso (Kg)	70,6±10,9	69,4±11,6	70,8±11,5	70,4±11,0

Talla y TES

Tabla 4

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
Talla (cm)	157,8±5,4	157,7±5,5	158,2±5,1	158,7±5,5

Presión Arterial y TES

Gráfico 5

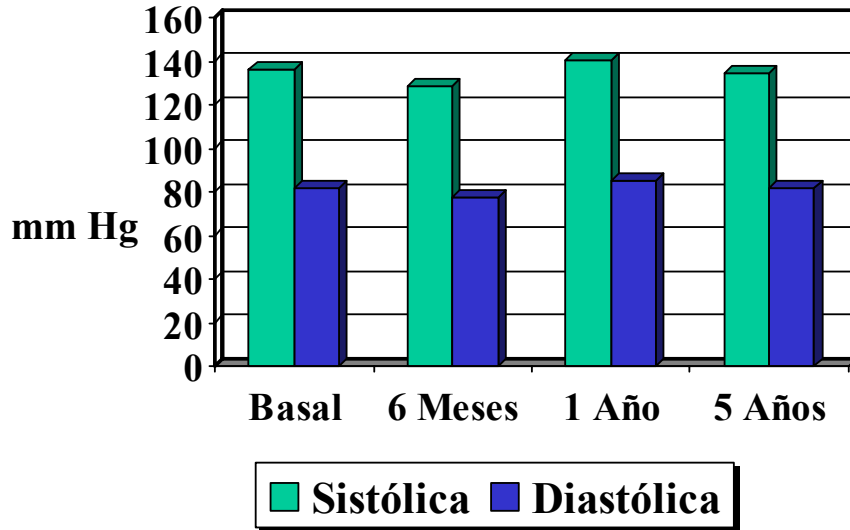


Tabla 5

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
Sistólica	136,1±21,3	128,7±18,9	140,4±20,8	134,3±18,5
Diastólica	81,7±13,0	77,7±13,6	85,3±14,0	81,5±12,3

Modificaciones del Índice de Kupperman y TES

Gráfico 6

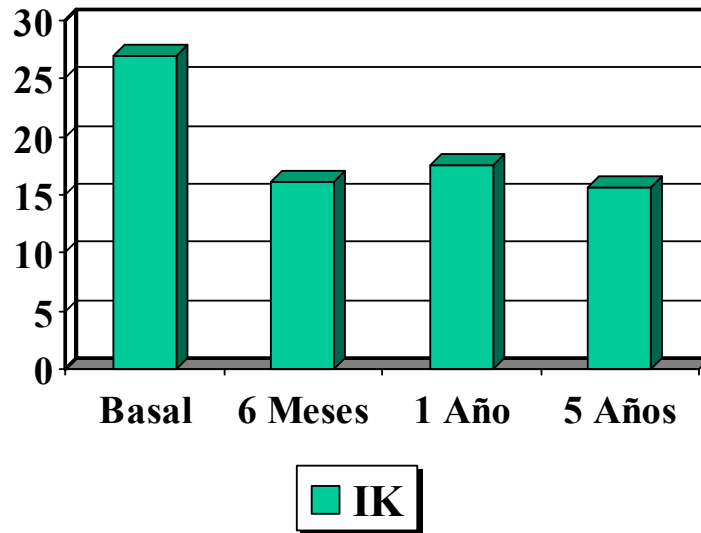


Tabla 6

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
IK	26,9±10,8	16,1±10,9	17,6±10,2	15,7±8,3

**TES. Correlación entre
IK y Estradiol
Tabla 7**

V2-V1	-0,19
V3-V2	-0,24
V5-V3	0,01

No hay Correlación

TES

Decrementos/incrementos IK

Tabla 8

	% decremento	% incremento
V2-V1	86,3	13,7
V3-V2	36,3	58,1
V5-V3	53,3	46,6

Perfil hormonal y TES

Gráfico 9

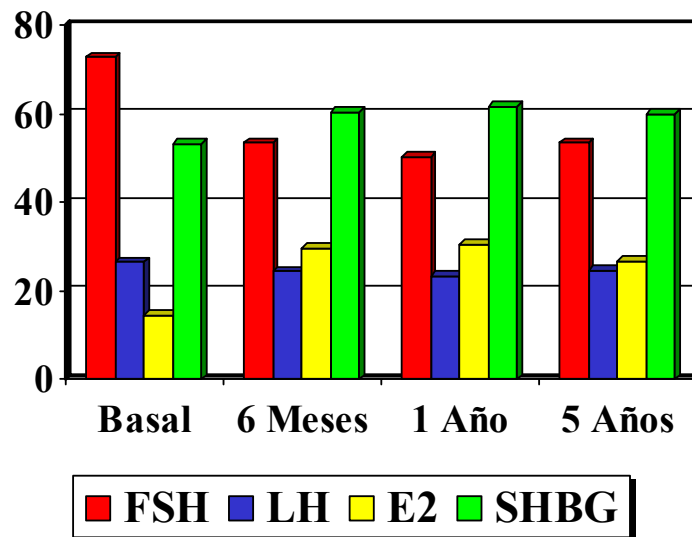


Tabla 9

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
FSH, mUI/mL	72,8±21,4	53,5±22,4	50,2±24,9	53,4±24,6
LH, mUI/mL	26,6±11,4	24,5±12,4	23,3±13,2	24,7±11,9
E2, pg/mL	14,5±16,6	29,7±19,4	30,5±17,1	26,8±15,8
SHBG, nmol/L	53,2±25,6	60,5±24,7	61,6±25,9	59,9±25,6

TES. Correlación de los niveles de FSH, LH y SHBG con E₂

Tabla 10

	FSH*	LH*	SHBG*
V2-V1	-0,34	-0,19	0,20
V3-V2	-0,55	-0,30	0,09
V5-V3	-0,34	-0,40	0,38

*Correlación

Glucemia basal y TES

Gráfico 11

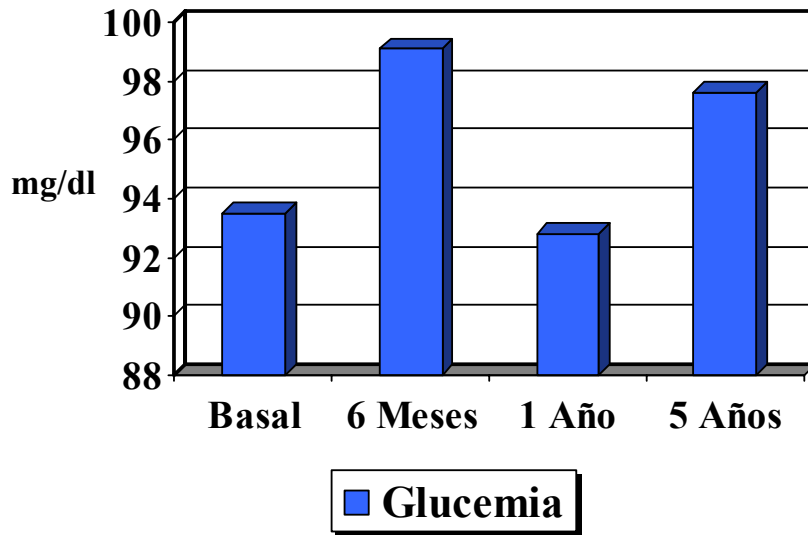


Tabla 11

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
Glucemia, mg/dl	93,5±18,8	99,1±15,3	92,8±15,6	97,6±14,4

Decrementos/incrementos glucemia (TES)

Tabla 12

	% decremento	% incremento
V2-V1	59,7	34,3
V3-V2	38,2	58,2
V5-V3	24,1	65,5

Bilirrubina y TES

Gráfico 13

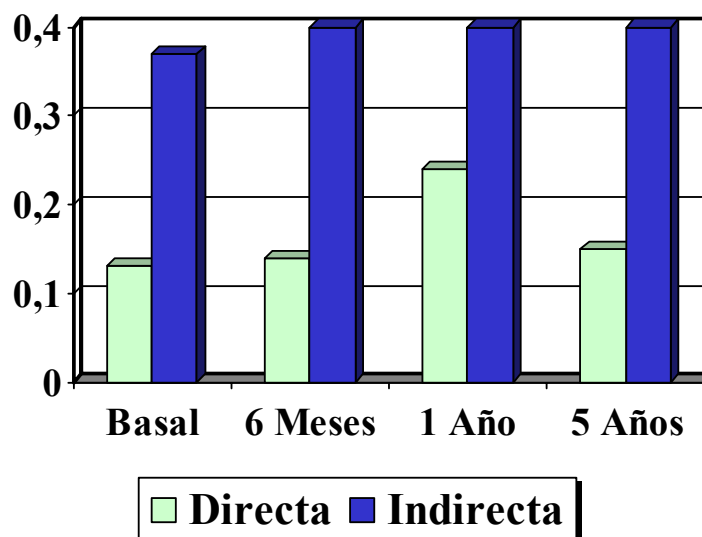


Tabla 13

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
Directa mg/dL	0,13±0,01	0,14±0,10	0,24±0,80	0,15±0,10
Indirecta mg/dL	0,34±0,16	0,4±0,20	0,40±0,20	0,40±0,20

Correlación entre Bilirrubina y E₂

Tabla 14

	Bilirrubina directa*	Bilirrubina indirecta
V2-V1	0,41	0,15
V3-V2	0,07	-0,02
V5-V3	0,07	0,16

*Correlación

TES

Modificación de lípidos

Gráfico 15

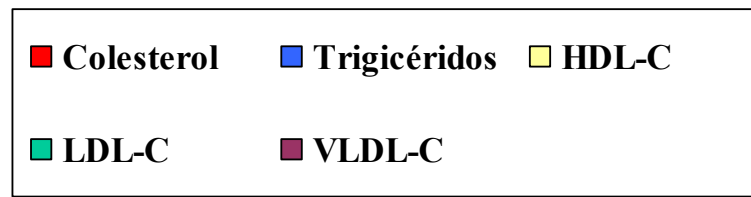
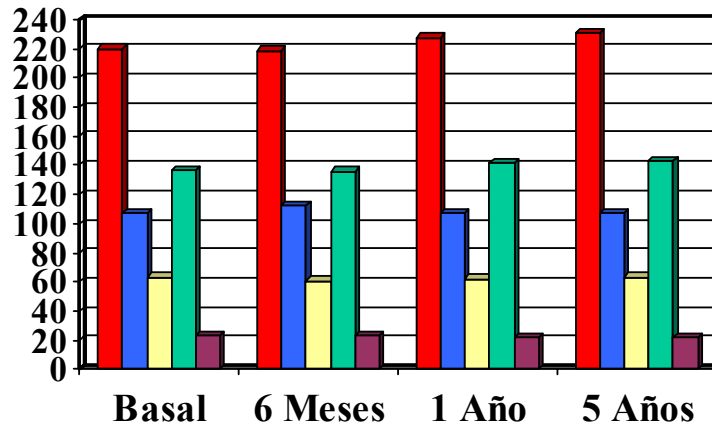


Tabla 15

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
Colesterol	219,8±33,8	218,5±31,0	227,4±33,0	230,7±32,3
Triglicéridos	107,1±39,3	112,2±54,6	107,6±43,3	107,0±50,3
HDL-C	63,3±18,6	60,9±15,5	52,3±12,3	63,4±13,7
LDL-C	136,2±30,1	135,9±30,6	141,6±35,1	142,9±33,0
VLDL-C	23,2±13,7	23,3±14,8	22,2±12,2	21,7±10,3

Perfil lipídico y TES. Porcentaje de reducción con respecto a la basal

Gráfico 16

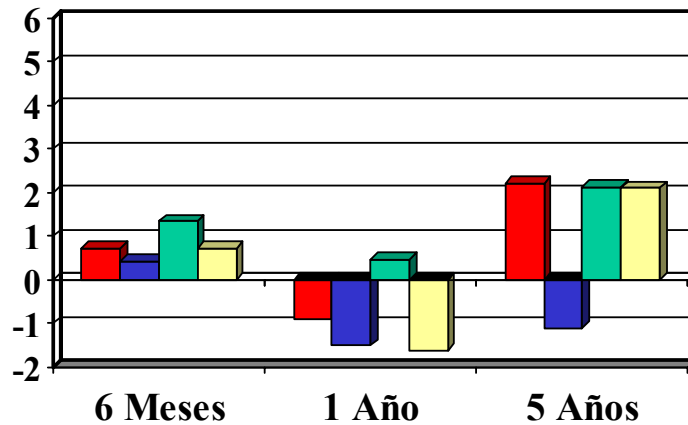


Tabla 16

	6 Meses	1 Año	5 Años
Coolesterol	0,72±11,8	-0,9±13,2	2,2±14,9
Triglicéridos	0,44±31,6	-1,5±29,7	-1,1±30,0
HDL-C	1,35±22,8	0,46±22,5	2,13±21,5
LDL-C	0,72±19,6	-1,6±20,5	2,1±24,3

TES

Correlación entre lípidos y estradiol

Tabla 17

	COLESTEROL	TRIGLICERIDOS	HDL-C*	LDL-C*
V2-V1	-0,30	-0,09	0,07	-0,33
V3-V2	0,07	0,04	0,01	-0,17
V5-V3	-0,08	0,29	0,12	-0,12

*Correlación

AT III y TES

Gráfico 18

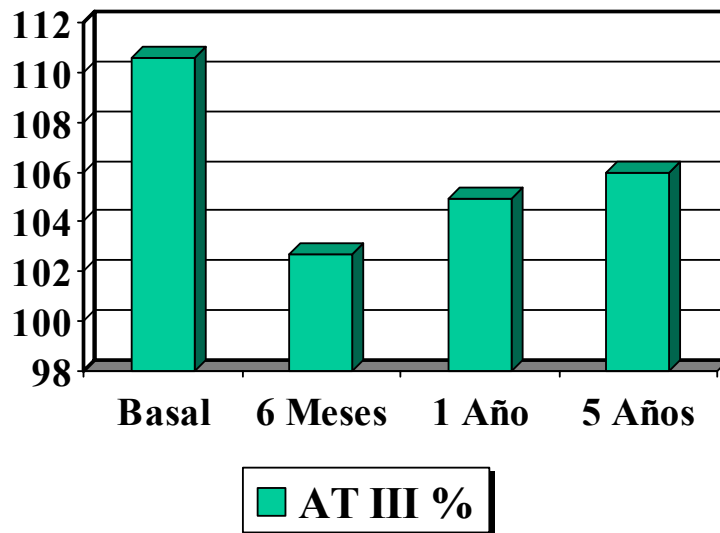


Tabla 18

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
AT III %	110,6±15,7	102,7±17,0	104,9±12,8	106,0±12,8

Correlación de AT III con los niveles de E₂

Tabla 19

V2-V1	-0,07*
V3-V2	-0,20*
V5-V3	-0,19*

* Correlación

Parámetros urinarios y TES

Gráfico 20

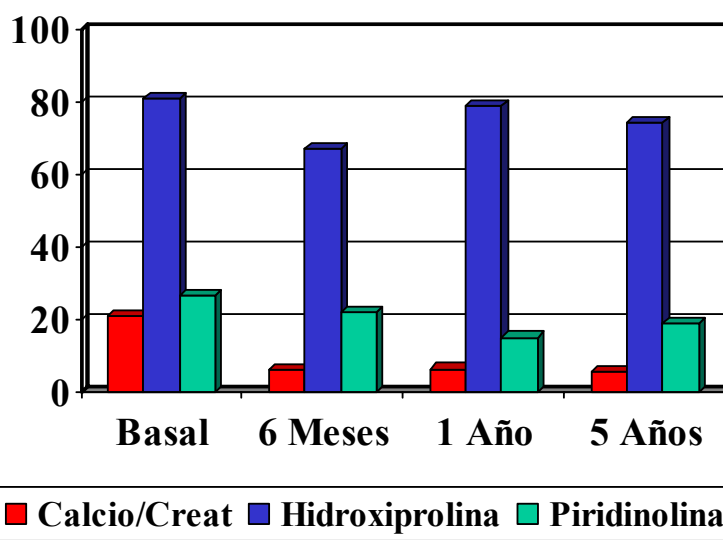


Tabla 20

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
Calcio/Creat	21,1±8,3	6,0±5,5	6,3±5,7	5,5±5,0
Hidroxiprolina	81,1±41,0	67,1±26,6	79,0±34,4	74,4±33,3
Piridinolina	26,7±7,0	21,9±11,5	15,0±11,6	18,9±15,3

TES
Decrementos/incrementos de
parámetros urinarios

Tabla 21

	% Decremento			% Incremento		
	Ca/Ceat	HProlina	Piridino lina	Ca/Ceat	HProlina	Piridino lina
V2-V1	71,4	58,7	47,6	28,5	38,1	52,3
V3-V2	47,6	41,7	50,0	47,6	56,2	50,0
V5-V3	46,6	53,8		53,3	46,2	

Correlación entre parámetros urinarios y E₂

Tabla 22

	Ca/Creat*	Hidroxirolina*	Piridinolina*
V2-V1	0,18	0,21	0,14
V3-V2	0,24	0,28	0,49
V5-V3	0,06	0,11	0,12

*Correlación

THR continua. TALLA

Gráfico 23

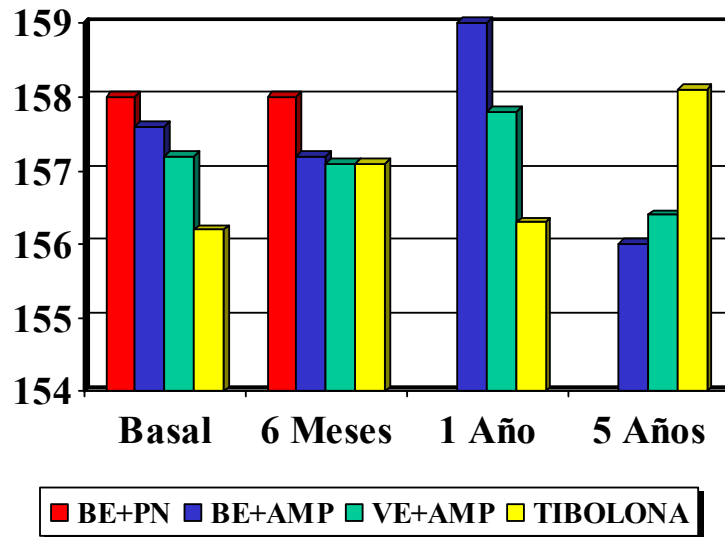


Tabla 23

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+PN	158,0±6,1	158,0±5,3	159,2±7,1	156,0±5,6
BE+AMP	157,6±5,5	157,2±6,1	157,8±6,1	156,4±7,8
VE+AMP	157,2±4,3	157,1±6,2	156,3±5,6	158,1±5,2
TIBOLONA	156,2±5,1	157,1±4,8	159,5±3,5	157,3±5,1

THR continua. PESO

Gráfico 24

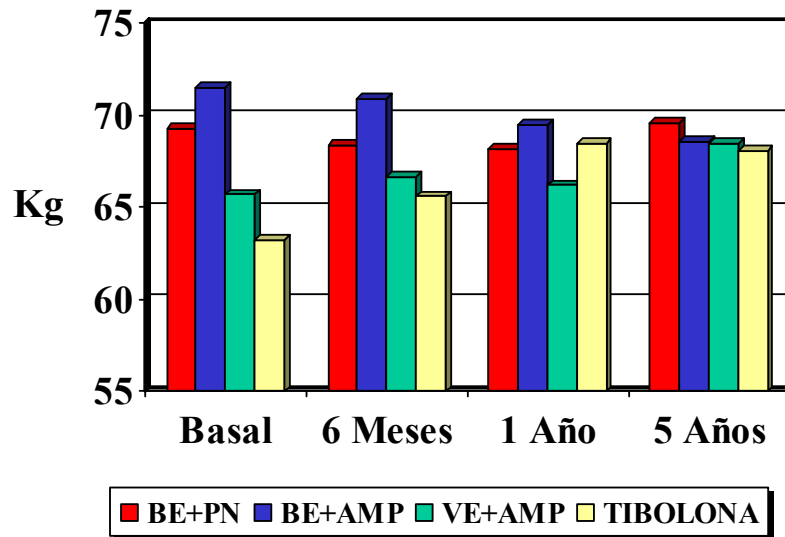


Tabla 24

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+PN	69,3±16,6	68,4±12,1	68,2±7,0	69,6±12,1
BE+AMP	71,5±10,6	70,9±11,5	69,5±12,1	68,6±8,7
VE+AMP	65,7±8,9	66,7±9,1	66,2±9,2	68,5±10,2
TIBOLONA	63,2±8,5	65,6±7,2	68,5±10,8	68,1±9,7

THR continua. Presión Arterial Sistólica

Gráfico 25

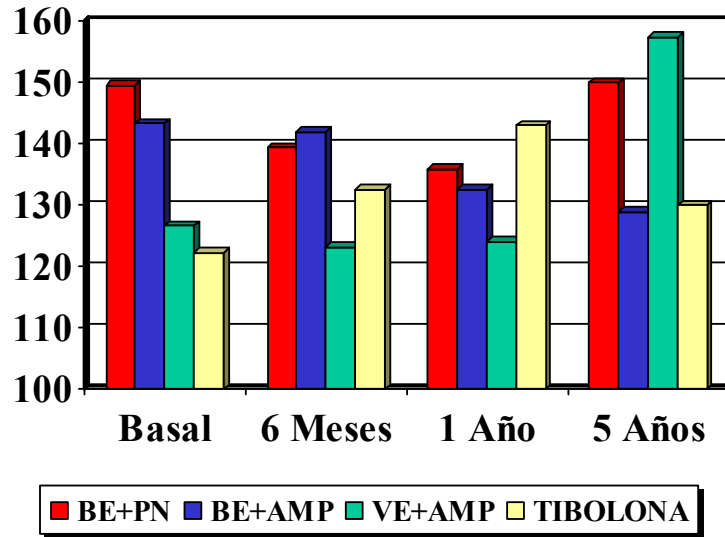


Tabla 25

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+PN	149,6±17,5	139,4±16,5	135,8±21,1	150,0±8,9
BE+AMP	143,3±13,6	142,0±18,6	132,5±20,6	129±18,6
VE+AMP	126,7±12,3	123,3±13,7	124,0±15,2	157,5±17,5
TIBOLONA	122,2±16,2	132,6±20,5	143,0±24,9	130,0±12,5

THR continua. Presión Arterial Diastólica Gráfico 26

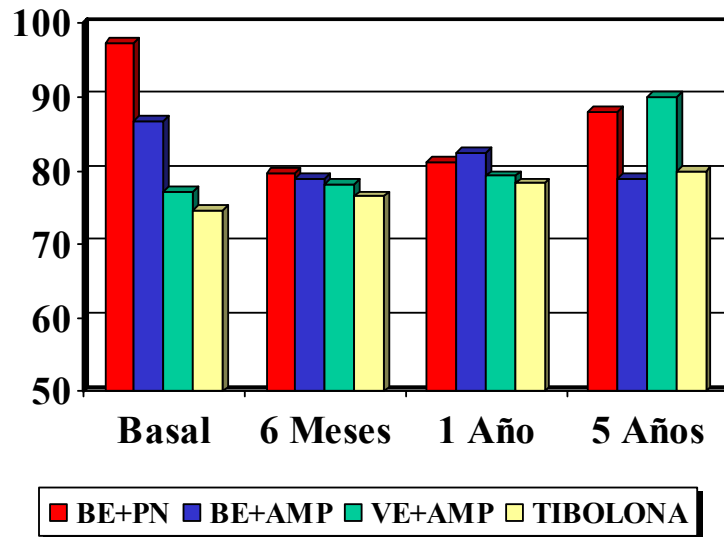


Tabla 26

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+PN	97,3±18,2	79,7±11,8	81,1±12,4	88,0±11,6
BE+AMP	86,7±13,1	79,0±10,4	82,5±12,8	79,0±14,4
VE+AMP	77,2±9,5	78,2±10,8	79,3±12,2	90,0±10,0
TIBOLONA	74,6±8,1	76,5±9,1	78,3±10,27	80,0±4,6

THR continua. IK

Gráfico 27

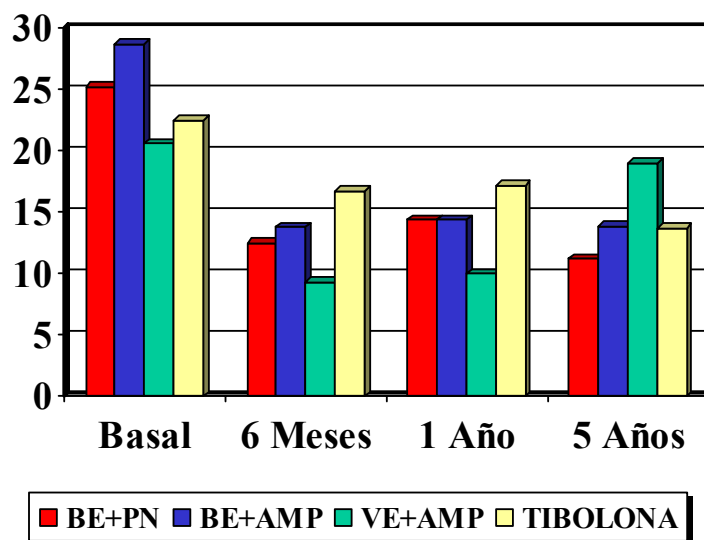


Tabla 27

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+PN	25,2±9,9	12,5±8,7	14,6±7,1	11,2±7,4
BE+AMP	28,7±10,8	13,8±8,4	14,6±8,4	13,9±8,3
VE+AMP	20,6±11,3	9,3±6,5	10,0±11,3	19,0±8,7
TIBOLONA	22,5±10,2	16,7±10,6	17,2±9,9	13,7±5,9

THR Continua. Correlación entre IK y ESTRADIOL

Tabla 28

	BE+PN*	BE+AMP*	VE+AMP*	T
V2-V1	0,22	-0,17	0,11	-0,21
V3-V2	0,08	-0,01	0,11	0,24
V5-V3	0,35	-0,21	0,78	0,97

*Correlación

THR continua. FSH (mUI/ml)

Gráfico 29

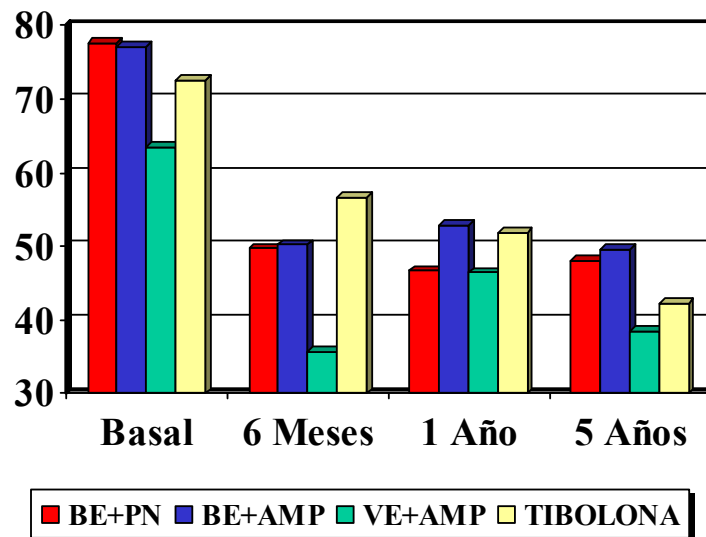


Tabla 29

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+PN	77,6±21,0	49,7±19,6	46,7±21,9	48,0±20,0
BE+AMP	77,0±19,3	50,2±22,6	52,8±19,9	49,5±21,2
VE+AMP	63,4±21,6	35,8±17,3	46,4±16,4	38,5±5,8
TIBOLONA	72,6±24,8	56,7±20,4	51,8±22,4	42,2±16,9

THR continua. LH (mUI/mL)

Gráfico 30

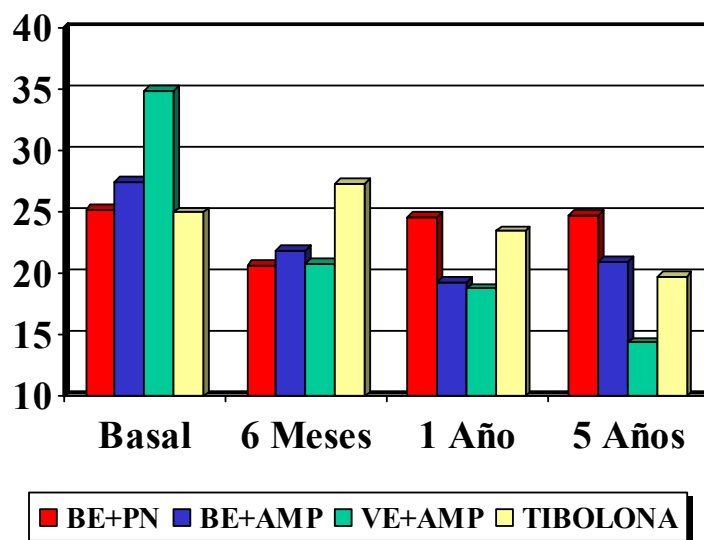


Tabla 30

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+PN	25,2±9,6	20,7±10,5	24,6±13,0	24,8±12,3
BE+AMP	27,5±15,3	21,9±17,0	19,3±8,8	21,0±10,1
VE+AMP	34,9±16,0	20,8±16,6	18,8±8,7	14,4±4,1
TIBOLONA	25,0±9,9	27,4±10,5	23,5±8,8	19,8±7,2

THR continua. ESTRADIOL (pg/mL)

Gráfico 31

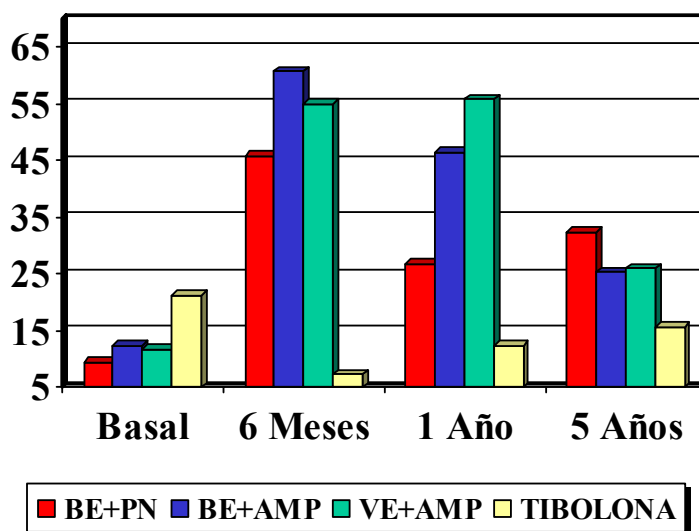


Tabla 31

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+PN	9,4±8,4	45,9±14,1	26,9±23,5	32,3±25,9
BE+AMP	12,4±8,2	60,8±38,3	46,4±40,6	25,4±24,0
VE+AMP	11,7±7,9	55,1±48,6	55,9±49,4	26,0±14,2
TIBOLONA	21,2±29,1	7,3±6,4	12,5±20,5	15,6±10,5

THR continua. SHBG (nmol/L)

Gráfico 32

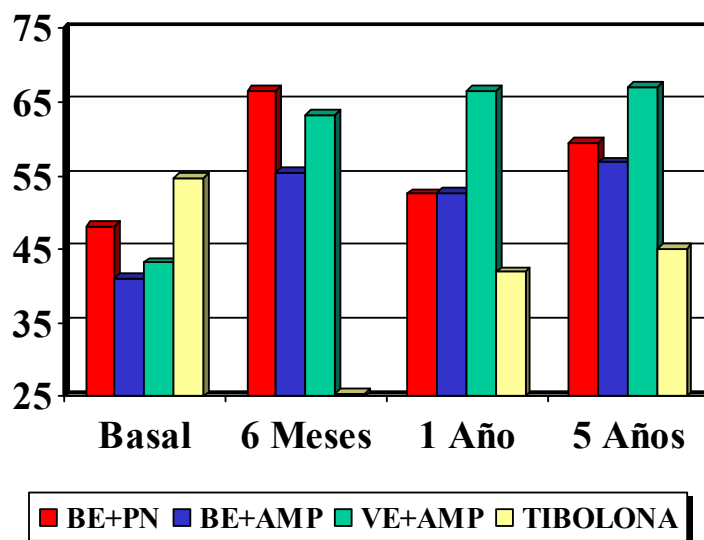


Tabla 32

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+PN	48,1±35,3	66,5±33,2	52,5±28,0	59,5±31,1
BE+AMP	41,0±21,6	55,4±31,8	52,6±26,3	56,8±29,4
VE+AMP	43,2±39,0	63,2±35,1	66,6±29,2	67,0±47,9
TIBOLONA	54,6±33,7	25,4±19,0	41,9±29,4	45,1±40,6

THR continua.
Correlación entre hormonas y E₂

Tabla 33

FSH	BE+PN*	BE+AMP*	VE+AMP	T
V2-V1	0,29	-0,22	-0,01	-0,56
V3-V2	0,09	-0,24	0,00	0,33
V5-V3	0,10	-0,33	-0,55	0,13

LH	BE+PN*	BE+AMP	VE+AMP	T
V2-V1	0,21	0,17	-0,09	-0,67
V3-V2	0,13	-0,22	-0,28	0,39
V5-V3	0,37	-0,35	0,06	0,15

SHBG	BE+PN*	BE+AMP*	VE+AMP*	T
V2-V1	0,04	0,32	0,18	0,58
V3-V2	0,2	0,36	0,12	-0,01
V5-V3	0,55	0,27	0,19	0,67

*Correlación

THR continua. GLICEMIA BASAL

Gráfico 34

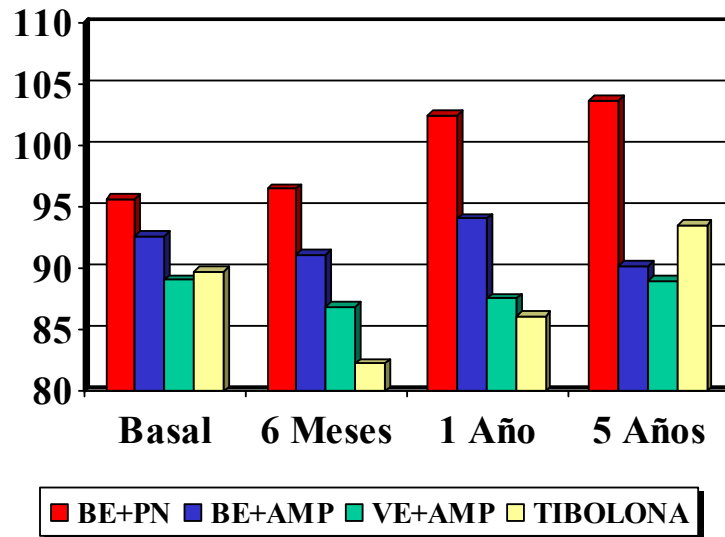


Tabla 34

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+PN	95,7±14,3	96,5±19,9	102,5±22,5	103,7±28,3
BE+AMP	92,7±14,8	91,1±14,8	94,1±20,1	90,2±11,4
VE+AMP	89,1±10,3	86,9±11,1	87,6±13,5	89,0±14,4
TIBOLONA	89,8±8,2	82,3±7,6	86,2±9,1	93,6±11,6

THR continua. Bilirrubina directa

Gráfico 35

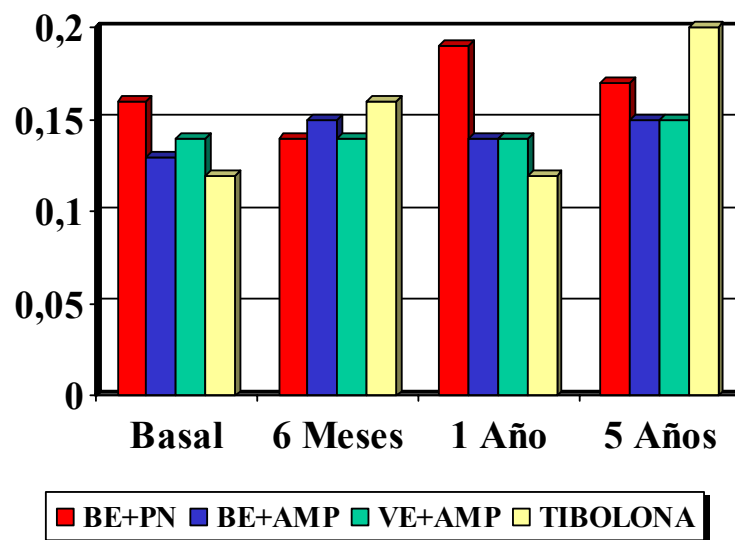


Tabla 35

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+PN	0,16±0,17	0,14±0,06	0,19±0,17	0,17±0,08
BE+AMP	0,13±0,06	0,15±0,06	0,14±0,08	0,15±0,10
VE+AMP	0,14±0,07	0,14±0,07	0,14±0,11	0,15±0,06
TIBOLONA	0,12±0,16	0,16±0,18	0,12±0,05	0,20±0,21

THR continua. Bilirrubina indirecta

Gráfico 36

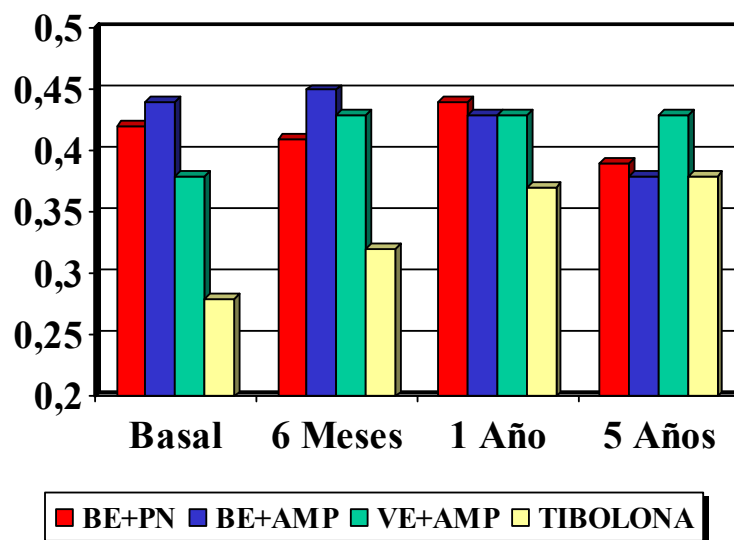


Tabla 36

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+PN	0,42±0,17	0,41±0,17	0,44±0,19	0,39±0,10
BE+AMP	0,44±0,21	0,45±0,18	0,43±0,31	0,38±0,14
VE+AMP	0,38±0,13	0,43±0,15	0,43±0,16	0,43±0,17
TIBOLONA	0,28±0,10	0,32±0,10	0,37±0,10	0,38±0,16

THR continua. Colesterol total

Gráfico 37

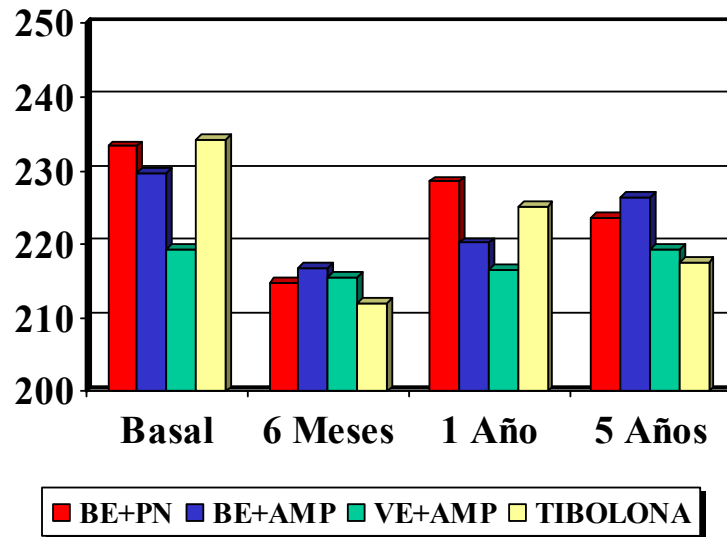


Tabla 37

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+PN	233,3±37,5	214,7±33,3	228,5±42,8	223,6±41,1
BE+AMP	229,6±36,7	216,8±38,2	220,2±32,9	226,3±37,2
VE+AMP	219,3±31,1	215,6±31,6	216,5±30,2	219,4±15,7
TIBOLONA	234,3±39,6	212,0±42,1	225,1±48,9	217,6±30,3

**THR continua.
Colesterol. Porcentaje de reducción.**

Gráfico 38

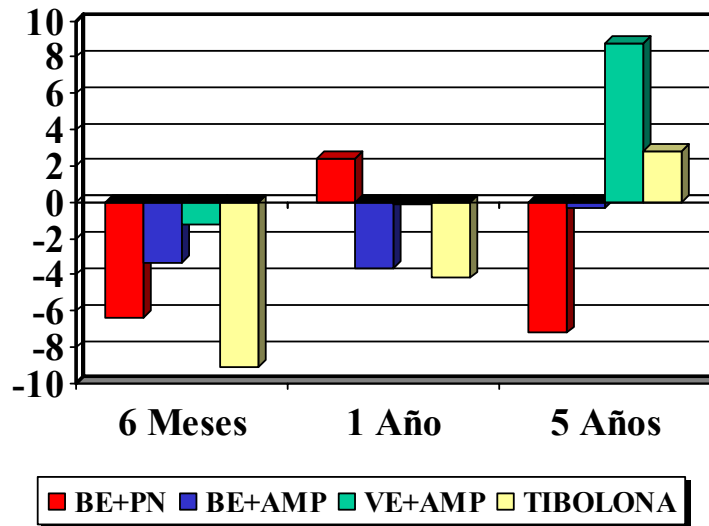


Tabla 38

	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+PN	-6,36±17,2	2,4±10,0	-7,2±25,4
BE+AMP	-3,3±11,9	-3,6±11,5	-0,3±10,8
VE+AMP	-1,2±9,9	-0,1±8,5	8,8±27,5
TIBOLONA	-9,1±10,3	-4,2±12,0	2,8±11,4

THR Continua.
Colesterol. Decrementos/Incrementos

Tabla 39

		BE+PN	BE+AMP	VE+AMP	T
V2-V1	% Decrem	78,5	66,6	50,0	86,6
	% Increm	21,4	31,8	44,4	13,3
V3-V2	% Decrem	13,0	46,0	52,9	30,0
	% Increm	78,2	47,6	47,0	70,0
V5-V3	% Decrem	58,3	36,1	0,0	40,0
	% Increm	41,6	61,1	100,0	60,0

**THR Continua.
Correlación colesterol
con Estradiol**

Tabla 40

	BE+PN	BE+AMP	VE+AMP	T
V2-V1	0,112	-0,252	0,111	-0,010
V3-V2	0,167	0,138	-0,030	0,271
V5-V3	-0,007	-0,236	0,767	0,755

THR continua. HDL-C

Gráfico 41

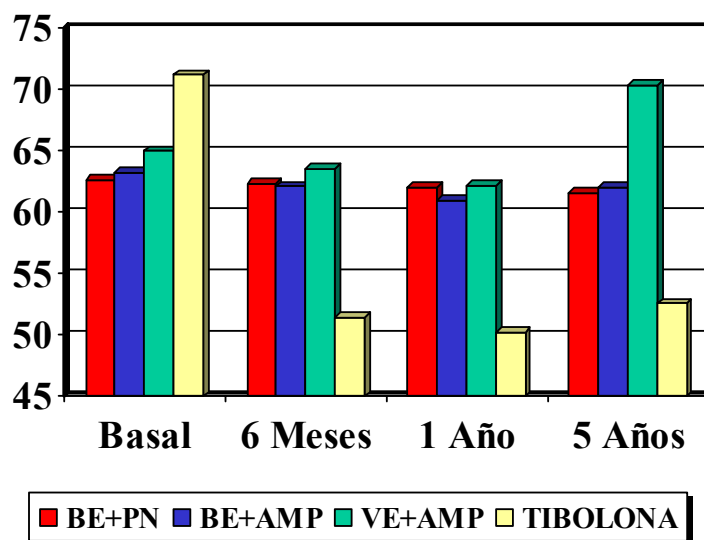


Tabla 41

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+PN	62,6±10,9	62,4±14,8	62,0±16,3	61,6±17,9
BE+AMP	63,3±15,1	62,1±14,0	61,0±12,7	62,0±11,8
VE+AMP	65,0±14,7	63,6±12,3	62,2±13,2	70,4±16,0
TIBOLONA	71,2±13,5	51,5±11,9	50,2±14,4	52,6±11,4

THR continua. HDL-C. Porcentaje de reducción

Gráfico 42

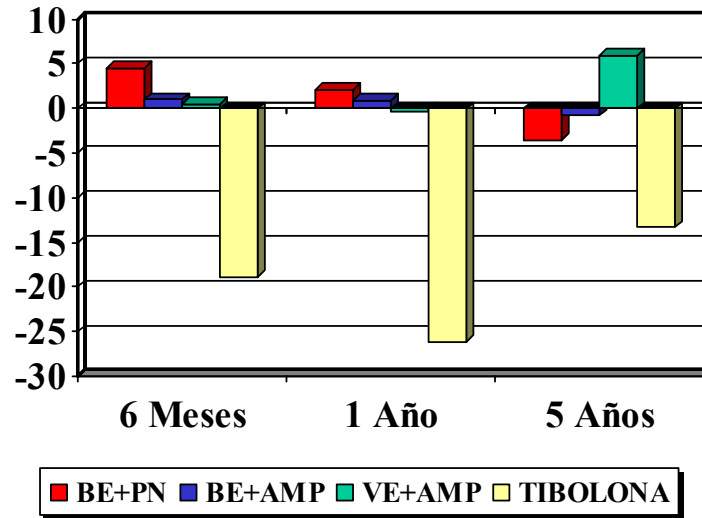


Tabla 42

	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+PN	4,5±25,4	2,1±21,3	-3,5±19,6
BE+AMP	1,0±24,0	0,9±23,3	-0,8±21,9
VE+AMP	0,5±21,0	-0,3±21,9	5,9±18,0
TIBOLONA	-18,9±20,4	-26,1±11,2	-13,3±42,0

THR Continua. HDL-C. Decrementos/Incrementos

Tabla 43

		BE+PN	BE+AMP	VE+AMP	T
V2-V1	% Decrem	60,7	52,9	44,4	100,0
	% Increm	32,1	44,1	44,4	0,0
V3-V2	% Decrem	54,1	49,2	44,1	30,0
	% Increm	41,6	50,7	52,9	70,0
V5-V3	% Decrem	50,0	40,0	33,3	60,0
	% Increm	50,0	57,1	66,6	40,0

**THR Continua.
Correlación HDL-C con
estradiol**

Tabla 44

	BE+PN	BE+AMP	VE+AMP	T
V2-V1	0,601	0,020	0,086	-0,353
V3-V2	-0,003	0,028	0,081	0,075
V5-V3	0,599	-0,176	0,738	0,829

THR continua. LDL-C

Gráfico 45

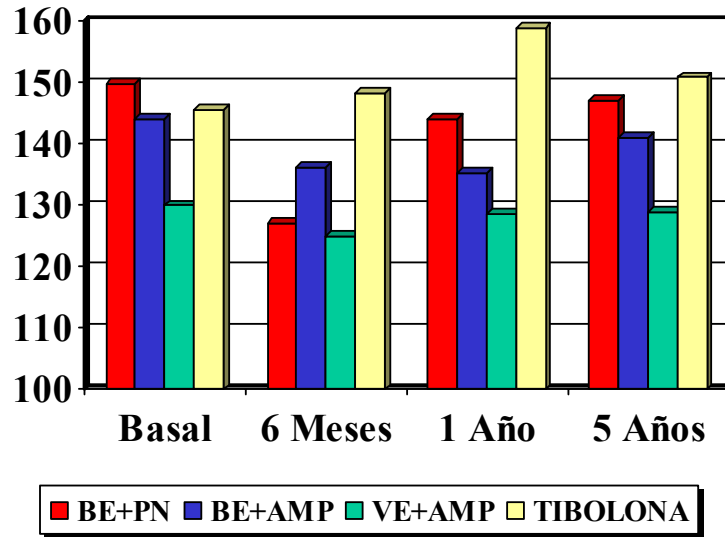


Tabla 45

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+PN	149,8±32,2	127,1±30,9	144,0±36,8	147,2±40,1
BE+AMP	144.1±35,1	136,3±32,2	135,2±33,8	141,0±37,5
VE+AMP	130,0±31,2	125,1±34,5	128,7±29,8	129,0±9,8
TIBOLONA	145,5±39,0	148,2±41,6	159,0±47,6	150,9±28,3

THR continua. LDL-C. Porcentajes de reducción

Gráfico 46

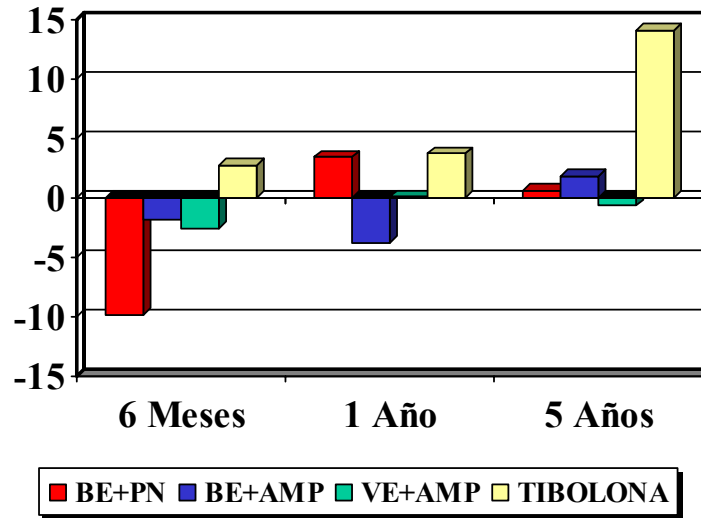


Tabla 46

	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+PN	-9,8±18,9	3,4±21,2	0,6±25,3
BE+AMP	-1,9±21,3	-3,8±22,6	1,8±29,0
VE+AMP	-2,6±20,5	0,1±20,9	-0,7±20,2
TIBOLONA	2,17±17,0	3,7±20,3	14,1±12,7

THR Continua. LDL-C. Decrementos/Incrementos

Tabla 47

		BE+PN	BE+AMP	VE+AMP	T
V2-V1	% Decrem	58,6	55,0	52,7	40,0
	% Increm	37,9	42,0	47,2	60,0
V3-V2	% Decrem	16,6	53,9	41,1	50,0
	% Increm	83,3	42,8	55,8	50,0
V5-V3	% Decrem	50,0	33,3	33,3	40,0
	% Increm	50,0	66,6	66,6	60,0

**THR Continua.
Correlación LDL-C con
Estradiol**

Tabla 48

	BE+PN	BE+AMP	VE+AMP	T
V2-V1	-0,153	-0,154	0,031	0,083
V3-V2	0,151	0,092	-0,107	-0,233
V5-V3	0,218	0,046	-0,456	0,480

THR continua. VLDL-C

Gráfico 49

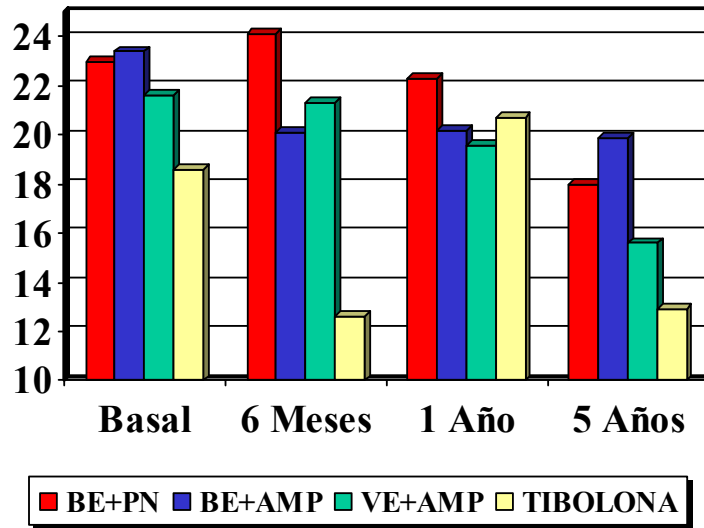


Tabla 49

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+PN	23,0±10,7	24,1±17,1	22,3±9,7	18,0±6,9
BE+AMP	23,4±9,6	20,1±8,7	20,2±8,6	19,9±12,0
VE+AMP	21,6±9,9	21,3±7,9	19,6±6,7	15,6±4,5
TIBOLONA	18,6±9,1	12,6±2,5	20,7±20,4	12,9±3,8

THR continua. VLDL-C. Porcentajes de reducción

Gráfico 50

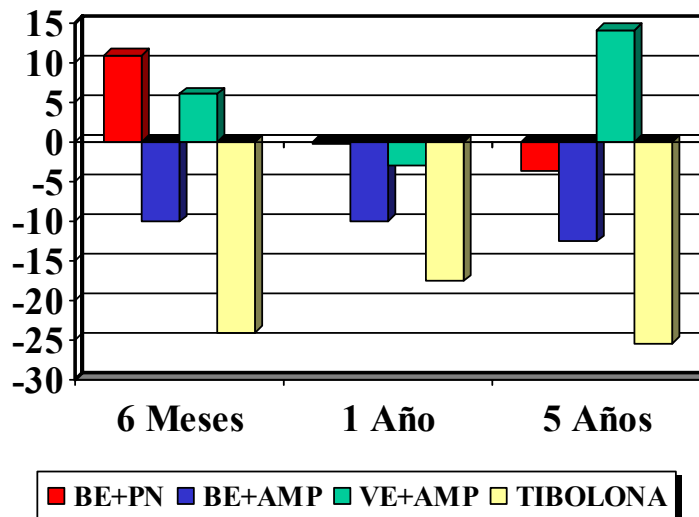


Tabla 50

	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+PN	10,9±40,4	-0,2±30,5	-3,6±40,6
BE+AMP	-10,1±26,9	-10,0±29,9	-12,6±27,7
VE+AMP	6,0±34,5	-2,9±35,2	14,0±31,4
TIBOLONA	-24,0±24,2	-17,6±24,3	-25,4±30,3

THR Continua.

VLDL-C. Decrementos/Incrementos

Tabla 51

		BE+PN	BE+AMP	VE+AMP	T
V2-V1	% Decrem	40,7	71,6	48,1	84,6
	% Increm	51,8	23,8	40,7	7,6
V3-V2	% Decrem	45,4	52,4	62,9	0,0
	% Increm	40,9	42,6	29,6	80,0
V5-V3	% Decrem	63,6	44,4	66,6	60,0
	% Increm	18,1	41,6	33,3	0,0

**THR Continua.
Correlación VLDL-C con
Estradiol**

Tabla 52

	BE+PN	BE+AMP	VE+AMP	T
V2-V1	0,054	-0,240	0,071	0,313
V3-V2	0,022	-0,078	-0,237	-0,625
V5-V3	-0,370	-0,195	0,794	0,329

THR continua. Triglicéridos

Gráfico 53

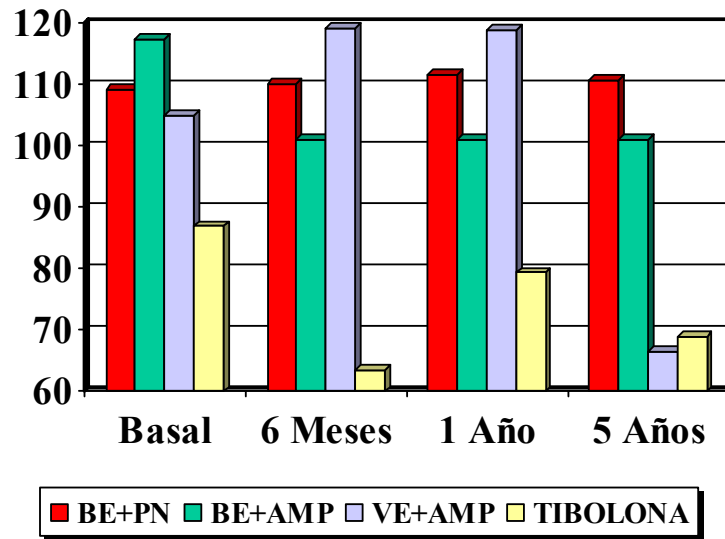


Tabla 53

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+PN	109,3±46,5	110,2±54,0	111,6±49,3	110,7±45,2
BE+AMP	117,3±54,2	101,0±48,2	101,0±42,8	101,1±56,9
VE+AMP	105,0±57,6	119,3±71,1	118,9±62,0	66,5±37,9
TIBOLONA	87,0±30,5	63,5±12,8	79,4±25,6	68,9±22,5

THR continua.
Triglicéridos. Porcentaje de reducción

Gráfico 54

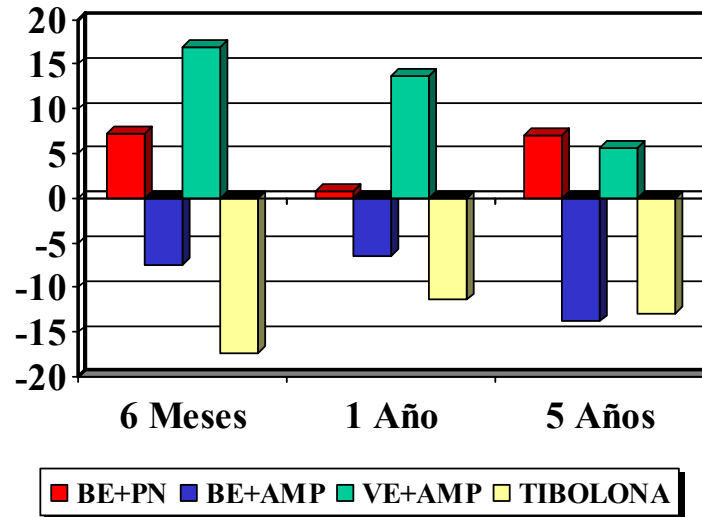


Tabla 54

	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+PN	7,2±35,6	0,8±28,1	7,1±41,6
BE+AMP	-7,4±29,5	-6,45±29,3	-13,8±26,0
VE+AMP	16,9±33,5	13,7±31,1	5,7±29,0
TIBOLONA	-17,3±19,4	-11,4±28,1	-12,9±22,0

THR Continua.

Triglicéridos. Decrementos/Incrementos

Tabla 55

		BE+PN	BE+AMP	VE+AMP	T
V2-V1	% Decrem	50,0	71,0	30,5	86,6
	% Increm	50,0	28,9	66,6	13,3
V3-V2	% Decrem	43,4	50,0	44,1	10,0
	% Increm	43,4	48,3	50,0	90,0
V5-V3	% Decrem	66,6	48,5	66,6	80,0
	% Increm	33,3	45,7	33,3	20,0

THR Continua. **Correlación Triglicéridos con E₂**

Tabla 56

	BE+PN	BE+AMP	VE+AMP	T
V2-V1	0,047	-0,159	0,256*	0,151
V3-V2	0,069	0,020	0,050*	-0,296
V5-V3	-0,015	-0,018	0,758*	-0,077

* Correlación

THR continua.

AT III

Gráfico 57

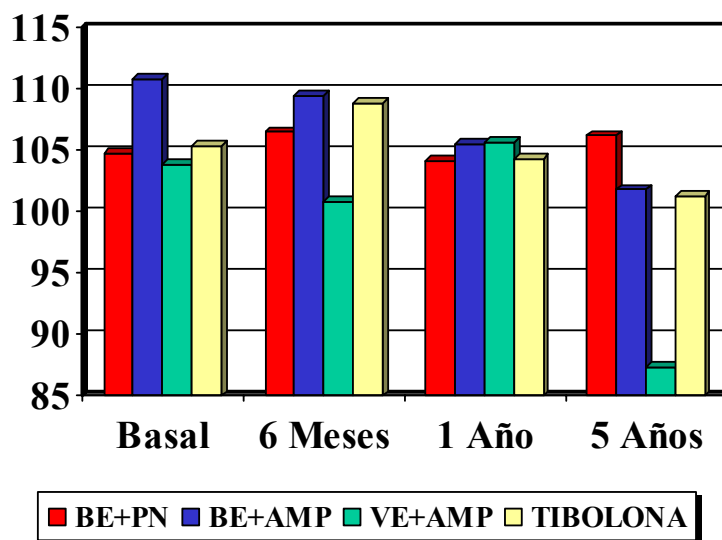


Tabla 57

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+PN	104,8±14,8	106,5±13,0	104,2±11,7	106,2±10,1
BE+AMP	110,8±19,1	109,5±19,1	105,5±14,3	101,8±12,6
VE+AMP	103,9±10,5	100,8±12,9	105,7±17,6	87,4±22,2
TIBOLONA	105,4±19,2	108,9±12,9	104,3±14,3	101,3±18,1

THR continua. AT III. Porcentaje de reducción

Gráfico 58

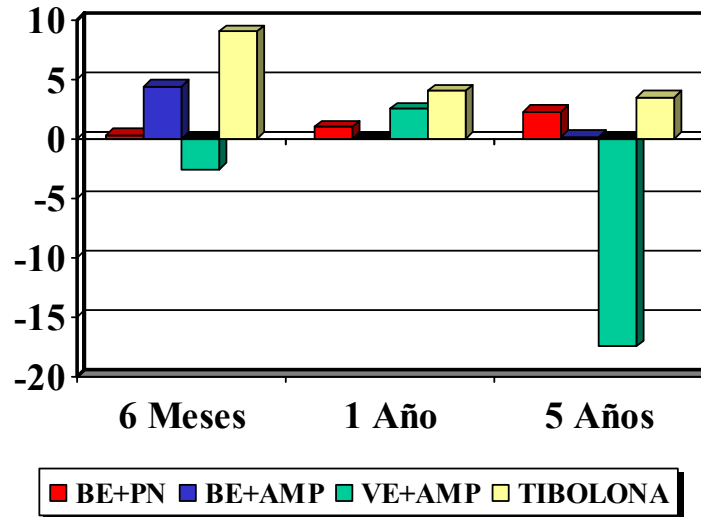


Tabla 58

	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+PN	0,25±12,4	1,0±15,1	2,3±11,1
BE+AMP	4,4±25,3	-0,1±22,1	0,1±26,3
VE+AMP	-2,6±17,1	2,5±19,9	-17,5±24,0
TIBOLONA	9,0±25,2	4,0±24,0	3,5±15,0

THR Continua.

AT III. Decrementos/Incrementos

Tabla 59

		BE+PN	BE+AMP	VE+AMP	T
V2-V1	% Decrem	53,3	50,7	50,0	44,4
	% Increm	46,6	42,8	38,8	55,5
V3-V2	% Decrem	50,0	55,5	42,4	60,0
	% Increm	50,0	42,8	51,5	40,0
V5-V3	% Decrem	36,3	63,8	66,6	40,0
	% Increm	54,5	36,1	33,3	60

THR Continua.
Correlación AT III con
Estradiol
Tabla 60

	BE+PN*	BE+AMP	VE+AMP	T
V2-V1	0,395	-0,039	0,028	-0,831
V3-V2	0,099	0,030	-0,136	0,015
V5-V3	0,738	0,169	-0,964	-0,792

*Correlación

THR continua. Ca/Creat

Gráfico 61

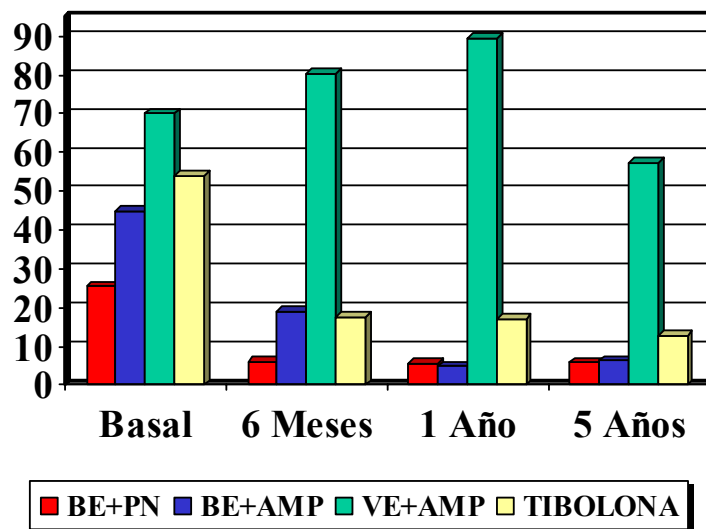


Tabla 61

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+PN	25,4±37,8	5,9±3,8	5,6±2,3	5,8±1,7
BE+AMP	45,0±37,6	18,9±19,5	4,8±1,1	6,3±10,8
VE+AMP	70,0±25,2	80,4±14,0	89,6±32,0	57,3±30,1
TIBOLONA	54,1±32,1	17,7±11,0	17,0±13,0	12,7±9,0

THR continua. Piridinolina

Gráfico 62

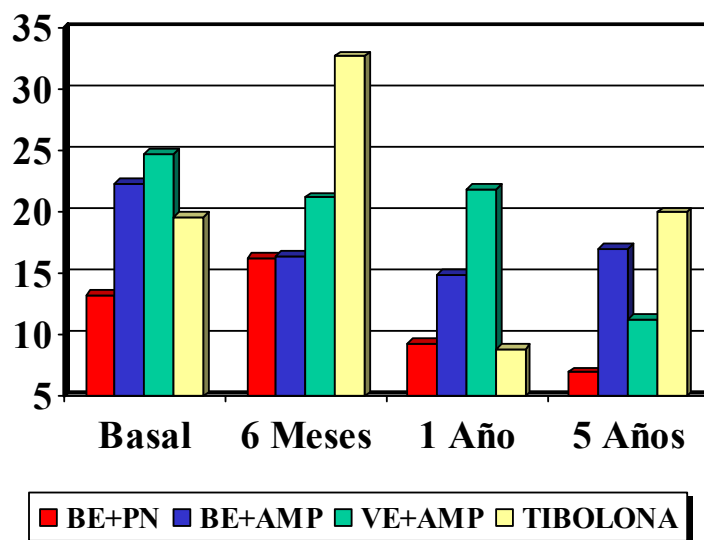


Tabla 62

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+PN	13,3±12,6	16,3±10,1	9,3±2,5	7,0±2,0
BE+AMP	22,3±15,2	16,5±13,3	14,9±12,5	17,0±13,8
VE+AMP	24,8±15,4	21,2±12,1	21,9±18,8	11,3±3,3
TIBOLONA	19,6±11,3	32,7±36,3	8,9±3,7	20,0±10,0

THR continua. Hidroxirolina

Gráfico 63

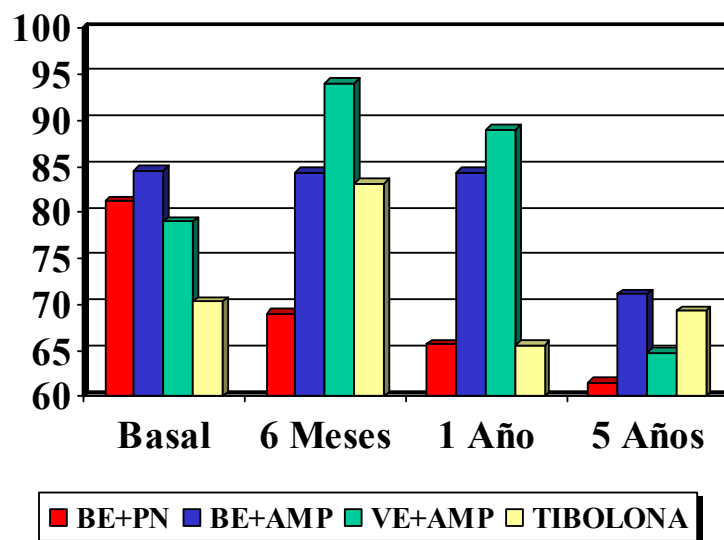


Tabla 63

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+PN	81,2±77	69,0±25,8	65,7±25,2	61,6±22,0
BE+AMP	84,5±58,9	84,3±31,6	84,4±31,3	71,1±30,7
VE+AMP	79,0±27,3	94,0±40,0	89,0±33,7	64,7±23,4
TIBOLONA	70,3±26,0	83,1±41,9	65,6±28,3	69,3±26,0

THR Continua.

Sangrados

Tabla 64

		BE+PN	BE+AMP	VE+AMP	T	TOTAL %
1 año	% Sangrado irregular	26,67	5,71	5,56	0	8,64
	% Amenorrea	73,33	94,29	94,44	100	91,36
5 años	% Sangrado irregular	3,6	4,5	4	0	3,33
	% Amenorrea	96,4	95,5	0	100	96,67

THR cíclica. TALLA

Tabla 65

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+NETA (XXII-XXV)	157,6±5,2	157,4±5,6	158,3±5,0	157,0±4,9
BE+AMP (XII-XXV)	157,2±5,1	157,0±3,9	156,6±4,1	157,0±5,2
BE+PN (XII-XXV)	155,5±4,9	158,0±5,5	156,2±5,2	155,2±5,5
VE+AMP (XII-XXV)	157,2±4,9	157,0±3,8	158,1±2,1	158,3±4,5

THR cíclica. PESO

Gráfico 66

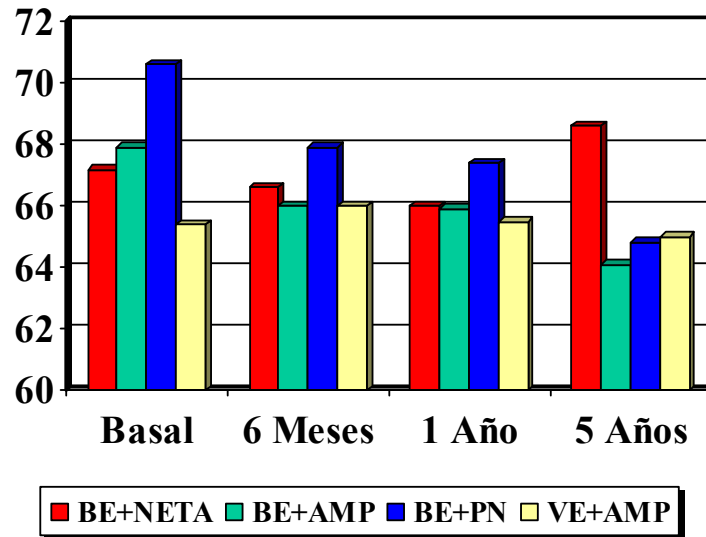


Tabla 66

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+NETA	67,2±9,1	66,6±7,8	66,0±7,2	68,6±8,2
BE+AMP	67,9±9,9	66,0±5,4	65,9±4,7	64,1±9,1
BE+PN	70,6±11,5	67,9±8,9	67,4±9,7	64,8±4,0
VE+AMP	65,4±8,9	66,0±7,8	65,5±1,5	65,0±8,0

THR cíclica. PRESION ARTERIAL SISTÓLICA

Gráfico 67

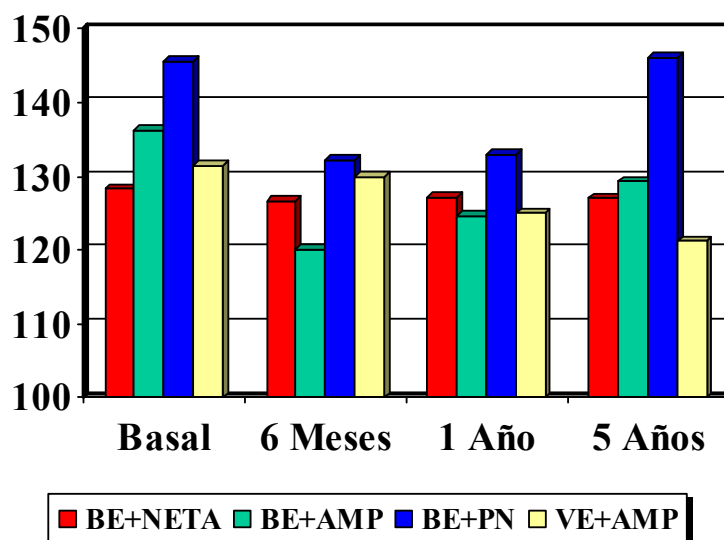


Tabla 67

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+NETA	128,±18,1	126,6±19,9	127,2±17,3	127,0±12,3
BE+AMP	136,2±20,6	120,0±21,2	124,6±12,7	129,3±19,8
BE+PN	145,5±26,0	132,1±15,1	132,9±18,7	146,0±17,4
VE+AMP	131,4±20,4	130,0±19,2	125,0±18,3	121,2±12,4

THR cíclica. PRESION ARTERIAL DIASTÓLICA

Gráfico 68

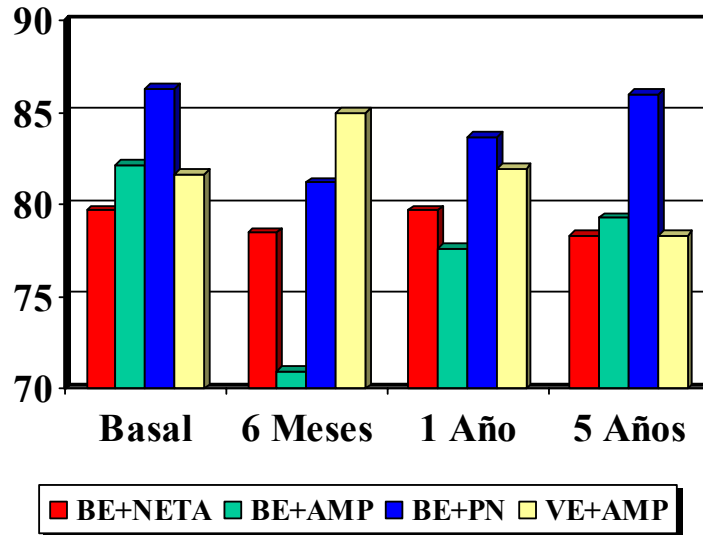


Tabla 68

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+NETA	79,7±12,1	78,5±10,7	79,7±10,7	78,3±12,3
BE+AMP	82,2±12,9	71,0±21,2	77,6±8,1	79,3±15,9
BE+PN	86,3±18,2	81,2±11,5	83,7±18,7	86,0±10,1
VE+AMP	81,7±13,6	85,0±10,9	82,0±11,0	78,3±14,7

THR cíclica. INDICE DE KUPPERMAN

Gráfico 69

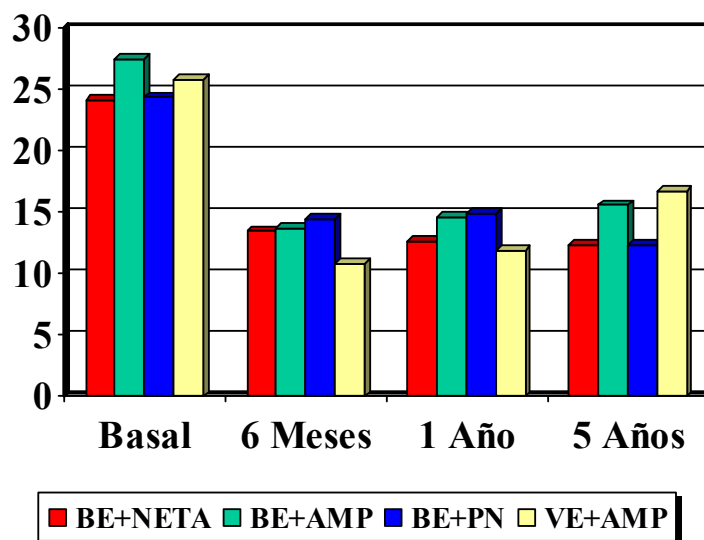


Tabla 69

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+NETA	24,2±9,4	13,5±7,2	12,7±9,0	12,3±7,4
BE+AMP	27,5±9,9	13,7±8,3	14,6±7,7	15,6±8,3
BE+PN	24,4±10,1	14,5±8,5	14,9±8,1	12,4±7,8
VE+AMP	25,8±11,4	10,8±8,6	11,9±8,0	16,7±7,1

THR cíclica. Correlación IK con Estradiol

Tabla 70

	BE+NETA	BE+AMP	BE+PN	VE+AMP
V2-V1	-0,039*	-0,114*	-0,091*	-0,147*
V3-V2	-0,039*	-0,072*	-0,175*	-0,086*
V5-V3	0,099	-0,070*	0,351	0,125

***Correlación**

THR cíclica. FSH(mUI/mL)

Gráfico 71

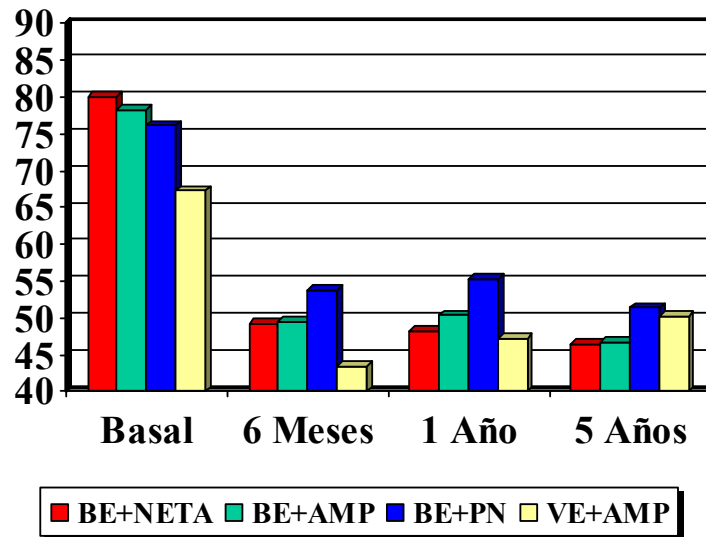


Tabla 71

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+NETA	80,0±19,8	49,3±23,2	48,3±22,3	46,4±24,3
BE+AMP	78,2±21,1	*49,4±23,2	50,4±22,1	46,7±21,4
BE+PN	76,1±21,6	53,7±22,9	55,3±19,3	51,4±24,2
VE+AMP	67,3±20,7	*43,5±23,2	47,3±24,4	50,3±26,1

*P<0,05

**THR cíclica.
Correlación FSH con
Estradiol**

Tabla 72

	BE+NETA	BE+AMP	BE+PN	VE+AMP
V2-V1	-0,55	-0,30	-0,28	-0,34
V3-V2	-0,80	-0,24	-0,16	-0,25
V5-V3	-0,67	-0,21	-0,64	-0,59

**Correlación en todos los
casos**

THR cíclica. LH(mUI/mL)

Gráfico 73

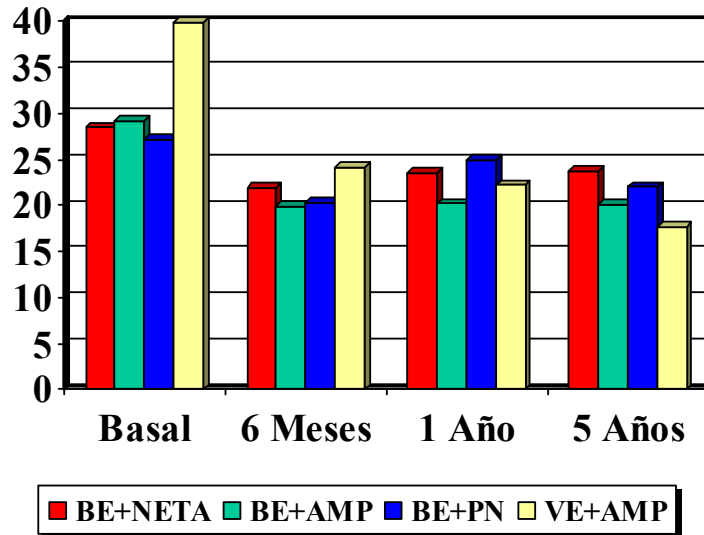


Tabla 73

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+NETA	28,5±11,8	21,9±13,0	23,5±10,6	23,8±12,1
BE+AMP	29,2±15,5	*19,9±13,2	20,2±12,9	20,1±11,4
BE+PN	27,1±16,1	20,3±9,3	24,9±12,9	22,0±12,9
VE+AMP	39,8±17,8	*24,2±16,8	22,2±15,2	17,7±8,7

* P<0,05

**THR cíclica.
Correlación LH con
Estradiol**

Tabla 74

	BE+NETA	BE+AMP	BE+PN	VE+AMP
V2-V1	-0,35	-0,15	-0,14	-0,20
V3-V2	-0,72	-0,04	-0,47	-0,12
V5-V3	-0,73	-0,15	-0,43	-0,01

**Correlación en todos los
casos**

THR cíclica. Estradiol(pg/mL)

Gráfico 75

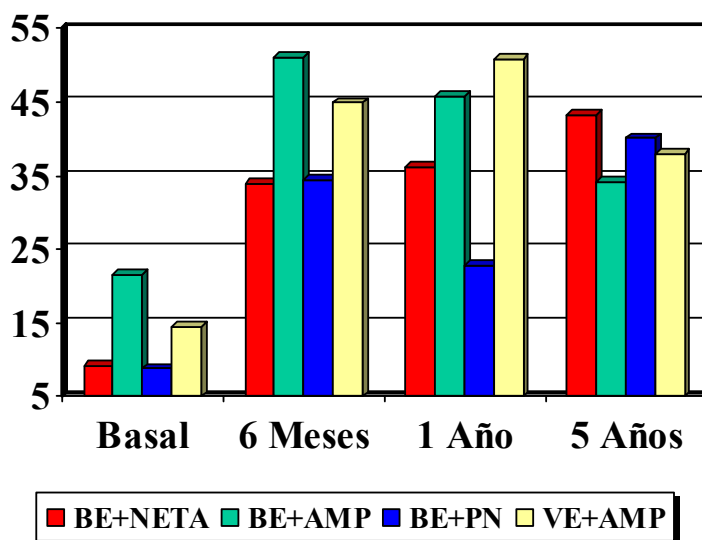


Tabla 75

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+NETA	9,2±7,7	34,0±28,8*	36,1±33,7	43,2±21,1
BE+AMP	21,6±24,1	51,0±36,2*	45,8±34,7	34,2±31,5
BE+PN	8,8±8,2	34,4±26,1*	22,9±16,3	40,1±19,9
VE+AMP	14,4±15,3	44,9±37,4*	50,9±34,6	38,0±50,8

THR cíclica. SHBG (nmol/L)

Gráfico 76

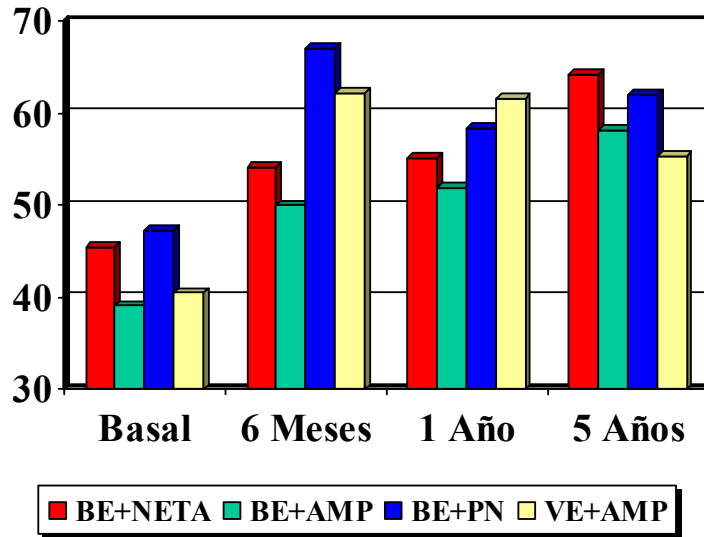


Tabla 76

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+NETA	45,5±23,6	54,2±22,8	55,2±32,8	64,2±24,3
BE+AMP	39,1±23,6	50,0±26,5	51,9±28,7	58,1±29,2
BE+PN	47,3±22,8	67,0±33,3	58,4±29,0	62,0±21,6
VE+AMP	40,5±35,1	62,2±30,3	61,6±30,4	55,3±8,9

THR cíclica. Correlación SHBG con Estradiol

Tabla 77

	BE+NETA	BE+AMP	BE+PN	VE+AMP
V2-V1	-0,16*	0,14*	-0,18*	0,18*
V3-V2	-0,04*	0,11*	-0,12*	0,20*
V5-V3	-0,02*	-0,01	-0,24*	-0,91

* Correlación

THR cíclica. GLUCEMIA

Gráfico 78

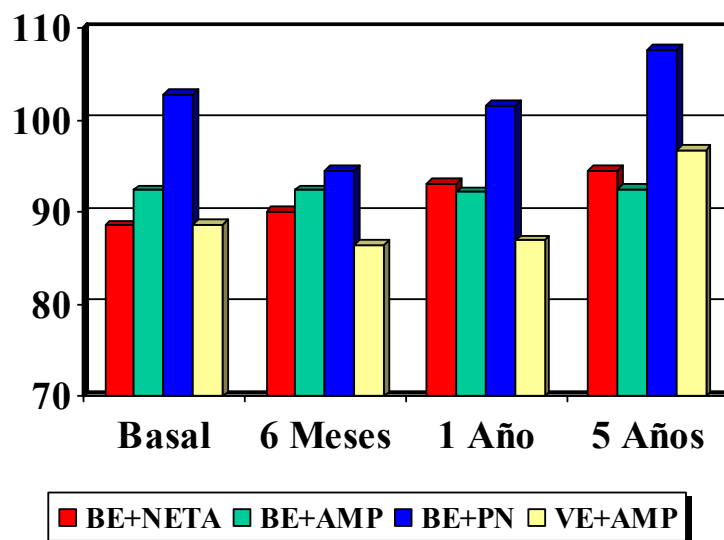


Tabla 78

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+NETA	88,6±9,1	90,1±9,9	93,2±9,5	94,6±11,9
BE+AMP	92,4±14,1	92,4±16,6	92,2±17,3	92,5±17,6
BE+PN	102,8±43,0	94,5±20,0	101,6±35,2	107,7±37,2
VE+AMP	88,7±9,7	86,4±9,9	87,0±11,5	96,7±32,5

**THR cíclica.
Correlación Glucemia con
Estradiol**

Tabla 79

	BE+NETA	BE+AMP	BE+PN	VE+AMP
V2-V1	-0,12*	-0,09*	-0,34*	-0,01*
V3-V2	-0,22*	-0,07*	-0,38*	-0,10*
V5-V3	0,19	0,06	0,14	0,15

* Correlación durante el primer
año

THR cíclica. Bilirrubina Directa

Gráfico 80

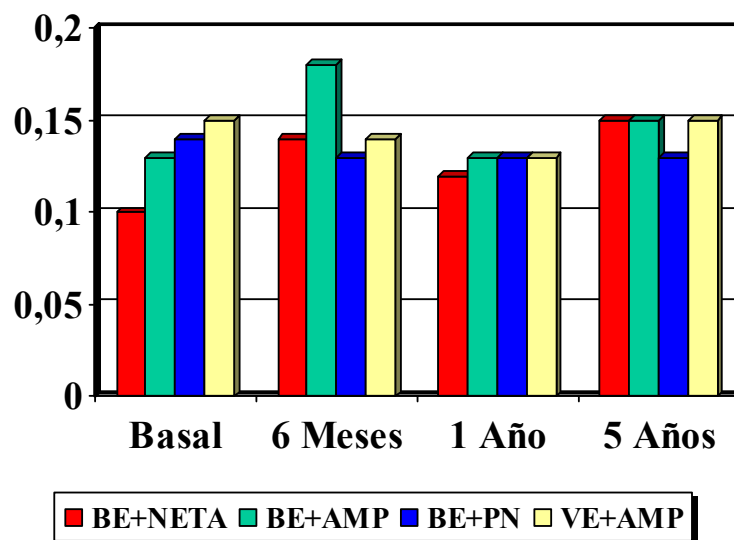


Tabla 80

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+NETA	0,10±0,0	0,14±0,0	0,12±0,0	0,15±0,0
BE+AMP	0,13±0,0	0,18±0,6	0,13±0,0	0,15±0,10
BE+PN	0,14±0,1	0,13±0,0	0,13±0,0	0,13±0,0
VE+AMP	0,15±0,1	0,14±0,0	0,13±0,0	0,15±0,0

THR cíclica. Bilirrubina Indirecta

Gráfico 81

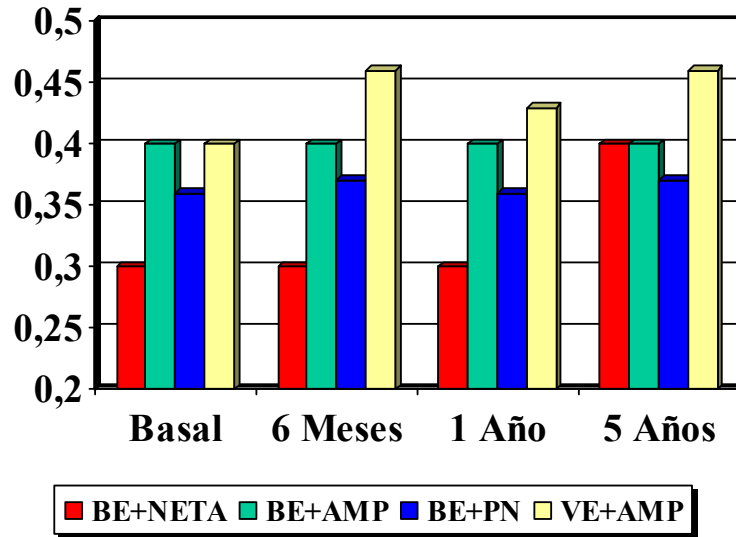


Tabla 81

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+NETA	0,3±0,1	0,3±0,2	0,3±0,1	0,4±0,1
BE+AMP	0,4±0,1	0,4±0,2	0,4±0,1	0,4±0,2
BE+PN	0,36±0,1	0,37±0,2	0,36±0,1	0,37±0,5
VE+AMP	0,40±0,1	0,46±0,1	0,43±0,1	0,46±0,2

THR cíclica. Colesterol total

Gráfico 82

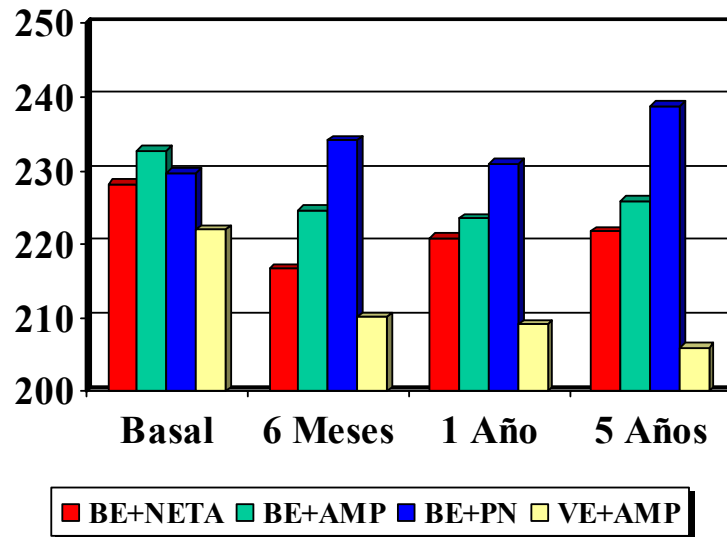


Tabla 82

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+NETA	228,2±33,6	216,7±33,2	220,8±26,9	221,7±28,8
BE+AMP	232,7±38,8	224,7±34,5	223,5±41,2	225,9±42,5
BE+PN	229,6±38,2	234,1±48,0	231,0±33,6	238,7±39,5
VE+AMP	222,0±36,5	210,1±32,4	209,1±28,3	206,0±32,0

THR Cíclica. COL-T. Porcentaje de reducción con respecto a la basal

Gráfico 83

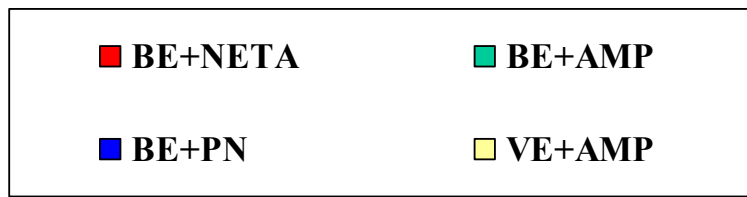
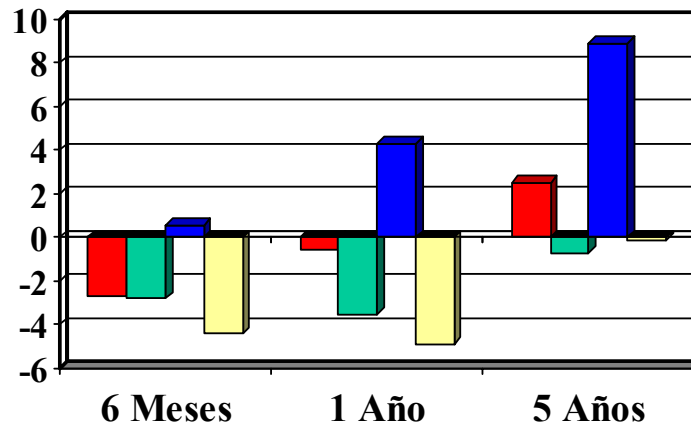


Tabla 83

	6 Meses	1 Año	5 Años
BE + NETA	-2,7±9,3	-0,54±8,9	2,5±14,1
BE + AMP	-2,8±13,4	-3,5±13,5	-0,7±12,7
BE + PN	0,55±7,2	4,3±16,5	8,9±17,1
VE + AMP	-4,4±11,6	-4,9±13,0	-0,13±10,0

THR cíclica.
Colesterol total. Decrementos/Incrementos

Tabla 84

		BE+NETA	BE+AMP	BE+PN	VE+AMP
V2-V1	% Decrem	50,0	66,6	43,3	73,9
	% Increm	50,0	32,6	56,6	26,0
V3-V2	% Decrem	27,2	54,7	50,0	45,2
	% Increm	72,3	45,2	45,8	50,6
V5-V3	% Decrem	33,3	33,3	42,8	42,8
	% Increm	66,6	65,1	57,1	57,1

THR CICLICA.

Correlación entre COL-T y estradiol

Tabla 85

	BE+NETA	BE+AMP	BE+PN	VE+AMP
V2-V1	0,00	-0,07*	-0,37*	-0,07
V3-V2	-0,01	-0,16*	-0,09*	0,01
V5-V3	0,21	0,14	-0,09*	0,10

*Correlación

THR cíclica.

HDL-C

Gráfico 86

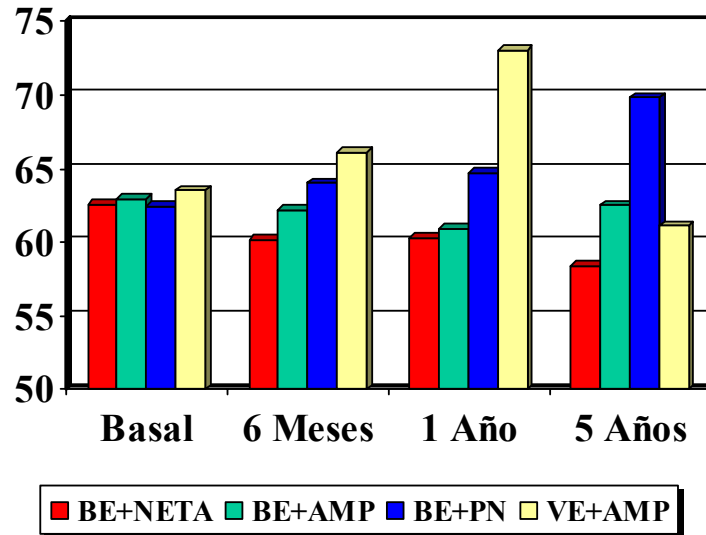


Tabla 86

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+NETA	62,6±12,8	60,2±11,1	60,3±9,6	58,4±15,8
BE+AMP	62,9±12,9	62,2±12,6	60,9±11,9	62,5±13,4
BE+PN	62,4±14,9	64,0±16,4	64,7±11,5	69,8±13,5
VE+AMP	63,5±12,9	66,1±12,9	73,0±15,8	61,1±12,6

THR Cíclica. HDL-C. Porcentaje de reducción con respecto a la basal

Gráfico 87

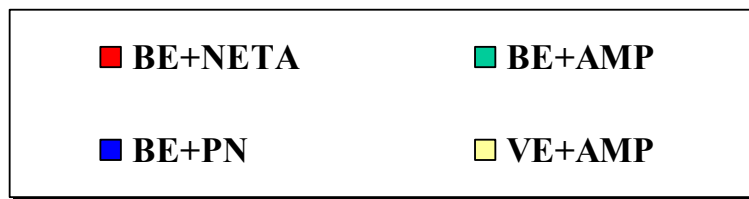
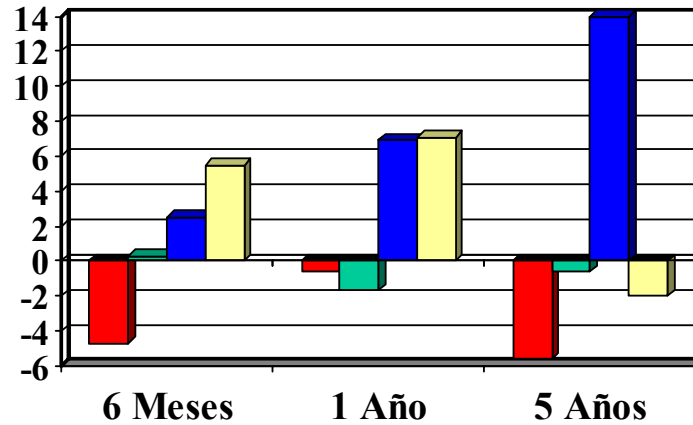


Tabla 87

	6 Meses	1 Año	5 Años
BE + NETA	-4,7±11,7	-0,6±13,7	-5,6±11,8
BE + AMP	0,3±22,0	-1,7±22,1	-0,6±23,2
BE + PN	2,5±23,9	6,9±24,9	14,0±31,0
VE + AMP	5,5±20,0	7,1±24,3	-2,0±13,8

THR cíclica. HDL-C. Decrementos/Incrementos

Tabla 88

		BE+NETA	BE+AMP	BE+PN	VE+AMP
V2-V1	% Decrem	56,6	50,0	43,3	33,8
	% Increm	43,3	44,9	53,3	64,7
V3-V2	% Decrem	15,7	49,5	46,0	47,8
	% Increm	73,6	45,5	44,0	47,8
V5-V3	% Decrem	64,7	46,0	38,4	85,7
	% Increm	35,2	49,2	61,5	14,2

THR CICLICA.

Correlación entre HDL-C y estradiol

Tabla 89

	BE+NETA	BE+AMP	BE+PN	VE+AMP
V2-V1	-0,30*	-0,16	-0,32	-0,06*
V3-V2	-0,09*	0,22	-0,19	-0,05*
V5-V3	-0,03*	0,16	0,25	-0,09*

*Correlación

THR cíclica. LDL-C

Gráfico 90

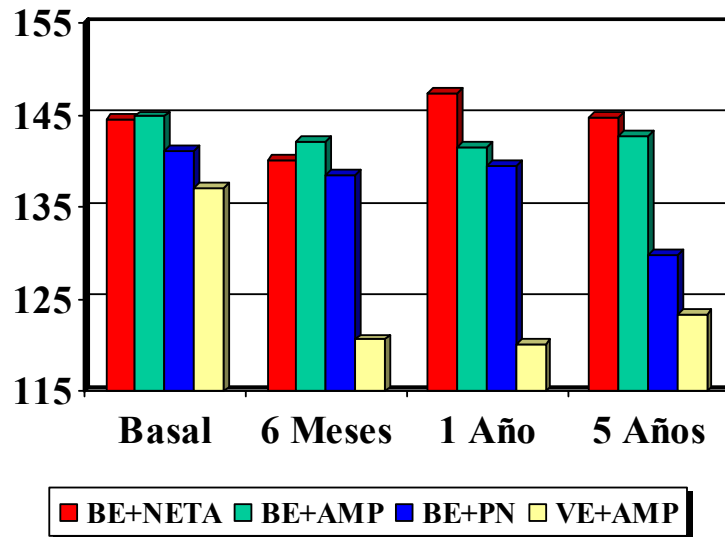


Tabla 90

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+NETA	144,6±28,1	140,1±31,4	147,4±23,0	144,8±24,2
BE+AMP	144,9±36,3	142,1±32,4	141,6±36,1	142,8±33,4
BE+PN	141,1±40,5	138,5±29,9	139,6±35,3	129,8±51,8
VE+AMP	137,1±34,0	120,7±33,9	120,7±24,3	123,4±31,7

THR Cíclica. LDL-C. Porcentaje de reducción con respecto a la basal

Gráfico 91

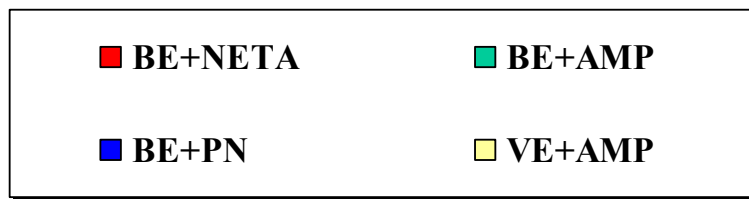
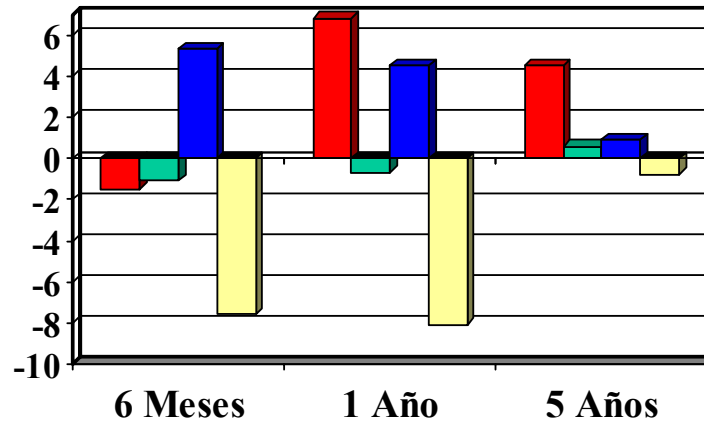


Tabla 91

	6 Meses	1 Año	5 Años
BE + NETA	-1,5±11,2	6,8±19,9	4,5±20,7
BE + AMP	-1,1±19,4	-0,7±20,2	0,6±22,3
BE + PN	5,3±29,5	4,5±26,3	0,9±22,4
VE + AMP	-7,6±21,7	-8,1±19,2	-0,8±15,1

THR cíclica. LDL-C. Decrementos/Incrementos

Tabla 92

		BE+NETA	BE+AMP	BE+PN	VE+AMP
V2-V1	% Decrem	37,5	56,8	41,9	67,1
	% Increm	56,2	41,0	54,8	31,5
V3-V2	% Decrem	40,9	46,0	34,6	49,3
	% Increm	59,0	50,7	61,5	49,3
V5-V3	% Decrem	38,8	40,9	57,1	57,1
	% Increm	61,1	59,0	42,8	42,8

THR CICLICA.
Correlación entre LDL-C y estradiol

Tabla 93

	BE+NETA	BE+AMP	BE+PN	VE+AMP
V2-V1	0,14	0,01	-0,16*	-0,04
V3-V2	0,08	-0,13	-0,10*	0,04
V5-V3	0,10	0,16	-0,26*	0,36

*Correlación

THR cíclica. VLDL-C

Gráfico 94

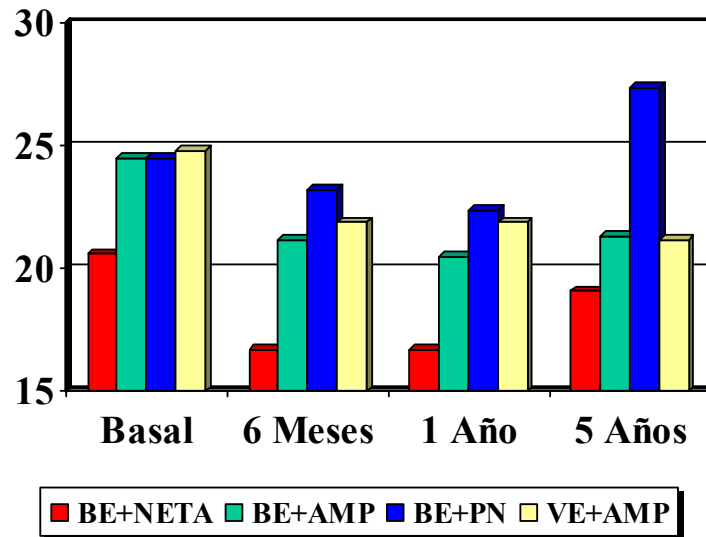


Tabla 94

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+NETA	20,6±7,4	16,7±6,3	16,7±7,0	19,1±10,6
BE+AMP	24,5±14,5	21,2±13,7	20,5±10,5	21,3±9,6
BE+PN	24,5±16,9	23,2±17,6	22,4±17,2	27,4±17,7
VE+AMP	24,8±10,6	21,9±9,0	21,9±13,3	21,2±5,5

THR Cíclica. VLDL-C. Porcentaje de reducción con respecto a la basal

Gráfico 95

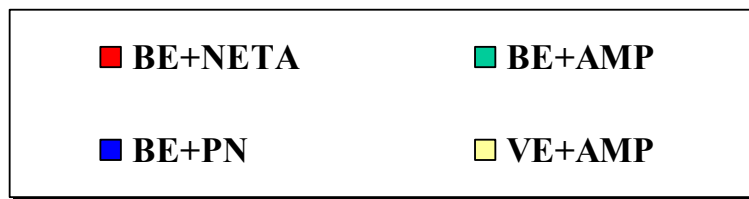
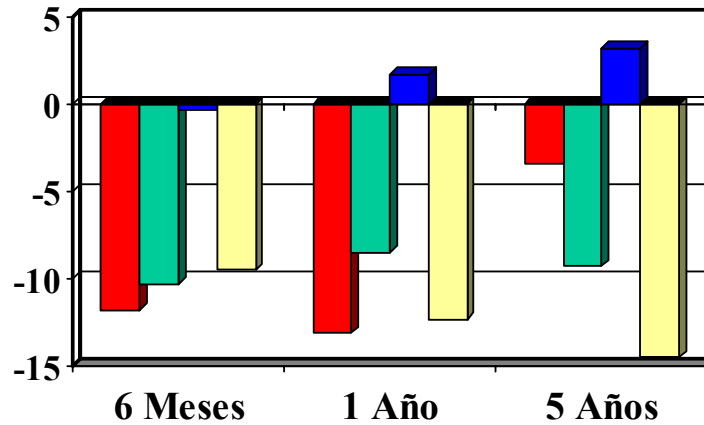


Tabla 95

	6 Meses	1 Año	5 Años
BE + NETA	-11,8±22,7	-13,1±23,5	-3,4±34,4
BE + AMP	-10,3±28,2	-8,5±28,7	-9,3±33,5
BE + PN	-0,4±30,7	1,7±30,4	3,2±32,4
VE + AMP	-9,5±22,8	-12,3±29,0	-14,5±21,6

THR cíclica.
VLDL-C. Decrementos/Incrementos

Tabla 96

		BE+NETA	BE+AMP	BE+PN	VE+AMP
V2-V1	% Decrem	59,3	66,4	46,4	80,0
	% Increm	31,2	26,1	46,4	18,0
V3-V2	% Decrem	40,9	37,5	75,0	51,0
	% Increm	40,9	56,6	12,5	38,7
V5-V3	% Decrem	50,0	47,6	23,0	0,0
	% Increm	44,4	47,6	76,9	100,0

THR CICLICA.
**Correlación entre VLDL-C y
estradiol**

Tabla 97

	BE+NETA	BE+AMP	BE+PN	VE+AMP
V2-V1	-0,08	-0,04	-0,19	0,19
V3-V2	0,23	0,03	0,26	-0,11
V5-V3	0,15	-0,09	-0,31	0,25

*Correlación

THR cíclica. TRIGLICERIDOS

Gráfico 98

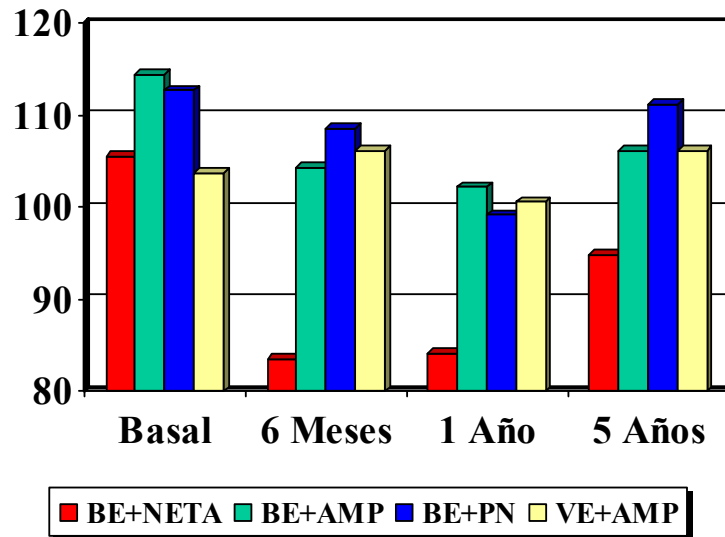


Tabla 98

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+NETA	105,5±39,0	83,6±31,8	84,2±32,5	94,9±52,1
BE+AMP	114,4±66,1	104,4±64,5	102,2±65,3	106,1±49,4
BE+PN	112,7±62,0	108,6±63,4	99,2±49,1	111,6±55,9
VE+AMP	103,8±46,4	106,2±49,4	100,6±45,9	106,2±27,4

THR Cíclica. TRIGLICERIDOS.

Porcentaje de reducción
con respecto a la basal

Gráfico 99

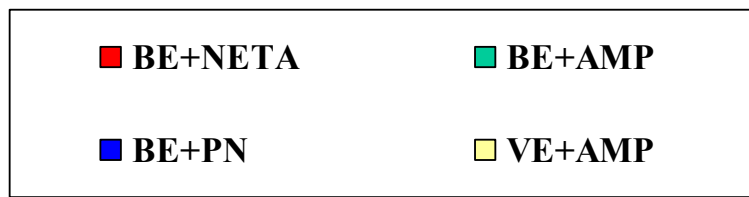
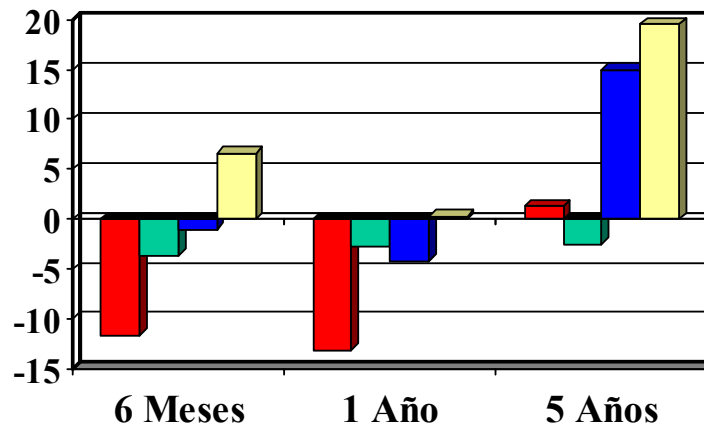


Tabla 99

	6 Meses	1 Año	5 Años
BE + NETA	-11,6±22,9	-13,1±27,7	1,3±41,9
BE + AMP	-3,6±28,7	-2,8±28,4	-2,5±34,2
BE + PN	-1,0±29,6	-4,2±29,5	15,0±37,6
VE + AMP	6,6±32,5	0,3±27,3	19,5±23,2

THR cíclica.
TRIGLICERIDOS. Decrementos/Incrementos

Tabla 100

		BE+NETA	BE+AMP	BE+PN	VE+AMP
V2-V1	% Decrem	67,7	61,5	60,0	52,0
	% Increm	32,2	37,6	40,0	46,5
V3-V2	% Decrem	57,1	42,8	75,0	57,5
	% Increm	38,1	53,9	20,8	39,7
V5-V3	% Decrem	55,5	50,0	28,5	14,2
	% Increm	44,4	48,4	71,4	71,4

THR CICLICA.

Correlación entre TRIGLICERIDOS y estradiol

Tabla 101

	BE+NETA	BE+AMP	BE+PN	VE+AMP
V2-V1	0,04	0,09	-0,12*	0,15
V3-V2	-0,07	0,01	-0,26*	0,08
V5-V3	0,06	-0,05	-0,26*	-0,55

*Correlación

THR cíclica. AT III

Gráfico 102

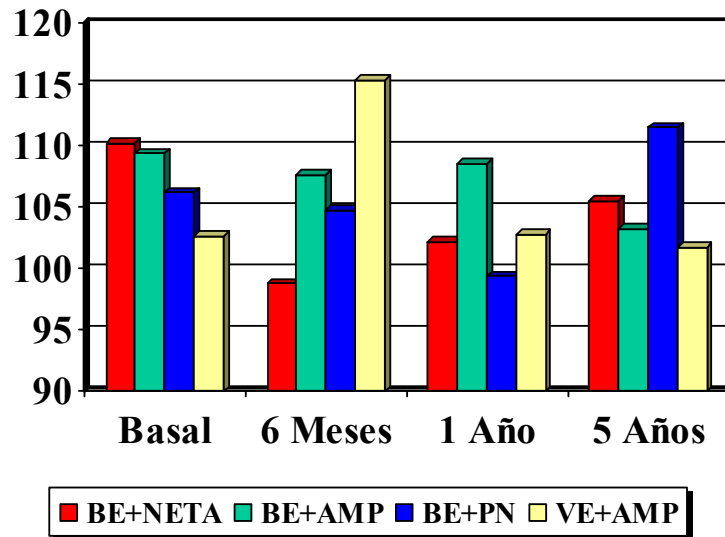


Tabla 102

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+NETA	110,2±13,6	98,8±8,5	102,2±11,4	105,5±9,7
BE+AMP	109,4±15,9	107,6±21,1	108,6±20,0	103,3±12,4
BE+PN	106,2±12,0	104,8±11,8	99,4±8,7	111,5±16,5
VE+AMP	102,6±9,9	115,4±10,7	102,8±14,8	101,7±11,8

THR Cíclica. AT III. Porcentaje de reducción con respecto a la basal

Gráfico 103

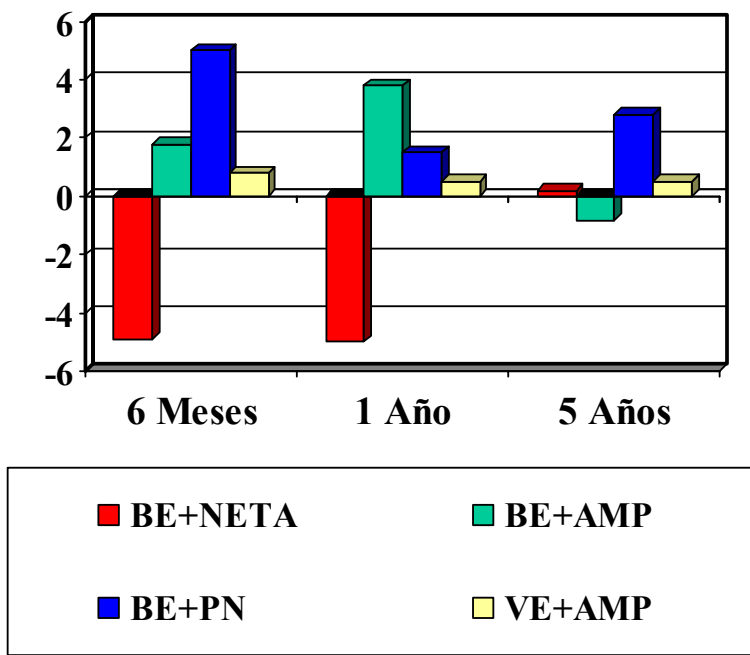


Tabla 103

	6 Meses	1 Año	5 Años
BE + NETA	-4,9±12,1	-5,0±13,7	0,21±14,4
BE + AMP	1,8±21,2	3,8±23,0	-0,82±16,8
BE + PN	5,0±27,3	1,5±21,5	2,8±30,8
VE + AMP	0,5±17,1	0,5±17,1	0,5±12,6

THR CICLICA.
Correlación entre AT III
y estradiol

Tabla 104

	BE+NETA	BE+AMP	BE+PN	VE+AMP
V2-V1	-0,07	0,03	-0,65*	-0,08
V3-V2	0,04	-0,22	-0,54*	0,03
V5-V3	0,18	0,01	-0,16*	0,05

*Correlación

THR cíclica. Ca/Creat

Gráfico 105

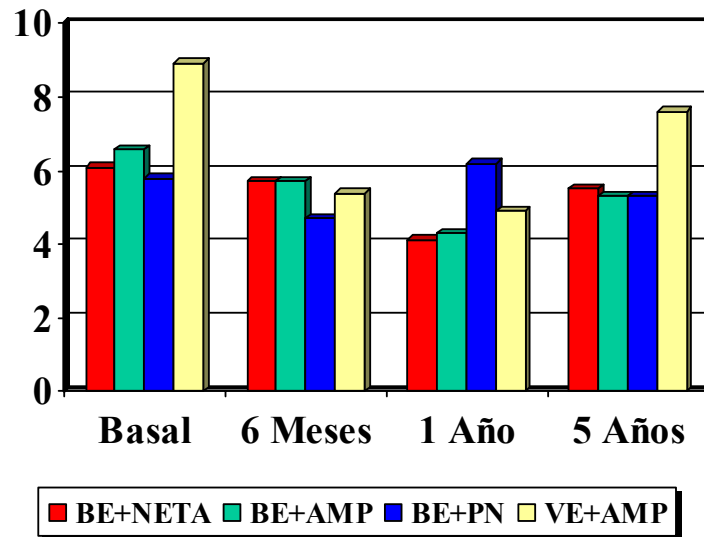


Tabla 105

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+NETA	6,09±2,3	5,7±6,5	4,1±1,7	5,5±2,9
BE+AMP	6,57±3,1	5,7±0,9	4,3±1,9	5,3±3,5
BE+PN	5,8±3,8	4,7±1,9	6,2±9,0	5,3±2,1
VE+AMP	8,9±4,8	5,36±3,2	4,9±4,2	7,6±1,6

THR cíclica. Piridinolina

Gráfico 106

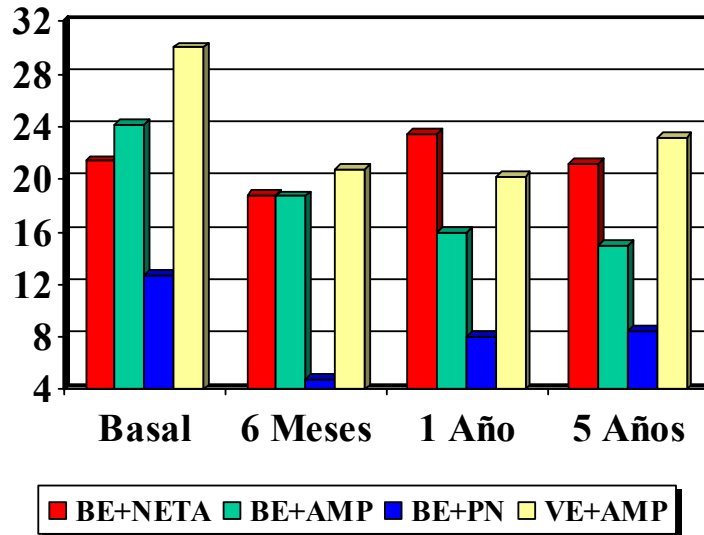


Tabla 106

	Basal	6 Meses	1 Año	5 Años
BE+NETA	21,4±20,4	18,8±5,3	23,4±1,0	21,2±8,9
BE+AMP	24,1±18,1	18,7±5,3	15,9±13,3	15,0±11,0
BE+PN	12,7±6,8	4,8±4,1	8,0±5,2	8,5±5,3
VE+AMP	30,0±20	20,8±4,4	20,2±12,3	23,2±8,1

THR Cíclica.

Sangrados

Tabla 107

		BE+NETA	BE+AMP	BE+PN	VE+AMP	TOTAL %
1 año	% Sangrado regular	80,0	58,8	50,0	38,8	55,4
	% Amenorrea	20,0	35,8	40,0	58,7	40,1
	% S irregular	0	5,4	10,0	2,5	4,5
5 años	% Sangrado regular	29,0	12,0	0,0	3,7	10,6
	% Amenorrea/irregular	71,0	88,0	100,0	96,3	89,4

CASOS DE CÁNCER DE MAMA

Tabla 108

EDAD AL INICIAR T/TO	EDAD DE MENOPAUSIA	TIEMPO DE T/TO	IMC	PAUTA	ESTADIAJE
60	45	6 meses	40%	Continuo BE+AMP	T ₁ N ₀ M ₀
49	48	2 años + 3 meses	43.7%	Cíclico BE+AMP	T ₂ N ₁ M ₀
60	56	2 años + 5 meses	37.5%	TES BE (TTS)	T ₁ N ₀ M ₀
35	34	5 años + 1 mes	50.6%	Cíclico BE+AMP	T ₂ N ₀ M ₀

ANEXO 1

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRANADA Servicio de Obstetricia y Ginecología UNIDAD DE MENOPAUSIA	FORMULARIO TIPO A- Epidemiología					
	NOMBRE:					
	TRATAMIENTO:	O	B	C	D	E
	Nº HISTORIA:					
	MENOPAUSIA:	N	C	G	R	
FECHA:	Nº DE REVISION:					
FORMA TRATAMIENTO: 1.- Oral 2.- Parche 3.- Crema 4.- Oral-Parche 5.- Oral-Crema 6.- Parche-Crema 7.- Crema-Parche						

EDAD:	E. MENOPAUSIA:	TIEMPO MENOPAUSIA (Meses):
ESCOLARIDAD, TRABAJO	1.- No 2.- Primaria 3.- Técnica 4.- Media 5.- Universitaria 6.- S.L. 7.- Agrícola 8.- Industrial 9.- Administrativo 10.- Intelectual 11.- Otros	
E. CIVIL	12.- Soltera 13.- Casada 14.- Viuda 15.- Separada 16.- Otros	
C. SOCIAL	17.- Superior 18.- Media alta 19.- Media baja 20.- Obrero cualificado 21.- No cualificado	
HABITOS	22.- Alcohol 23.- Tabaco 24.- Drogas 25.- Medicamentos 26.- Intestinal 27.- Uterino 28.- Ejercicio 29.- No	
INGRESOS MENSUALES		
DISMENORREA	30.- No 31.- Primaria 32.- Secundaria	
MOLESTIAS PREMENSTRUALES	33.- No 34.- Ligeras 35.- Moderadas 36.- Intensas 37.- Enfermedad	
ALTERACIONES MENSUALES HABITUALES	38.- No 39.- Atrasos 40.- Baches 30-90 41.- Amenorrea 42.- Metrorragias 43.- Menorragias	
PRURITO LEUCORREA	44.- No 45.- Si	
ALGIAS	46.- No 47.- Si	
INFECCIONES	48.- No 49.- Si	
HIRSUTISMO	50.- No 51.- Si	
MASTODINIA	52.- No 53.- Si	
DISPAREUNIA	54.- No 55.- Si	
COITORRAGIAS	56.- No 57.- Si	
ANTEC. MEDICA HORMONAL	58.- No 59.- Si (Especificar)	
EDAD	Edad 1º Embarazo:	Edad último Embarazo: G= P=
ANTECEDENTES PERSONALES		
ANTECEDENTES FAMILIARES		
TALLA PESO	Talla: Peso: Area Corporal:	TAD= TAS=

ANEXO 2

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRANADA Servicio de Obstetricia y Ginecología UNIDAD DE MENOPAUSIA	FORMULARIO TIPO B.- Exploración Clínica			
	NOMBRE: _____			
	TRATAMIENTO: <u> </u> O <u> </u> B <u> </u> C <u> </u> D <u> </u> E			
	Nº HISTORIA: _____			
	MENOPAUSIA: <u> </u> N <u> </u> C <u> </u> Q <u> </u> R			
FORMA TRATAMIENTO: 1.- Oral 2.- Parche 3.- Crema 4.- Oral-Parche 5.- Oral-Crema 6.- Parche-Crema 7.- Crema-Parche				
FECHA: _____	Nº DE REVISION: _____			

EXPLORACION CLINICA					
PUNTOS OSEOS DOLOROSOS: 1.- SI 2.- NO			DEFORMIDAD OSEA: 3.- SI 4.- NO		
ABDOMEN:					
M A M A S	TROFISMO	0	1	2	3
TOTAL: _____	TURGENCIA MASTODINIA	ATROFIA (5) NO (9)	SUBNORMAL (6) A LA PALPACION(10)	NORMAL (7) A LOS MOVÍ. (11)	AUMENTADA (8) EN REPOSO (12)
PIEL:					
TUMOR:					
ADENOPATIAS:					

GENITALES EXTERNOS					
VULVA:	TROFISMO	0	1	2	3
	ASPECTO	ATROFIA, PALIDEZ (13) SEQUEDAD MARCADAS	MODERADA (14)	SUBNORMAL (15)	NORMAL (16)
	ELASTICIDAD	RIGIDEZ (17)	MODERADA (18)	SUBNORMAL (19)	NORMAL (20)
	CARUNCULA	MARCADA, SANGRANTE (21)	MODERADA (22)	MINIMA (23)	NO (24)
-OTROS:					TOTAL =

VAGINA:	TROFISMO	0	1	2	3
	ASPECTO, COLOR	PALIDA, HEMORRAGICA (25)	H. CONTACTO (26)	PALIDA (27)	NORMAL (28)
	BRILLO, SEQUEDAD	MATE, SECA (29)	MATE (30)	BRILLO MOD. (31)	NORMAL (32)
	PLIEGUES	NO (33)	MINIMOS (34)	ESCASOS (35)	NORMAL (36)
	ELASTICIDAD	RIGIDEZ (37)	MODERADA (38)	SUBNORMAL (39)	NORMAL (40)
-OTROS:					TOTAL =

CERVIX:	TROFISMO	0	1	2	3
	F. DE SACO	BORRADOS (41)	MODERADO (42)	SUBNORMAL (43)	NORMAL (44)
	ASPECTO/COLOR	PALIDO/HEMORR.(45)	H. CONTACTO (46)	SUBNORMAL (47)	NORMAL (48)
	MOCO	NO (49)	MINIMO (50)	MODERADO (51)	NORMAL (52)
	ECTOPIA	NO (53)	MINIMA (54)	ESCASA (55)	AMPLIA (56)
-OTROS:					TOTAL =

UTERO:	FORMA: _____ POSICION: _____ TAMAÑO: _____ MOVILIDAD: _____
	PROLAPSO: _____
	ANEJOS: _____
	PARAMETROS: _____

REGLAS:	1.- Sí 2.- No
----------------	-------------------------

ANEXO 4

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRANADA Servicio de Obstetricia y Ginecología UNIDAD DE MENOPAUSIA	FORMULARIO TIPO D.- Exploraciones complementarias	
	NOMBRE:	
	TRATAMIENTO: O__ B__ C__ D__ E__	
	Nº HISTORIA:	
	MENOPAUSIA: N__ C__ Q__ R__	
FORMA TRATAMIENTO: 1.- Oral 2.- Parche 3.- Crema 4.- Oral-Parche 5.- Oral-Crema 6.- Parche-Crema 7.- Crema-Parche		
FECHA:	Nº DE REVISION:	

SANGRE		
FSH	LH	E ₂
FSH/LH	E ₂ /FSH:LH	
SHBG	COLESTEROL	
GLUCOSA B/2H.	TRIGLICERIDOS	
Ca	HDL-C	
GOT	LDL-C	
GPT	VLDL-C	
Billirrubina D/I	F.A.	
Proteína C	Antitrombina III	
ORINA		
Ca	Hidroxirolina	
P	Ca/Creat=	
Creatinina	HidroxiP/Creat=	
CITOLOGIA		
C-V-	Em-	
BIOPSIAS (Opcional)		
RX ANTEROPOSTERIOR DE MANO DERECHA		
MAMOGRAFIA (Opcional)		

ANEXO 5

POSICIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD NORTEAMERICANA DE MENOPAUSIA, Sept 2003 Uso de estrógenos y Progestágenos en las mujeres peri y postmenopausicas:

Después del informe de WHI en julio 2002 reunión un comité de expertos en Terapia Hormonal del cual surgieron las siguientes recomendaciones clínicas:

1. La primera indicación para la terapia estrogénica ET o combinada con progestágenos EPT, es el tratamiento de los síntomas menopausicos moderados a severos (síntomas vasomotores, interrupción del sueño por síntomas vasomotores).
2. Tratamiento de síntomas moderados a severos de atrofia vulvar y vaginal (sequedad vaginal, dispareunia, vaginitis atrófica). Cuando la TH se utiliza solo para corregir estos síntomas, recomiendan la terapia local con estrógenos.
3. La primera indicación de los progestágenos es para proteger el endometrio. A todas las mujeres con útero intacto que utilizan ET, se les debe prescribir un gestágeno adecuado en un régimen continuo o secuencial. A las mujeres sin útero no se les debe prescribir gestágenos.
4. Para las mujeres con útero intacto que experimentan efectos secundarios indeseables con los progestágenos; no hay evidencia suficiente en el uso de ciclos largos de progestágenos como cada 3- 6 meses durante 12- 14 días, o de DIU medicados con gestágenos, o E2 solos a bajas dosis. Si se requiere utilizar unos de estos regímenes debe llevarse una vigilancia estrecha del endometrio hasta nuevas investigaciones más definitivas.
5. No se debe utilizar ningún régimen de EPT para la prevención primaria o secundaria de enfermedad coronaria o infarto.
6. Al no conocer con claridad el efecto de ET sobre el riesgo de infarto en mujeres mayores sanas, aunque ET no tenga un efecto significativo sobre el riesgo de infarto en las mujeres postmenopausicas con enfermedad isquémica cardiovascular conocida; se recomienda que ET no se utilice como prevención primaria ni secundaria de las condiciones mencionadas.
7. El riesgo de cáncer de mama se incrementa con el uso de ET y mas aún con EPT utilizado por más de 5 años. Los progestágenos contribuyen en

este efecto adverso. Tanto EPT como ET (en menor medida) incrementan la proliferación celular en la mama, dolor mamario y la densidad mamográfica desfavoreciendo la adecuada interpretación de las mamografías. Hasta la fecha no se ha podido determinar la duración de la TH, sea ET o EPT que se asociaría con incremento en la mortalidad por cáncer de mama.

8. Aunque existe evidencia definitiva de la eficacia de EPT para reducir el riesgo de fracturas por osteoporosis postmenopáusica, pero debido a los riesgos potenciales del uso de TH; se recomienda una terapia alternativa en las mujeres que requieran terapia para reducir el riesgo de osteoporosis.
9. No se recomienda la TH para la prevención primaria de la demencia en mujeres mayores de 65 años. No existe evidencia suficiente sobre el papel de EPT/ET en la prevención primaria de la demencia cuando la TH se inicia durante la transición menopáusica o en la postmenopausia inmediata. La TH no parece tener un beneficio en la prevención secundaria de la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer.
10. Los efectos de la TH sobre el riesgo de cáncer de mama o de osteoporosis en mujeres sintomáticas aun no se han evaluado con ensayos clínicos. Los resultados de los estudios (WHI) deben ser extrapolados con precaución. No hay evidencia sobre diferencias en el riesgo de Ca de mama u osteoporosis en mujeres postmenopausicas sintomáticas y no sintomáticas.
11. Los resultados de los estudios WHI y HERS deben extrapolarse cuidadosamente en mujeres menores de 50 años que inician TH y no deben ser extrapolados a mujeres con menopausia precoz (menos de 40 años) que inician HT en ese momento.
12. La menopausia prematura y el fallo ovárico precoz son condiciones asociadas con osteoporosis y enfermedad cardiovascular, pero no hay datos sobre como ET/ EPT puedan reducir la morbimortalidad en estas condiciones.
13. La TH debe pautarse el menor tiempo posible utilizando la menor dosis eficaz. No hay evidencia de estudios a largo plazo utilizando TH a dosis bajas.
14. La administración parenteral de ET/EPT ofrece ventajas y desventajas aunque la diferencia riesgo/beneficio a largo plazo no se ha demostrado. Las diferencias deben estar relacionadas con el efecto del primer paso

hepático, la concentración hormonal en la sangre y la actividad biológica de los componentes activos. Existe alguna evidencia que el 17 B estradiol transdérmico en comparación con la vía oral no incrementa los niveles de proteína C reactiva y se asocia con bajo riesgo de trombosis venosa profunda. La mayoría de estudios observacionales han reportado un incremento similar del riesgo de Ca de mama con ambas vías de administración.

15. El uso prolongado de ET o de EPT solo se acepta bajo las siguientes circunstancias, la mujer debe conocer los riesgos y llevar una supervisión clínica estricta:

- En mujeres que consideren que la mejoría de los síntomas menopausicos pesa más que los riesgos, en especial cuando no se consigue abandonar la TH. Periódicamente se debe intentar reducir o retirar la TH.
- Mujeres con síntomas menopausicos moderados a severos y con alto riesgo de sufrir fracturas osteoporóticas. Periódicamente se debe intentar reducir dosis o retirar TH e introducir una terapia alternativa para reponer hueso.
- Para prevenir la osteoporosis en mujeres con riesgo alto, en las cuales no resultan apropiadas las terapias alternativas.

16. Antes de iniciar cualquier régimen terapéutico con TH, todas las mujeres deben tener una evaluación clínica completa que incluya historia clínica y examen físico. Pruebas más específicas como densitometría ósea se valorará en cada caso.

17. Los expertos recuerdan que para las mujeres menores de 50 años o con riesgo bajo de enfermedad cardiovascular, osteoporosis, cáncer de mama o de colon; el riesgo absoluto de TH es menor que la demostrada en el estudio WHI, pero, el riesgo relativo es igual.

No se consiguió un consenso para los siguientes temas:

- No se pudo definir el significado “a corto plazo” y “a largo plazo” de TH. Se sugirió que la definición podría reconocer una ventana o período de seguridad de uso de TH; y aunque la evidencia de aumento del riesgo de Ca de mama se estima cuando se utiliza por encima de 5 años, hay

evidencia de riesgo potencial de enfermedad cardiovascular y tromboembolismo venoso durante los primeros 2 años de uso, sin aclarar el riesgo precoz de infarto. Por lo tanto el balance riesgo/ beneficio deberá ser evaluado para cada mujer en particular.

- No se logró unificar con base en la evidencia el aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular con TH. Según uno de los brazos de WHI se confirmaba que el riesgo aumentaba en el primer año de uso, pero, también hay evidencia sobre la ausencia de riesgo durante los 2 primeros años en mujeres postmenopáusicas jóvenes y sanas.
- No existe consenso sobre el tiempo y la dosis que se deben utilizar para corregir la sintomatología menopáusica. La mayoría estaban de acuerdo en que se utilizara durante el menor tiempo posible y a la menor dosis efectiva. Sin embargo, esta decisión debe ser individualizada, basándose en la severidad de los síntomas, el balance riesgo/beneficio y las preferencias de la mujer. La TH a bajas dosis podría facilitar su futura retirada.
- No se pudo consensuar cuál podría ser la mejor manera de discontinuar la TH. La opinión estuvo dividida entre retirarla abruptamente o ir reduciendo paulatinamente la dosis hasta retirarla totalmente. No hay información que sugiera que uno de los métodos sea mejor que el otro, ni existe un protocolo que se pueda recomendar.
- En cuanto a la posibilidad de hacer conclusiones generales acerca de todos los componentes de las familias de estrógenos y gestágenos, la mayoría estuvieron de acuerdo en que no se deben extrapolar conclusiones del estudio de un compuesto directamente a otro. Se conoce que tanto los agonistas estrogénicos como de progesterona comparten propiedades y efectos comunes, pero, la única vía para establecer claramente los efectos clínicos de un agente (solo o en combinaciones) es mediante ensayos clínicos. En ausencia de información de ensayos clínicos para cada estrógeno o gestágeno, se podría generalizar a los compuestos de su

misma familia en especial en lo que a efectos secundarios adversos se refiere.

- No está claro que la terapia combinada continua presente efectos diferentes en comparación con la terapia secuencial.
- No está claro el papel que la TH pueda tener sobre la calidad de vida porque la comunidad científica no se ha puesto de acuerdo en la mejor manera de obtener un instrumento con el que obtener una evaluación apropiada de la calidad de vida.

(NAMS position statement. Menopause 2003; 10 (6): 497- 506)