

UNIVERSIDAD DE GRANADA

DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

**TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA:
DIEZ AÑOS DESPUÉS**

TESIS DOCTORAL

Ana M^a Fernández Alonso

Abril 2008

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Ana María Fernández Alonso
D.L.: Gr. 1150-2008
ISBN: 978-84-691-4096-3

AGRADECIMIENTOS

Con estas palabras sólo quería dar las gracias a mi familia, por la gran paciencia que ha tenido conmigo, a mi Servicio, por ayudarme a convertirme en la persona que soy hoy, tanto personal como profesionalmente, a mi Director de Tesis, el Dr José Luis Cuadros, por contar siempre con su apoyo y al Dr Juan de Dios Luna, el estadístico de mi tesis, por su inestimable ayuda, sin la cual este trabajo no podría haber salido a la luz.

Gracias a todos, de verdad. Siempre estaréis en un rinconcito de mi corazón.

ÍNDICE.

1. INTRODUCCIÓN	7
1.1. Recuerdo histórico.....	9
1.2. Evolución demográfica.....	10
1.3. Endocrinología de la menopausia.....	12
1.3.1. Premenopausia.....	13
1.3.2. Perimenopausia.....	13
1.3.3. Postmenopausia.....	14
1.3.3.1. Eje hipotálamo-hipofisario.....	15
1.3.3.2. Estado endocrino en la postmenopausia.....	16
1.3.3.3. Menopausia quirúrgica.....	20
1.4. Síndrome climatérico.....	21
1.4.1. Síntomas agudos.....	22
1.4.1.1. Síntomas neurovegetativos.....	22
1.4.1.1.1. Mecanismo fisiopatológico.....	23
1.4.1.2. Síntomas psíquicos.....	24
1.4.1.2.1. Trastornos depresivos.....	24
1.4.1.2.2. Pérdida de interés sexual.....	27
1.4.1.2.3. Alteraciones del sueño.....	28
1.4.2. Síntomas intermedios.....	28
1.4.2.1. Síntomas genitourinarios.....	28
1.4.2.1.1. Síntomas genitales.....	28
1.4.2.1.2. Síntomas urinarios.....	29
1.4.2.2. Alteraciones cutáneas.....	30
1.4.3. Síntomas tardíos.....	30
1.4.3.1. Enfermedad arterial coronaria.....	30

1.4.3.1.1. Lípidos	31
1.4.3.1.2. Lipoproteínas	32
1.4.3.1.3. Perfil glucídico	32
1.4.3.1.4. Variación de la TA	33
1.4.3.2. Fenómenos tromboticos.....	33
1.4.3.3. Osteoporosis	34
1.4.3.3.1. Factores de riesgo	35
1.4.3.4. Cáncer de mama	36
1.4.4. Perfil de la mujer menopausica en España	37
1.5. Fundamentos de la THS	40
1.5.1. Justificación de la THS.....	40
1.5.2. Estrógenos	43
1.5.2.1. Estructura química.....	45
1.5.2.2. Metabolismo	46
1.5.2.2.1. Vía oral	46
1.5.2.2.2. Vía transdérmica.....	46
1.5.2.2.3. Vía nasal	46
1.5.2.3. Mecanismo de acción	48
1.5.2.4. Efectos farmacológicos.....	48
1.5.3. Gestágenos.....	50
1.5.3.1. Progesterona natural micronizada	51
1.5.3.1.1. Estructura química.....	51
1.5.3.1.2. Metabolismo	52
1.5.3.1.3. Mecanismo de acción	54
1.5.3.1.4. Efectos farmacológicos	54
1.5.3.2. Acetato de medroxiprogesterona.....	58
1.5.3.2.1. Estructura química.....	58

1.5.3.2.2. Metabolismo	58
1.5.3.2.3. Mecanismo de acción	59
1.5.3.2.4. Efectos farmacológicos	59
1.5.3.3. Acetato de noretisterona	60
1.5.3.3.1. Estructura química.....	60
1.5.3.3.2. Metabolismo	61
1.5.3.3.3. Efectos farmacológicos	61
1.5.3.4. Norgestrel	62
1.5.3.5. Tibolona.....	63
1.5.3.5.1. Estructura química.....	63
1.5.3.5.2. Metabolismo	63
1.5.3.5.3. Mecanismo de acción	63
1.5.3.5.4. Efectos farmacológicos	64
1.6. Cumplimiento de la THS	66
1.6.1. Estrategias para mejorar el cumplimiento	68
2. HIPOTESIS DE TRABAJO	70
3. MATERIAL Y MÉTODOS	73
3.1. Material.....	74
3.2. Diseño.....	77
3.2.1. Variables clínicas.....	77
3.2.2. Determinaciones analíticas	77
3.3. Manejo estadístico	79
4. RESULTADOS	82
4.1. Población de estudio- Distribución en la primera visita.....	83
4.2. Comparación entre tratamiento	83
4.2.1. Peso.....	83
4.2.2. Talla.....	84

4.2.3. IMC.....	84
4.2.4. Presión sistólica.....	84
4.2.5. Presión diastólica.....	85
4.2.6. FHS.....	86
4.2.7. LH.....	87
4.2.8. Estrógenos.....	88
4.2.9 SHBG.....	89
4.2.10 Glucosa.....	88
4.2.11. Colesterol total.....	89
4.2.12. Triglicéridos.....	89
4.2.13. HDL.....	90
4.2.14. LDL.....	91
4.2.15. VLDL.....	91
4.2.16. Antitrombina III.....	92
4.2.17. Calciuria.....	92
4.2.18. Piridinolina urinaria.....	93
4.2.19. Aplicación de la escala Score.....	93
4.2.20. Síndrome metabólico.....	93
4.2.21. Sangrado vaginal.....	95
4.2.22. Cáncer de mama.....	95
4.2.23. Índice de menopausia.....	95
5. COMENTARIOS.....	97
6. CONCLUSIONES.....	115
7. BIBLIOGRAFIA.....	118
8. ANEXOS 1-6.....	169
8. TABLAS Y FIGURAS.....	176

1.INTRODUCCIÓN.

1.INTRODUCCIÓN

Menopausia, palabra de origen griego (*mens*, que significa mes y *pausis*, suspensión), es el período de la vida de la mujer cuando deja de menstruar, como consecuencia normal del envejecimiento

Comprende una serie de eventos físicos, emocionales y sociales relacionados con el cambio hormonal generado por la menor actividad de sus ovarios; esta etapa marca además, el final de la vida reproductiva

El Comité Científico de la OMS y la Sociedad Internacional de Menopausia en su Primer Congreso Internacional celebrado en la Grand Motte (Francia) en 1976, y aceptadas por el Board de la International Menopause Society en octubre de 1999, apoyado por la Conferencia de Consenso de 2003 de la SEGO¹, han consensuado unas definiciones para evitar errores terminológicos:

- Climaterio: Es un amplio periodo de la vida de la mujer que se extiende desde la época de madurez y plena capacidad reproductiva hasta la senectud (se enmarca, pues, entre dos épocas bien diferentes: la madurez sexual y reproductiva por un lado y la senectud por otro). Este periodo sería semejante a la pubertad (en el otro extremo de la vida) otra época de transición entre la infancia y la madurez sexual y en ambos periodos existe una fecha clave: en inicio de la menstruación (menarquia) en la pubertad y la última menstruación (menopausia) en el climaterio.
- Menopausia: es la fecha de la última menstruación. Es uno de los sucesos del climaterio. Para considerar una menstruación como la última deben transcurrir al menos 12 meses sin la misma. Es un término, pues, retrospectivo y no sinónimo de climaterio, aunque en ocasiones, incluso en la literatura médica especializada se utiliza indistintamente. Por tanto, es el cese de las menstruaciones durante por lo menos doce meses resultante de la pérdida de la actividad folicular ovárica, en ausencia de causas biológicas o fisiológicas.

- Premenopausia: es un periodo de tiempo anterior a la menopausia. Se inicia cuando aparecen las primeras alteraciones hormonales, más que clínicas, en el declinar de la función ovárica.
- Postmenopausia comienza a partir del año desde la última menstruación y se prolonga hasta la senilidad. También es un periodo incluido en el climaterio
- Perimenopausia: es un término de más reciente aparición y hace referencia a los años previos y cercanos a la menopausia, cuando no sólo hay modificaciones hormonales sino que son evidentes las manifestaciones clínicas. Incluye también el año posterior a la última menstruación, que no estaba incluido en la postmenopausia.
- Trascición menopáusica: periodo de tiempo entre la madurez sexual y reproductiva y la postmenopausia.
- Menopausia precoz: es aquella que aparece antes de los 40 años.
- Menopausia tardía: es aquella que aparece después de los 55 años.
- Senilidad o geriatria ginecológica: se calcula, por lo general, a partir de los 65 años.

1.1. RECUERDO HISTÓRICO

La constancia de la menopausia está patente desde tiempos inmemoriales, pero es de la época de Aristóteles (384-322 aC) quien da muestras escritas de la cesación de la menstruación a los 40 años, considerando a ésta como una forma de desintoxicación de los venenos de la sangre de la mujer y si esta no se producía, se debían usar purgantes y otros unguentos para desintoxicar a la mujer, con la importante morbilidad que ello ocasionaba ². Aetius De Amida, en el siglo VI d.C., coincidía también 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, aunque muchas mujeres no vivían el tiempo suficiente para experimentarla.

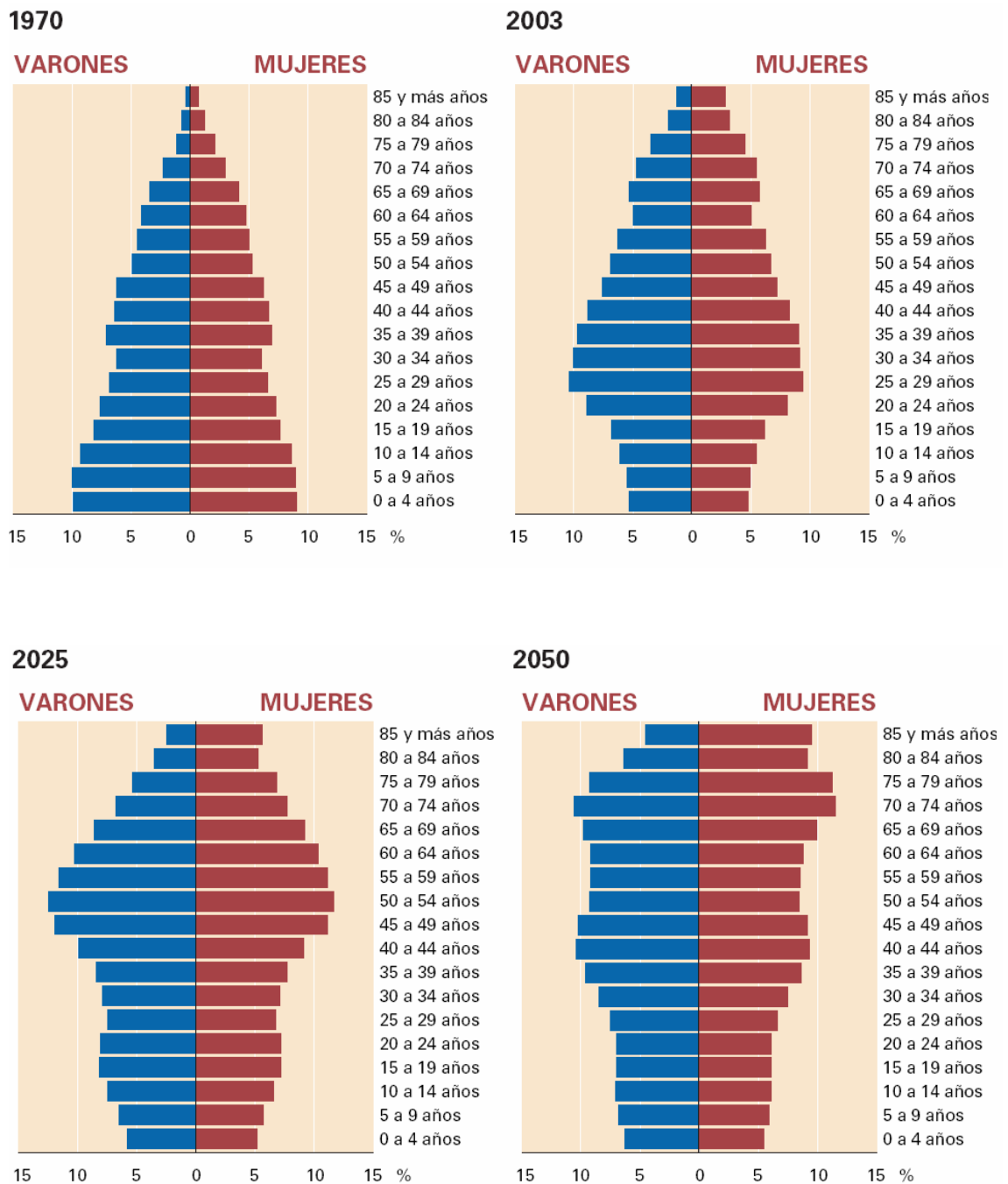
Aunque la sintomatología climatérica es un problema presente desde siempre, no fue hasta 1816 cuando De Gardanne definió el Síndrome climatérico en su libro “La menopausia”² y hasta 1899 cuando encontramos la primera referencia bibliográfica en cuanto a un tratamiento para paliarla, a través del Manual Merck que recomendaba tomar 3 veces al día unas píldoras diariamente. No obstante, el primer producto comercializado lo encontramos en 1928, donde el laboratorio Schering creó unas píldoras derivadas de la orina de las embarazadas y primariamente de las placentas animales, Progyon². Tuvimos que esperar hasta 1942 para que la FDA aprobara el Primarin 1,25mg como tratamiento para la sintomatología climatérica que fue tal su publicidad, que se convirtió en el fármaco más comercializado en EEUU, con seis millones de usuarias. Su mayor defensor fue Robert Wilson que con el libro titulado “Femine forever” la defendía diciendo que *“la menopausia no sólo no era innecesaria, sino también dañina, el declive de la producción hormonal del ovario, un proceso doloroso y discapacitante que incluso podía tener consecuencias fatales”*³. Ese fue el comienzo de un largo camino, de comenzar a evaluar, ensalzar y más tarde destruir un tratamiento que tienen sus justas indicaciones⁴.

1.2.EVOLUCIÓN DEMOGRÁFICA

Con el paso del tiempo, la esperanza de vida de la mujer se ha incrementado de forma espectacular. 1000aC, la esperanza de vida de la mujer eran 18 años, pocas de ellas llegaban a los 40 años. En la época de Grecia y Roma, llegan a los 25 años. Ello se incrementó en el s XIX, donde la esperanza de vida era de 45 años y ya en 1900 en América de 49 años. Hoy en día se sitúa en torno a los 83,48 años según la última encuesta del INE⁵, un rapidísimo incremento en menos de un siglo²

Según la encuesta del INE de enero de 2006⁶, el 20,63% de las mujeres tienen 45-59 años, el 15,13% 60-74 años y el 14,71% tiene más de 75 años. Si lo observamos en su conjunto, el 50,47 % de la población femenina actualmente en España está en la perimenopausia o la menopausia establecida, lo que supone un colectivo muy numeroso, con nuevas necesidades y expectativas que requieren una dedicación especializada y de calidad. Como cabría esperar, la mayor parte de esta población se concentra en Cataluña, Andalucía, Madrid y en menor medida en la

Comunidad Valenciana. Por otra parte, este colectivo tiene unas tasas de actividad laboral que está en incremento (64% en 45-54 años) con lo cual la mujer, en esta etapa de la vida, necesita sentirse bien para poder seguir ejerciendo su labor, dentro y fuera de casa, a lo cual debemos de saber responder ⁷. Además, se observa una tendencia creciente de este grupo de edad lo que conlleva un proceso de envejecimiento de la población, tal como muestran las siguientes previsiones ⁸:



Estos datos también indican que el 57,7% de la población mayor de 65 años es mujer. Entre los mayores de 65 años, el 73,6% se sitúan entre 65 y 79 años y el 26,4% mayores de 80 años, entre los cuales la mayoría, el 65,3%, son mujeres. La tasa de dependencia de las mayores de 65 años es del 24%, es decir, por cada persona mayor de 65 años existen 4 personas en edad activa. Si nos fijamos en la población extranjera, representan el 2,7% de la población mayor e 65 años, con una distribución similar por sexo (49,6% son mujeres), la gran mayoría entre 65-79 años (84%).

Las Comunidades Autónomas con mayor proporción de personas de 65 y más años y mayor tasa de dependencia son: Castilla y León (22,6%), Asturias (22%), Galicia (21%), Aragón (20,5%) y Extremadura (19,2%). Todas ellas con un porcentaje de población de 65 y más años muy por encima de la media nacional (16,7%). Por el contrario las Comunidades Autónomas con menor proporción de población de 65 y más años son: las Ciudades Autónomas de Melilla y Ceuta con un 10,9% y 11,2% de población de 65 y más años, respectivamente; Canarias (12,3%), Murcia y Baleares con un 13,8%, Madrid (14,5%) y Andalucía (14,7%). Las Comunidades con mayor envejecimiento de la población mayor (proporción de población mayor, de 80 y más años) no coinciden en su totalidad con las primeras: Castilla y León (30%), Navarra (29,8%), Aragón (29,75), Cantabria (29%), Asturias (28,8%), Galicia (28,2%) y Castilla-La Mancha (28%).

1.3. ENDOCRINOLOGÍA DE LA MENOPAUSIA

La menopausia es un fenómeno que se produce como consecuencia del agotamiento de la capacidad funcional del ovario. La producción hormonal del ovario varía según el periodo de la vida en que la mujer se encuentre y, mientras que dura su vida reproductiva, la fase del ciclo menstrual en la que se halle.

Una vez finalizada la etapa fértil de la mujer, podemos distinguir básicamente tres periodos:

- Premenopasia
- Perimenopausia

- Postmenopausia

1. 3. 1. PREMENOPAUSIA

En esta etapa se acortan los ciclos menstruales a expensas de la fase folicular, sin que todavía aparezcan ciclos anovulatorios irregulares. Esto parece ser debido a modificaciones de los niveles de gonadotropinas, en especial la FSH, que se incrementa sin que aún existan aparentes modificaciones de la producción hormonal del ovario ⁹.

1. 3. 2. PERIMENOPAUSIA

En este periodo, de duración variable, ya sí se produce una alteración del patrón regular del ciclo por una disminución del número de ciclos ovulatorios. En la mujer se está produciendo una progresiva disminución del número de folículos y, por ello, de la producción hormonal del ovario. Ello provoca un incremento de la producción de gonadotropinas del eje hipotálamo- hipofisario, sobre todo a expensas de la FSH ¹⁰⁻¹²

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 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** ¹⁴. 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 ¹⁵. La inhibina A se asocia a la actividad del folículo primordial y la inhibina B a la de los restantes¹⁶.

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 folicular¹⁷, de ahí su valor controvertido en la perimenopausia y la necesidad de nuevos estudios, incluso afirmando que la monitorización de la inhibina A y B nos sirve para predecir en 2-3 años la aparición de la menopausia, ya que sus niveles decrecen en este momento ¹⁸y siguen descendidos durante toda la menopausia ¹⁹

El patrón menstrual irregular también se ha relacionado con la Hormona Antimülleriana, que es producida a nivel de los folículos primarios, secundarios y antrales. La disminución de sus titulaciones determina la aparición de ciclos menstruales irregulares y predice en 4 años la aparición de la menopausia ²⁰

1. 3. 3. POSTMENOPAUSIA

En esta etapa el ovario ha perdido su masa folicular funcionante, por lo que es incapaz de producir hormonas dependientes de ella, si bien en los primeros años de la menopausia es posible encontrar folículos con capacidad de secretar estrógenos. A

partir de este momento la producción hormonal depende de 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, aunque 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 va a producir estas hormonas⁹

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 menopausia²¹

La explicación de estos cambios endocrinos está bien determinada tanto por experimentos clásicos de fisiología como estudios recientes de biología molecular. 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 gonadotropinas²² 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 postmenopáusicas se produzca de forma autónoma sin influirse por los niveles de estradiol
- que se trate de un efecto mediado por neuroesteroides. 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 ²³

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 ²⁴

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 ²⁵. 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. Es de destacar que estos pulsos pueden recobrase con el uso de estrógenos exógenos, presentes en la terapia hormonal sustitutiva ¹⁶

La menopausia puede asociarse a una alteración de los neurotransmisores hipotalámicos, así como a una modificación de las conexiones neuronales²⁶. La norepinefrina tiene un efecto estimulante sobre la liberación de GnRH y las beta-endorfina un efecto inhibitorio ²⁷. 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 hipertensión²⁸.

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 aparatos⁹.

Se puede afirmar que poco después de la menopausia no quedan folículos residuales en el ovario²⁹. 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^{30 31}. 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 inhibina²¹

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)³². 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)³²⁻³⁷. 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 postmenopáusic³⁸. La dehidroepiandrosterona (DHA) y su sulfato (DHAS), 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 DHAS un 74% menores que los observados en la vida joven adulta³⁹

La producción de testosterona disminuye un 25% después de la menopausia, pero en la mayoría de las mujeres, el ovario postmenopáusic sintetiza más testosterona que el premenopáusic^{40 41 42}. La desaparición de los folículos y de los estrógenos provoca 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 de estradiol circulante son de 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^{32 35 43-45}. 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^{32 46}.

La producción ovárica de estrógenos desaparece en la postmenopausia; sin embargo, en algunas mujeres se producen elevaciones ocasionales de estradiol³⁶. 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^{36 47 48}.

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%⁴⁹.

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 andrógenos⁴⁴. Este hecho, junto con la disminución de los niveles de la SHBG, explicaría el aumento de los niveles de estrógenos circulantes en postmenopáusicas obesas³².

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 ⁵⁰.

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 ^{51 52}.

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 ⁵³⁻⁵⁵.

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 ⁵⁵⁻⁵⁷, se ha descrito aumento de la SHBG ^{22 58} y disminución de la misma ⁵⁹. Estas oscilaciones en sus niveles pueden explicarse en función de la variabilidad individual de los niveles de esta proteína ⁶⁰ o bien por la existencia de un nivel umbral de estradiol que fuera determinante en los niveles de SHBG ⁵⁶.

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^{57 61-64 65}. Lo que sí está claro es que no incluye en el turnover óseo⁶⁶.

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^{67 68}.

La menopausia quirúrgica tiene diversas definiciones. Para la OMS¹⁴ 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 es una de las intervenciones más frecuentes⁶⁹. La edad promedio a la que se realiza es de 40,9 años, por lo que suele realizarse en el período perimenopáusico⁷⁰. 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^{71 72}, 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 geográficas⁷³.

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 intervención⁷⁴. Los niveles de FSH y LH han demostrado un rápido incremento tras la ooforectomía, mayores y precoces para la 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^{75 76}.

En las mujeres con menopausia quirúrgica, se observa un aumento progresivo de los niveles de FSH y LH ^{22 34}. 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 ^{22 56 77-79}. 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.

Si nos fijamos en el momento del ciclo en el que se produce la menopausia quirúrgica, observamos que si se produce en la fase folicular descienden rápidamente los niveles de inhibina A y B, mientras que si se lleva a cabo en la fase lútea desciende la inhibina A pero no la B, haciéndolo sobre todo la progesterona en esas primeras 12h. ⁸⁰.

Los niveles de DHAS son superiores en la menopausia natural, dos años después de la ooforectomía ⁸¹. 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 ⁸²

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 ^{55 56 58 59}.

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 ²¹. 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 ⁸³⁻⁸⁵. 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 ⁸⁶⁻⁸⁹ encontrando una prevalencia menor de sintomatología climatérica en población japonesa-americana que en europea-americana, sin aparente relación con el consumo de soja.⁹⁰

Las consecuencias del déficit estrogénico, según Whitehead y Godfree ⁹¹, 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: accidentes cerebro-vasculares, 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 ⁹²⁻⁹⁴.

Es el síntoma más frecuente descrito en la menopausia ⁹⁵, en la mayoría de las mujeres persisten 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 ⁹⁶⁻⁹⁹ y el 85% de las postmenopáusicas presentaron síntomas vasomotores ⁹⁶, tanto en mujeres con menopausia natural ^{97 100-102}, como quirúrgica ⁶⁷.

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 ^{94 103 104}

Se asocian con un patrón bien definido de cambios fisiológicos ¹⁰⁵. Coinciden con un pico de LH, son precedidos por una sensación prodrómica, que se sigue de un aumento de la temperatura corporal ¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. Esta elevación se asocia con cambios en la conductividad de la piel, seguido de una disminución cuantificable de la temperatura central ¹⁰⁹.

Sin embargo, no se han encontrado diferencias en los niveles de LH entre los grupos que presentan sofocos y los que no los presentan ¹¹⁰. Además, en las mujeres hipofisectomizadas, en la menopausia, aparecen sofocos pese a los bajos niveles de gonadotropinas ^{35 111}.

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 ^{112 113}.

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 ^{112 114}. 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 ¹¹⁵.

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 ¹¹⁶, sino en relación con fluctuaciones de su nivel ¹¹⁷. Lo que si se ha visto es que el descenso del estradiol se relaciona con el incremento de norepinefrina en el cerebro, lo que coincide con la aparición de los sofocos, aunque por mecanismos aún sin aclarar ¹¹⁸.

Recientemente, se ha observado que el incremento de niveles del polimorfismo CYP19 estrogénico se asocia con mayor prevalencia de síntomas vasomotores ¹¹⁹.

Incluso algunos estudios van un poco más allá afirmando que las mujeres perimenopausicas con nivel más alto de actividad, demostrado con el test QOL, presentan menor severidad de la sintomatología vasomotora. ¹²⁰ frente a otros que afirman lo contrario, demostrando que el ejercicio en mujeres con sobrepeso no mejora la sintomatología climatérica. ¹²¹.

1. 4. 1. 2. SÍNTOMAS PSÍQUICOS

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

En la Décima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades ¹²² 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 ¹²³.

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

Es frecuente que las mujeres que llegan a la menopausia tengan una sensación depresiva, pero el padecer una depresión sería ya no es un acontecimiento normal en la vida de estas mujeres y requiere ser tratado como una enfermedad.

La depresión afecta hasta al 25% de las mujeres a lo largo de su vida (estudio a 3 años aplicando el CES-D) ¹²⁴, más alta que la encontrada en varones. La depresión limita la actividad diaria y constituye un severo problema de salud. Estudios encuentran que el primer episodio depresivo aparece sobre los 20 años de edad, por lo que es inusual que aparezca por primera vez en la perimenopausia. No obstante, los cambios que se producen en este periodo en cuanto a insomnio, bochornos... incrementa el riesgo de padecer una depresión mayor, más si tiene una historia de depresión en el pasado o tras un parto (depresión postparto).

Estudios recientes intentan encontrar la asociación entre fluctuación de los niveles hormonales y cambios en el humor, donde el descenso de estrógenos durante la menopausia puede favorecer la depresión. ¹²⁵

Se han intentado buscar factores que influyan en la aparición de la depresión en la perimenopausia, para lo cual se han lanzado diversas teorías:

- Déficit de estrógenos a nivel del cerebro. Algunos autores afirman 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 ¹²⁶⁻¹²⁸. Se ha visto que los estrógenos promueven la aparición de nuevos circuitos neuronales en determinadas regiones del cerebro, en especial las relacionadas con funciones cognitivas, el hipocampo y la corteza cerebral, incrementando a su vez el volumen sanguíneo cerebral. ¹¹⁸. En este sentido, también se ha visto cierta relación entre el ascenso de los niveles de melatonina por la mañana y la aparición de fenómenos depresivos en la perimenopausia en personas especialmente predisuestas. ¹²⁹

- Aparición de sintomatología climatérica como sofocos puede favorecer la aparición de depresión.
- Factores sociodemográficos como estado civil, nivel socioeconómico, estado económico... Hasta ahora ha estado muy en voga la teoría del “empty next síndrome” o teoría del nido vacío, según la cual el abandono de los hijos del hogar determinaría la aparición de depresión, lo cual es un tema que hoy está en discusión ya que sólo puede ser origen de casos muy seleccionados ¹³⁰.

Por otra parte, los escasos estudios que hasta ahora se han hecho valorando sólo menopausia y depresión son difícilmente comparables porque se suelen basar en síntomas depresivos y no en un diagnóstico clínico de depresión.

Todos los estudios adecuadamente diseñados concluyen que existe un incremento de síntomas depresivos en la transición a la menopausia. Así en una encuesta aplicando la escala Edinburg Depression Scale (EDS) realizada en Holanda a 2103 mujeres en 1994 y 3,5 años después se mostraba que la transición a la menopausia se asocia a un incremento de síntomas depresivos ¹³¹. Otros estudios han valorado el riesgo de padecer depresión independientemente de tener o no episodios previos, concluyendo que sí existe un aumento del riesgo de padecer depresión en la menopausia frente a la premenopausia ¹³². Incluso otros estudios van un poco más lejos y comparan 29 mujeres con ciclos menstruales normales (ya que ciclos irregulares se asocian a incremento de riesgo de depresión, debido a las grandes variaciones hormonales y las siguen durante 5 años hasta que cumplan 6 meses de amenorrea, concluyendo que la menopausia se asocia a un incremento de riesgo de depresión ¹³³

En ese sentido se muestran en otros estudios, como el de Hay ¹³⁴ que investiga 78 mujeres peri/ postmenopausicas con 49 años de edad media que presentan una menopausia clínica y aplicando el Montgomery – Asberg depression Rating Scale

(MADRS) presenta un 45% de síntomas depresivos. También Anderson¹⁰⁰ estudia a 63% pacientes con síntomas depresivos observando tras aplicar la Zung self-rating scale scores que el 33% tiene una moderada a severa depresión.

Por otra parte, según el Massachusetts Women's Health Study, estudio de cohortes prospectivo a 5 años, basado en una estructura semiestructurada a 2565 pacientes recogiendo información del estatus sociodemográfico, posición social, calidad de vida, ciclo menstrual y síntomas depresivos, concluye que una larga perimenopausia (9 meses o más) está asociado con disconfort o depresión, evaluado con el Center for Epidemiological Studies- Depressive Scale (CES-D). Además, la prevalencia de depresión disminuye en la postmenopausia.¹⁰⁰

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 menopausia¹³⁵.

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 sexual¹³⁶. La atrofia vaginal, con la consecuente disminución de la vascularización y lubricación vaginal¹³⁷, determina un aumento de las disfunciones sexuales por dispareunia y sangrado vaginal¹³⁸.

En algunos estudios, se ha encontrado relación directa entre la presencia de algunos de los síntomas descritos y las cifras de estradiol circulantes¹³⁹. Por el contrario, no existe acuerdo en los diversos estudios realizados con relación a los niveles de andrógenos circulantes¹³⁸, aunque si bien se ha visto que los niveles de testosterona disminuyen desde los 30 años alcanzado el 20% de las cifras iniciales a los 70 años, La terapia con DHEA se ha visto que restaura los valores de andrógenos, estrógenos y progesterona sin intervenir en los niveles de cortisol y gonadotropinas, pero ello requiere posteriores estudios¹¹⁸

1. 4. 1. 2. 3. ALTERACIONES DEL SUEÑO

Durante la menopausia está claro que existe una alteración en el ritmo de sueño. Desde hace tiempo se ha admitido que la menopausia supone una alteración del ritmo circadiano del sueño por el descenso de los niveles de estradiol y el incremento de FSH y LH. El insomnio le ocurre al 25% de las mujeres y un severo insomnio al 15% de mujeres entre 50 y 64 años de edad, mientras que en las mayores de 65 años se sitúa entre 16-25% ¹⁴⁰.

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 ¹⁴¹.

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 ¹⁴². Estos síntomas suelen aparecer varios años después de la menopausia, aunque también se han descrito durante la perimenopausia ¹⁴³.

1. 4. 2. 1. 1. SÍNTOMAS GENITALES

La menopausia determina una serie de cambios a su nivel, que ocasionan clínica en un porcentaje importante de mujeres ¹⁴⁴.

Se produce una regresión de las formaciones cavernosas de los labios mayores y menores y del clítoris. Se adelgaza la piel en 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 ^{145 146}.

1. 4. 2. 1. 2. SÍNTOMAS URINARIOS

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

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

El 30% de las mujeres menopáusicas tienen incontinencia urinaria ^{142 144 146-148} que se incrementa con la edad, pero no es claro que ésta se relacione con el déficit estrogénico y pueda paliarse con su aporte extrínseco ¹⁴⁹. Además, como resultado de la debilidad del suelo pélvico, algunas mujeres presentan también prolapso ^{148 150}.

Las estructuras que intervienen en la continencia urinaria (esfínter uretral interno, esfínter uretral extrínseco, 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 ¹⁵¹. El hipoestrogenismo se relaciona además con síntomas uretrales irritativos, tales como disuria, infecciones urinarias de repetición e incontinencia genuina de esfuerzo ¹⁴⁴.

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 ¹⁵².

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 ^{150 153}.

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 intensifica entre los 40 y 50, coincidiendo con la menopausia ¹⁵³.

La dermis presenta una disminución de su grosor y de su celularidad, así como un aplanamiento y ensanchamiento de las papilas dérmicas ¹⁵⁴. 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 ¹⁵⁵. El 30% del colágeno se pierde en los 5 primeros años de la menopausia, con una media del 2,1% en los años siguientes ¹⁵⁶.

Todos estos cambios conllevan una serie de alteraciones funcionales, entre las que se incluyen pérdida de elasticidad cutánea ^{157 158}, disminución de la secreción de glándulas sudoríparas y sebáceas ^{159 160}, cambios en la microcirculación ^{161 162}.

1. 4. 3. SÍNTOMAS TARDÍOS

1. 4. 3. 1. ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbimortalidad en la postmenopausia ¹⁶³⁻¹⁶⁶.

La mortalidad por enfermedad cardiovascular se incrementa tras la menopausia, equiparándose con la del hombre¹⁶⁷, y algunos estudios han demostrado que es mayor cuanto más precoz es la menopausia¹⁶⁸ y en los casos de menopausia quirúrgica^{169 170}.

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 lipídico¹⁷¹. Los estrógenos inhiben la acción de la lipasa hepática, dando lugar a un aumento de los niveles de HDL y a una disminución de LDL¹⁷². El déficit estrogénico provoca un aumento de la actividad de la lipasa, lo cual favorece el catabolismo del HDL^{173 174}. De hecho, se ha asociado los bajos niveles de HDL con el aumento de riesgo cardiovascular.¹⁷⁵

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 lipídico¹⁷⁶.

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 colesterol¹⁷⁷. No obstante, la mayoría de los trabajos sólo estudian lípidos totales, con el riesgo de que los resultados se vean afectados por variables de confusión¹⁷⁸.

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^{173 179 180}. Además, este incremento se hace mayor a medida que aumenta el tiempo de menopausia^{181 182}.

Aunque algunos estudios señalan un aumento de los niveles de triglicéridos^{178 180 183 184}, 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^{177 185 186}.

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^{173 178 179 185-190 191}, con la consiguiente elevación del colesterol total. Los niveles de HDL no parecen afectarse en la menopausia^{173 179 192 193} o disminuyen ligeramente^{178 184}. En cuanto a los niveles de VLDL, parece existir un discreto aumento de los mismos^{180 193}.

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^{175 194 195}.

A su vez, el incremento de Lipoproteína A se ha relacionado con el del depósito de fibrina en los vasos, debido a un incremento de los niveles de LDL y alteración de HDL, estimándose que incrementa en cinco veces el riesgo de eventos coronarios¹⁹⁶.

1.4.3.1.3. PERFIL GLUCÍDICO

Es de todos conocido el hecho de que se incrementan los perfiles glucémicos y la prevalencia de DM tipo II fruto del proceso de envejecimiento, hecho que es inherente a la edad¹⁹⁷.

Se ha asociado con la presencia de obesidad y niveles de andrógenos, pero se ha demostrado que los niveles de andrógenos no se relacionan con la prevalencia de resistencia a la insulina¹⁹⁸ sí con la edad, el peso y el IMC¹⁹⁹ si bien también se ha visto que la insulín resistencia favorece la ganancia de peso, especialmente en las de IMC más bajo²⁰⁰.

Se ha estudiado la relación de la insulina resistencia en postmenopausicas con muchos factores, llegando a la conclusión de que la circunferencia abdominal, independientemente de la obesidad, es el que más se relaciona^{201 202} para unos mientras que para otros es la grasa visceral subcutánea²⁰³.

Se ha visto una relación entre la raza y los niveles de insulina, siendo más elevados en las afroamericanas e hispanas postmenopáusicas que en el resto²⁰⁴.

A su vez, la diabetes tipo 2 es un factor de riesgo para la presencia de hipertensión, lo que aumenta el riesgo de fenómenos tromboembólicos²⁰⁵.

1.4.3.1.4. VARIACIÓN DE TA

Si observamos la variación de la TA sistólica y diastólica con la menopausia, vemos que se incrementa con la edad¹⁹⁷ más en mayores de 60 años, lo que genera un gran gasto sanitario²⁰⁶.

La prevalencia de hipertensión también depende de la raza, siendo mayor en la negra y en la hispana²⁰⁷.

Para explicar este hecho se han propuesto múltiples teorías como cambios en el balance estrógenos/ andrógenos, incremento del estrés oxidativo, activación del sistema de renina (RAS) que es más alto en postmenopausia frente a premenopausia²⁰⁸. Además, la obesidad, la Diabete Mellitus tipo II y la actividad del sistema simpático juega un papel muy importante, favoreciendo la aparición de la Hipertensión²⁰⁹.

1.4.3.2. FENOMENOS TROMBÓTICOS

La menopausia supone un incremento del riesgo de fenómenos trombótico. Durante la misma se produce un descenso del nivel de estrógenos, quien produce un aumento de los niveles de Óxido Nítrico (NO) y prostaciclina que inhiben la agregación de las plaquetas. Asimismo, se produce un incremento del tromboxano, quien activa las plaquetas, las agrega, favoreciendo la estenosis de los vasos sanguíneos²¹⁰.

Se ha encontrado que las mujeres postmenopausicas con el receptor de estrógenos alfa genotipo C tienen mayor prevalencia de fenómenos trombóticos²¹¹

1. 4. 3.3. 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 ancianos²¹².

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 hueso²¹³⁻²¹⁵.

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 (Palacios Osteoporosis y menopausia²¹⁶). 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 menopausia²¹³, Vellas 1998 Envejecimiento del sistema óseo ²¹⁴, Garay 1992 Envejecimiento del sistema óseo ²¹⁵, Kanis 1992 The diagnosis of osteoporosis²¹⁷.

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% ²¹⁷.

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. 3. 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 (Uwe Hollín 1998

Menopausia y terapia hormonal sustitutiva²¹⁸, Esastell 1998 Treatment of postmenopausal osteoporosis²¹⁹, Taxel 1998 Osteoporosis²²⁰, Dueñas 1996 Osteoporosis climática prevención y tratamiento 178²²¹, 179 Dueñas 1998 Impacto de la THS sobre la masa ósea de la mujer climática²²²). 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 Kleerekoper 1999 Osteoporosis: protecting bone mass²²³).

1.4.3.4. CANCER DE MAMA

Berg en 1984 definió la glándula mamaria como un órgano diana de la acción endocrina de ciertas hormonas que participaban en su formación y desarrollo, que la estimulaban de forma cíclica a partir de la menarquia hasta la menopausia y que, en la época final de la vida y a pesar de la reducción del componente glandular, los tejidos restantes como el parénquima, estroma y tejido adiposo, junto con los restos del tejido glandular mamario, eran capaces aún de recibir estímulos y metabolizar hormona, en especial los esteroides de origen gonadal²²⁴.

Es evidente y se conoce con detalle que en el desarrollo normal de la mama intervienen los esteroides gonadales, estrógenos, progesterona y andrógenos y también lo hace la prolactina. Entre ellos existen relaciones de modulación, compensación y sinergismo, dependiendo de la época de vida de la mujer.

En la mama se han identificado receptores de estrógenos y también de progesterona, a concentraciones variables, dependiendo del momento del ciclo. Los estudios de Macherson (Ridker 2005 A randomized trial²²⁵ y Sitruk-Ware (Berger 2006 Aspirin for the primary prevention²²⁶ demuestran la interacción entre estas hormonas durante el ciclo ovárico, en los procesos de proliferación, diferenciación y apoptosis del ciclo celular mamario, y la acción que tienen en la producción y liberación de sustancias proteicas celulares como las ciclinas y los factores de crecimiento; por esta razón se consideran fundamentales en la carcinogénesis mamaria.

El cáncer de mama se considera multifactorial, pero cada vez hay más evidencias de la existencia de factores inductores y otros promotores, es decir, factores relacionados con la predisposición o con la mutación genética, de oncogenes inductores o protectores y factores hormonales que actúen sobre la célula previamente sensibilizada, más aún cuando el sistema inmune de la paciente está más debilitado y se produce el cúmulo máximo de factores inductores, tal y como ocurre en la menopausia. Entre los factores desencadenantes uno de los más importantes, pero no el único, son los niveles hormonales, alcanzados por producción endógena o por administración exógena. Sería muy importante conocer cómo actúan las hormonas, de forma aislada o conjunta, para conocer el efecto que su administración exógena realmente produce.

1. 4. 4. 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 memoria²²⁷.

El 97,6 % 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 en 2006. Sin embargo, estos síntomas no parecen constituir un motivo para acudir al médico, ya que sólo consultan y siguen sus recomendaciones el 56% de las pacientes que los padecen²²⁸.

Según la encuesta del INE del segundo semestre de 2006⁶, el hábito de fumar lo presenta el 23% de las mujeres y el 58,9% entre 45 y 60 años y el 37,55% de las mayores de 65 años ingiere bebidas alcohólicas habitualmente. Sólo el 3,1% fuma 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. La Encuesta del Instituto Nacional de Estadística, cuyos datos fueron adelantados en el segundo semestre de 2006, determina que las mujeres con IMC de 30 representan el 18,35% de las mujeres entre 45 y 64 años y el 26,5% de las mujeres mayores de 65 años⁶. Durante su tiempo libre, el 47,1% de las mujeres declara realizar algún tipo de ejercicio físico²²⁹.

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 mujeres²²⁹.

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 19,9% de las mujeres entre los 45 y los 55 años, y el 25,6% de las mujeres entre 55 y 64 años presentan cifras de colesterol superiores a 250 mg/dl.

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 la más común en las mujeres, seguida de la enfermedad isquémica cardíaca. Durante 2005 la tasa de mortalidad por 1000 habitantes debida a enfermedad isquémica cardíaca, fue de 1,3/1000 para las mujeres del grupo de edad de 45 a 54 años y de 1,4/1000 para las del grupo de edad de 55 a 64 años. De igual modo, la tasa de mortalidad debida a enfermedad cerebrovascular fue de 0,57/1000 para las mujeres del grupo de edad de 45 a 54 años y 1,2/1000 para la de 55 a 64 años²³⁰.

La segunda causa de mortalidad en España es el cáncer. 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 1,8/1000 entre 45-55 años y 2,5/1000 entre 55-65 años en 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 0,5/1000 para las mujeres entre 45 y 54 años y 0,9/1000 para las de 55 a 64 años^{230 231}.

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 ²³². Se ha comunicado que el 27% de las mujeres que acuden a una Unidad de Menopausia presentan algún grado de osteopenia ²³³.

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 ²³⁴. 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. Las mujeres incluidas en la encuesta de la AEEM decían notar irritabilidad en el 14,2% y referían estar deprimidas el 11,2% de las mujeres. La tasa de mortalidad por 1000 habitantes debida a suicidio es de 0,28 para las mujeres entre 45 y 54 años y de 0,33 para las mujeres entre 55 y 64 años²³⁰

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 THS

1. 5. 1. JUSTIFICACIÓN DE LA THS

Es razonable sugerir que todas las mujeres 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 THS para controlar los síntomas climatéricos, durante los cinco primeros años 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 ²³⁵.

El intento de generalización de la THS 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 THS reduce las tasas de mortalidad por enfermedad cardiovascular ²³⁶.

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 ²³⁷.

4. Diversos autores han planteado que la adición de gestágenos sintéticos a la estrogenoterapia; 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 del 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 THS.

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 THS y el cáncer de mama^{238 239}. Los informes actuales son contradictorios, mientras que el WHI en su primera revisión²⁴⁰ y el Million Women Study²⁴¹ hablan de que la THS combinada incrementa el riesgo de cáncer de mama y no tiene efectos en caso de estrógenos solos²⁴² frente al reanálisis del WHI que afirma que en las no usuarias previas el riesgo de cáncer de mama no se ve incrementado²⁴³ o el estudio PEPI que lo individualiza según pauta de tratamiento²⁴⁴ en relación con el estudio antiguo de las enfermedades americanas tratadas durante más de 10 años²⁴⁵, donde no se encuentra 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 colon²⁴⁶, una menor caída del pelo y de piezas dentarias²⁴⁷ en pacientes que toman THS durante la menopausia.

Sin embargo, la THS 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^{239 248, 249}.

Por todo esto, una mujer que desee THS tiene que considerar los beneficios, los riesgos, los efectos secundarios y el uso diario que implica la THS, cuyos beneficios profilácticos son a largo plazo. Según el estudio de ETTINGER, en el que se estudiaron los efectos de la THS 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 (195²⁵⁰).

Por tanto, debe ser la mujer la que, con la información adecuada decida si desea la utilización de la THS 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 THS 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 equino conjugados: se obtienen de la orina de la yegua gestante y contienen una mezcla de estrona, equilina y 17-alfa-dihidroequilenina (196)²⁵¹.

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

1. ORAL:

Los más utilizados 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^{252 253}.

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 potente²⁵⁴.

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 oral²⁵¹.

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).^{255 256}

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^{257 258}.

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 esteroide²⁵⁹.

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 ²⁶⁰.

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 ²⁶¹.

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 20 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 ²⁵¹.

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, la cual carece de actividad biológica ^{262 263}.

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 ²⁶⁴.

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 ²⁶⁵.

La dosis óptima de estradiol nasal es de 300 microgramos; la forma de administración sería una inhalación a través de cada orificio nasal una vez al día ^{258 262}
264-266

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 ²⁶⁶.

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).

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 estrogénico 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 específicas²⁶⁷.

1. 5. 2. 4. EFECTOS FARMACOLÓGICOS

La administración exógena de estrógenos mejora todos los aspectos del síndrome climatérico, ya analizado, 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.

2. 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 ; además, evita la oxidación de la molécula de LDL-C, uno de los pasos iniciales de la aterosclerosis . 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 .²⁶⁸.

3. EFECTO ANTIESCLERÓTICO DIRECTO

La presencia de receptores estrogénicos en el endotelio vascular y en el músculo liso podría 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 del 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 ²¹.

4. 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 ²⁶⁹.

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 ²⁷⁰.

5. 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 ²⁷¹.

2. OSTEOPOROSIS

El tratamiento con estrógenos estabiliza la osteoporosis 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^{272 273}.

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 celular²⁷⁴.

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 dando 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 normal²⁷⁵.

Esto condujo a un acuerdo para utilizar los gestágenos formando parte de la THS.

Desde un punto de vista práctico, podemos clasificar²⁷⁶ 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 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 (20%), y a la albúmina en el 80% de la fracción restante ligada a proteínas. 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
259 .

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 ²⁷⁷.

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 ²⁷⁸.

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-hidroxiprogesterona) 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 lenta²⁷⁷.

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 indeseables²⁷⁵.

En efecto, tras la administración de progesterona natural micronizada, se identificó la presencia en plasma de desoxicorticosterona 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^{275 279}

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^{259 280}.

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 pulmones²⁸⁰.

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 de 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^{274 281}.

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 ²⁸².

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 ²⁸³. 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 ^{112 114 283 283}. En el estudio de Montplaisir se compara con la medroxiprogesterona, sin que se observe este efecto tras su administración ²⁸⁴.

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 ^{114 135}. 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 gestágenos²⁸⁵.

4. EFFECTOS CUTÁNEO-MUCOSOS

No se ha descrito la aparición de efectos secundarios a su 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 PEPI²⁸⁶. 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 I y II²⁸⁷ no se observa protección secundaria frente a coronariopatías en mujeres menopáusicas tratadas con THS. 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. El estudio WHI, realizado en su inicio para determinar si podría emplearse como protectos de enfermedades cardiovascular, encontró en su brazo de pauta combinada un incremento del doble en el riesgo de aparición de fenómenos trombóticos²⁸⁸ y también de ACV (RR: 1,4, con IC 1,09-1,90)²⁸⁹, si bien en la revisión de sus resultados en 2007 concluyen que lo que determina el riesgo de trombosis es el tiempo transcurrido desde la menopausia hasta el inicio del tratamiento, siendo el riesgo menor en cuanto el periodo de tiempo también lo es²⁹⁰.

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^{291 292}. 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 ²⁹³.

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 HDL.

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 ³
294-296

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 natural²⁹⁷.

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 ²⁹⁷.

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 ^{298 299} y también un efecto nulo³⁰⁰.

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 seguimiento²⁹¹ mientras que otros estudios afirman que no influye el tipo de progesterona³⁰¹.

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 THS^{302 303}.

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 progesterona³⁰⁴.

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 ^{304 305}.

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 ²⁶⁰.

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 ^{306 307}.

2. PERFIL LIPÍDICO

La administración de AMP provoca una disminución de las cifras de colesterol total.³⁰⁸ No se producen modificaciones significativas de los niveles de HDL-C ni de LDL-C, aunque el HDL-C tiene tendencia al alza ^{309 310} y el LDL-C a la baja³¹¹⁻³¹³.

La administración de estrógenos transdérmicos, asociado a la administración de AMP de forma cíclica, produce una disminución significativa de los triglicéridos en sangre³¹⁴⁻³¹⁶ frente a recientes estudios que dicen que se incrementan^{309 313 317}

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^{318 319} con mejoría de la DMO en columna lumbar^{320 321}.

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 NET³²²

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 estrógenicos³²². Se puede administrar por vía transdérmica en forma de parches³²³.

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/día³²²

^{323 324}

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^{322 324}.

2. METABOLISMO ÓSEO

La NET es uno de los pocos gestágenos que, por sí sola, 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%).³²⁰ Cuando se administra a dosis más bajas, asociada a estrógenos, se observa un aumento que oscila entre 2-10%.^{321 322 325 326}

3. METABOLISMO LIPÍDICO

Diversos estudios clínicos demuestran que el NETA presenta por sí mismo un efecto beneficioso sobre el colesterol total y el LDL-C³¹³. Sin embargo, va a producir una disminución de los niveles de HDL-C³²². Sobre los TG no tiene efecto^{309 313}

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 diarios (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. 2. 4. TIBOLONA

1. 5. 3. 4. 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 ³²⁷.

1. 5.3. 4. 2. METABOLISMO

La vía de administración de la tibolona es la vía oral, tras lo cual 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 ³²⁷.

1. 5.3. 4. 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 hidroxí se unen de forma predominante a los receptores estrogénicos, mientras que el isómero delta 4 lo hace a receptores progestagénicos y androgénicos³²⁷.

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 endometrio³²⁸.

1. 5. 3. 4. 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^{327 328}.

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 estrogénica³²⁸⁻³³⁰ produciendo una mejoría de la DMO^{308 331}.

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^{327 332 333}.

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 coagulación³²⁷.

Finalmente, intensifica la circulación sanguínea periférica y produce un efecto androgénico beneficioso sobre el humor y la libido^{327 334}.

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^{327 333 335}.

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-C³³⁶ 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. Los niveles de TG disminuyen³⁰⁹ y también los de Colesterol³⁰⁸.

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^{337 338}.

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^{339 340}.

1. 6. CUMPLIMIENTO DE LA THS

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 pacientes³⁴¹.

Los estudios disponibles sobre cumplimiento de la THS 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 las tasa de cumplimiento para el THS son bajas^{342 343}.

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 esta en manos de no 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 THS 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 THS; 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 THS es más elevado en poblaciones de mayor nivel cultural ³⁴⁴.
3. Factores inherentes al estado postmenopáusico: la indicación de THS 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 instaura con fines preventivos frente a patologías que se pueden presentar años más tarde; aquí 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 ^{345 346}. 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 THS por períodos menores o iguales a cinco años ³⁴⁷. También se ha visto que la utilización de THS conduce a una menor mortalidad quizás por la mayor utilización de la mamografía en las pacientes bajo terapia. Debe resaltarse que con el uso de THS hay una reducción del riesgo de 33% de padecer cáncer colorectal (tercera 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 THS hay mejor control de peso, llegando a la conclusión de que el sobrepeso se debe relacionar con la ingesta y el consumo calórico³⁴⁸.

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 ³⁴⁹.

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 molestos³⁵⁰.

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 THS y el cumplimiento de la terapia a lo largo del tiempo se ve disminuída 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 educarán y concienzarán a 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 son fundamentales para que haya continuidad en la terapia con THS.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

2. HIPÓTESIS SE TRABAJO

La terapia hormonal sustitutiva siempre ha planteado dos dudas esenciales, aún no dilucidadas: su indicación (no todo el mundo está de acuerdo cuándo se debe utilizar) y, sobre todo, su tiempo de uso. De hecho, la última conferencia de consenso de la NAMS ³⁵¹deja la puerta abierta a futuros trabajos a largo plazo. Pensamos, conformes a la bibliografía internacional, que, cuando esta indicada, **se debe empezar a utilizar lo antes posible**. En ocasiones la sintomatología puede preceder a la retirada de la regla en años, siendo entonces recomendable empezar a utilizar los preparados con estrógenos/ gestágenos a dosis bajas, pero con un criterio amplio, teniendo en cuenta, si es posible, las dosificaciones de estradiol circulante.

Más difícil es señalar el momento de la finalización de la THS: ¿mañana? ¿al año de haber iniciado? ¿a los cinco años? ¿a los diez años? ¿nunca?...no sabemos sus efectos a largo plazo, ni cómo ésta sigue siendo de efectiva. Con este trabajo pretendemos, de momento, responder, al binomio: DURACION THS – 10 AÑOS.

1. El **objetivo principal** es establecer unos criterios para individualizar la mejor pauta para cada tipo de paciente, así como su tiempo de uso, mediante la valoración de los resultados obtenidos a los 10 años con diferentes pautas de THS, en las pacientes postmenopáusicas que asisten a la Unidad de Menopausia del Hospital Clínico San Cecilio de Granada durante 10 años de seguimiento.

Los **objetivos secundarios** son:

2. Describir las modificaciones del perfil hormonal de Estradiol, FSH, LH, y SHBG
3. Describir las modificaciones de los valores basales del perfil lipídico cuando se utilizan diferentes pautas de THR a lo largo del período de seguimiento.
4. Describir el comportamiento de la presión sistólica y diastólica según cada tratamiento, evaluando la presencia de Hipertensión
5. Valoración del Síndrome Metabólico con cada uno de los tratamientos.

6. Valoración del riesgo cardiovascular con la escala SCORE validada a nivel europeo
7. Describir el comportamiento de los marcadores colágenos de destrucción proteica ósea determinados durante el periodo de estudio como seguimiento del cumplimiento del tratamiento, ya que hoy en día existen otros marcadores de reabsorción ósea de mayor calidad como FATT...
8. En el apartado discusión, incluimos los resultados globales sobre la incidencia del cáncer de mama en nuestro material, que serán tratados en otra tesis doctoral actualmente en curso. De igual manera, en este mismo apartado, recogeremos los resultados del endometrio cuando haya anomalías en el sangrado durante el tratamiento³⁵².

3. MATERIAL Y MÉTODOS.

3. MATERIAL Y METODOS

3.1. MATERIAL

SELECCIÓN DE CASOS: Mujeres postmenopáusicas, usuarias de la Seguridad Social y pertenecientes al área sur del Distrito de Granada que acuden a la Unidad de Menopausia del Hospital Clínico Universitario San Cecilio de Granada desde septiembre de 1988 y hasta diciembre de 2006 y que han recibido THR durante un mínimo de 10 años, realizando controles clínicos y de laboratorio anuales. En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado de las pacientes.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- No ser usuarias de algún tipo de tratamiento hormonal en el momento de aceptar participar en el estudio o haberlo realizado anteriormente (menos de 6 meses).
- Completar las evaluaciones de la primera visita, de los 6 meses, un año, 5 años y 10 años.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Presencia de algún parámetro clínico u analítico que contraindique la THS, siguiendo las normas de la SEGO que contraindican THS en caso de:

1. Cáncer de Mama.
2. Cáncer de Endometrio.
3. Tromboembolismo venoso activo.
4. Antecedente de tromboembolismo espontáneo.
5. Hepatopatía activa grave, tumores hepáticos.
6. Antecedente de alteración hepática durante el embarazo.

7. Lupus eritematoso.
8. Diabetes grave con alteraciones vasculares
9. Otosclerosis con deterioro durante el embarazo

La primera visita consiste en una exploración ginecológica completa, para descartar cualquier patología que contraindique el tratamiento, e informativa, para lo que empleamos la entrevista clínica. Si la paciente está familiarizada con el tema y tiene la firme intención de comenzar el tratamiento, éste se inicia de forma inmediata una vez evaluada la pertinencia del mismo por parte del ginecólogo. No obstante, lo más habitual es que la paciente esté dubitativa y demande información, para lo cual se entregan documentos escritos suministrados por la industria farmacéutica así como documentación científica a aquellas pacientes cuyo nivel cultural nos asegure su entendimiento. Con ello pretendemos que la paciente tenga su propio criterio y, si acepta la THS, vuelva nuevamente a nuestra consulta para iniciar el tratamiento. Insistimos mucho en este punto porque la opinión pública continúa siendo desfavorable, aunque últimamente los mismos autores que publicaron el WHI la están reevalorando y modificando sus resultados de modo positivo.

El número de pacientes que se incluyen en nuestro estudio son 660 pacientes. En todas ellas se aplica nuestro protocolo de valoración (remitimos al final de este capítulo).

Se considera que la paciente ha abandonado cuando no viene a revisión o de forma empírica cuando lleva dos años sin asistir a la consulta (jamás ha existido una lista de espera que justifique una “no asistencia al chequeo”).

Hecha la valoración clínica inicial, no iniciaron el protocolo de estudio 19 pacientes (2,8%), 14 con menopausia natural y 5 con menopausia quirúrgica por presentar:

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

- Enfermedad tromboembólica (1)
- CINII (1) (Por decisión propia de la paciente).
- Microcalcificaciones mamarias superficiales (1)
- Hipertiroidismo (1)
- Esclerosis múltiple (1)

En el resto de las pacientes, 641, se inició la THS. No cumplen la primera revisión a los 6 meses 9 pacientes (1,4%). Tras 10 años de tratamiento, siguen con el mismo 179 pacientes, habiendo abandonado el 72.1%.

En el presente estudio hemos dividido a nuestras pacientes en diferentes grupos según la pauta de THS utilizada. Los tratamientos se asignaron de forma individualizada según la situación particular de cada mujer, tal y como recomienda la evidencia científica

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 (NET) 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. 2. DISEÑO

Es un estudio retrospectivo, antes- después, que evalúa a las pacientes antes de iniciar algún tratamiento (estado basal) en la primera visita y una vez instaurado (THS). Se realizan revisiones periódicas: a los seis meses, al año y cada año hasta los diez años después de iniciado el tratamiento. En la tabla 2.1 y 2.2 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).

3. 2. 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 y 6).

3.2.2. 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 .

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 inmunométrica (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: $ECA = \frac{\text{Calcio urinario}}{\text{Creatinina urinaria}} \times \text{Creatinina en sangre}$. 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. Unidad umol/24h. Actualmente en desuso.

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 Pyrilinks-D, de Metra Biosystems, Inc. Valores de referencia: 20-60 mg/24h.

Estos dos últimos marcadores se utilizarán como monitorización del seguimiento del tratamiento, ya que hoy en día existen otros marcadores de reabsorción ósea más específicos como Fosfatasa Ácida Tartrato Resistente (FATR) o el CTX (telopéptido carboxiterminal de la cadena alfa del colágeno tipo 1) o el NTX (telopéptido aminoterminal de la cadena alfa del colágeno tipo 1) con elevada especificidad y rápida respuesta y descenso con el tratamiento, con los cuales, desgraciadamente, no contábamos al comienzo de nuestro estudio.

3.3. MANEJO ESTADÍSTICO

Con objeto de alcanzar los objetivos de la tesis se llevó a cabo un estudio estadístico que atiende a las siguientes fases:

1º) Una descripción de cada una de las variables implicadas en el estudio atendiendo a su distribución de frecuencias y a las medidas básicas de resumen (media, percentiles, rango, desviación típica, etc), siempre que fue posible. Esta descripción se hizo por cada uno de los grupos de tratamiento.

2º) Para estudiar si los grupos de tratamiento diferían en los niveles basales de cada grupo se llevó a cabo un análisis de comparación de medias entre grupos mediante la técnica de análisis de la varianza de una vía, de manera que cuando las diferencias entre medias eran significativas se pasaba a buscar las causas de la significación mediante todas las comparaciones por parejas aplicando la metodología de Bonferroni. Además como se sospechaba que el tiempo desde la menopausia podía influir en algunas de las variables de interés se llevó a cabo un análisis de comparación de medias, controlando dicha variable mediante el análisis de la covarianza, de manera que cuando éste dio significativo se buscaron

las causas de la significación mediante las comparaciones por parejas con la metodología de Bonferroni.

3º) Para resolver el problema esencial de la tesis, que era determinar si la evolución de las variables de interés en las mujeres dependían del tiempo y/o del tratamiento que se le había asignado en cada momento, se llevó a cabo un estudio de medidas repetidas mediante modelos GEE, en el que los factores eran la pauta de tratamiento y la visita. El tratamiento era un factor cruzado con la mujer y la visita el factor repetido en la misma mujer, si bien no tenía porque estar completo puesto que había mujeres en las que no estaban todas las visitas, es decir, en los diez años de estudio unas tenían más visitas que otras. En el análisis no sólo se estudió el efecto principal de cada uno de los dos factores (grupos de tratamiento: tibolona, combinada cíclica, combinada continua y estrógenos solos, y visita: con los niveles basal, 6 meses, 1 año, 5 años y 10 años), sino que también se estudió la interacción entre ambos. El primer test que se llevaba a cabo era el de la interacción, de manera que si ésta daba significativa, lo que indicaba que el efecto de la visita dependía de la pauta y viceversa, se pasaba a realizar las comparaciones de las diferentes visitas con la primera visita para cada una de las pautas, y entre las diferentes pautas y la pauta primera para cada una de las visitas, empleándose en las comparaciones la penalización de Bonferroni. Cuando la interacción resultó no significativa se observaban los tests para los efectos principales de la visita y de la pauta, de manera que si estos eran significativos se llevaban a cabo, por separado, los tests de comparación de cada una de las pautas entre el primer tratamiento y cada una de las visitas contra la primera visita; en todos los casos tales contrastes eran penalizados convenientemente por el método antes citado. Todos estos análisis se llevaron a cabo para las variables continuas, transformadas, cuando hizo falta, para conseguir la homogeneidad de varianzas. Se repitieron estos análisis para controlar la variabilidad ofertada por la edad de la mujer y por el tiempo desde la menopausia.

4º) Para estudiar la evolución del síndrome metabólico se hizo el mismo análisis reseñado en el caso anterior, pero empleando un Modelo GEE para binomiales y con un transformación logit, lo que daba como parámetro natural la odds-ratio de que apareciera la característica en cada uno de los instantes. El resto del estudio fue análogo al recién expuesto.

El paquete estadístico que se empleó para llevar a cabo los diferentes análisis fue STATA 10.0.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO- DISTRIBUCIÓN EN LA PRIMERA VISITA

Pacientes que comienzan el tratamiento entre 1989 y 1997, con edad media de 49.81 +/- 6,35 años (19-69), con menopausia entre los 17 y 58 años (46.12 +/- 5,81), con un tiempo de menopausia entre 1 y 528 meses (43,21 +/- 52,96).

La edad del primer embarazo se sitúa entre los 16 y 39 años (24,19 +/-3,81) y la del último entre 17 y 46 años, (32,26 +/- 5,06) con un máximo de 11 embarazos (3,00 +/- 1,91).

Son pacientes con IMC medio de 32,26 +/- 5,06, sobrepeso. El índice de Menopausia medio según la escala de Kuppermann es 25,93 +/- 10,67.

La Presión arterial sistólica media es 135,94 +/- 23,08 y la Diastólica 83,54 +/- 16,38.

Los niveles de FSH son de media 74.34 +/- 21,81, de LH 30.36 +/- 15,56, de estrógenos 17,67 +/- 20,08, de SHBG 45,10 +/- 30,12, de glucosa 92,78 +/- 17,78. El perfil lipídico se sitúa en 226,31 +/- 37.41 para el colesterol, 109,08 +/- 54,56 para los TG, 63,37 +/- 14.59 para el HDL, 140,40 +/- 35,09 para LDL y 23,24 +/- 12,87 para el VLDL.

El índice de menopausia medio es 26.43v +/-10.77

Los niveles de Calcio urinario son de media 15,82 +/- 12,60, de creatinina 80,21 +/- 44,31 y de piridinnolina 22,96 +/- 31,21 y de Antitrombina III es 90.81 +/-41.36.

Los percentiles de los anteriores parámetros se refleja en la tabla 3.1, 3.2 Y 3.3, en general e individualizando si es menopausia natural o quirúrgica.

Se comprobó como el comportamiento del tipo de progesterona empleada, AMP o PN, era el mismo para los datos estudiados a 10 años de tratamiento, por lo que se decidió evaluar conjuntamente como pauta cíclica o continúa para simplificar los resultados.

4.2. COMPARACIÓN ENTRE TRATAMIENTOS

4.2.1. PESO

Analizando los valores basales, no podemos decir que haya diferencias entre grupos para el peso en la visita 1, $F_{exp}=1.89$ (4;633)g.l, con $p=0.11$. Controlando por tiempo de menopausia, los resultados no fueron significativos, aunque se acercaban ($p=0.051$).

Si vemos la evolución a los 10 años, observamos un incremento de peso significativo a los 5 y 10 años ($p < 0.0001$). (Figura 1).

Si corregimos por edad, los resultados son similares: sigue existiendo un aumento de peso significativo a los 5 y 10 años ($p < 0.0001$) con todos los tratamientos, salvo con la tibolona (Figura 2).

Si controlamos por el tiempo de menopausia, las diferencias entre visitas no son significativas $p = 0,1451$ (Figura 3).

4.2.2. TALLA

Analizando los valores basales, no podemos decir que haya diferencias entre grupos para la talla en la visita 1, $F_{exp} = 0.23$ (4;635)g.l., con $p = 0,9234$. Controlando por tiempo de menopausia, los resultados no fueron significativos, $p = 0,9664$.

Como cabía esperar, no hay diferencias significativas en cuanto a la talla a lo largo del tratamiento $p = 0.1594$ (Figura 4).

Si controlamos por edad, seguimos sin diferencias significativas $p = 0.19$ (Figura 5).

Si controlamos por tiempo de menopausia, no hay diferencias entre grupos significativas $p = 0,167$ (Figura 6).

4.2.3. IMC.

Analizando los valores basales, no podemos decir que haya diferencias entre grupos para IMC en la visita 1, $F_{exp} = 1,53$ (4;633)g.l. con $p: 0,1922$. Controlando por el tiempo de menopausia, los resultados no fueron significativos ($p = 0.1973116$).

Si observamos la evolución a 10 años, se aprecia un incremento del IMC con todos los tratamientos hormonales menos con la Tibolona, siendo estas diferencias no significativas ($p = 0,07$) Existen diferencias significativas entre visitas $p < 0,001$, siendo mayor en visita 5 frente a visita 1 ($p < 0,001$) y en visita 10 frente a la primera ($p < 0,001$) (Figura 7).

Si corregimos los datos con la edad, no existen diferencias entre grupos de tratamiento ($p = 0,0708$) pero sí entre el nº de visita, encontrando un incremento significativo a los 5 años ($p < 0,001$) y a los 10 años ($p < 0,001$) (Figura 8).

Si controlamos por el tiempo de menopausia, no encontramos diferencias entre pautas de tratamiento ($p = 0,13053623$) ni entre visitas según tratamiento ($p = 0,75633992$). (Figura 9).

4.2.4. PRESIÓN SISTÓLICA

Al analizar los valores basales, podemos decir que, aunque hay indicios, no existen diferencias entre grupos la presión sistólica en la visita 1, $F_{exp} = 2,20$ (4;618)g.l.

$p=0,0681$. Si controlamos por el tiempo de menopausia, tampoco existen diferencias significativas $p=0,927265$.

Existen diferencias entre grupos de tratamiento significativas $p=0,001$, observándose como los valores de Tibolona son los más bajos y los de la pauta continua los más altos, siendo dicha diferencia significativa ($p=0,014$). También se produce una diferencia significativa entre visitas $p<0,001$, siendo los valores de presión sistólica de la visita 1 superiores a los de 6 meses ($p<0,001$) 1 año ($p=0,006$) y 5 años. ($p=0,006$). Se observa un incremento de la presión sistólica a los 10 años, pero este aumento no es significativo ($p=0,07$) (Figura 10).

Si corregimos los valores por la edad, se observan resultados similares. Así, la tibolona presenta los valores más bajos y la continua los más altos ($p=0,013$) encontrando que los valores basales son superiores a los de 6 meses ($p<0,001$), los de 1 año ($p=0,0008$) y 5 años ($p=0,002$) encontrando un incremento no significativo a los 10 años ($p=0,199$) (Figura 11).

Si ahora controlamos por el tiempo de menopausia, encontramos diferencias significativas entre pautas de tratamiento ($p=0,00233967$) encontrando que los valores de la tibolona son inferiores a los de la pauta cíclica ($p=0,29473808$) y la de estrógenos solos ($p=0,17548686$) de forma no significativa y que la pauta continua ($p=0,01640701$) de forma significativa. Si valoramos las visitas, encontramos que los valores basales son superiores a los de la visita de 6 meses, 1 y 5 años de forma significativa ($p<0,0001$), incrementándose a los 10 años de forma no significativa ($p=0,16584621$) (Figura 12).

4.2.5. PRESION DIASTOLICA.

Al analizar los valores basales, encontramos diferencias entre grupos para la presión diastólica en la visita 1, $F_{exp}=4,19$ (4;618)g.l. $p=0,0024$. Analizándolo por subgrupos, vemos como los niveles de la pauta combinada continua son superiores a la cíclica ($p=0,011$) y que los estrógenos solos ($p=0,021$). Si controlamos por el tiempo de menopausia, observamos que existen diferencias significativas entre grupos de tratamiento ($p=0,0031134$). Se detecta que la pauta cíclica tiene valores inferiores a la continua ($p=0,1383786$) y que los estrógenos solos ($p=0,1422757$)

Existen diferencias significativas entre grupos de tratamiento $p=0,036$, siendo los valores más bajos los de la Tibolona y los más elevados los de la pauta combinada continua. Si nos fijamos en los controles, existen diferencias significativas ($p=0,007$), observándose como los valores de presión diastólica disminuyen hasta los 10 años. Esta

tendencia es significativa entre los valores basales y los de 6 meses ($p < 0,001$) y 1 año ($p = 0,005$) (Figura 13).

Si corregimos los valores por la edad, encontrando una diferencia significativa entre tipos de tratamiento ($p = 0,036$), siendo asimismo los valores más bajos los de tibolona y los más elevados los de la pauta combinada continua, no siendo significativa ($p = 0,05$). Al fijarse en el número de visita, existen diferencias significativas ($p = 0,007$) encontrando que los valores disminuyen a los 6 meses de tratamiento ($p = 0,0004$) y al año ($p = 0,005$) de forma significativa, no siendo significativo el descenso a los 5 años ($p = 0,1608$) y a los 10 años ($p = 0,145$) (Figura 14).

Si controlamos la evolución por el tiempo de menopausia, encontramos diferencias significativas entre tratamientos ($p = 0,04877731$). Al evaluar estas diferencias, la tibolona presenta valores menores que la pauta combinada cíclica ($p = 0,30793256$) que la continua ($p = 0,6090019$) y que los estrógenos solos ($p = 0,9897147$) de forma no significativa. Si valoramos la evolución en el tiempo, los valores basales son inferiores a los de la visita de los 6 meses ($p = 0,00033423$) del año ($p = 0,00316382$) y la de los 10 años ($p = 0,03760653$) de forma significativa y la de 5 años ($p = 0,06112601$) de forma no significativa (Figura 15).

4.2.6. FSH.

Analizando los valores basales, encontramos diferencias entre grupos para FSH en la visita 1, $F_{exp}: 2,96 (4;590)g.l. p = 0,0194$. Haciendo un análisis por subespecies, los valores de la pauta combinada cíclica son superiores al resto ($p = 0,017$), tal y como cabría esperar por la elección del tratamiento. Si controlamos por tiempo de menopausia, también encontramos diferencias significativas entre grupos ($p = 0,01967567$) encontrando también los valores medios de la pauta cíclica inferior al resto ($p = 0,043349333$)

Existen diferencias entre visitas y tipo de tratamiento $p = 0,0607$. Con Tibolona, los valores basales son superiores a los de los 6 meses, ($p = 0,004$) 1, 5 y 10 años ($p < 0,0001$). Con el resto de las pautas de tratamiento, igualmente los valores basales son superiores a los de 6 meses, 1, 5 y 10 años ($p < 0,0001$) (Figura 16).

Al corregir por edad, los valores son similares (Figura 17).

Si controlamos por el tiempo de menopausia, los valores de tibolona basales son superiores a los de la visita de los 6 meses ($p < 0,0001$) y los de la pauta combinada cíclica, continua y estrógenos solos basales son inferiores a todas las siguientes visitas hasta los 10 años ($p < 0,0001$) (Figura 18).

4.2.7. LH.

Observando los valores basales, encontramos diferencias entre grupos para la LH en la visita 1, $F_{exp}=7,01$ (4;602)g.l. $p<0,001$. Haciendo un análisis de subespecies, los valores de la pauta combinada cíclica son superiores a la tibolona ($p<0,0001$), a la continua ($p<0,0001$) y que estrógenos solos ($p<0,0001$). Al considerar el tiempo de menopausia, los resultados son similares: encontramos diferencias entre grupos ($p=0,00001613$) con valores de la pauta cíclica superiores a la de tibolona ($p=0,00017504$) a la continua ($p=0,00031702$) y que estrógenos solos ($p=0,0001613$).

Existen diferencias significativas entre visita y tratamiento $p=0,005$. En general, se observa un descenso desde los valores basales hacia el tratamiento. En los valores basales, los valores de Tibolona son superiores a la pauta combinada cíclica ($p=0,033$). En la pauta combinada cíclica y continua, los valores basales son superiores a los encontrados a los 6 meses, 1 año y 5 años ($p<0,001$). Asimismo, en la pauta combinada cíclica los valores basales son superiores a los de 10 años ($p=0,031$) (Figura 19).

Al corregir por edad, asimismo existen diferencias significativas entre visita y tratamiento ($p=0,003$) y en las pautas combinadas continuas y cíclicas con respecto a valores a los 6 meses, 1 año, 5 y 10 años, con $p<0,001$ (Figura 20).

Si corregimos por el tiempo de menopausia, los valores basales con tibolona son superiores a los de la pauta combinada cíclica ($p=0,03344448$). Asimismo, los valores basales con la pauta combinada cíclica y continua son superiores a todas las siguientes visitas hasta los 5 años de forma significativa ($p<0,001$) y hasta los 10 años con la pauta combinada cíclica ($p=0,03111772$) (Figura 21).

4.2.8. ESTRÓGENOS.

Observando los valores basales, no podemos decir que haya diferencias entre grupos para los estrógenos en la visita 1, $F_{exp}=2,03$ (4;618)g.l. $p=0,0883$. Si lo controlamos por el tiempo de menopausia, tampoco existen diferencias ($p=0,09140607$).

Existen diferencias significativas entre visita y tratamiento $p=0,003$. Exceptuando a la Tibolona, se observa cómo los niveles de estrógenos se incrementan desde los valores basales a los 6 meses y 1 año ($p<0,001$) y declinan a los 5 y 10 años. No obstante, a los 5 años de tratamiento los niveles son superiores a los basales en la pauta combinada cíclica ($p<0,001$), continua ($p=0,037$) y en estrógenos solos ($p=0,0104$). Este mismo fenómeno se observa a los 10 años ($p<0,001$).

Analizándolo por grupos, a los 6 meses y 1 año los valores de Tibolona son inferiores a los de la pauta combinada cíclica ($p<0,001$) y continua ($p<0,001$) (Figura 22)

Corrigiendo por edad, los resultados son similares ($p < 0,005$) (Figura 23).

Corrigiendo por tiempo de menopausia, encontramos que los valores de estrógenos aumentan en todas las visitas con respecto a los valores basales ($p < 0,0001$) con todas las pautas de tratamiento a excepción de la tibolona y, además, los valores de la tibolona son inferiores a los de la pauta combinada cíclica y continua ($p < 0,0001$) (Figura 24).

4.2.9. SHBG.

Analizando los valores basales, podemos decir que existen diferencias entre grupos para los valores de SHBG en la visita 1, $F_{exp} = 3,11$ (4;586)g.l. $p = 0,015$. Haciendo un análisis de subespecies, los valores de estrógenos son superiores a los de la pauta combinada cíclica ($p = 0,042$). Controlando por tiempo de menopausia, los resultados son similares ($p < 0,05$).

A excepción de la Tibolona, los niveles de SHBG se incrementan con respecto a los basales hasta los 5 años ($p < 0,001$), descendiendo a los 10 años de tratamiento, si bien los valores siguen siendo mayores que los basales de forma significativa ($p < 0,001$). Existen diferencias significativas entre visita y tratamiento $p = 0,012$. A los 6 meses, los valores medios de SHBG de Tibolona son menores que los de la pauta combinada cíclica, continua ($p < 0,001$) y de los de estrógenos solos ($p = 0,032$). A los 5 años de tratamiento, los valores medios de Tibolona también son inferiores a los de estrógenos solos ($p = 0,033$). (Figura 25)

En las usuarias de Tibolona, los valores de SHBG son inferiores a los 6 meses frente a los valores basales de forma significativa ($p = 0,003$), para incrementarse posteriormente. Corrigiendo por edad, encontramos resultados similares ($p < 0,001$) y además, con la pauta combinada cíclica y continua el descenso de SHBG a los 10 años respecto a valores basales es significativa ($p = 0,001$) (Figura 26).

Si controlamos por el tiempo de menopausia, encontramos que a los 6 meses de tratamiento los valores de tibolona son inferiores al resto de tratamientos ($p < 0,0001$) y a los 5 meses son inferiores que los de la pauta con estrógenos solos ($p < 0,0001$).

Si valoramos cada tratamiento, vemos que la pauta combinada cíclica, continua y de estrógenos solos presenta valores basales inferiores a todas las siguientes visitas hasta los 10 años ($p < 0,001$) al igual que la tibolona sin compararnos los valores basales frente a los 6 meses ($p < 0,0001$) (Figura 27).

4.2.10. GLUCOSA

Analizando los valores basales, no podemos decir que existen diferencias entre grupos para la glucosa en la visita 1, $F_{exp}=0,37$ (4;611)g.l. $p=0,8298$. Controlando por el tiempo de menopausia, tampoco existen diferencias significativas ($p=0,82158724$).

En general, se aprecia un descenso de los niveles de glucosa basal con el uso de THS hasta el 10 año de tratamiento, momento en que sus valores vuelven a elevarse con todos los tratamientos a excepción de la Tibolona. Estas diferencias son significativas entre los valores basales y los de 6 meses ($p=0,011$) con los 5 años ($p<0,001$) y a los 10 años de tratamiento ($p<0,001$) (Figura 28).

Si corregimos por edad, encontramos diferencias entre grupos significativa ($p<0,001$) encontrando un descenso significativo a los 6 meses ($p=0,011$) y un ascenso a los 5 años ($p<0,001$) y a los 10 años ($p<0,001$). (Figura 29)

Si controlamos por el tiempo de menopausia, encontramos un descenso de los niveles de glucosa a los 6 meses con todos los tratamientos ($p=0,0016$) para ascender a los 5 y 10 años de forma no significativa ($p=0,7211$ y $p=0,1387$ respectivamente) (Figura 30).

4.2.11. COLESTEROL TOTAL

Analizando los valores basales, no podemos decir que haya diferencias entre grupos para el colesterol en la visita 1, $F_{exp}=1,16$ (4;629)g.l. $p=0,3290$. Controlando por tiempo de menopausia, tampoco existen diferencias significativas ($p=0,31853996$).

Los niveles de colesterol disminuyen a los 6 meses de iniciar el tratamiento ($p<0,001$) para luego incrementarse al año ($p<0,001$) y mantenerse estable. No existen diferencias significativas según la pauta de tratamiento ($p=0,382$) (Figura 31).

Si lo controlamos con la edad, encontramos diferencias entre visitas significativas ($p<0,001$). Se observa un descenso de los niveles a los 6 meses y ascenso al año ($p<0,001$) para luego volver a valores basales a los 5 años ($p=0,83$) y a los 10 años ($p=0,74$) siendo ello no significativo (Figura 32).

Si corregimos por el tiempo desde la menopausia, encontramos un descenso significativo a los 6 meses e incremento al año ($p<0,0001$) y ascenso a los 5 años ($p=0,660$) y a los 10 años ($p=0,3207$) de forma no significativa (Figura 33).

4.2.12. TG.

Analizando los valores basales, no podemos decir que haya diferencias entre grupos para los TG en la visita 1, $F_{exp}=1,28$ (4;628)g.l. $p=0,2760$. Controlando por el tiempo de menopausia, tampoco existen diferencias significativas ($p=0,29468961$).

Exceptuando a la Tibolona, con comportamiento arbitrario, los niveles de TG disminuyen al iniciar el tratamiento hasta los 5 años de tratamiento ($p<0,001$ entre

valores basales y a los 6 meses y 1 año; $p=0,002$ entre basales y 5 años), en el que se elevan por encima de los valores basales, no siendo significativo ($p=0,08$).

Además, existen diferencias significativas entre tratamientos ($p=0,011$). Los valores medios de TG de Tibolona son inferiores a los de la pauta combinada cíclica ($p=0,009$), que la continua ($p=0,0006$) y que la pauta de estrógenos solos ($p=0,0006$) (Figura 34).

Si controlamos por edad, igualmente encontramos existen diferencias significativas entre tipos de tratamiento ($p=0,011$), encontrando que los valores de tibolona son inferiores a los de la pauta combinada cíclica ($p=0,026$) continua ($p=0,002$) y estrógenos solos ($p=0,006$). Asimismo, vemos como los niveles de TG disminuyen a los 6 meses ($p=0,015$) al año ($p=0,0002$) y a los 5 años ($p=0,21$) aumentando posteriormente de forma no significativa ($p=0,06$) (Figura 35).

Si controlamos por el tiempo desde la menopausia, encontramos que los valores de tibolona son inferiores a la pauta cíclica ($p=0,0254$) continua ($p=0,003$) y estrógenos solos ($p=0,007$) y que los valores de TG descienden de forma significativa a los 6 meses ($p=0,005$) al año ($p<0,0001$) y a los 5 años ($p=0,0133$) para ascender a los 10 años ($p=0,495$) de forma no significativa (Figura 36).

4.2.13. HDL.

Analizando los valores basales, no podemos decir que haya diferencias entre grupos para el HDL en la visita 1, $F_{exp}=0,80$ (4;616) g.l. $p=0,5244$. Controlando por el tiempo de menopausia, los resultados son similares ($p=0,52553957$).

Exceptuando a la Tibolona, con el resto de los tratamientos los valores de HDL disminuyen hasta la visita 5, momento en que se incrementan, siendo significativo ($p<0,001$). A los 6 meses de tratamiento, los niveles de HDL con Tibolona son inferiores a los de las pautas combinadas cíclica, continua y estrógenos solos ($p<0,001$). Al año, el comportamiento es similar ($p=0,001$, $p=0,004$ y $p=0,005$ respectivamente) y también a los 10 años ($p=0,01$, $p=0,01$ Y $p=0,002$ respectivamente). A los 5 años de tratamiento, los niveles de tibolona son menores que los de estrógenos solos de forma significativa ($p=0,034$).

Si nos fijamos en la Tibolona, los niveles de HDL disminuyen de forma significativa con el tiempo de tratamiento ($p=0,002$). (Figura 37)

Si corregimos por edad, vemos como los niveles de Tibolona disminuyen a los 6 meses, al año ($p<0,001$), y a los 5 y 10 años ($p=0,002$) con respecto valores basales. Asimismo, en todas las visitas los valores de tibolona son inferiores al del resto de tratamientos (Tabla 4) (Figura 38).

Si controlamos por el tiempo de menopausia, observamos como la tibolona presenta un descenso significativo a lo largo de los 10 años con respecto a valores basales ($p < 0,002$). Asimismo, observamos como los valores de la tibolona son inferiores a los de la pauta combinada cíclica, continua y estrógenos solos a los 6 meses, 1 año y 10 años ($p < 0,01$) (Figura 39).

4.2.14. LDL.

Analizando los valores basales, no podemos decir que haya diferencias entre grupos para LDL en la visita 1, $F_{exp} = 0,73$ (4;615) g.l. $p = 0,5714$. Controlando por el tiempo de menopausia, tampoco existen diferencias significativas ($p = 0,56636685$).

Exceptuando a la Tibolona, vemos como los valores de LDL disminuyen a los 6 meses de tratamiento ($p = 0,001$) y se incrementan al año ($p = 0,013$). A los 5 y 10 años el incremento no es significativo (Figura 40).

Controlando por la edad, igualmente los valores de LDL disminuyen a los 6 meses ($p = 0,001$) y al año ($p = 0,013$) incrementándose a los 5 años ($p = 0,902$) y descendiendo de nuevo a los 10 años ($p = 0,053$) de forma no significativa (Figura 41).

Si controlamos por el tiempo de menopausia, vemos como los valores de LDL descienden a los 6 meses ($p = 0,0008$) y al año ($p = 0,007$) de forma significativa para ascender a los 5 años ($p = 0,6167$) y descender a los 10 años ($p = 0,09569$) de forma no significativa (Figura 42).

4.2.15. VLDL.

Analizando los valores basales, no podemos decir que haya diferencias entre grupos para los valores de VLDL en la visita 1, $F_{exp} = 0,85$ (4;564) g.l. $p = 0,4910$. Controlando por el tiempo de menopausia, los resultados son similares ($p = 0,5099775$).

Todos los tratamientos menos la tibolona producen un descenso significativo de los niveles de VLDL hasta los 5 años ($p < 0,001$) elevándose a los 10 de forma no significativa ($p = 0,64$). Los niveles de VLDL con tibolona son inferiores al del resto de las pautas de tratamiento ($p = 0,0003$), siendo la significación $p = 0,001$ con la pauta combinada cíclica, $p = 0,0004$ con la continua y $p < 0,001$ con estrógenos solos ($p < 0,0001$) (Figura 43).

Controlando por edad, asimismo observamos que existen diferencias significativas entre visitas ($p < 0,001$) produciéndose un descenso a los 6 meses ($p = 0,001$) al año ($p < 0,001$) y a los 5 años ($p < 0,001$) produciéndose un ascenso a los 10 años no significativo ($p = 0,87$). Además, los valores de tibolona son inferiores a los del resto de pautas de

tratamiento ($p=0,011$ para combinada cíclica, $p=0,008$ para combinada continua y $p<0,001$ para estrógenos solos)(Figura 44).

Si controlamos por el tiempo de menopausia, vemos que los valores de tibolona son inferiores a los de la pauta combinada cíclica ($p=0,015$) continua ($p=0,010$) y estrógenos solos ($p<0,0001$) y que existe un descenso significativo de los valores de VLDL hasta los 5 años ($p<0,001$) para incrementarse a los 10 años de forma no significativa ($p=0,1290$) (Figura 45).

4.2.16. ANTITROMBINA III

Analizando los valores basales, podemos decir que no existen diferencias entre grupos para la Antitrombina III en la visita 1 $F_{exp}: 1,30 (4;543)g.l. p=2,685$.

Si vemos la evolución, observamos un descenso de los niveles a los 6 meses ($p=0,0063$) al año ($p=0,00103$) y a los 5 años ($p=0,0093$) para ascender a los 10 años ($p=0,1003$) de forma no significativa (Figura 46).

Si controlamos por edad, observamos asimismo un descenso a los 6 meses ($p=0,0066$) al año ($p=0,00103$) a los 5 años ($p=0,0093$) para ascender a los 10 años ($p=0,1003$) (Figura 47).

Controlado por el tiempo de menopausia, los resultados son los mismos. Un descenso a los 6 meses ($p=0,007$) al año ($p=0,0016$) a los 5 años ($p=0,027$) y ascenso a los 10 años ($p=0,098$)(Figura 48).

4.2.17. CALCIURIA

Analizando los valores basales, podemos decir que existen diferencias entre grupos para el calcio urinario en la visita $F_{exp}: 3,49 (4;609)g.l. p=0,0078$. Analizando por subespecies, observamos que los valores de tibolona son superiores a los de la pauta combinada cíclica ($p=0,052$), continua ($p=0,003$) y estrógenos solos ($p=0,033$). Controlando por el tiempo de menopausia, se mantienen las diferencias significativas ($p=0,00689053$). Encontramos que la tibolona presenta valores superiores a la pauta combinada cíclica ($p=0,00253169$), a la continua ($p=0,00340413$) y que estrógenos solos ($p=0,02523252$).

Los valores son muy variables, siendo solo significativo el descenso del Calcio urinario a los 6 meses con respecto a los valores basales ($p=0,001$). A partir de ese momento, en general se produce un incremento de sus valores no significativo (Figura 49).

Controlando por edad, no hay diferencias significativas entre visitas ($p=0,15$) ni entre pautas de tratamiento ($p=0,41$) (Figura 50)

Controlando por el tiempo de menopausia, encontramos resultados similares a los 5 años ($p=0,013$) (Figura 51).

4.2.18. PIRIDINOLINA URINARIA

Analizando los valores basales, no podemos decir que hayan diferencias entre grupos para la piridolina urinaria en la visita 1, $F_{exp}=1,20$ (3;138) g.l. $p=0,3139$. Los resultados son similares controlando por el tiempo de menopausia ($p=0,31773833$).

Al comenzar cualquier tratamiento, los niveles descienden considerablemente y se mantienen así durante los 10 años de tratamiento ($p=0,001$) (Figura 52).

Controlando por edad, de la misma manera los valores de piridolina descienden durante todo el tratamiento con respecto valores basales ($p<0,001$), sin existir diferencias entre pautas de tratamiento ($p=0,266$) (Figura 53).

Al controlar por el tiempo de menopausia, asimismo encontramos un descenso significativo con todos los tratamientos ($p<0,0001$) (Figura 54).

4.2.19. APLICACIÓN DE LA ESCALA SCORE

Con todos los tratamientos encontramos un incremento significativo del valor de la escala Score a los 10 años. Así, con la tibolona (tabla 5) el incremento es significativo ($p=0,0081$) con la pauta combinada cíclica (tabla6) también ($p=0,0031$) con la continua (tabla 7) con $p<0,0001$ y con los estrógenos solos (tabla 8) ($p<0,0001$) encontrándose en todos los casos en el intervalo de bajo riesgo. Asimismo, no existen diferencias entre el incremento del riesgo entre tratamientos, con $F=0,29$ (4; 226) g.l. con $p=0,8841$. Concluimos que el incremento del riesgo es homogéneo entre todos los tratamientos. Ello corrobora los resultados obtenidos, pues durante el periodo de seguimiento encontramos 1 caso de Infarto Agudo de Miocardio, 1 Accidente Cerebro-Vascular y 1 Trombosis Venosa profunda.

4.2.20. SINDROME METABÓLICO (SM).

Consideramos al síndrome metabólico con la definición ATPIII , pero hemos sustituidola obesidad abdominal por la obesidad central en $>30 \text{ kg/m}^2$. Los criterios son los que aparecen a continuación

	Hombres	Mujeres
Obesidad abdominal (perímetro cintura)	> 102 cm.	> 88 cm.
Triglicéridos	$\geq 150 \text{ mg/dl}$	$\geq 150 \text{ mg/dl}$
cHDL	< 40 mg/dl	< 50 mg/dl
Presión arterial	$\geq 130 / \geq 85 \text{ mmHg}$	$\geq 130 / \geq 85 \text{ mmHg}$
Glucemia en ayunas	$\geq 110 \text{ mg/dl}$	$\geq 110 \text{ mg/dl}$

Una mujer será considerada con síndrome metabólico cuando tenga 3 o más de esos factores de riesgo presentes.

La proporción de mujeres con síndrome metabólico en cada una de las visitas es la que aparece a continuación (Tabla 9).

Si consideramos los distintos tratamientos, tendremos una tabla como la siguiente, dónde se ve que no parecen haber muchas diferencias entre grupos (Tabla 10).

Ajustado el modelo GEE para estos datos binomiales se obtuvieron los siguientes resultados:

1º) La interacción Pauta-visita no era significativa $p=0.3258$. Luego todas las pautas evolucionan igual y las diferencias entre visitas son iguales en todas las pautas.

2º) No hay diferencias entre pautas $p=0.2814$

3º) Si hay diferencias entre las visitas, $p<0.0001$.

Como se puede ver en la siguiente tabla 11 (en la que la Pauta de referencia es el Boltin y la visita de referencia es la visita 1) por los valores de la odds ratio podemos afirmar:

1º) La única visita que resulta significativamente distinta de la primera visita es la visita 10, para la que podemos decir que el riesgo de que una mujer en esa visita tenga síndrome metabólico es 1.58 veces superior al riesgo en la visita 1, siendo el intervalo de confianza al 95% (1.19; 2.08).

Este resultado puede resultar engañoso ya que como los factores que definen el síndrome metabólico dependen de la edad, y posiblemente del tiempo de menopausia, quizás si controlamos por tales variables encontremos otros resultados.

Los resultados de ese nuevo modelo figuran en la siguiente tabla (Tabla 12).

De ella podemos decir:

1º) La edad está fuertemente asociada a la presentación del síndrome metabólico, $P<0.001$, de manera que por cada año que pasa en la edad de la mujer el riesgo de sufrir síndrome metabólico aumenta en 1.08 veces, con un intervalo de confianza que va de 1.05 a 1.11.

2º) Cuando se controla por edad el tiempo desde la menopausia no muestra una asociación significativa con el síndrome metabólico, $p=0.532$.

3º) Controlando por edad, también si controlar como ya se ha visto, no hay diferencias entre las pautas de tratamiento, $p=0.1338$.

4º) Controlando por edad el efecto de la visita es significativo, $p=0.0014$, pero sobre todo cambia el sentido de la significación y la importancia de la misma. En efecto, observando las comparaciones de cada una de las visitas con la visita 1, nos encontramos que a partir de la visita de un año hay diferencias con respecto a la primera visita, pero que esas diferencias son en el sentido de que en ellas se tiene menos riesgo de tener síndrome metabólico que en la primera visita. Concretamente al año se tiene 0.68 veces menos riesgo de tener síndrome metabólico que en la primera visita 0. (5376769, 0.8708853), en la visita de los 5 años se tiene 0.62 veces menos riesgo de tener síndrome metabólico (0.4602346, 0.8360563) y en la visita 10 se tiene 0.68 veces menos riesgo de tener síndrome metabólico (0.4475614, 1.035712), si bien en este caso no es significativo.

Este último resultado es todavía más claro si se ve la probabilidad de tener síndrome metabólico en cada una de las visitas ajustada por edad, según refleja la siguiente tabla (Tabla 13).

Como se ve al controlar por edad, el cambio en las probabilidades es grande con respecto a las probabilidades sin controlar.

4.2.21. SANGRADO VAGINAL

Si observamos las tasas de sangrado, observamos como la mayor incidencia se da con la pauta cíclica, sobre todo hasta el año de tratamiento, momento en que declina la incidencia de nuevos sangrados tal y como se observa en la figura (Tabla 14).

La pauta que mantiene la regla más tiempo es la TTS cíclica con beta-estradiol 4mg percutáneo y acetato de norestisterona 30mg. Si por el contrario se desea no tener reglas, se aconseja la pauta continua con medroxiprogesterona diaria de 2,5mg/día y la Tibolona.

Otro hecho llamativo viene referido a la ausencia de Hiperplasia atípica /cáncer de endometrio en el grupo de mujeres que utilizan pautas continuas, ya que nuestro material no se ha dado ningún caso; por el contrario, con la pauta cíclica, que cursa con sangrados irregulares, detectamos una hiperplasia atípica y un adenocarcinoma de endometrio(Tabla 15).

4.2.22. CANCER DE MAMA

Vamos a comentar los casos de cáncer de mama que acontecieron durante nuestro periodo de estudio, debido al gran impacto que éste ha tenido sobre el uso de la THS.

En nuestro seguimiento, tenemos constancia de 7 casos de cáncer de mama (desconocemos si entre las pérdidas existe algún caso de cáncer de mama, pero la Unidad de Mama de nuestro Hospital, con la que tenemos una cercana relación, no nos ha informado al respecto), incidencia de 1.07%, inferior a la encontrada en la población general. Estos casos han acontecido en pacientes en tratamiento con terapia estrógenica en parches sola o combinada con acetato de medroxiprogesterona (AMP). Comentar que todas las pacientes están en la actualidad vivas y libres de enfermedad. Reseñar, aunque no forma parte de nuestro periodo de seguimiento, la existencia de otros 2 cánceres de mama a los 14 y 17 años de tratamiento. Los datos epidemiológicos de las pacientes se plasman en la tabla 16 y 17.

4.2.23. INDICE DE KUPPERMAN.

Analizando los valores basales, no podemos decir que haya diferencias entre grupos para el Índice de Kupperman en la visita 1, $F_{exp}=0,80$ (4;616) g.l. $p=0,11$.

Si valoramos la evolución, podemos observar como existe un descenso significativo del Índice de Kupperman a los 6 meses de tratamiento con todas las pautas por igual ($p<0.001$), valores que se mantienen hasta los 10 años de tratamiento sin cambios significativos ($p=0.93$).

5. COMENTARIOS.

5. COMENTARIOS

La esperanza de vida en España para una mujer, según la última referencia del INE³⁵³ se sitúa en 83,4 años. Por otra parte, cada año en España 240.000 mujeres entran en menopausia. Como ya hemos comentado, el 97,6 % 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 en 2006. Todo ello, hace necesario la valoración de los posibles efectos adversos de la THS.

Según la encuesta del INE en 2005³⁵⁴, la primera causa de mortalidad femenina es la enfermedad cardiovascular, responsable del 75,4% de las defunciones en mujeres. Este incremento de mortalidad por enfermedad cardiovascular en mujeres cercanas a los 50 años, edad que coincide con la menopausia, despertó el interés sobre un posible papel del descenso del nivel de estrógenos en la patogenia de esta enfermedad. Por todo ello, la necesidad de comentar los resultados que la comunidad científica internacional aporta sobre los mismos.

El estudio observacional más numeroso que se realizó fue el de las Enfermeras Americanas, cuyo objetivo era determinar el poder preventivo de la THS. En este estudio se incluyeron 70533 enfermeras americanas, llegando a la conclusión que disminuían los eventos coronarios frente a las no usuarias, con OR 0.61 (95% IC, 0.52-0.71), incluso en las usuarias de más de 10 años OR 0.69 (95% IC, 0.56-0.85) independientemente de la dosis de estrógeno, pero se incrementaba el riesgo de trombosis, tanto en las usuarias de estrógeno diario (OR1.63 (IC 1.18-2.26)) como en las usuarias de estrógeno y progesterona (OR1.45 (IC 1.10-1.92)).³⁵⁵ Este estudio ha sido reanalizado,³⁵⁶ encontrando que el tiempo de menopausia y el tiempo de tratamiento tiene influencia en la aparición de eventos cardíacos, ya que pacientes que comienzan la THS precozmente (antes de 10 años de menopausia) presentan para terapia con estrógenos solos OR:0.66 (95% IC; 0.54-0.80) y para estrógenos más progesterona 0.72 (95%IC; 0.56-0.92) una proporción menor de eventos cardiovasculares, no encontrando en pacientes con más de 10 desde la menopausia dicha mejora (OR 0.87, 95% IC 0.69-1.10 para estrógenos solos y 0.90, 95% IC 0.62-1.29 para estrógenos más progesterona).

El primer gran ensayo clínico que se hizo al respecto fue el HERS I y II³⁵⁷, estudio controlado y randomizado que, basándose en una población de 2763 postmenopáusicas menores de 80 años (media 66,7 años) sin eventos cardiovasculares previos, intentó comparar el tratamiento con estrógenos equinos conjugados 0.625mg y acetato de medroxiprogesterona 2,5mg durante 4,1 años (entre 1993 y 2000), evaluando el posible efecto protector de la THS. Si bien se vió que la totalidad de los eventos tromboembólicos y trombosis venosa profunda sólo aumentaba el primer año de tratamiento (HERS I). Posteriormente, se igualan con el grupo control. Los resultados encontrados se reflejan en la siguiente tabla:

	RR (IC 95%)	Valor p en cada periodo
Trombosis venosa profunda		
HERS I	2.82 (1.32-6.04)	.008
HERS II	1.23 (0.83-2.85)	.63
Embolismo pulmonar		
HERS I	2.78 (0.89-8.74)	0.08
HERS II	3.03 (0.61-15)	0.18
Eventos tromboembólicos totales		
HERS I	2.66 (1.41-5.04)	.003
HERS II	1.40 (0.64-3.05)	0.40

En ese mismo periodo se hizo el estudio WEST; en mujeres con una trombosis previa para ver la eficacia de la THS como prevención secundaria, llegando a la conclusión de que la THS incrementaba el riesgo de un segundo episodio, pues a los 6 meses presentaba un OR: 2.3 (95% IC; 1.1-5)³⁵⁸.

Este tema también fue abordado por el estudio The Women's Health Initiative (WHI), estudio controlado y randomizado que reclutó entre 1993 a 1998 a 161809 mujeres postmenopausicas con edades comprendidas entre los 50 y 79 años (media 63,2 años) durante una media de 5,9 años que comparaba 0.625mg estrógenos equinos y 2,5mg de

acetato de medroxiprogesterona con el placebo. Su objetivo 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 colorectal y fracturas de mujeres postmenopausicas. Se hicieron dos ramas dentro del estudio: una parte estudiaba a las pacientes no histerectomizadas (16608 pacientes), que se tuvo que suspender precozmente (tras 5,2 años de seguimiento) por el incremento de los riesgos sobre los beneficios, y otra en mujeres histerectomizadas (10769 pacientes), que finalizó en febrero de 2004 tras 6,8 años de seguimiento.

En las mujeres no histerectomizadas³⁵⁹, se encontró un incremento del riesgo de enfermedad coronaria con OR de 1,29 (95% IC, 1.02; 1.63) de trombosis venosa profunda 1.95 (95% IC, 1.43-2.67) y de embolismo pulmonar 2.13 (95%IC,1.45-3.11). Si nos fijamos en el grupo de pacientes histerectomizadas³⁶⁰, encontramos un OR de eventos coronarios de 0.91 (95% IC, 0.75,1.12) de trombosis de 1.39 (95% IC, 1.10-1.77) y de trombosis venosa profunda de 1.33 (95% IC, 0.99-1.79).

Es de destacar el reanálisis de este estudio valorando el tiempo desde la menopausia de la pacientes, publicado en mayo de 2007³⁶¹, que ha encontrado, en relación con la enfermedad coronaria, una OR 0.76 (95% IC, 0.50-1.16) en pacientes con menos de 10 años de menopausia, OR=1.10 (95% IC, 0.84-1.45) entre los 10 y 19 años y 1.28 (95% IC, 1.03-1.58) en más de 20 años desde la menopausia. Valorando la edad, entre los 50-59 años, el OR es 0.93 (95% IC, 0.65-1.33) entre 60-69 años, 0.98 (95% IC, 0.79-1.21) y entre 70-79 años de 1.26 (95% IC, 1.00-1.59). Para el riesgo de trombosis, corregir por la edad y el tiempo de menopausia no cambia el riesgo. Ello corrobora los resultados de estudios que valoran la función endotelial con THS, encontrando que ésta mejora con estrógenos tanto más cuanto menor sea el tiempo desde la menopausia y la edad³⁶². Ello contrasta con los resultados del estudio observacional del WHI³⁶³, que encuentra un riesgo 40% menor que los ensayos clínicos, con OR para terapia combinada de 0.86 (95%CI 0.70–1.07) y de estrógenos solos de 1.01 (95%CI 0.87–1.18).

Un estudio similar al WHI en Estonia³⁶⁴, realizado a 1778 mujeres que recibían terapia combinada con estrógenos equinos y acetato de medroxiprogesterona con distintas dosis, encontraron un riesgo de eventos cardíacos de 1.12 (95% IC 0.90-1.40) y de ACV de 1.24 (95% IC; 0.85-1.82), acorde con los resultados del WHI. En este sentido

destacar los últimos estudios, el sueco (16906 pacientes)³⁶⁵ y el finlandés a 10 años³⁶⁶, que concluyen que el uso de THS a baja dosis no incrementa el riesgo de trombosis

Si nos fijamos en menopausicas diabéticas con THS, destacar la revisión realizada por el Registro Californiano de Diabetes³⁶⁷, que evalúa a 24420 mujeres con pautas de estrógenos equinos conjugados solos o asociados con medroxiprogesterona, encontrando que bajas o medias dosis de medroxiprogesterona reducen el riesgo de infarto de miocardio, frente a dosis iguales o superiores a 0.625mg que lo incrementan (OR: 0.77, 95% IC 0.61-0.97).

También es importante valorar el tipo de estrógeno³⁶⁸, pues en un estudio de 586 mujeres entre 30 y 86 años seguidas durante 7 años, concluye que si bien el estrógeno esterificado no incrementa el riesgo de trombosis (OR:0.92 (95%IC; 0.69-1.22) los estrógenos equinos conjugados incrementa el riesgo (OR: 1.65 (95% IC; 1.24-2.19)). En los usuarios de estrógenos solos, el estrógeno equino conjugado tiene más riesgo que el esterificado, con OR:1.78 (95% IC; 1.11-2.78) y, a su vez, la adición de la progesterona incrementa el riesgo de trombosis frente al uso de estrógenos solos, con OR: 1,60 (95% IC; 1.13-2.26), no influenciando la dosis en las pautas con los estrógenos esterificados y si en los equinos, incrementándose el riesgo en los usuarios de dosis media OR: 1.68 (95%IC; 1.01-2.78) y en dosis alta (OR: 3.80 (95% IC; 1.90-7.61). Ello contrasta con el estudio de casos y controles de Lemaitre³⁶⁹, en 6929 pacientes, que compara estrógenos equinos conjugados y estradiol con/sin progesterona, concluyendo que el tipo de estrógeno no influye en la incidencia de infarto de miocardio OR:0.93 (95% IC; 0.65-1.31) ni de trombosis OR:1.31 (95% IC; 0.88-1.97).

A su vez, es importante evaluar la vía de administración, pues según el estudio ESTHER³⁷⁰ realizado durante 3 años, concluye que los estrógenos orales, con un RR: 3.5(95% CI 1.8-6.8) incrementan el riesgo de trombosis y no los transdérmicos, con OR:0.9 (0.5-1.6).

En ese sentido también se encuentra el estudio WISDOM³⁷¹, estudio multicéntrico, aleatorizado y rdbdomizado entre Australia, Nueva Zelanda y Reino Unido que tenía como objetivo evaluar la morbilidad de la THS: enfermedad cardiovascular, cáncer y mama y osteoporosis a 10 años de tratamiento. Este estudio, que enroló a 284.175 pacientes, entre 50 y 69 años (62.8 años de media) pretendía comparar el tratamiento con 0,625mg de estrógenos equinos frente a placebo y en otra rama 0.625mg de estrógenos equinos + 2,5mg de acetato de medroxiprogesterona frente a placebo. Desgraciadamente, tuvo que ser suspendido prematuramente, a los 11,9 meses, debido

al incremento de eventos coronarios (7 frente a 0, $p=0,016$) y de tromboembolismo (22 frente a 3, OR: 7.36 (95% IC2.20-24.60).

Estudios posteriores observacionales concuerdan con los resultados del ensayo clínicos de Arana³⁷² que incluye a 158031 menopausicas entre 50 y 69 años y presenta una RR de IAT de 1.48 (95% IC; 1.17-1.87) de trombosis isquémica 1.12 (IC; 0.78-1.59) y de infarto hemorrágico de 1.34 (IC; 1.11-1.61),y también con el estudio sueco de cohortes de 16906 mujeres entre 45 y 73 años³⁷³ en 10.5años, que no encuentra un incremento del riesgo absoluto de trombosis ni de infarto isquémico, pero sí de hemorrágico en caso de empleo de estrógenos solos, con RR:2.55 (95% IC; 1.03-6.35).

La importancia clínica y epidemiológica de la aparición de fenómenos cardiovasculares, hace necesario cuantificar el riesgo de las pacientes a padecerlos. Para ello se creo el Framingham estudio, basado en mujeres americanas, que tenía el inconveniente de supraestimar el riesgo para las mujeres europeas. Por ello, en Europa se realizó el Proyecto Score³⁷⁴, realizado en 12 países europeos en 205178 pacientes, 88080 mujeres, para valorar a diez años el riesgo de los pacientes según edad, colesterol y presión arterial sistólica. No obstante, tiene el peligro de subestimar³⁷⁵ el riesgo en pacientes con bajos niveles de HDL, TG, intolerancia a glucosa o elevación de los niveles de inflamación. Esta variación del riesgo cardiovascular entre unos pacientes y otros³⁷⁶ podría estar relacionado con el tipo de receptor de estrógeno que individualmente cada uno tiene en su dotación genética, concretamente el tipo ESR1 c.454-397CC que se asocia con alto riesgo cardiovascular

La importancia de la valoración del riesgo cardiovascular en esta fase de la vida, hace necesaria el estudio de sus factores de riesgo. Entre ellos destacan el síndrome metabólico, cuya presencia se asocia a muerte en el 80% por patología cardiovascular. El síndrome metabólico se define como Regulación alterada de la glucosa o diabetes y o resistencia a la insulina (definida como una captación de glucosa por debajo del cuartil inferior para la población en estudio, bajo condiciones de hiperinsulinemia y euglucemia).

Además, 2 o más de los siguientes componentes:

	Mujeres
Obesidad abdominal (perímetro cintura)	> 88 cm.

Triglicéridos	≥ 150 mg/dl
chal	< 50 mg/dl
Presión arterial	≥ 130 / ≥ 85 mmHg
Glucemia en ayunas	≥ 110 mg/dl

- Tensión arterial elevada (>130/85 mmHg).
- Triglicéridos plasmáticos elevados (>1,7 mmol/L; 150 mg d/L) y/o colesterol.
- HDL bajo < 0,9 mmol/L (35 mg d/L) en hombres; < 1,0 mmol /L ,(50 mg d/L) en mujeres.
- Obesidad central (relación cintura-cadera > 0,90 para hombres y > 0,88 para mujeres) y o índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/ m².
- Glucemia en ayunas ≥110mg/dl ³⁷⁷.

Durante la menopausia, se produce un incremento del riesgo de Síndrome metabólico³⁷⁸ lo cual puede estar relacionado con el aumento del riesgo de HTA y Diabetes con la edad ¹⁹⁷ aunque otros lo han relacionado con la presencia de insulina resistencia y obesidad, incrementada a estas edades ³⁷⁹ especialmente con la obesidad ³⁸⁰ ³⁸¹. De hecho, el incremento de peso y obesidad que se produce en la menopausia está relacionado con la disminución de la sensibilidad a la insulina e incremento de la tensión arterial, cambios importantes en la postmenopausia cuando se produce una deficiencia de estrógenos³⁸². Además, en el Síndrome Metabólico se produce un incremento de los niveles de andrógenos debido a la hiperinsulinemia e hiperglucemia ³⁸³

Diversos estudios, destacando el WHILA³⁸⁴, han intentado identificar los factores demográficos que se asocian con un incremento de riesgo cardiovascular en la menopausia, encontrando una mayor prevalencia, significativa, en el grupo con Síndrome metabólico de historia familiar de Diabetes Mellitus e Hipertensión (p<0,0001) y también menor nivel cultural y desempleo, peores hábitos alimenticios y ausencia de práctica de ejercicio físico (p<0,0001).

Nuestros resultados nos hacen concluir que la incidencia de SM disminuye con el uso de THS, lo que coincide con los resultados de estudios internacionales. De hecho, el estudio NCEP-ATP III³⁸⁵ que evalúa la presencia de SM en las mujeres hispanas, realizado en 3965 mujeres en 12 países con edad media de 54,3 +/- 5,1 años, encuentra que la prevalencia de 2, 3, 4 o 5 componentes del SM es 62.5%, 35.1%, 13.5% y 3.2% respectivamente. La prevalencia se incrementa con la edad (OR: 1.18, 95% IC 1.00-1.38) con el hábito tabáquico (OR 1.40, 95% IC 1.19-1.65), con la obesidad (OR 13.01, 95% CI 10.93-15.49) y con la hipertensión (OR 9.30, 95% CI 7.91-10.94), disminuyendo con el uso de THS (OR 0.59, 95% CI 0.51-0.70). Si pretendemos ver en conjunto la incidencia del SM con la THS, destacar el metaanálisis de Salpeter³⁸⁶ que resume 107 ensayos clínicos concluyendo que con la THS se reduce la obesidad abdominal (-6.8%, 95% IC -11.8; -1.9%), la resistencia a la insulina (-12.9, 95% IC; 17.1; -8.6%) y el diagnóstico de diabetes (OR 0.7, 95% IC; 0.6-0.9) en mujeres no diabéticas. En mujeres diabéticas, THS reduce los niveles de glucosa (-11.5%, 95% IC; -18.9 a -13.5%) tensión arterial media (-1.7%, 95% IC; -2.9 a -0.5%), concluyendo que en general la THS reduce la incidencia de SM.

Si nos fijamos en el perfil lipídico, los estudios son muy contradictorios. Según nuestros resultados, encontramos un descenso significativo en los niveles de colesterol, LDL y VLDL hasta un año de tratamiento y de TG y de HDL hasta los 5 años, incrementándose hasta valores basales hasta los 10 años. Ello hace necesario revisar los estudios existentes hasta el momento. Destacar el estudio PEPI³⁸⁷, que compara en mujeres el tratamiento con estrógenos equinos conjugados 0.625mg con acetato de medroxiprogesterona cíclica o continua y con progesterona micronizada, encontrando en todos ellos un descenso del LDL y un incremento en HDL y TG. El efecto más beneficioso sobre el HDL se encuentra en la pauta estrógenos solos o combinados con progesterona micronizada. Otros estudios³⁸⁸ comparan la THS (0.625mg de estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona 100mg) frente a tibolona durante 2 meses, encontrando que la tibolona produce un mayor descenso de colesterol, triglicéridos, HDL y el ratio TG/HDL (p0.0001) frente a la THS, que también produce un incremento de la PCR y Antitrombina III frente a la tibolona (p<0.0001). Son importantes los resultados obtenidos por el grupo de Westerveld³⁸⁹ que compara en 105 mujeres a 3 meses los efectos de la tibolona y los estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona, encontrando que la tibolona reduce los niveles de TG

y no de colesterol, frente a la pauta de estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona que reduce el colesterol sin efecto sobre los TG.

También destacar el estudio WHILA³⁹⁰, que compara el perfil lipídico en 6914 pacientes premenopausicas y postmenopausicas con o sin THS. Concluye que las premenopausicas tienen niveles de TG más bajos que en postmenopausicas, siendo las de sin THS las que presentan niveles más altos; HDL son más altos en postmenopausicas con tratamiento frente a sin él; los niveles de colesterol aumentan con la edad en postmenopausicas sin tratamiento y también los de TG en postmenopausicas con o sin tratamiento, decreciendo HDL con la edad en postmenopausicas con o sin tratamiento ($p < 0.01$).

Según algunos, dosis de 0.625mg o 0.3125mg de estrógenos equinos inducen un descenso de TG y de LDL significativo, sin cambiar los parámetros de oxidación, produciéndose además un ascenso de HDL con la dosis de 0.625mg. Otros³⁹¹, en un grupo de 266 pacientes, observan el efecto de baja dosis de estradiol, 0.025mg de estradiol y 0.125mg de noretisterona frente a placebo, encontrando que éste produce un descenso significativo del Colesterol total (OR: -0.19, 95% IC -0.34,-0.03), de VLDL (OR: -0.06, 95% IC; -0.11,-0.01) y de Lipoproteína A (OR:-68.4, 95% IR,-13.6, -23.2). Otro estudio, concretamente el WHISP³⁹², realizado en 100 pacientes con la misma pauta (1mg de estradiol y 0.5mg noretisterona frente a placebo) a 6 meses de seguimiento, que encuentra una no variación significación del perfil lipídico con un descenso de los niveles de antitrombina III con la THS ($p < 0.05$). Por otro lado, un estudio realizado con estradiol diario y gestodeno en pauta cíclica o continua³⁹³, concluye que todas esas pautas producen un descenso de los niveles de LDL ($p < 0.0001$).

No obstante, aunque el estudio HERS encuentra un descenso de 10.9% de LDL e incremento del 9% de TG y del 11% de HDL ($p < 0.001$), concluyendo que la variación de estos niveles no tiene relación con la aparición de eventos cardiovasculares, salvo el incremento de TG durante el primer año OR: 1.02 (95% IC; 1.00-1.04)³⁹⁴.

Debemos ser conscientes la influencia que tienen factores dependientes en el perfil lipídico en las pacientes usuarias de THS. En ese sentido, el estudio PAM³⁹⁵ que valora el perfil lipídico en 1028 pacientes de 9 etnias bajo tres pautas de THS(estrógenos

equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona a dosis 0.625/2.5, 0.45/1.5 y 0.3/1.5) encuentra diferencias significativas entre etnias ($p < 0.001$) con las dos primeras pautas en los niveles de colesterol total, TG, HDL, LDL y VLDL, y sólo de colesterol total y LDL en las usuarias de 0.3/1.5 ($p = 0.009$ y $p = 0.051$ respectivamente).

La vía de administración también puede ser un tema a estudiar. De hecho, se ha visto como los estrógenos locales, concretamente en liberación prolongada con anillo vaginal³⁹⁶, no produce una modificación del perfil lipídico, salvo ligero descenso del ratio LDL/HDL ($p = 0.001$), controlando la sintomatología climatérica ($p < 0.001$).

Además, existen otros factores no controlables por nosotros y que tienen influencia en los resultados de la THS en el perfil lipídico. En concreto, si valoramos el hábito tabáquico en usuarias de THS³⁹⁷, encontramos como la THS produce un descenso significativo ($p = 0.05$) de los niveles de colesterol y de LDL en no fumadoras frente a las fumadoras.

La diabetes, componente del SM, también tiene una alta incidencia durante la menopausia. Al comparar mujeres menopáusicas con premenopáusicas, parece que las primeras, bien por el propio envejecimiento y la carencia estrogénica o bien por la vida más sedentaria, hábitos dietéticos, mayor exceso de peso y distribución androide de grasa, tiene mayor tendencia a presentar intolerancia a la glucosa y Diabetes Mellitus tipo II. Al hablar de THS y diabetes, destacar el estudio PEPI³⁸⁷, que concluye que la THS 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. Según el estudio HERS, la incidencia de diabetes es de 9.5% para el grupo placebo y 6.2% para THS (OR 0.65, 95% IC 0.48-0.89), concluyendo que la THS disminuye la incidencia de diabetes en 35%³⁹⁸. Resultados similares encontramos en nuestra población, donde se observa un descenso significativo de los niveles de glucosa hasta los 5 años de tratamiento, volviendo a los 10 años a los valores iniciales.

Junto lo anterior, uno de los elementos que tiene en cuenta es la sensibilidad a la insulina. En un estudio³⁹⁹ de 76 pacientes con 51.6 \pm 3.9 años que evalúan en 2 años el efecto de la THS (0.625mg de estrógenos conjugados y 2.5mg de acetato de medroxiprogesterona) frente a placebo, llega a la conclusión de que se produce un

descenso significativo ($p < 0.01$) de la sensibilidad a la insulina con la THS (13% a los 6 meses y 17% a los 2 años) manteniéndose sin alteraciones el IMC.

Si se valora el efecto de THS en pacientes diabéticas⁴⁰⁰, en tratamiento con estradiol diario 1mg y noretisterona 0.5mg, se observa un descenso significativo de los niveles de glucosa OR: -9.4 (95% IC-23.2 a -0.3).

Completando lo anterior, un subanálisis del estudio ERA⁴⁰¹, tras revisar a 309 pacientes, concluye que es la presencia de Diabetes lo que aumenta el riesgo cardiovascular con OR: 2.79 (95% IC, 1.29-6.02) frente al SM con OR: 1.98 (95% IC; 0.90-4.33) que no lo incrementa significativamente.

Por último, tal y como nosotros encontramos, el peso no se ve influenciado por el uso de THS. Según el estudio HOPE⁴⁰², realizado en 2673 pacientes en un año, y confirmado por el más reciente metaanálisis⁴⁰³ la THS no incrementa el peso corporal. Aunque es por todos conocidos, y confirmado por un estudio coreano de 2671 mujeres, que la menopausia induce un aumento de la obesidad no significativo (OR: 1.11, 95%IC; 0.76-1.61) $p=0.191$ ^{348 404 405} y, según la literatura internacional, este incremento es independiente del tipo de menopausia (natural y quirúrgica)⁴⁰⁵.

Asimismo, es importante valorar el efecto de la THS sobre la presión arterial. Según Mills, que estudió el efecto de la terapia con estradiol oral diario 2mg o bien con estradiol diario 2mg más acetato de medroxiprogesterona 0,5mg, encontró que la THS no tiene influencia sobre las cifras de presión arterial sistólica o diastólica. A ello se contraponen los resultados del estudio PEPI³⁸⁷, realizado en 875 mujeres con edades comprendidas entre 45-64 años tratadas con placebo, estrógenos equinos conjugados 0,625mg/día, estrógenos equinos conjugados 0.625mg más acetato de medroxiprogesterona 10mg/12 días, estrógenos equinos conjugados 0.625mg/día más medroxiprogesterona 2.5mg/día o bien estrógenos equinos conjugados 0.625mg/día más progesterona micronizada 200mg/12 días, encontrando que si bien existe un incremento de la tensión arterial, este incremento no es significativo. Del mismo modo, el estudio DOPS⁴⁰⁶ realizado en 1006 pacientes que compara 2mg de estradiol más 1mg de noretisterona, no encuentra diferencias en la presión sistólica ni diastólica a los 5 años de tratamiento, lo que concuerda con los resultados de nuestro grupo de investigación^{407 408}.

Asimismo, es importante el tipo de fármaco empleado. De hecho, numerosos estudios, destacando el de White⁴⁰⁹, de carácter multicéntrico, realizado en 42 centros de EEUU y 22 de Europa en 750 pacientes con HTA, que compara el tratamiento combinado con estradiol diario solo o bien con drospiridona a 3mg, 2mg o 1mg frente a placebo, encontrando que todas las dosis de drospiridona producen un descenso de la presión arterial ($p < 0.05$, coincidiendo con los resultados de otros estudios^{410 411}). Si evaluamos su efecto en menopausicas normotensas, el estudio multicéntrico CONRAD⁴¹² realizado en 1147 pacientes concluye que la drospiridona a dosis de 0.5, 1,2 o 3mg con estradiol frente a estradiol solo o placebo no modifica las cifras de presión arterial. El estudio WHILA⁴¹³ concluye en el mismo sentido.

También es importante la dosis de fármaco, pues según Harvey⁴¹⁴, que estudia a pacientes hipertensas, la presión arterial sistólica desciende con la dosis de 0.3mg y 0.625mg/día de estrógenos equinos conjugados, pero la presión arterial diastólica sólo disminuye con la dosis de 0.625mg/día ($p < 0.05$).

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-endotelial⁴¹⁵. 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.

A pesar de su papel crucial, la alta eficacia de la Antitrombina III determina que sólo graves deficiencias de la misma tiene repercusiones a nivel trombótico. De hecho, se habla de que son necesarias reducciones del 50% de su actividad para provocar patología, según datos obtenidos del estudio de familias con déficit congénito de Antitrombina III⁴¹⁶.

Tal y como nosotros, otros estudios han valorado el efecto de la THS sobre los niveles de Antitrombina III⁴¹⁷. De hecho, Sumiro en 110 pacientes hipertensas o no bajo tratamiento con estrógenos equinos orales y acetato de medroxiprogesterona, encuentra que la THS produce un descenso significativo ($p < 0.001$) de los niveles de antitrombina III, pero también la PCR, activador 1 del plasminógeno, Dimero D y plasminógeno a 1

año, por lo que concluye que la THS produce una activación de la coagulación de la sangre y la fibrinólisis en sus usuarias. Ello coincide con nuestros resultados⁴¹⁸, donde observamos un descenso de la Antitrombina III hasta los 5 años de tratamiento, momento en que vuelve a ascender hacia los 10 años sin ser significativo. Por otra lado, si se comparan los estrógenos equinos orales frente a los transdérmicos asociados a acetato de medroxiprogesterona o bien estrógenos solos, no encuentra cambio en los niveles de Antitrombina III si el estrógeno es transdérmico o sólo, frente a ser oral asociado a medroxiprogesterona ($p < 0.05$)^{419 420}.

Finalmente, aunque no es objeto de nuestro estudio, ya que la influencia de la THS en la mama es el tema de la tesis doctoral de otra compañera del grupo de investigación, vamos a hacer una pequeña reseña sobre el cáncer de mama, por la polémica que suscita en pacientes usuarias de THS. El primer gran estudio sobre el mismo fue el de las Enfermeras Americanas^{421 422}, que encontró un incremento significativo de cáncer de mama en las usuarias de terapia combinada a partir de los 15 años de uso (OR:1,50, 95% IC, 1.50-2.01), con $p < 0.001$ y en la terapia con estrógenos solos a partir de los 20 años de uso OR: 1.58 (95% IC; 1.20-2.07) con $p < 0.001$, teniendo en cuenta sólo los cáncer de mama con receptores de estrógeno y progesterona positivos. Aquí también valoraron el efecto de los receptores de estrógenos y progesterona, encontrando sólo un incremento de cancer de mama en los casos donde los dos son positivos (OR: 1.80, 95%IC; 1.52-2.12) frente a si los dos son negativos (OR:1.00, 95% IC, 0.72-1.39)⁴²³. Ya en este estudio valoraron el efecto de la edad, encontrando que en las pacientes mayores de 70 años^{421 424} el haber tomado estrógenos solos durante más de 10 años incrementa el riesgo de cáncer de mama en 23% (95% IC; 6-42%) y de estrógenos progestágenos a 10 años del 67% (95% IC, 18-136%).

Por otra parte, según el Million Women Study⁴²⁵, realizado en 1084110 mujeres durante 4.1 años en Reino Unido, llega a la conclusión de que la THS produce un incremento del riesgo de cáncer de mama (OR: 1.66, 95%IC; 1.58-1.75)($p = 0.05$) tanto en usuarias de estrógenos solos (OR:1.30, 95%IC; 1.21-1.41), estrógenos-progestágenos (OR: 1.45, 95%IC; 1.25-1.68) y de tibolona (OR:1.45, 95%IC; 1.25-1.68), con $p < 0.000$, sin tener influencia el uso previo de THS. Como estudio observacional destacar también el WHILA⁴²⁶, que tras una encuesta en 6586 mujeres de 50-64 años, encontró un incremento del riesgo de cáncer de mama en usuarias de THS sólo en las usuarias de pauta combinada estrógenos y progestágenos (45.2 frente a 23.5%, $p = 0.000001$), no

encontrándolo en usuarias de otras fórmulas farmacéuticas. Cuando se valoraba a las pacientes que nunca habían usado THS ajustado por la edad, encontraban el riesgo de cáncer de mama más elevado en las usuarias de terapia combinada (OR: 3.3, 95%IC; 1.9-5.6, $p < 0.001$) seguida de las usuarias de terapia combinada más otras fórmulas (OR: 2.8, 95%IC; 1.4-5.5, $p = 0.003$). Ello se relaciona con los resultados de nuestro grupo de investigación, pues al encontrarnos con mujeres jóvenes que comienzan el tratamiento precozmente, presentan una incidencia baja de cáncer de mama⁴²⁷.

Según el WHI⁴²⁸, la THS continua con estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona incrementa el riesgo de cáncer de mama (OR: 1.24, 95%IC; 1.02-1.50) $p < 0.01$ y de cáncer invasivo (OR: 1.24, 95%IC; 1.01-1.54) $p = 0.003$, con similar histología pero estado más avanzado (25.4% frente 16% en no usuarias, $p = 0.048$). En el análisis de las 10739 pacientes histerectomizadas con pauta de estrógenos solos a 7.1 años⁴²⁹, no incrementa el riesgo de cáncer de mama (OR: 0.80, 95%IC; 0.62-1.04, $p = 0.09$) disminuyendo el tipo de carcinoma ductal (OR: 0.71, 95%IC; 0.52-0.99, $p = 0.054$). Un reanálisis del WHI⁴³⁰, sólo encuentra un incremento significativo del cáncer de mama en las usuarias previas de THS (OR: 1.96, 95%IC; 1.17-3.27) con $p = 0.027$, significativamente cuando la pauta era combinada 1.92 (95% IC; 1.07-3.44) $p = 0.042$, no siendo significativo el tiempo de uso, aunque se acerca en las usuarias de 2 o más años ($p = 0.082$). Lo más significativo era el incremento de incidencia de cáncer de mama en pacientes con edades superiores a los 70 años⁴³¹.

Es indudable que en ello es importante la pauta de administración, pues según el estudio E3N-EPIC⁴³² realizado en 54548 pacientes en 5.8 años, encuentra un incremento de riesgo de cáncer de mama en las usuarias de pauta combinada OR: 1.3 (95%IC, 1.1-1.), especialmente en caso de usar progesterona sintética (OR: 1.4, 95%IC, 1.2-1.7) frente a progesterona natural (OR: 0.9, 95%IC, 0.7-1.2) frente a estrógenos solos, (OR: 1.1; 95%IC; 0.8-1.6) que no incrementa el riesgo de cáncer de mama ($p < 0.001$).

Según el WHI⁴³³, con la THS no existe un riesgo incrementado de cáncer de ovario OR: 1.58 (95%IC, 0.77-3.24) ni de endometrio OR: 0.81 (95%IC; 0.48-1.36), aunque requiere el empleo de 33% más de biopsias endometriales ($p < 0.001$). En contraposición de todos los estudios hasta ahora, El Million Women Study⁴³⁴ encuentra un incremento del cáncer de ovario entre las usuarias de THS (OR: 1.23, 95%IC; 1.09-1.32, $p = 0.0002$) y más el tipo epitelial (OR: 1.53, 95IC; 1.31-1.79). No obstante, el más reciente

metaanálisis al respecto⁴³⁵, concluye que la THS no incrementa el riesgo de cáncer de ovario.

Ello sigue siendo un tema de estudio⁴³⁶ así que el estudio HABITS⁴³⁷ en pacientes con cáncer de mama y usuarias de THS tuvo que ser suspendido a los 2,1 años por incremento de recurrencias, frente al estudio Stockholm randomized trial⁴³⁶ que tras 4,1 años terminó encontrando una tasa de recurrencia similar frente a las no usuarias. Probablemente la pauta de THS y la dosificación tuvo que ver con resultados tan dispares. Es de destacar un metaanálisis sobre el tema que concluye que el uso de THS en supervivientes de cáncer de mama seleccionadas no aumenta el riesgo del mismo⁴³⁸

Otro aspecto preocupante por las pacientes es el sangrado. De forma similar a nuestros resultados, La Cochrane en su metaanálisis sobre el mismo del 2005⁴³⁹ concluye que la si bien la terapia combinada continua al principio presenta mayores tasas de sangrado (OR: 2.3, 95%IC; 2.1-2.5) al hacerse prolongada ofrece una protección más efectiva sobre la hiperplasia endometrial que la cíclica (OR: 0.3, 95%IC, 0.1-0.97) y más hiperplasias endometriales en pautas cíclicas prolongadas (progestágeno cada 3 meses) que en las mensuales.

De hecho, se ha comparado la presencia de sangrado o spotting con dos pautas de tratamiento⁴⁴⁰: 5µgr estradiol diario y 1mg noretisterona frente a 0.625mg de estrógenos equinos conjugados y 2.5mg acetato de medroxiprogesterona encontrando una disminución de la incidencia con el primero (22% frente a 44%, $p < 0.001$) y de la duración del mismo ($p = 0.004$) acorde con los resultados de nuestro equipo de investigación³⁵².

Hemos comprobado que la pauta secuencial se asocia clínicamente a la aparición de sangrado vaginal frente a la continua, que no los presenta. Asimismo, los 2 únicos casos de hiperplasia atípica/cáncer de endometrio los hemos hallado con la pauta cíclica. Con la tibolona, los sangrados vaginales son muy escasos, no encontrándose patología asociada (endometrio no valorable).

Asimismo, es conocido por todos el efecto protector sobre el cáncer de colon, tal y como se reflejó en el estudio WHI con OR:0.63 (95% IC; 0.43-0.92) y todos los metaanálisis al respecto⁴⁴¹, observándose así un descenso de la incidencia del cáncer de

colon en las usuarias de THS. En nuestro material, hasta ahora, no tenemos referencia de patología cólica maligna.

Además, es importante valorar el perfil hormonal. Es por todos conocido, que la menopausia se asocia con incremento de las gonadotropinas. Investigaciones recientes encuentran una asociación entre el incremento de FSH y la presencia de síntomas vasomotores⁴⁴².

El índice de depuración de los esteroides sexuales mantiene una relación inversamente proporcional a la afinidad de fijación relativa a la SHBG, lo que indica que modificaciones de la SHBG afecta 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 la 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^{443 444}. La producción de SHBG es estimulada por los estrógenos e inhibida por los andrógenos⁴⁴⁵⁻⁴⁴⁷.

Por otra parte, con la THS se observa un incremento de los niveles de estrógenos de forma paralela al incremento de SHBG ($p < 0.0001$)⁴⁴⁸ produciéndose un aumento con la pauta de estrógenos- progestágenos y un descenso con la tibolona⁴⁴⁹ de acuerdo con los resultados de nuestro grupo de investigación⁴⁵⁰.

En cuanto a la vía de administración, se ha visto como los mayores incrementos de la SHBG se encuentra con la vía oral, modificándose dicho incremento según el tipo de progestágeno empleado^{451 452} lo que contrasta con los resultados publicados por nosotros, donde no encontramos diferencias entre la progesterona natural y el acetato de medroxiprogesterona⁴⁵³.

La tibolona merece una consideración aparte, ya que su utilización induce descensos significativos de SHBG, sobre todo a los 6 meses de tratamiento, coincidiendo con cifras sistémicas bajas de E2. Teóricamente, si las cifras de SHBG descienden y las cifras de E2 total prácticamente no se modifican, podríamos encontrarnos ante un aumento de la fracción libre de E2 y por tanto mejor acción estrogénica. Al año ocurre lo contrario, como un efecto rebote, se produce aumento de SHBG aunque no alcanza los niveles basales registrados sin THR; posteriormente y hasta los 5 años las cifras de

SHBG muestran escasa variación. No olvidemos que una de las acciones de la tibolona es actuar como andrógeno, lo cual tiene que ver, teóricamente, con las cifras bajas de SHBG ⁴⁵⁴. Por otro lado podemos postular que las cifras más bajas de SHBG se encuentran en pacientes con los niveles más bajos de estradiol total. Dado que el efecto estrogénico con la tibolona no se modifica, podemos pensar que una acción indirecta de este preparado sintético podría ser aumentar los niveles de estradiol libre, hecho no comprobado por nosotros, ya que siempre hemos determinado el estradiol total (¿podría ser éste uno de los mecanismos de la acción estrogénica de la tibolona?).

La disminución de los niveles de SHBG puede ser el resultado de un exceso de glucocorticoides, de un exceso de hormona de crecimiento o de hipotiroidismo. La hiperinsulinemia ejerce un efecto inhibitorio directo sobre la producción hepática de SHBG ⁴⁵⁵⁻⁴⁵⁸. Además, el descenso de SHBG ha sido utilizado como un índice predictor de fracturas ⁴⁵⁹. No se ha comprobado que la dieta vegetariana influya en los niveles de SHBG y E2. Últimamente se han relacionado niveles bajo de SHBG asociados a enfermedad coronaria en mujeres, independientemente de la insulinemia, obesidad y dislipemia ^{460 461}. También se ha indicado como predictivo del síndrome metabólico ⁴⁶²⁻⁴⁶⁴.

En la tabla 1 vimos que la desinformación, la oncofobia y los problemas sociales (desplazamiento-dificultad para venir a la consulta, lista de espera, supuestos “conejos de indias”, opiniones “encontradas” paciente/médico...) son cúmulos de hechos, realidades y evidencias no despreciables. Pero hay otra causa de abandonos, los sangrados, que preocupan al binomio paciente- médico.

Por otra parte, durante años se ha considerado que la terapéutica de primera elección para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en la mujer postmenopáusicas con sintomatología climatérica asociada es la terapia estrogénica. Este tratamiento se ha demostrado altamente eficaz en la prevención de la pérdida ósea. La THS con o sin progestágenos previene la pérdida del 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 la THS 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 los 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 THS, si bien nuestro equipo de investigación ha encontrado ausencia de fracturas entre las usuarias de THS⁴⁶⁵. Inicialmente el efecto beneficioso se mantiene ya que la velocidad de reducción de la masa ósea es similar en las pacientes que han recibido TH y en las que no han recibido⁴⁶⁶. Es de resaltar la utilización sistemática de la THS como prevención de la osteoporosis, que puede quedar avalada por nuestros resultados con 36.7% de osteopenias y 19.1% de osteoporosis y ningún caso de fractura y que será el tema central de otro compañero de nuestro grupo de investigación.

Nuestro trabajo actual 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 regla de la talla nos permite inferir que durante el periodo de observación no se produjeron fracturas vertebrales por aplastamiento ya que en todos los grupos se mantuvo la talla; no se registró ninguna fractura no vertebral. Inicialmente utilizamos las determinaciones urinarias de marcadores de reabsorción ósea: calcio urinario, hidroxiprolina, piridolina, cociente Ca/creatinina, muy inespecíficos ya que actualmente contamos con otros marcadores más específicos como monitorización de tratamientos como FATR (Fosfatasa Ácida Tartrato resistente), el CTX (telopéptido carboxiterminal de la cadena alfa del colágeno tipo 1) o el NTX (telopéptido aminoterminal de la cadena alfa del colágeno tipo 1)..., y especialmente la DMO, por lo que finalmente se emplearon como monitorización del cumplimiento del tratamiento, comprobándose éste debido a que las cifras de excreción urinaria de calcio y piridolina se mantuvieron en niveles bajos.

A pesar de ello, es indiscutible su papel como protector de fracturas tal y como reflejó el estudio WHI, con OR de fracturas de cadera 0.66 (95% IC; 0.45-0.98) y de fracturas vertebrales OR: 0.66 (95% IC; 0.45-0.98)⁴⁶⁷ también los más recientes metaanálisis al respecto⁴⁶⁸.

Por otro lado, también está largamente demostrado el efecto protector de la tibolona sobre el turnover del hueso manteniendo la densidad mineral ósea, incluso con baja dosis de 1.25mg⁴⁶⁹.

6. CONCLUSIONES.

6. CONCLUSIONES.

1. La menor tasa de abandonos se produce con Estradiol solos en parches en pacientes histerectomizadas.
2. A lo largo del tiempo la tendencia es a la amenorrea durante la THS. Si la paciente desea esta situación, aconsejamos pautas continuas, por ejemplo Beta-estradiol con Acetato de Medroxiprogesterona o Tibolona. Si por el contrario desea mantener las reglas el mayor tiempo posible, se recomiendan pautas cíclicas, como por ejemplo Beta-estradiol más Acetato de Norestisterona.
3. No hay una pérdida de talla cuando se utiliza la THS durante el periodo descrito; el peso se mantiene dentro de los límites razonables con tendencia al sobrepeso. La incidencia del síndrome metabólico, controlado por la edad, disminuye a partir del año con todas las pautas de tratamiento y se mantiene hasta los 10 años.
4. La THS modifica poco la Tensión Arterial. Sin embargo, la Tibolona consigue los valores más bajos de tensión arterial sistólica y diastólica fundamentalmente durante los primeros cinco años de tratamiento. Posteriormente, la TA no se modifica.
5. Todas las pautas de tratamiento producen un descenso de los niveles de glucosa hasta los 5 años de tratamiento. Posteriormente este efecto se pierde, pero sin relevancia clínica aparente.
6. Los niveles de colesterol disminuyen durante los 6 primeros meses de THS, luego no se modifican. La tibolona produce un mayor descenso de los niveles de TG, perdiéndose este efecto a partir de los 5 años. Todos los tratamientos producen un descenso de HDL y LDL. En el primer caso, el efecto perdura durante 5 años y en el segundo caso, persiste durante el primer año de tratamiento. Es llamativo que la mayor reducción del LDL se produce utilizando tibolona. Cualquier terapéutica disminuye los valores sistémicos de VLDL, ocurriendo que el efecto se pierde después de los cinco años de tratamiento.

Pensamos que la relación THS-lípidos es bastante compleja, partiendo de la base de que esta metabolopatía generalmente está en relación con una patología génica. Esto quiere decir que cuando utilizemos la THS, si en el transcurso de los 6-12 meses de tratamiento no se consigue una franca mejoría del perfil lipídico, no debemos dudar de la utilización de otros fármacos específicos

7. Los niveles de Antitrombina III se reducen, sin entrar en valores patológicos, durante los primeros 5 años de tratamiento. Después, se pierde la correlación entre Antitrombina y THS, manteniéndose valores normales de esta proteína.
8. Los valores de calcio y piridinolina se reducen en el primer control post THS (6 meses). Posteriormente, estos parámetros no se modifican en el tiempo, dado que mantenemos las mismas dosis de tratamiento hormonal.
9. El cálculo del riesgo cardiovascular es similar para todos los tratamientos, destacando que se encuentran en la franja de bajo riesgo (0-2).

En nuestro estudio no hemos encontrado un incremento de incidencia de eventos adversos en cuanto a cáncer de mama, accidentes trombóticos, Síndrome Metabólico...a lo largo de los diez años de prescripción.

A su vez, hemos hallado una mejoría significativa en casi todos los parámetros de estudio hasta los 5 años de tratamiento. La valoración a los 10 años detecta una vuelta a los valores basales. La talla presenta unos valores mantenidos, lo que nos confirma la ausencia de fracturas vertebrales. Por tanto, a partir de este momento nuestro deseo va encaminado a dilucidar el momento en que se producen este cambio de comportamiento de la THS y si merece la pena continuar o no con ella.

Nuestra experiencia desde el año 1988, nuestros resultados y el estado actual de la paciente, permiten continuar con la THS durante diez años. Un criterio individualizado sin patología demostrada en el chequeo nos permite personalizar la prolongación del tratamiento si la paciente así lo desea.

7. BIBLIOGRAFÍA.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. S.E.G.O. Protocolo de Menopausia [Monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología; 2003 [acceso 10 de noviembre de 2007]. Disponible en: <http://www.sego.es>
2. Davis SR, Dinatale I, Rivera-Woll L, Davison S. Postmenopausal hormone therapy: from monkey glands to transdermal patches. *J Endocrinol* 2005; 185(2):207-22.
3. Wilson RA. *Feminine forever*. New York: M. Evans, 1966.
4. Stefanick ML. Estrogens and progestins: background and history, trends in use, and guidelines and regimens approved by the US Food and Drug Administration. *Am J Med* 2005; 118 Suppl 12B:64-73.
5. INE [sede Web]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2007 [Acceso 2 de febrero de 2008]. Disponible en: <http://www.ine.es/inebmenu/indice.htm#6c>
6. INE [sede Web]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2007 [Accesed 15 de septiembre de 2007]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft20%2Fp319%2F1992-2005&file=pcaxis&N=&L=0>
7. Schneider E. *Hacia una vida larga y saludable*. Orgyn, 2001: 12-6.
8. INE [sede Web]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2007 [Accesed 1 de noviembre de 2007]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft15/p418&file=inebase&L=0>
9. Cano A. Aspectos endocrinos del proceso climatérico. *Fundamentos básicos y clínicos en menopausia*. Madrid: Libro del Año S.L., 1996: 11-50.
10. Metcalf MG, Livesey JH. Gonadotrophin excretion in fertile women: effect of age and the onset of the menopausal transition. *J Endocrinol* 1985; 105(3):357-62.

11. Reyes FI, Winter JS, Faiman C. Pituitary-ovarian relationships preceding the menopause. I. A cross-sectional study of serum follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin, estradiol, and progesterone levels. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129(5):557-64.
12. Lee SJ, Lenton EA, Sexton L, Cooke ID. 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(7):851-5.
13. Metcalf MG, Donald RA, Livesey JH. Pituitary-ovarian function before, during and after the menopause: a longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982; 17(5):489-94.
14. Sherman S. Defining the menopausal transition. *Am J Med* 2005; 118 Suppl 12B:3-7.
15. Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M *et al.* Detection of dimeric inhibin throughout the human menstrual cycle by two-site enzyme immunoassay. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40(6):717-23.
16. Messinis IE. Ovarian feedback, mechanism of action and possible clinical implications. *Hum Reprod Update* 2006; 12(5):557-71.
17. Hee J, MacNaughton J, Bangah M, Burger HG. Perimenopausal patterns of gonadotrophins, immunoreactive inhibin, oestradiol and progesterone. *Maturitas* 1993; 18(1):9-20.
18. Overlie I, Morkrid L, Andersson AM, Skakkebaek NE, Moen MH, Holte A. Inhibin A and B as markers of menopause: a five-year prospective longitudinal study of hormonal changes during the menopausal transition. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84(3):281-5.
19. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL *et al.* Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(11):4025-30.

20. Van Rooij IA, Tonkelaar I, Broekmans FJ *et al.* Anti-mullerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition. *Menopause* 2004; 11(6 Pt 1):601-6.
21. Speroff L. Menopausia y transición menopaúsica. *Endocrinología ginecológica e infertilidad*. Waverly Hispánica S.A., 2000: 725-81.
22. Kwekkeboom DJ, de Jong FH, van Hemert AM, Vandembroucke JP, Valkenburg HA, Lamberts SW. Serum gonadotropins and alpha-subunit decline in aging normal postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70(4):944-50.
23. Stomati M, Bersi C, Rubino S *et al.* Neuroendocrine effects of different estradiol-progestin regimens in postmenopausal women. *Maturitas* 1997; 28(2):127-35.
24. Mastroiani M, Coutifaris C. Fisiología reproductiva. *Manual de reproducción humana*. Barcelona: Edika Med, 1991: 10-21.
25. Genazzani AD, Petraglia F, Sgarbi L *et al.* Difference of LH and FSH secretory characteristics and degree of concordance between postmenopausal and aging women. *Maturitas* 1997; 26(2):133-8.
26. Lobo RA, Shoupe D, Roy S, Paul W. Central and peripheral metabolites of norepinephrine and dopamine in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149(5):548-52.
27. Rasmussen DD. New concepts in the regulation of hypothalamic gonadotropin releasing hormone (GnRH) secretion. *J Endocrinol Invest* 1986; 9(5):427-37.
28. Genazzani AR, Bernardi F. Estrogen effects on neuroendocrine function: the new challenge of pulsed therapy. *Climacteric* 2002; 5 Suppl 2:50-6.
29. Gosden RG. Follicular status at the menopause. *Hum Reprod* 1987; 2(7):617-21.
30. Chakravarti S, Collins WP, Forecast JD, Newton JR, Oram DH, Studd JW. Hormonal profiles after the menopause. *Br Med J* 1976; 2(6039):784-7.
31. Jiroutek MR, Chen MH, Johnston 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(2):90-4.
32. Meldrum DR, Davidson BJ, Tataryn IV, Judd HL. Changes in circulating steroids with aging in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1981; 57(5):624-8.
 33. Rogers A, Eastell R. The effect of 17beta-estradiol on production of cytokines in cultures of peripheral blood. *Bone* 2001; 29(1):30-4.
 34. Rannevik G, Jeppsson S, Johnell O, Bjerre B, Laurell-Borulf Y, Svanberg L. A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas* 1995; 21(2):103-13.
 35. Meldrum DR, Erlik Y, Lu JK, Judd HL. Objectively recorded hot flushes in patients with pituitary insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52(4):684-8.
 36. Longcope C, Franz C, Morello C, Baker R, Johnston CC Jr. Steroid and gonadotropin levels in women during the peri-menopausal years. *Maturitas* 1986; 8(3):189-96.
 37. Vermeulen A. Sex hormone status of the postmenopausal woman. *Maturitas* 1980; 2(2):81-9.
 38. Grodin JM, Siiteri PK, MacDonald PC. Source of estrogen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 36(2):207-14.
 39. Labrie F, Belanger A, Cusan L, Gomez 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(8):2396-402.
 40. Dowsett M, Cantwell B, Lal A, Jeffcoate SL, Harris AL. Suppression of postmenopausal ovarian steroidogenesis with the luteinizing hormone-releasing hormone agonist goserelin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66(4):672-7.
 41. Andreyko JL, Monroe SE, Marshall LA, Fluker MR, Nerenberg CA, Jaffe RB. Concordant suppression of serum immunoreactive luteinizing hormone (LH),

- follicle-stimulating hormone, alpha subunit, bioactive LH, and testosterone in postmenopausal women by a potent gonadotropin releasing hormone antagonist (detirelix). *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74(2):399-405.
42. Sluijmer AV, Heineman MJ, De Jong FH, Evers JL. Endocrine activity of the postmenopausal ovary: the effects of pituitary down-regulation and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(7):2163-7.
 43. Judd HL, Judd GE, Lucas WE, Yen SS. Endocrine function of the postmenopausal ovary: concentration of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39(6):1020-4.
 44. Judd HL, Shamonki IM, Frumar AM, Lagasse LD. Origin of serum estradiol in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1982; 59(6):680-6.
 45. Pasquali R, Casimirri F, Pascal G *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. *J Intern Med* 1997; 241(3):195-203.
 46. Jiroutek MR, Chen MH, Johnston 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(2):90-4.
 47. Adashi EY. The climacteric ovary as a functional gonadotropin-driven androgen-producing gland. *Fertil Steril* 1994; 62(1):20-7.
 48. Meldrum DR, Defazio JD, Erlik Y *et al.* Pituitary hormones during the menopausal hot flash. *Obstet Gynecol* 1984; 64(6):752-6.
 49. Dunn JF, Nisula BC, Rodbard D. Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53(1):58-68.
 50. Mendel CM. The free hormone hypothesis: a physiologically based mathematical model. *Endocr Rev* 1989; 10(3):232-74.
 51. Van Keep R. Consenso sobre investigación de la Menopausia. En: *Actas del I*

Congreso Internacional sobre Menopausia; 1986.

52. Meseguer A, Puche C, Cabero A. Sex steroid biosynthesis in white adipose tissue. *Horm Metab Res* 2002; 34(11-12):731-6.
53. Fahraeus L, Larsson-Cohn U. Oestrogens, gonadotrophins and SHBG during oral and cutaneous administration of oestradiol-17 beta to menopausal women. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982; 101(4):592-6.
54. Odland V, Elamsson K, Englund DE, Victor A, Johansson ED. Effects of oestradiol on sex hormone binding globulin. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982; 101(2):248-53.
55. Pasquali R, Vicennati V, Bertazzo D *et al.* Determinants of sex hormone-binding globulin blood concentrations in premenopausal and postmenopausal women with different estrogen status. Virgilio-Menopause-Health Group. *Metabolism* 1997; 46(1):5-9.
56. Burger HG. The endocrinology of the menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; 69(1-6):31-5.
57. Longcope C, Hui SL, Johnston CC Jr. Free estradiol, free testosterone, and sex hormone-binding globulin in perimenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64(3):513-8.
58. 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 (Copenh)* 1984; 106(3):428-32.
59. Gershagen S, Doeberl A, Jeppsson S, Rannevik G. Decreasing serum levels of sex hormone-binding globulin around the menopause and temporary relation to changing levels of ovarian steroids, as demonstrated in a longitudinal study. *Fertil Steril* 1989; 51(4):616-21.
60. Anderson DC. Sex-hormone-binding globulin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1974; 3(1):69-96.

Notes: GENERAL NOTE: PIP: TJ: CLINICAL ENDOCRINOLOGY.

61. Kwekkeboom DJ, de Jong FH, van Hemert AM, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA, Lamberts SW. Serum gonadotropins and alpha-subunit decline in aging normal postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70(4):944-50.
62. Greenblatt RB, Colle ML, Mahesh VB. Ovarian and adrenal steroid production in the postmenopausal woman. *Obstet Gynecol* 1976; 47(4):383-7.
63. Kopelman PG, Pilkington TR, White N, Jeffcoate SL. Abnormal sex steroid secretion and binding in massively obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980; 12(4):363-9.
64. Davidson BJ, Gambone JC, Lagasse LD *et al.* Free estradiol in postmenopausal women with and without endometrial cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52(3):404-8.
65. Lukanova A, Lundin E, Zeleniuch-Jacquotte A *et al.* Body mass index, circulating levels of sex-steroid hormones, IGF-I and IGF-binding protein-3: a cross-sectional study in healthy women. *Eur J Endocrinol* 2004; 150(2):161-71.
66. Sowers MR, Greendale GA, Bondarenko I *et al.* Endogenous hormones and bone turnover markers in pre- and perimenopausal women: SWAN. *Osteoporos Int* 2003; 14(3):191-7.
67. Cuadros JL, López- Jurado R, Sabatel RM. Menopausia quirúrgica. *Climaterio y envejecimiento. Medicina basada en la evidencia.* Zaragoza: Faustino R. Pérez- López, 1999: 15-33.
68. Strecker JR, Lauritzen C. *Hormonoterapia en el climaterio.* Barcelona: Ancora S.A., 1990: 3-4.
69. Easterday CL, Grimes DA, Riggs JA. Hysterectomy in the United States. *Obstet Gynecol* 1983; 62(2):203-12.
70. Ravnikar VA, Chen E. Hysterectomies. Where are the indications? *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994; 21(2):405-11.
71. Amirikia H, Evans TN. Ten-year review of hysterectomies: trends, indications, and risks. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 134(4):431-7.

72. Carlson KJ, Nichols DH, Schiff I. Indications for hysterectomy. *N Engl J Med* 1993; 328(12):856-60.
73. 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(1 Pt 1):165-74.
74. Clavero JA. Endocrinología y etiología de la menopausia. *Acta Ginecol* 1991; 48:309-16.
75. Monroe SE, Jaffee RB, Midgley Ar J. Regulation of human gonadotropins: 13. Changes in serum gonadotropins in menstruating women in response to oophorectomy. *J Clin Endocrinol* 1972; 34:420-2.
76. Ostergard DR, Parlow AF, Townsend DE. Acute effect of castration on serum FSH and LH in the adult woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1970; 31(1):43-7.
77. León de la Riva J, Cortejosos J, Mora P, Rodríguez J. Correlación clínico endocrina en la postmenopausia. *La menopausia*. CEA edition. Madrid: Comino, 1990: 53-69.
78. MacNaughton J, Banah M, McCloud P, Hee J, Burger H. Age related changes in follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, oestradiol and immunoreactive inhibin in women of reproductive age. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36(4):339-45.
79. Lenton EA, de Kretser DM, Woodward AJ, Robertson DM. 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(6):1180-90.
80. Busjahn A, Aydin A, Uhlmann R *et al.* Serum- and glucocorticoid-regulated kinase (SGK1) gene and blood pressure. *Hypertension* 2002; 40(3):256-60.
81. Adashi EY. The climacteric ovary as a functional gonadotropin-driven androgen-producing gland. *Fertil Steril* 1994; 62(1):20-7.
82. Ohta H, Masuzawa T, Ikeda T, Suda Y, Makita K, Nozawa S. Which is more

- osteoporosis-inducing, menopause or oophorectomy? *Bone Miner* 1992; 19(3):273-85.
83. Beyene Y. *From Menarche to Menopause: Reproductive Lives Peasant Women in Two Cultures*. State University of New York Press edition. Albany: 1989.
84. Lock M. Menopause in culture context. *Exp Gerontol* 1994; 29:307-10.
85. Lock M. *Encounters with Aging: Mythologies of Menopause in Japan and North America*. University of California Press edition. Berkeley: 1993.
86. Moore B, Kombe H. Climacteric symptoms in a Tanzanian community. *Maturitas* 1991; 13(3):229-34.
87. Martin MC, Block JE, Sanchez SD, Arnaud CD, Beyene Y. Menopause without symptoms: the endocrinology of menopause among rural Mayan Indians. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(6 Pt 1):1839-43; discussion 1843-5.
88. Robinson G. Cross-cultural perspectives on menopause. *J Nerv Ment Dis* 1996; 184(8):453-8.
89. Richters JM. Menopause in different cultures. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1997; 18(2):73-80.
90. Sievert LL, Morrison L, Brown DE, Reza AM. Vasomotor symptoms among Japanese-American and European-American women living in Hilo, Hawaii. *Menopause* 2006.
91. Whitehead M, Godfree V. Consecuencias de la deficiencia estrogénica. *Terapéutica hormonal sustitutiva*. Madrid: Harofarma S.A., 1992: 13-37.
92. Speroff L. Menopause and hormone replacement therapy. *Clin Geriatr Med* 1993; 9(1):33-55.
93. Barnard RM, Kronenberg F, Downey JA. Effect of fever on menopausal hot flashes. *Maturitas* 1992; 14(3):181-8.
94. Ginsburg J, Hardiman P. Qué sabemos sobre la patogenia de las sofocaciones menopáusicas. *Menopausia y tratamiento hormonal sustitutivo*. Barcelona:

- Ancora S.A., 1993: 17-51.
95. von Muhlen DG, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. A community-based study of menopause symptoms and estrogen replacement in older women. *Maturitas* 1995; 22(2):71-8.
 96. Dennerstein L, Smith AM, Morse C *et al.* Menopausal symptoms in Australian women. *Med J Aust* 1993; 159(4):232-6.
 97. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Maturitas* 1992; 14(2):103-15.
 98. Hunter M. The south-east England longitudinal study of the climacteric and postmenopause. *Maturitas* 1992; 14(2):117-26.
 99. Oldenhave A, Jaszmann LJ, Haspels AA, Everaerd WT. Impact of climacteric on well-being. A survey based on 5213 women 39 to 60 years old. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(3 Pt 1):772-80.
 100. Anderson E, Hamburger S, Liu JH, Rebar RW. Characteristics of menopausal women seeking assistance. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156(2):428-33.
 101. Celades Filella M. Aspectos clínicos de la menopausia. *Climaterio y Menopausia*. Madrid : Mirpal, 1992: 64-8.
 102. Groeneveld FP, Bareman FP, Barentsen R, Dokter HJ, Drogendijk AC, Hoes AW. Vasomotor symptoms and well-being in the climacteric years. *Maturitas* 1996; 23(3):293-9.
 103. Ginsburg J, Hardiman P, O'Reilly B. Peripheral blood flow in menopausal women who have hot flushes and in those who do not. *BMJ* 1989; 298(6686):1488-90.
 104. Tataryn IV, Lomax P, Bajorek JG, Chesarek W, Meldrum DR, Judd HL. Postmenopausal hot flushes: a disorder of thermoregulation. *Maturitas* 1980; 2(2):101-7.

105. Swartzman LC, Edelberg R, Kemmann E. The menopausal hot flush: symptom reports and concomitant physiological changes. *J Behav Med* 1990; 13(1):15-30.
106. Casper RF, Yen SS, Wilkes MM. Menopausal flushes: a neuroendocrine link with pulsatile luteinizing hormone secretion. *Science* 1979; 205(4408):823-5.
107. Tatarzyn IV, Meldrum DR, Lu KH, Frumar AM, Judd HL. LH, FSH and skin temperature during the menopausal hot flash. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49(1):152-4.
108. Meldrum DR, Tatarzyn IV, Frumar AM, Erlik Y, Lu KH, Judd HL. Gonadotropins, estrogens, and adrenal steroids during the menopausal hot flash. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50(4):685-9.
109. Speroff L. Menopausia y transición menopáusica. *Endocrinología ginecológica e infertilidad*. Waverly Hispánica S.A., 2000: 725-81.
110. Ravnkar V, Elkind-Hirsch K, Schiff I, Ryan KJ, Tulchinsky D. Vasomotor flushes and the release of peripheral immunoreactive luteinizing hormone-releasing hormone in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1984; 41(6):881-7.
111. Mulley G, Mitchell JR, Tattersall RB. Hot flushes after hypophysectomy. *Br Med J* 1977; 2(6094):1062.
112. De Miguel Sesmero J, Ribes C. Alteraciones neurovegetativas en el climaterio: definición y epidemiología. *Ciencia Ginecológica* 1997; 1(3):30-7.
113. Mohyi D, Tabassi K, Simon J. Differential diagnosis of hot flashes. *Maturitas* 1997; 27(3):203-14.
114. Cuadros JL, Rodríguez F, Anarte MT, Ortega E. Modificaciones psicosexuales, hormonales y de beta-endorfina bajo tratamiento hormonal sustitutivo (Estrógenos y Gestágenos) en la menopausia. Libro de resúmenes de I Simposium Internacional de Ginecología y Menopausia. Madrid: Mirpal, 1996:

- 126-35.
115. Rebar RW, Spitzer IB. The physiology and measurement of hot flushes. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156(5):1284-8.
 116. Hutton JD, Jacobs HS, Murray MA, James VH. Relation between plasma oestrone and oestradiol and climacteric symptoms. *Lancet* 1978; 1(8066):678-81.
 117. Walsh B, Schiff I. Vasomotor flushes. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 592:346-56; discussion 390-4.
 118. Genazzani AR. Controversial issues in climacteric medicine (I) Cardiovascular disease and hormone replacement therapy. International Menopause Society Expert Workshop, 13-16 October 2000, Royal Society of Medicine, London, UK. *Maturitas* 2001; 38(3):263-71.
 119. Woods NF, Mitchell ES, Tao Y, Viernes HM, Stapleton PL, Farin FM. Polymorphisms in the estrogen synthesis and metabolism pathways and symptoms during the menopausal transition: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause* 2006; 13(6):902-10.
 120. Elavsky S, McAuley E. Physical activity, symptoms, esteem, and life satisfaction during menopause. *Maturitas* 2005; 52(3-4):374-85.
 121. Aiello EJ, Yasui Y, Tworoger SS *et al.* Effect of a yearlong, moderate-intensity exercise intervention on the occurrence and severity of menopause symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2004; 11(4):382-8.
 122. Rabe-Jablonska J, Bienkiewicz W. [Anxiety disorders in the fourth edition of the classification of mental disorders prepared by the American Psychiatric Association: diagnostic and statistical manual of mental disorders (DMS-IV -- options book]. *Psychiatr Pol* 1994; 28(2):255-68.
 123. De la Gándara JJ. *Menopausia y salud mental*. Madrid: ELA-ARAN, 1994.
 124. Lock M. *Ambiguities of aging: Japanese experience and perceptions of*

- menopause. *Cult Med Psychiatry* 1986; 10(1):23-46.
125. Kahn DA, Moline ML, Ross RW, Altshuler LL, Cohen LS. Depression during the transition to menopause: a guide for patients and families. *Postgrad Med* 2001; (Spec No):114-5.
 126. Aylward M. Oestrogens, plasma tryptophan levels in perimenopausal patients. *Management of the menopause and postmenopausal years*. Lancaster: MTP Press, 1975: 135-47.
 127. Steiner M. Female-specific mood disorders. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35(3):599-611.
 128. Parry BL. Reproductive factors affecting the course of affective illness in women. *Psychiatr Clin North Am* 1989; 12(1):207-20.
 129. Parry BL, Fernando Martinez L, Maurer EL, Lopez AM, Sorenson D, Meliska CJ. Sleep, rhythms and women's mood. Part II. Menopause. *Sleep Med Rev* 2006; 10(3):197-208.
 130. Cohen LS, Soares CN, Joffe H. Diagnosis and management of mood disorders during the menopausal transition. *Am J Med* 2005; 118 Suppl 12B:93-7.
 131. Maartens LW, Knottnerus JA, Pop VJ. Menopausal transition and increased depressive symptomatology: a community based prospective study. *Maturitas* 2002; 42(3):195-200.
 132. Freeman EW, Sammel MD, Liu L, Gracia CR, Nelson DB, Hollander L. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61(1):62-70.
 133. Schmidt PJ, Haq N, Rubinow DR. A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *Am J Psychiatry* 2004; 161(12):2238-44.
 134. Hay AG, Bancroft J, Johnstone EC. Affective symptoms in women attending a menopause clinic. *Br J Psychiatry* 1994; 164(4):513-6.

135. Bachman G.A. Sexual issues at menopause. Multidisciplinary perspectives on menopause. New York: Staff, 1990: 87-94.
 136. Morrell 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(1):66-71.
 137. Semmens JP, Wagner G. Estrogen deprivation and vaginal function in postmenopausal women. *JAMA* 1982; 248(4):445-8.
 138. Bachmann GA, Leiblum SR. Sexuality in sexagenarian women. *Maturitas* 1991; 13(1):43-50.
 139. Sarrel PM. Sexuality and menopause. *Obstet Gynecol* 1990; 75(4 Suppl):26S-30S; discussion 31S-35S.
 140. Dzaja A, Arber S, Hislop J *et al.* Women's sleep in health and disease. *J Psychiatr Res* 2005; 39(1):55-76.
 141. Purdie DM, Bain CJ, Siskind V *et al.* Hormone replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 1999; 81(3):559-63.
 142. Stenberg A, Heimer G, Ulmsten U, Cnattingius S. Prevalence of genitourinary and other climacteric symptoms in 61-year-old women. *Maturitas* 1996; 24(1-2):31-6.
 143. Bachmann GA. Vulvovaginal complaints. Treatment of the menopausal woman. Basic and clinical aspects. New York: Raven Press, 1994: 137-42.
 144. Samsioe G, Jansson I, Mellstrom D, Svanborg A. Occurrence, nature and treatment of urinary incontinence in a 70-year-old female population. *Maturitas* 1985; 7(4):335-42.
 145. Gould SF, Shannon JM, Cunha GR. The autoradiographic demonstration of estrogen binding in normal human cervix and vagina during the menstrual cycle, pregnancy, and the menopause. *Am J Anat* 1983; 168(2):229-38.
- Notes: GENERAL NOTE: PIP: TJ: AMERICAN JOURNAL OF ANATOMY.

146. Molander U, Milsom I, Ekelund P, Mellstrom D, Eriksson O. Effect of oral oestriol on vaginal flora and cytology and urogenital symptoms in the postmenopause. *Maturitas* 1990; 12(2):113-20.
147. Versi E. Incontinence in the climacteric. *Clin Obstet Gynecol* 1990; 33(2):392-8.
148. Iosif CS, Bekassy Z. Prevalence of genito-urinary symptoms in the late menopause. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63(3):257-60.
149. Van Voorhis BJ. Genitourinary symptoms in the menopausal transition. *Am J Med* 2005; 118 Suppl 12B:47-53.
150. Gilchrist BA, Yaar M. Ageing and photoageing of the skin: observations at the cellular and molecular level. *Br J Dermatol* 1992; 127 Suppl 41:25-30.
151. Rekers H, Drogendijk AC, Valkenburg HA, Riphagen F. The menopause, urinary incontinence and other symptoms of the genito-urinary tract. *Maturitas* 1992; 15(2):101-11.
152. Stenberg A, Heimer G, Holmberg L, Ulmsten U. Prevalence of postmenopausal symptoms in two age groups of elderly women in relation to oestrogen replacement therapy. *Maturitas* 1999; 33(3):229-37.
153. Brincat M, Formosa M, Galea R. Esteroides sexuales, piel y mucosas. Receptores esteroideos y mecanismo de acción hormonal. Madrid: Mirpal, 1996: 147-63.
154. Hull MT, Warfel KA. Age-related changes in the cutaneous basal lamina: scanning electron microscopic study. *J Invest Dermatol* 1983; 81(4):378-80.
155. Hall DA. The pathophysiology of ageing collagen. *Proc R Soc Med* 1976; 69(12):923-4.
156. Brincat M, Versi E, Moniz CF, Magos A, de Trafford J, Studd JW. Skin collagen changes in postmenopausal women receiving different regimens of estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1987; 70(1):123-7.

157. Vogel HG, Denkel K. In vivo recovery of mechanical properties in rat skin after repeated strain. *Arch Dermatol Res* 1985; 277(6):484-8.
158. Voge HG. Mechanical properties of rat skin with ageing. *Aging and the skin*. New York: Raven Press, 1989: 227-75.
159. Montagna W. Morphology of aging skin. *Advances in the biology of the skin*. Oxford: Pergamon Press, 1965: 1-18.
160. Pochi PE, Strauss JS, Downing DT. Age-related changes in sebaceous gland activity. *J Invest Dermatol* 1979; 73(1):108-11.
161. 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(1):57-62.
162. Castelo-Branco C, Figueras F. *Piel y menopausia: Efectos de la edad, del estado hormonal y de los tratamientos de reemplazo*. Madrid: IM&C, 1999.
163. Eaker ED, Chesebro JH, Sacks FM, Wenger NK, Whisnant JP, Winston M. Cardiovascular disease in women. *Circulation* 1993; 88(4 Pt 1):1999-2009.
164. Rich-Edwards JW, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. The primary prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1995; 332(26):1758-66.
165. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA *et al*. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336(25):1769-75.
166. Rosano GM, Vitale C, Marazzi G, Volterrani M. Menopause and cardiovascular disease: the evidence. *Climacteric* 2007; 10 Suppl 1:19-24.
167. Fletcher J, Vessey MP. *Coronary heart disease in women: Current trends and health economics*. Menopause. ESKA edition. Paris: 1996: 139-50.
168. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1978; 89(2):157-61.

169. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987; 316(18):1105-10.
170. Bush TL. The epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 592:263-71; discussion 334-45.
171. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20(1):47-63.
172. Tikkanen MJ, Nikkila EA, Kuusi T, Sipinen SU. High density lipoprotein-2 and hepatic lipase: reciprocal changes produced by estrogen and norgestrel. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54(6):1113-7.
173. Jensen J, Nilas L, Christiansen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. *Maturitas* 1990; 12(4):321-31.
174. Castelo-Branco C, Casals E, Sanllehy C, Gonzalez-Merlo J, Iglesias X. Effects of oophorectomy and hormone replacement therapy on plasma lipids. *Maturitas* 1993; 17(2):113-22.
175. Shai I, Rimm EB, Hankinson SE *et al.* Multivariate assessment of lipid parameters as predictors of coronary heart disease among postmenopausal women: potential implications for clinical guidelines. *Circulation* 2004; 110(18):2824-30.
176. Collins P, Beale CM. Potential mechanism of vascular effects. The cardioprotective role of HRT. New York: Parthenon Publishing Group, 1996: 9-11.
177. Hjortland MC, McNamara PM, Kannel WB. Some atherogenic concomitants of menopause: The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1976; 103(3):304-11.
178. Castelo-Branco C, Duran M. Esteroides sexuales y metabolismo lipídico. Postmenopausia y enfermedad cardiovascular. Barcelona: Springer, 1998: 48-

- 73.
179. Stevenson JC, Crook D, Godsland IF. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis* 1993; 98(1):83-90.
180. Li Z, McNamara JR, Fruchart JC *et al.* Effects of gender and menopausal status on plasma lipoprotein subspecies and particle sizes. *J Lipid Res* 1996; 37(9):1886-96.
181. Arqueros J, Rodríguez J, Cortejoso F, Moreda F. Cambios metabólicos en el climaterio. *La menopausia*. Madrid: CEA, 1990: 19-41.
182. Lobo RA. Clinical review 27: Effects of hormonal replacement on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73(5):925-30.
183. Taskinen MR, Valimaki M, Nikkila EA, Kuusi T, Ehnholm C, Ylikahri R. High density lipoprotein subfractions and postheparin plasma lipases in alcoholic men before and after ethanol withdrawal. *Metabolism* 1982; 31(11):1168-74.
184. Marin 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.
185. Lindquist O, Bengtsson C, Lapidus L. Relationships between the menopause and risk factors for ischaemic heart disease. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1985; 130:43-7.
186. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1989; 321(10):641-6.
187. Balash J, González-Merlo J. Estrógenos, enfermedad vascular e implicaciones para el obstetra/ ginecólogo. *Prog De Ost Gin* 1993; 366(1):3-31.
188. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and

- risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1976; 85(4):447-52.
189. Heiss G, Tamir I, Davis CE *et al.* Lipoprotein-cholesterol distributions in selected North American populations: the lipid research clinics program prevalence study. *Circulation* 1980; 61(2):302-15.
190. Fahraeus L. Metabolic consequences of postmenopausal estrogen and progestogen treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1985; 132:19-21.
191. Moghadasian MH. Statins and menopause. *Drugs* 2002; 62(17):2421-31.
192. Matthan NR, Jalbert SM, Lamon-Fava S *et al.* TRL, IDL, and LDL apolipoprotein B-100 and HDL apolipoprotein A-I kinetics as a function of age and menopausal status. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(8):1691-6.
193. Pansini F, Bonaccorsi G, Calisesi M *et al.* Influence of spontaneous and surgical menopause on atherogenic metabolic risk. *Maturitas* 1993; 17(3):181-90.
194. Farish E, Fletcher CD, Hart DM, Smith ML. Effects of bilateral oophorectomy on lipoprotein metabolism. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97(1):78-82.
195. Karmowski A, Sobiech KA, Majda J *et al.* [Lipid index (WL) in the blood serum of women undergoing surgery in the perimenopausal age]. *Ginekol Pol* 2004; 75(11):847-52.
196. Stangl V, Baumann G, Stangl K. Coronary atherogenic risk factors in women. *Eur Heart J* 2002; 23(22):1738-52.
197. Hidalgo LA, Chedraui PA, Morocho N, Alvarado M, Chavez D, Huc A. The metabolic syndrome among postmenopausal women in Ecuador. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22(8):447-54.
198. Kopp HP, Krzyzanowska K, Scherthaner GH, Kriwanek S, Scherthaner G. Relationship of androgens to insulin resistance and chronic inflammation in morbidly obese premenopausal women: studies before and after

- vertical banded gastroplasty. *Obes Surg* 2006; 16(9):1214-20.
199. Need AG, O'Loughlin PD, Horowitz M, Nordin BE. Relationship between fasting serum glucose, age, body mass index and serum 25 hydroxyvitamin D in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62(6):738-41.
200. Howard BV, Adams-Campbell L, Allen C *et al.* Insulin resistance and weight gain in postmenopausal women of diverse ethnic groups. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28(8):1039-47.
201. Dos Santos RE, Aldrighi JM, Lanz JR, Ferezin PC, Marone MM. Relationship of body fat distribution by waist circumference, dual-energy X-ray absorptiometry and ultrasonography to insulin resistance by homeostasis model assessment and lipid profile in obese and non-obese postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21(5):295-301.
202. Tanko LB, Richelsen B, Larsen PJ. [Central fat deposits contribute to atherosclerosis and insulin resistance and peripheral fat deposits protect against atherosclerosis and insulin resistance in postmenopausal women--secondary publication]. *Ugeskr Laeger* 2005; 167(38):3597-601.
203. Kim CS, Nam JY, Park JS *et al.* The correlation between insulin resistance and the visceral fat to skeletal muscle ratio in middle-aged women. *Yonsei Med J* 2004; 45(3):469-78.
204. Pradhan AD, Manson JE, Hendrix SL *et al.* Cross-sectional correlates of fasting hyperinsulinaemia in post-menopausal women of different ethnic origin. *Diabet Med* 2006; 23(1):77-85.
205. Rossi R, Turco V, Origliani G, Modena MG. Type 2 diabetes mellitus is a risk factor for the development of hypertension in postmenopausal women. *J Hypertens* 2006; 24(10):2017-22.
206. Preston RA. Effects of blood pressure reduction on cardiovascular risk estimates in hypertensive postmenopausal women. *Climacteric* 2007; 10 Suppl 1:32-41.

207. Lloyd-Jones DM, Sutton-Tyrrell K, Patel AS *et al.* Ethnic variation in hypertension among premenopausal and perimenopausal women: Study of Women's Health Across the Nation. *Hypertension* 2005; 46(4):689-95.
208. Fisman EZ, Tenenbaum A, Pines A. Systemic hypertension in postmenopausal women: a clinical approach. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4(6):464-70.
209. Reckelhoff JF, Fortepiani LA. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. *Hypertension* 2004; 43(5):918-23.
210. Roshan TM, Normah J, Rehman A, Naing L. Effect of menopause on platelet activation markers determined by flow cytometry. *Am J Hematol* 2005; 80(4):257-61.
211. Straczek C, Alhenc-Gelas M, Aubry ML, Scarabin PY. Genetic variation at the estrogen receptor alpha locus in relation to venous thromboembolism risk among postmenopausal women. *J Thromb Haemost* 2005; 3(7):1535-7. Notes: CORPORATE NAME: The Estrogen And Thromboembolism Risk (esther) Study GROUP
212. Van Geel AC, Geusens PP, Nagtzaam IF *et al.* Timing and risk factors for clinical fractures among postmenopausal women: a 5-year prospective study. *BMC Med* 2006; 4:24.
213. Cuadros JL, Sabatel RM, Cuadros A. Prevención a largo plazo y manejo de la osteoporosis postmenopáusica. *Ginecología Temas Actuales*. Lugo: Grafic-Lugo, 2001: 125-38.
214. Vellas B, Albarede JL, Garry PJ. Mujeres: envejecimiento y salud. Importancia de la nutrición después de la menopausia. Barcelona: Glosa ediciones, 1998.
215. Garay M, Barrera L. Envejecimiento del sistema ósea. Osteoporosis y atención primaria en geriatría. Barcelona: Edika Med S.L., 1992.
216. Palacios S. Osteoporosis y menopausia. Madrid: Mirpal, 1992.

217. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9(8):1137-41.
218. Uwe Hollih K. *Menopausia y terapia hormonal sustitutiva*. Madrid: Grupo Aula Médica, 1998.
219. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 338(11):736-46.
220. Taxel P. Osteoporosis: detection, prevention, and treatment in primary care. *Geriatrics* 1998; 53(8):22-3, 27-8, 33 *passim*.
221. Dueñas J. *Osteoporosis climática: prevención y tratamiento. Fundamentos básicos y clínicos en menopausia*. Madrid: ELA, 1996.
222. Dueñas J. *Impacto de la THS sobre la masa ósea de la mujer climática. Hormonas y antihormonas en ginecología*. Zaragoza: Prensas Universitarias de Zaragoza, 1998.
223. Kleerekoper M. Osteoporosis: protecting bone mass with fundamentals and drug therapy. *Geriatrics* 1999; 54(7):38-43; quiz 44.
224. Mosca L, Ferris A, Fabunmi R, Robertson RM. Tracking women's awareness of heart disease: an American Heart Association national study. *Circulation* 2004; 109(5):573-9.
Notes: CORPORATE NAME: American Heart Association
225. Ridker PM, Cook NR, Lee IM *et al*. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352(13):1293-304.
226. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295(3):306-13.
227. Gonzalez-Merlo J, Castelo-Branco C, Celades M. [Hormone substitution treatment of the menopause]. *Rev Med Univ Navarra* 1992; 37(3):143-51.

228. Pacientes Online [sede Web]. Buenos Aires: Pacientes Online; 2007
[acceso 5 de enero de 2008]. Disponible en:
<http://www.pacientesonline.com.ar/medicina/enfermedades/menopausia/index.php>
229. Cuadros JL, Llanexa P, Mateu S. Demografía y epidemiología del climaterio en España. Libro blanco de la menopausia en España. Madrid: EMISA, 2000.
230. INE [sede Web]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2007
[Accessed 3 de noviembre de 2007]. Disponible en: <http://www.ine.es>
231. INE [sede Web]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2007
[Accessed 3 de noviembre de 2007]. Estadística de defunciones según la causa de muerte. Disponible en: <http://www.ine.es>
232. Dueñas J. Osteoporosis. Formación continuada en climaterio. Madrid: Arán, 1999: 111-26.
233. Miñano A. Climaterio y Menopausia. Formación continuada en el climaterio. Madrid: Arán, 1999: 9-20.
234. Pérez C, De la Gándara J. Aspectos psicológicos de la menopausia. Menopausia y trastornos psicósomáticos. Madrid: Cauce, 1999: 61-74.
235. Cuadros JL, Sabatel R, Cuadros AM. Justificación de la terapia hormonal sustitutiva. La salud en la mujer durante el climaterio: estudio multidisciplinario. Madrid : Aldahara, S.L., 1997: 245-47.
236. Cuadros JL, Caño A, Padilla MC. Impacto de la terapia hormonal sustitutiva sobre la tensión arterial. Hipertensión y menopausia. Madrid: Mirpal, 1994: 23-44.
237. Cuadros JL, González MM, Padilla MC, González F, Ruiz-Requena E, Haidar MS. Correlación de los estados endocrino y óseo en menopáusicas naturales con o sin fracturas. Acta Gin 1991; 48:61-6.
238. Burger CW, Koomen I, Peters NA, van Leeuwen FE, Kenemans P.

- [Postmenopausal hormone replacement therapy and cancer of the female genitalia and breast]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141(8):368-72.
239. Colditz GA, Egan KM, Stampfer MJ. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: results from epidemiologic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(5):1473-80.
240. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD *et al.* Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289(24):3243-53.
Notes: CORPORATE NAME: WHI Investigators
241. Gray S. Breast cancer and hormone-replacement therapy: the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362(9392):1332; author reply 1332.
242. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR *et al.* Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(14):1701-12.
Notes: CORPORATE NAME: Women's Health Initiative Steering Committee
243. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE *et al.* Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006; 55(2):103-15.
244. Kaaks R, Berrino F, Key T *et al.* Serum sex steroids in premenopausal women and breast cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(10):755-65.
245. Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC *et al.* Type of postmenopausal hormone use and risk of breast cancer: 12-year follow-up from the Nurses' Health Study. *Cancer Causes Control* 1992; 3(5):433-9.
246. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3):321-33.

Notes: CORPORATE NAME: Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators

247. Krall EA, Dawson-Hughes B, Hannan MT, Wilson PW, Kiel DP. Postmenopausal estrogen replacement and tooth retention. *Am J Med* 1997; 102(6):536-42.
248. Cuadros JL, Rodríguez F, Anarte MT, Ortega E, Ruiz-Requena E. Modificaciones psicosexuales, hormonales y de beta-endorfinas bajo THS (Estrógenos y gestágenos) en la menopausia. Madrid: Mirpal, 1996: 126-35.
249. Nawaz H, Katz DL. American College of Preventive Medicine Practice Policy Statement: perimenopausal and postmenopausal hormone replacement therapy. *Am J Prev Med* 1999; 17(3):250-4.
250. Ettinger B, Friedman GD, Bush T, Quesenberry CP Jr. Reduced mortality associated with long-term postmenopausal estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1996; 87(1):6-12.
251. Oestraclin: información científica. Barcelona: Laboratoiro SEID S.A., 1994.
252. Calaf J. Aspectos prácticos del Tratamiento Hormonal Sustitutivo. Madrid: Ciba-Geigy, 1993.
253. Cano A, Bonilla F, Tortajada M, Julia MD. Avances en la atención integral al climaterio. Valencia: Imp. Graf Hurtado, 1998.
254. Conferencia de Consenso: criterios de administración de la THS en al menopausia (AEEM). Granollers: Instant Copy, 1996.
255. Cuadros JL, López-Jurado R, Clares B *et al.* Las hormonas como responsables de la pérdida del bienestar físico. *Obstetricia y Ginecología Española* 1997; 30:42-3.
256. Cuadros JL, López-Jurado R, Clares B, Higuera MT, Sabatel R, Cuadros AM. Estrógenos y bienestar físico. *Toko-Gin Pract* 1997; 56(450-54.).

257. Gompel A, Bergeron C, Jondet M *et al.* Endometrial safety and tolerability of AERODIOL(R) (intranasal estradiol) for 1 year. *Maturitas* 2000; 36(3):209-15.
258. Garnero P, Tsouderos Y, Marton I, Pelissier C, Varin C, Delmas PD. Effects of intranasal 17beta-estradiol on bone turnover and serum insulin-like growth factor I in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(7):2390-7.
259. Sitruk-Ware R. Terapia hormonal sustitutiva: qué prescribir, cómo y durante cuánto tiempo. *Menopausia y tratamiento hormonal sustitutivo*. Barcelona: Ancora S.A., 1999: 287-311.
260. Ungar F. Bioquímica de las hormonas: receptores hormonales, hormonas esteroideas y tiroideas. *Bioquímica, libro de texto con aplicaciones clínicas*. Barcelona: Reverté S.A., 1989: 707-48.
261. Hollihn KU. Terapia hormonal sustitutiva. *Menopausia y terapia hormonal sustitutiva*. Barcelona: Grupo Aula Médica S.A., 1998: 83-141.
262. Gompel A, Bergeron C, Jondet M *et al.* Endometrial safety and tolerability of AERODIOL(R) (intranasal estradiol) for 1 year. *Maturitas* 2000; 36(3):209-15.
263. Garnero P, Delmas PD. Variability and response of urinary resorption markers to hormone replacement therapy. *J Bone Miner Res* 1999; 14(3):470-2.
264. Lopes P, Rozenberg S, Graaf J, Fernandez-Villoria E, Marianowski L. Aerodiol versus the transdermal route: perspectives for patient preference. *Maturitas* 2001; 38 Suppl 1:S31-9.
265. Studd J, Pornel B, Marton I *et al.* Efficacy and acceptability of intranasal 17 beta-oestradiol for menopausal symptoms: randomised dose-response study. Aerodiol Study Group. *Lancet* 1999; 353(9164):1574-8.
266. Mattsson LA, Christiansen C, Colau JC *et al.* Clinical equivalence of intranasal and oral 17beta-estradiol for postmenopausal symptoms. *Am J Obstet*

- Gynecol 2000; 182(3):545-52.
267. Studd J, Pornel B, Marton I *et al.* Efficacy and acceptability of intranasal 17 beta-oestradiol for menopausal symptoms: randomised dose-response study. Aerodiol Study Group. Lancet 1999; 353(9164):1574-8.
 268. Kardinaal AF, Kok FJ, Ringstad J *et al.* Antioxidants in adipose tissue and risk of myocardial infarction: the EURAMIC Study. Lancet 1993; 342(8884):1379-84.
 269. Gangar KF, Vyas S, Whitehead M, Crook D, Meire H, Campbell S. Pulsatility index in internal carotid artery in relation to transdermal oestradiol and time since menopause. Lancet 1991; 338(8771):839-42.
 270. Conard J, Gompel A, Pelissier C, Mirabel C, Basdevant A. Fibrinogen and plasminogen modifications during oral estradiol replacement therapy. Fertil Steril 1997; 68(3):449-53.
 271. Hassager C, Fabbri-Mabelli G, Christiansen C. The effect of the menopause and hormone replacement therapy on serum carboxyterminal propeptide of type I collagen. Osteoporos Int 1993; 3(1):50-2.
 272. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. Ann Intern Med 1985; 102(3):319-24.
 273. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PW, Moskowitz MA. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women. The Framingham Study. N Engl J Med 1987; 317(19):1169-74.
 274. Moskowitz D. A comprehensive review of the safety and efficacy of bioidentical hormones for the management of menopause and related health risks. Altern Med Rev 2006; 11(3):208-23.
 275. Ottoson UB, Carlstrom K, Damber JE, von Schoultz B. Serum levels of progesterone and some of its metabolites including deoxycorticosterone after oral and parenteral administration. Br J Obstet Gynaecol 1984; 91(11):1111-9.
- Notes: GENERAL NOTE: PIP: TJ: BRITISH JOURNAL OF OBSTETRICS

AND GYNAECOLOGY.

276. Sitruk-Ware R, Utian WH. Menopausia y tratamiento hormonal sustitutivo. Barcelona: Ancora S.A., 1993.
277. Whitehead MI, Townsend PT, Gill DK, Collins WP, Campbell S. Absorption and metabolism of oral progesterone. Br Med J 1980; 280(6217):825-7.
278. Hargrove JT, Maxson WS, Wentz AC. Absorption of oral progesterone is influenced by vehicle and particle size. Am J Obstet Gynecol 1989; 161(4):948-51.
279. Kuhl H. Pharmacokinetics of oestrogens and progestogens. Maturitas 1990; 12(3):171-97.
Notes: GENERAL NOTE: PIP: TJ: MATURITAS.
280. Steroid hormones: synthesis, metabolism, and action in health and disease. Endocrinol Metab Clin North Am 1991; 20(4):681-923.
281. 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.
282. Oelkers W, Schoneshofer M, Blumel A. Effects of progesterone and four synthetic progestagens on sodium balance and the renin-aldosterone system in man. J Clin Endocrinol Metab 1974; 39(5):882-90.
283. Freeman EW, Weinstock L, Rickels K, Sondheimer SJ, Coutifaris C. A placebo-controlled study of effects of oral progesterone on performance and mood. Br J Clin Pharmacol 1992; 33(3):293-8.
284. Montplaisir J, Lorrain J, Denesle R, Petit D. Sleep in menopause: differential effects of two forms of hormone replacement therapy. Menopause 2001; 8(1):10-6.
285. Kono H, Lin YC, Yamaguchi M *et al.* Monoamine oxidase activity in rat organs during pregnancy. Tohoku J Exp Med 1994; 172(1):1-8.

286. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. JAMA 1995; 273(3):199-208.
287. Hulley S, Grady D, Bush T *et al.* Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA 1998; 280(7):605-13.
288. Cushman M, Kuller LH, Prentice R *et al.* Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. JAMA 2004; 292(13):1573-80.
Notes: CORPORATE NAME: Women's Health Initiative Investigators
289. Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN *et al.* Esterified estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous thrombosis. JAMA 2004; 292(13):1581-7.
290. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE *et al.* Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA 2007; 297(13):1465-77.
291. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. JAMA 1995; 273(3):199-208.
292. Seeger H, Wallwiener D, Mueck AO. 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.
293. Miyagawa K, Rosch J, Stanczyk F, Hermsmeyer K. Medroxyprogesterone interferes with ovarian steroid protection against coronary vasospasm. Nat Med 1997; 3(3):324-7.
294. Fahraeus L, Larsson-Cohn U, Wallentin L. L-norgestrel and progesterone

- have different influences on plasma lipoproteins. *Eur J Clin Invest* 1983; 13(6):447-53.
295. Jensen J, Riis BJ, Strom V, Nilas L, Christiansen C. Long-term effects of percutaneous estrogens and oral progesterone on serum lipoproteins in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156(1):66-71.
296. 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(2):373-9.
297. Darj E, Axelsson O, Carlstrom K, Nilsson S, von Schoultz B. Liver metabolism during treatment with estradiol and natural progesterone. *Gynecol Endocrinol* 1993; 7(2):111-4.
298. Prior JC. Progesterone as a bone-trophic hormone. *Endocr Rev* 1990; 11(2):386-98.
299. Lee JR. Osteoporosis reversal with transdermal progesterone. *Lancet* 1990; 336(8726):1327.
300. Azizi G, Hansen A, Prestwood KM. Effect of micronized progesterone on bone turnover in postmenopausal women on estrogen replacement therapy. *Endocr Res* 2003; 29(2):133-40.
301. Bukowska H, Stanosz S, Zochowska E *et al.* Does the type of hormone replacement therapy affect lipoprotein (a), homocysteine, and C-reactive protein levels in postmenopausal women? *Metabolism* 2005; 54(1):72-8.
302. Buvat J, Buvat- Herbaut M. L'insuffisance en progesterone et son traitement: bénéfiques, risques, modalités de prescription en 1985. *Contracept Fertil Sex* 1985; 13(7):929-40.
303. Pelissier C, Wright F. Utilisation clinique de la progestérone et des progestafis chez la femme. *Gynécologie* 1983; 34:3-19.
304. Cuadros JL. Actitud terapéutica en el manejo de progestágenos.

- Progestágenos en terapia hormonal sustitutiva. Oviedo: II Congreso Nacional de la AEEM, 1993: 23-44.
305. Cuadros JL, Sabatel R, Cuadros AM. Gestágenos y THS. La salud en la mujer durante el climaterio. Granada: Adarha S.L., 1997: 219-26.
306. Pansini F, De Paoli D, Albertazzi P *et al.* Sequential addition of low dose of medrogestone or medroxyprogesterone acetate to transdermal estradiol: a pilot study on their influence on the endometrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 68(1-2):137-41.
307. Shiozawa T, Nikaido T, Nakayama K, Lu X, Fujii S. Involvement of cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 in growth inhibition of endometrium in the secretory phase and of hyperplastic endometrium treated with progesterone. *Mol Hum Reprod* 1998; 4(9):899-905.
308. Zayas Jaime FJ, Elizondo Alanis LJ, Gaxiola Cueto MA, Aragon Meras E. [Effects of the hormone replacement therapy on cardiovascular system, bone mass and memory in climacteric patients]. *Ginecol Obstet Mex* 2004; 72(1):16-22.
309. Christodoulakos GE, Lambrinoudaki IV, Panoulis CP, Papadias CA, Kouskouni EE, Creatsas GC. Effect of hormone replacement therapy, tibolone and raloxifene on serum lipids, apolipoprotein A1, apolipoprotein B and lipoprotein(a) in Greek postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2004; 18(5):244-57.
310. Chang TC, Lien YR, Chen M, Cheng SP, Chen RJ, Chow SN. Effect of conjugated equine estrogen in combination with two different progestogens on the risk factors of coronary heart disease in postmenopausal Chinese women in Taiwan: a randomized one-year study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83(7):661-6.
311. Osmanagaoglu MA, Osmanagaoglu S, Osmanagaoglu T, Okumus B, Bozkaya H. Effect of different preparations of hormone therapy on lipid and glucose metabolism, coagulation factors, and bone mineral density in overweight and obese postmenopausal women. *Fertil Steril* 2005; 84(2):384-93.

312. Yang TS, Wang HL, Chen YJ, Chang SP, Yuan CC. Effect of continuous administration of conjugated estrogen plus medroxyprogesterone acetate (Premelle) in postmenopausal women in Taiwan. *J Chin Med Assoc* 2004; 67(7):336-43.
313. Odmark IS, Backstrom T, Haeger M, Jonsson B, Bixo M. Effects of continuous combined conjugated estrogen/medroxyprogesterone acetate and 17beta-estadiol/norethisterone acetate on lipids and lipoproteins. *Maturitas* 2004; 48(2):137-46.
314. Sanada M, Tsuda M, Kodama I, Sakashita T, Nakagawa H, Ohama K. Substitution of transdermal estradiol during oral estrogen-progestin therapy in postmenopausal women: effects on hypertriglyceridemia. *Menopause* 2004; 11(3):331-6.
315. Aygen EM, Basbug M, Tayyar M, Kaya E. The effects of different doses of medroxyprogesterone acetate on serum lipids, lipoprotein levels and atherogenic index in the menopausal period. *Gynecol Endocrinol* 1998; 12(4):267-72.
316. Wakatsuki A, Ikenoue N, Sagara Y. Effects of estrogen on susceptibility to oxidation of low-density and high-density lipoprotein in postmenopausal women. *Maturitas* 1998; 28(3):229-34.
317. Sumino H, Ichikawa S, Sakamoto H *et al*. Effects of conjugated equine estrogen and medroxyprogesterone acetate on lipoprotein(a) and other lipoproteins in japanese postmenopausal women with and without dyslipidemia. *Horm Res* 2004; 62(1):1-9.
318. Orr-Walker BJ, Evans MC, Clearwater JM, Horne A, Grey AB, Reid IR. Effects of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism: four-year follow-up and comparison with healthy postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2000; 160(14):2161-6.
319. Scholes D, Lacroix AZ, Ott SM, Ichikawa LE, Barlow WE. Bone mineral density in women using depot medroxyprogesterone acetate for

- contraception. *Obstet Gynecol* 1999; 93(2):233-8.
320. Osmanagaoglu MA, Osmanagaoglu S, Osmanagaoglu T, Okumus B, Bozkaya H. Effect of different preparations of hormone therapy on lipid and glucose metabolism, coagulation factors, and bone mineral density in overweight and obese postmenopausal women. *Fertil Steril* 2005; 84(2):384-93.
321. Van de Weijer PH, Mattsson LA, Ylikorkala O. Benefits and risks of long-term low-dose oral continuous combined hormone therapy. *Maturitas* 2007; 56(3):231-48.
322. Leston JL. Revisión: Acetato de noretisterona. *Acta Obstet Gynecol* 2000; 2-6.
323. Wiseman LR, McTavish D. Transdermal estradiol/norethisterone. A review of its pharmacological properties and clinical use in postmenopausal women. *Drugs Aging* 1994; 4(3):238-56.
324. Kurman R, Félix JC, Archer D. El acetato de noretisterona en la hiperplasia endometrial inducida por el estradiol. *Obstet Gynecol* 2000; 96(3):1-7.
325. Cauley JA, Robbins J, Chen Z *et al.* Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290(13):1729-38.
Notes: CORPORATE NAME: Women's Health Initiative Investigators
326. Wiseman LR, McTavish D. Transdermal estradiol/norethisterone. A review of its pharmacological properties and clinical use in postmenopausal women. *Drugs Aging* 1994; 4(3):238-56.
327. Zacharia LC, Jackson EK, Kloosterboer HJ, Imthurn B, Dubey RK. Conversion of tibolone to 7 α -methyl-ethinyl estradiol using gas chromatography-mass spectrometry and liquid chromatography-mass spectrometry: interpretation and clinical implications. *Menopause* 2006; 13(6):926-34.
328. Cuadernos de Tibolona II. Actividad sobre masa ósea. Barcelona:

Excerpta Médica S.A., 2001.

329. Studd J, Arnala I, Kicovic PM, Zamblera D, Kroger H, Holland N. A randomized study of tibolone on bone mineral density in osteoporotic postmenopausal women with previous fractures. *Obstet Gynecol* 1998; 92(4 Pt 1):574-9.
330. Laan E, van Lunsen RH, Everaerd W. The effects of tibolone on vaginal blood flow, sexual desire and arousability in postmenopausal women. *Climacteric* 2001; 4(1):28-41.
331. Reginster JY. [Postmenopausal hormonal treatment: conventional hormone replacement therapy or tibolone? Effects on bone]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2002; 31(6):541-9.
332. Inan I, Kelekci S, Yilmaz B. Psychological effects of tibolone and sequential estrogen-progestogen therapy in perimenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2005; 20(2):64-7.
333. Davis SR. The effects of tibolone on mood and libido. *Menopause* 2002; 9(3):162-70.
334. Rymer J, Chapman MG, Fogelman I. Effect of tibolone on postmenopausal bone loss. *Osteoporos Int* 1994; 4(6):314-9.
335. Gregersen N, Hilmand CB, Jensen PT, Giraldi AG. [Sexual dysfunction in the menopause. Incidence, pharmacological treatment and side effects]. *Ugeskr Laeger* 2006; 168(6):559-63.
336. Von Eckardstein A, Crook D, Elbers J *et al.* Tibolone lowers high density lipoprotein cholesterol by increasing hepatic lipase activity but does not impair cholesterol efflux. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58(1):49-58.
337. Eilertsen AL, Qvigstad E, Andersen TO, Sandvik L, Sandset PM. Conventional-dose hormone therapy (HT) and tibolone, but not low-dose HT and raloxifene, increase markers of activated coagulation. *Maturitas* 2006; 55(3):278-87.

338. Winkler UH, Altkemper R, Kwee B, Helmond FA, Coelingh Bennink HJ. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on parameters in the clotting cascade: a multicenter, double-blind, randomized study. *Fertil Steril* 2000; 74(1):10-9.
339. Roshan J, Ganesh A. Tibolone, blood pressure and obesity. *Natl Med J India* 2002; 15(3):180.
340. Lloyd G, McGing E, Cooper A *et al.* A randomised placebo controlled trial of the effects of tibolone on blood pressure and lipids in hypertensive women. *J Hum Hypertens* 2000; 14(2):99-104.
341. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312(7023):71-2.
342. Cano Sánchez A, González-Merlo G. Cumplimiento de los tratamiento en menopausia: causas de abandono. *Medicina Basada en la Evidencia en Menopausia*. Madrid: Laboratorios EFFIK S.A., 2002.
343. Ferrer J, Hernández Aguado JJ. Cumplimiento de la terapia hormonal sustitutiva: problemática y estrategias. *La Salud de la mujer Climatérica: Ginecología basada en al evidencia*. Zaragoza: Instituto Ginecológico de Zaragoza: Faustino R. Pérez-López. 2003.
344. Barrett-Connor E, Espeland MA, Greendale GA *et al.* Postmenopausal hormone use following a 3-year randomized clinical trial. *J Womens Health Gend Based Med* 2000; 9(6):633-43.
345. Pereiro Berenguer I, Sanfelix Genoves J, Garcia Cervera J, Furio Bonet S, Vicente Polo JM, Martinez Mir I. [Compliance of hormone replacement therapy in menopausal women]. *Med Clin (Barc)* 2001; 117(6):207-10.
346. Stadberg E, Mattsson LA, Milsom I. Womens attitudes and knowledge about the climacteric period and its treatment. A Swedish population-based study. *Maturitas* 1997; 27(2):109-16.

347. Ganz PA. Breast cancer, menopause, and long-term survivorship: critical issues for the 21st century. *Am J Med* 2005; 118 Suppl 12B:136-41.
348. Cuadros JL, Reyes AJ, Botella ML, Sabatel RM, Prado C, Cuadros AM. Antropología física y menopausia: dos décadas de estudios en composición corporal. *La Salud de la mujer Climatérica: Ginecología basada en la evidencia*. Zaragoza: Instituto Ginecológico de Zaragoza; Faustino R. Pérez-López, 2003.
349. Achieving long-term continuance of menopausal ERT/HRT: consensus opinion of the North American Menopause Society. *Menopause* 1998; 5(2):69-76.
350. Rozenberg S, Barudy Vasquez J, Kroll M, Twagirayezu P, Vandromme J, Peretz A. [Pharmacoeconomics of menopause treatments: epidemiological data and hormonal and non-hormonal prescription attitude of Belgian gynecologists]. *Rev Med Brux* 1998; 19(4):A195-8.
351. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2007.
352. Cuadros JL, Amaya F, Sabatel RM, Cuadros AM, Fernandez AM, Nogales F. Sequential Therapy Hormone Replacement and endometrial bleeding. XII World Congress on the Menopause. 2008. [Epub ahead of print].
353. INE [sede Web]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2007 [Accessed 15 de diciembre de 2007]. Estadística de defunciones según la causa de muerte Disponible en: <http://www.ine.es/prodyser/catalogo/sanitari.htm>
354. Instituto Nacional de Estadística. Mortalidad por enfermedades de prevalencia femenina y causas externas [Web Page]. 2005; Disponible en: <http://www.mtas.es/mujer/mujeres/cifras/tablas/W561.XLS>.
355. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133(12):933-41.

356. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health (Larchmt)* 2006; 15(1):35-44.
357. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E *et al.* Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288(1):58-66.
Notes: CORPORATE NAME: HERS Research Group
358. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345(17):1243-9.
359. Cushman M, Kuller LH, Prentice R *et al.* Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292(13):1573-80.
Notes: CORPORATE NAME: Women's Health Initiative Investigators
360. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR *et al.* Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(14):1701-12.
Notes: CORPORATE NAME: Women's Health Initiative Steering Committee
361. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE *et al.* Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297(13):1465-77.
362. Vitale C, Mercurio G, Cerquetani E *et al.* Time since menopause influences the acute and chronic effect of estrogens on endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(2):348-52.
363. Lobo RA. Menopause and stroke and the effects of hormonal therapy. *Climacteric* 2007; 10 Suppl 2:27-31.
364. Veerus P, Hovi SL, Fischer K, Rahu M, Hakama M, Hemminki E. Results from the Estonian postmenopausal hormone therapy trial. *Maturitas* 2006; 55(2):162-73.

365. Li C, Engstrom G, Hedblad B, Berglund G, Janzon L. Risk of stroke and hormone replacement therapy. A prospective cohort study. *Maturitas* 2006; 54(1):11-8.
366. Heikkinen J, Vaheiri R, Timonen U. A 10-year follow-up of postmenopausal women on long-term continuous combined hormone replacement therapy: Update of safety and quality-of-life findings. *J Br Menopause Soc* 2006; 12(3):115-25.
367. Ferrara A, Quesenberry CP, Karter AJ, Njoroge CW, Jacobson AS, Selby JV. Current use of unopposed estrogen and estrogen plus progestin and the risk of acute myocardial infarction among women with diabetes: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry, 1995-1998. *Circulation* 2003; 107(1):43-8.
Notes: CORPORATE NAME: Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry
368. Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN *et al.* Esterified estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292(13):1581-7.
369. Lemaitre RN, Weiss NS, Smith NL *et al.* Esterified estrogen and conjugated equine estrogen and the risk of incident myocardial infarction and stroke. *Arch Intern Med* 2006; 166(4):399-404.
370. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362(9382):428-32.
Notes: CORPORATE NAME: EStrogen and THromboEmbolic Risk Study Group
371. Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B *et al.* Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ* 2007; 335(7613):239.
Notes: CORPORATE NAME: WISDOM group

372. Arana A, Varas C, Gonzalez-Perez A, Gutierrez L, Bjerrum L, Garcia Rodriguez LA. Hormone therapy and cerebrovascular events: a population-based nested case-control study. *Menopause* 2006; 13(5):730-6.
373. Li C, Engstrom G, Hedblad B, Berglund G, Janzon L. Risk of stroke and hormone replacement therapy. A prospective cohort study. *Maturitas* 2006; 54(1):11-8.
374. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP *et al.* Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24(11):987-1003.
Notes: CORPORATE NAME: SCORE project group
375. Collins P, Rosano G, Casey C *et al.* Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. *Eur Heart J* 2007; 28(16):2028-40.
376. Shearman AM, Cupples LA, Demissie S *et al.* Association between estrogen receptor alpha gene variation and cardiovascular disease. *JAMA* 2003; 290(17):2263-70.
377. Zimmet P, Alberti KG, Serrano M. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. *Rev Esp Cardiol* 2005;58: 1371-1376.
378. Kim HM, Park J, Ryu SY, Kim J. The effect of menopause on the metabolic syndrome among Korean women: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2001. *Diabetes Care* 2007; 30(3):701-6.
379. Lin WY, Yang WS, Lee LT *et al.* Insulin resistance, obesity, and metabolic syndrome among non-diabetic pre- and post-menopausal women in North Taiwan. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30(6):912-7.
380. Mesch VR, Boero LE, Siseles NO *et al.* Metabolic syndrome throughout the menopausal transition: influence of age and menopausal status. *Climacteric* 2006; 9(1):40-8.

381. Chu MC, Cospers P, Orio F, Carmina E, Lobo RA. Insulin resistance in postmenopausal women with metabolic syndrome and the measurements of adiponectin, leptin, resistin, and ghrelin. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(1):100-4.
382. Rosano GM, Vitale C, Marazzi G, Volterrani M. Menopause and cardiovascular disease: the evidence. *Climacteric* 2007; 10 Suppl 1:19-24.
383. Golden SH, Ding J, Szklo M, Schmidt MI, Duncan BB, Dobs A. Glucose and insulin components of the metabolic syndrome are associated with hyperandrogenism in postmenopausal women: the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol* 2004; 160(6):540-8.
384. Lidfeldt J, Nyberg P, Nerbrand C, Samsioe G, Schersten B, Agardh CD. Socio-demographic and psychosocial factors are associated with features of the metabolic syndrome. The Women's Health in the Lund Area (WHILA) study. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5(2):106-12.
385. Royer M, Castelo-Branco C, Blumel JE *et al.* The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III): prevalence of the metabolic syndrome in postmenopausal Latin American women. *Climacteric* 2007; 10(2):164-70.
Notes: CORPORATE NAME: Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America
386. Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: anticholinergics, but not beta-agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med* 2006; 21(10):1011-9.
387. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1995; 273(3):199-208.
388. Koh KK, Han SH, Shin MS, Ahn JY, Lee Y, Shin EK. Significant differential effects of lower doses of hormone therapy or tibolone on markers of cardiovascular disease in post-menopausal women: a randomized, double-blind,

- crossover study. *Eur Heart J* 2005; 26(14):1362-8.
389. Ossewaarde ME, Dallinga-Thie GM, Bots ML *et al.* Treatment with hormone replacement therapy lowers remnant lipoprotein particles in healthy postmenopausal women: results from a randomized trial. *Eur J Clin Invest* 2003; 33(5):376-82.
390. Nerbrand C, Lidfeldt J, Nyberg P, Schersten B, Samsioe G. Serum lipids and lipoproteins in relation to endogenous and exogenous female sex steroids and age. The Women's Health in the Lund Area (WHILA) study. *Maturitas* 2004; 48(2):161-9.
391. Brynhildsen J, Hammar M. Lipids and clotting factors during low dose transdermal estradiol/norethisterone use. *Maturitas* 2005; 50(4):344-52.
392. Collins P, Flather M, Lees B, Mister R, Proudler AJ, Stevenson JC. Randomized trial of effects of continuous combined HRT on markers of lipids and coagulation in women with acute coronary syndromes: WHISP Pilot Study. *Eur Heart J* 2006; 27(17):2046-53.
Notes: CORPORATE NAME: WHISP (Women's Hormone Intervention Secondary Prevention Study) Pilot Study Investigators
393. Angerer P, Stork S, Kothny W, Schmitt P, von Schacky C. Effect of oral postmenopausal hormone replacement on progression of atherosclerosis : a randomized, controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(2):262-8.
394. Shlipak MG, Chaput LA, Vittinghoff E *et al.* Lipid changes on hormone therapy and coronary heart disease events in the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Am Heart J* 2003; 146(5):870-5.
Notes: CORPORATE NAME: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Investigators
395. Taechakraichana N, Holinka CF, Haines CJ, Subramaniam R, Tian XW, Ausmanas MK. Distinct lipid/lipoprotein profiles and hormonal responsiveness in nine ethnic groups of postmenopausal Asian women: the Pan-Asia Menopause (PAM) study. *Climacteric* 2007; 10(3):225-37.

396. Farish E, Barnes JF, Rankin M, Hart DM. Effects on climacteric symptoms, bone and lipoprotein metabolism of hormone replacement therapy delivered by estradiol-releasing intravaginal rings: a pilot study. *Climacteric* 2003; 6(3):211-20.
397. Beljic T, Babic DT, Babi D, Knezevic N, Drezgic M. Effect of hormone replacement therapy on lipids and left ventricular function in postmenopausal smokers. *Climacteric* 2004; 7(4):366-74.
398. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E *et al.* Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 138(1):1-9.
Notes: CORPORATE NAME: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study
399. Sites CK, L'Hommedieu GD, Toth MJ, Brochu M, Cooper BC, Fairhurst PA. The effect of hormone replacement therapy on body composition, body fat distribution, and insulin sensitivity in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(5):2701-7.
400. Kernohan AF, Sattar N, Hilditch T *et al.* Effects of low-dose continuous combined hormone replacement therapy on glucose homeostasis and markers of cardiovascular risk in women with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66(1):27-34.
401. Mellen PB, Cefalu WT, Herrington DM. Diabetes, the metabolic syndrome, and angiographic progression of coronary arterial disease in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(1):189-93.
402. Utian WH, Gass ML, Pickar JH. Body mass index does not influence response to treatment, nor does body weight change with lower doses of conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate in early postmenopausal women. *Menopause* 2004; 11(3):306-14.
403. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the

- metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(5):538-54.
404. Kim HM, Park J, Ryu SY, Kim J. The effect of menopause on the metabolic syndrome among Korean women: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2001. *Diabetes Care* 2007; 30(3):701-6.
405. Reyes A, Cuadros JL, Prado C, Botella M. Menopausia, Terapia Hormonal de Suplencia (THS) y Composición corporal. *Revista Colombiana De Menopausia* 2006; 12(1):25-38.
406. Vestergaard P, Hermann AP, Stilgren L *et al.* Effects of 5 years of hormonal replacement therapy on menopausal symptoms and blood pressure—a randomised controlled study. *Maturitas* 2003; 46(2):123-32.
407. Cuadros JL, Caño A, Padilla C. Impacto de la terapia hormonal sustitutiva sobre la tensión arterial. Palacios S. *Hipertensión y Menopausia*. Madrid: MIRPAL, 1994: 73-84.
408. Fernandez AM, Cuadros JL, Cuadros AM *et al.* Evaluation of blood pressure controlled by age and menopause time after ten years of THS. *Climacteric* 2008. [Epub ahead of print].
409. White WB, Hanes V, Chauhan V, Pitt B. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17-beta-estradiol, in postmenopausal women with hypertension. *Hypertension* 2006; 48(2):246-53.
410. Preston RA. Effects of blood pressure reduction on cardiovascular risk estimates in hypertensive postmenopausal women. *Climacteric* 2007; 10 Suppl 1:32-41.
411. Kaya C, Dincer Cengiz S, Cengiz B, Akgun G. The long-term effects of low-dose 17beta-estradiol and dydrogesterone hormone replacement therapy on 24-h ambulatory blood pressure in hypertensive postmenopausal women: a 1-year randomized, prospective study. *Climacteric* 2006; 9(6):437-45.
412. Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M *et al.* Long-term safety of

- drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause* 2005; 12(6):716-27.
413. Enstrom I, Lidfeldt J, Lindholm LH, Nerbrand C, Pennert K, Samsioe G. Does blood pressure differ between users and non-users of hormone replacement therapy? The Women's Health In the Lund Area (WHILA) Study. *Blood Press* 2002; 11(4):240-3.
414. Harvey PJ, Molloy D, Upton J, Wing LM. Dose response effect of conjugated equine oestrogen on blood pressure in postmenopausal women with hypertension. *Blood Press* 2000; 9(5):275-82.
415. Cano A. Hormonas y hemostasia. Tratamiento de la menopausia: la revisión del milenio 2000. Parthern Publish Group edition. 2000.
416. Cano A, Albero MJ. Tópicos en menopausia. Barcelona: Drug Farma S.L., 1998.
417. Sumino H, Ichikawa S, Sawada Y *et al.* Effects of hormone replacement therapy on blood coagulation and fibrinolysis in hypertensive and normotensive postmenopausal women. *Thromb Res* 2005; 115(5):359-66.
418. Cuadros JL, Fernandez AM, Cuadros AM, González OR, Gonzalez FJ. Influence of THS in Levels of Antithrombin III after Ten Years of Treatment. *Menopause* 2006;13(S): 999-999.
419. Bonduki CE, Lourenco DM, Motta EL, Soares JM Jr, Haidar MA, Baracat EC. Effect of estrogen-progestin hormonal replacement therapy on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. *Clinics* 2007; 62(5):553-60.
420. Taner MZ, Ozpolat E, Taskiran C *et al.* Effects of four different regimens of hormone replacement therapy on hemostatic parameters: a prospective randomized study. *Maturitas* 2006; 53(3):267-73.
421. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE *et al.* Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006; 166(9):1027-32.

422. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ *et al.* The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332(24):1589-93.
Notes: GENERAL NOTE: PIP: TJ: NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE.
423. Chen WY, Hankinson SE, Schnitt SJ, Rosner BA, Holmes MD, Colditz GA. Association of hormone replacement therapy to estrogen and progesterone receptor status in invasive breast carcinoma. *Cancer* 2004; 101(7):1490-500.
424. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 2000; 152(10):950-64.
425. Gray S. Breast cancer and hormone-replacement therapy: the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362(9392):1332; author reply 1332.
426. Jernstrom H, Bendahl PO, Lidfeldt J, Nerbrand C, Agardh CD, Samsioe G. A prospective study of different types of hormone replacement therapy use and the risk of subsequent breast cancer: the women's health in the Lund area (WHILA) study (Sweden). *Cancer Causes Control* 2003; 14(7):673-80.
427. Cuadros JL, Carmona E, Cuadros AM, Fernandez AM, Sabatel RM. Breast cancer and HRT. Incidence in The Menopause Unit at the University Hospital San Cecilio. XII World Congress on the Menopause. [Epub ahead of print].
428. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD *et al.* Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289(24):3243-53.
Notes: CORPORATE NAME: WHI Investigators
429. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL *et al.* Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295(14):1647-57.
Notes: CORPORATE NAME: WHI Investigators

430. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE *et al.* Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006; 55(2):103-15.
431. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE *et al.* Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297(13):1465-77.
432. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005; 114(3):448-54.
433. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM *et al.* Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290(13):1739-48.
Notes: CORPORATE NAME: Women's Health Initiative Investigators
434. Beral V, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007; 369(9574):1703-10.
Notes: CORPORATE NAME: Million Women Study Collaborators
435. Vecchia CL. Estrogen-progestogen replacement therapy and ovarian cancer: an update. *Eur J Cancer Prev* 2006; 15(6):490-2.
436. Von Schoultz E, Rutqvist LE. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(7):533-5.
Notes: CORPORATE NAME: Stockholm Breast Cancer Study Group
437. Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363(9407):453-5.
Notes: CORPORATE NAME: HABITS steering and data monitoring committees
438. Batur P, Blixen CE, Moore HC, Thacker HL, Xu M. Menopausal hormone therapy (HT) in patients with breast cancer. *Maturitas* 2006; 53(2):123-

- 32.
439. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3):CD004143. Notes: CORPORATE NAME: Cochrane HT Study Group
440. Simon JA, Liu JH, Speroff L, Shumel BS, Symons JP. Reduced vaginal bleeding in postmenopausal women who receive combined norethindrone acetate and low-dose ethinyl estradiol therapy versus combined conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(1):92-9.
441. Barrett-Connor E, Grady D, Stefanick ML. The rise and fall of menopausal hormone therapy. *Annu Rev Public Health* 2005; 26:115-40.
442. Randolph JF Jr, Sowers M, Bondarenko I *et al.* The relationship of longitudinal change in reproductive hormones and vasomotor symptoms during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(11):6106-12.
443. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Endocrinología Ginecológica e infertilidad*. Buenos Aires: Waverly Hispánica S.A., 2000.
444. Yen SC, Jaffe RB, Barbieri RL. *Endocrinología de la reproducción: Fisiología, Fisiopatología y Manejo clínico*. Madrid: Panamericana, 2001.
445. Rannevik G, Jeppsson S, Johnell O, Bjerre B, Laurell-Borulf Y, Svanberg L. A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas* 1995; 21(2):103-13.
446. Pasquali R, Vicennati V, Bertazzo D *et al.* Determinants of sex hormone-binding globulin blood concentrations in premenopausal and postmenopausal women with different estrogen status. *Virgilio-Menopause-Health Group. Metabolism* 1997; 46(1):5-9.
447. Burger HG, Dudley EC, Cui J, Dennerstein L, Hopper JL. A prospective

- longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(8):2832-8.
448. Kraemer GR, Kraemer RR, Ogden BW, Kilpatrick RE, Gimpel TL, Castracane VD. Variability of serum estrogens among postmenopausal women treated with the same transdermal estrogen therapy and the effect on androgens and sex hormone binding globulin. *Fertil Steril* 2003; 79(3):534-42.
449. Odmark IS, Carlstrom K, Jonsson B, Jonasson AF. Conjugated estrogen/progestagen versus tibolone hormone replacement therapy in postmenopausal women: Effects on carbohydrate metabolism and serum sex hormone-binding globulin. *Maturitas* 2006; 53(1):89-96.
450. Cuadros JL, Fernandez AM, Cuadros AM *et al.* SHBG and estradiol: evaluation after ten years of treatment. XII World Congress on the Menopause. 2008. [Epub ahead of print].
451. Nugent AG, Leung KC, Sullivan D, Reutens AT, Ho KK. Modulation by progestogens of the effects of oestrogen on hepatic endocrine function in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59(6):690-8.
452. Biglia N, Ambroggio S, Ponzzone R *et al.* Modification of serum IGF-I, IGFBPs and SHBG levels by different HRT regimens. *Maturitas* 2003; 45(4):283-91.
453. Cuadros AM, Cuadros JL, Sabatel RM, Gonzalez OR, Escudero AM, Cuadros ME. SHBG en pautas continuas de THR: valoración durante un año de tratamiento. 2008.
454. Palacios S. Tibolone: what does tissue specific activity mean? *Maturitas* 2001; 37(3):159-65.
455. 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 Obes* 1991; 15(7):471-8.

456. Mitchell BD, Haffner SM, Hazuda HP, Valdez R, Stern MP. The relation between serum insulin levels and 8-year changes in lipid, lipoprotein, and blood pressure levels. *Am J Epidemiol* 1992; 136(1):12-22.
457. 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.
458. Lukanova A, Lundin E, Zeleniuch-Jacquotte A *et al.* Body mass index, circulating levels of sex-steroid hormones, IGF-I and IGF-binding protein-3: a cross-sectional study in healthy women. *Eur J Endocrinol* 2004; 150(2):161-71.
459. Chapurlat RD, Garnero P, Breart G, Meunier PJ, Delmas 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.
460. Reinecke H, Bogdanski J, Woltering A *et al.* Relation of serum levels of sex hormone binding globulin to coronary heart disease in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2002; 90(4):364-8.
461. Wranicz JK, Cygankiewicz I, Rosiak M, Kula P, Kula K, Zareba W. The relationship between sex hormones and lipid profile in men with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2005; 101(1):105-10.
462. 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.
463. Barud W, Palusinski R, Piotrowska-Swirszcz A, Ostrowski S, Makaruk B. [Sex hormones, HDL cholesterol and other lipoproteins in older males]. *Pol Merkur Lekarski* 2005; 18(105):295-7.
464. 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 combined with exercise. *Nutr Cancer* 2000; 38(2):158-62.
465. Cuadros JL, Gonzalez FJ, Sabatel RM, Cuadros AM, Fernandez AM, Velasco

- MC. Densitometry in patients following HRT for more than ten years. 16th Annual Meeting NAMS. (The North American Menopause Society) .
466. Diaz Curiel M. Osteoporosis de la menopausia, prevención y su tratamiento. Medicina Basada en la Evidencia en Menopausia. AEEM-EFFIK S.A. edition. Madrid: 2002, 228-33.
467. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288(3):321-33.
Notes: CORPORATE NAME: Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators
468. Caufriez A. Hormonal replacement therapy (HRT) in postmenopause: a reappraisal. Ann Endocrinol (Paris) 2007; 68(4):241-50.
469. Ettinger B. Tibolone for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Maturitas 2007; 57(1):35-8.

8. ANEXOS.

ANEXO 1. Hoja de recogida de datos 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	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:				

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	
INCRESOS MENSUALES		
DISMENORREA	30.- No 31.- Primaria 32.- Secundaria	
MOLESTIAS PREMENSTRUALES	33.- No 34.- Ligeras 35.- Moderadas 36.- Intensas 37.- Enfermedad	
ALTERACIONES MENSTRUALES HABITUALES	38.- No 39.- Atrasos 40.- Baches 30-90 41.- Amenorrea 42.- Metrorragias 43.- Menorragias	
PRURITO LEUCORREA	44.- No 45.- Sí	
ALGIAS	46.- No 47.- Sí	
INFECCIONES	48.- No 49.- Sí	
HIRSUTISMO	50.- No 51.- Sí	
MASTODINIA	52.- No 53.- Sí	
DISPAREUNIA	54.- No 55.- Sí	
COITORRAGIAS	56.- No 57.- Sí	
ANTEC. MEDICA. HORMONAL	58.- No 59.- Sí (Especificar)	
EDAD	Edad 1º Embarazo:	Edad último Embarazo: G= P=
ANTECEDENTES PERSONALES		
ANTECEDENTES FAMILIARES		
TALLA PESO	Talla: Peso:	Area Corporal: TAD= TAS=

ANEXO 2. Hoja de recogida de datos 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 <u> </u>			
	Nº HISTORIA: _____			
	MENOPAUSIA: N <u> </u> C <u> </u> Q <u> </u> R <u> </u>			
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) SEQUEZAD 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, SEQUEZAD	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 3. Hoja de recogida de datos 3.

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRANADA Servicio de Obstetricia y Ginecología UNIDAD DE MENOPAUSIA	FORMULARIO TIPO C.- Sintomatología	
	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: _____	
FECHA N.R.:		

TIPO DE MENOPAUSIA	N= Natural	C= Quirúrgica	Q= Quimioterapia	R= Radioterapia
¿TIENE OVARIOS?	No	Uno	Dos	
¿TIENE UTERO?	No	Parte	Sí	
¿HA HECHO TRATAMIENTOS PREVIOS?	Sí	No		
¿CUAL?				
I. MENOPAUSICO	0.- Ausente (0-14)	1.- Ligero (15 a 20)	2.- Moderado (21 a 35)	3.- Intenso (36-51)

	0	1	2	3	X	TOTAL
BOFOCOS					4	
PARESTESIAS					2	
ISOMINIO					2	
HERVIOSISMO					1	
MELANCOLIA					1	
VERTIGOS					1	
FATIGAS					1	
ARTRALGIA-MIALGIA					1	
CEFALEAS					1	
PALPITACIONES					1	
DISESTESIAS					1	
	INDICE MENOPAUSICO =					

PARA ORDENADOR: CONTINUAR CON CUESTIONARIO DE SINTOMAS

TRATAMIENTO	
FECHA	

ANAMNESIS DE CONTROL	
FECHA: _____	
ESTADO CIVIL	12.- Soltera 13.- Casada 14.- Viuda 15.- Separada 16.- Otros
INGRESOS MENSUALES	
CAMBIO DE HABITOS	
MODIFICACIONES EN LA DIETA	
MENOPAUSICO	
VARIACIONES DEL CUESTIONARIO	
PESO	TAS _____ TAD _____

ANEXO 4. Hoja de recogida de datos 4.

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRANADA Servicio de Obstetricia y Ginecología UNIDAD DE MENOPAUSIA	<i>FORMULARIO TIPO D.- Exploraciones complementarias</i>	
	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	
Bilirrubina D/I	F.A.	
Proteína C	Antitrombina III	
ORINA		
Ca	Hidroxi prolina	
P	Ca/Creat=	
Creatinina	Hidroxi p/Creat=	
CITOLOGIA		
C-V-	Em-	
BIOPSIAS (Opcional)		
RX ANTEROPOSTERIOR DE MANO DERECHA		
MAMOGRAFIA (Opcional)		

ANEXO 5. Cuestionario de Síndrome climaterico 1.

Servicio de Obstetricia y Ginecología
 UNIDAD DE MENOPAUSIA

HOJA Nº _____
 HISTORIA UNIDAD
 Gi _____ DC _____
 FECHA _____

QUESTIONARIO (RELLENAR EN CASA EN CADA CONTROL)

La mayoría de las preguntas se contestan marcando con una cruz, encima de los números del 0 al 3

0=No, ninguna 1=Algo, alguna 2=Bastante 3=Mucho

En el resto de las preguntas ponga usted lo que crea conveniente

- 1.- ¿Cuántos sofocos presenta en 24 horas? 0 1 2 3
- 2.- ¿Sus sofocos son intensos? 0 1 2 3
- 3.- ¿Cuánto duran los sofocos? 0 1 2 3
- 4.- ¿Tiene sudoración? 0 1 2 3
- 5.- ¿Tiene dolores de cabeza? 0 1 2 3
- 6.- ¿Ha tenido palpitaciones? 0 1 2 3
- 7.- ¿Se siente deprimida? 0 1 2 3
- 8.- ¿Se siente irritada? 0 1 2 3
- 9.- ¿Duerme mal? 0 1 2 3
- 10.- ¿Tiene deseo sexual? 0 1 2 3
- 11.- ¿Cuántas relaciones tien por semana? 0 1 2 3
- 12.- ¿Las relaciones son satisfactorias? 0 1 2 3
- 13.- ¿Tiene molestias en las relaciones sexuales? 0 1 2 3
- 14.- ¿Nota sequedad vaginal? 0 1 2 3
- 15.- ¿Nota picor genital? 0 1 2 3
- 16.- ¿Se le escapa la orina? 0 1 2 3
- 17.- Cuando nota deseo de orinar ¿Tiene que ir corriendo? 0 1 2 3
- 18.- Se levanta a orinar por la noche ¿Cuántas veces? 0 1 2 3
- 19.- ¿Tiene dificultad para comenzar a orinar? 0 1 2 3
- 20.- ¿Ha tenido molestias al orinar? 0 1 2 3
- 21.- ¿Orina muchas veces y en poca cantidad? NO Veces/día=
- 22.- ¿Ha orinado con sangre? 0 1 2 3
- 23.- ¿Tiene goteo de orina después de terminar de orinar? 0 1 2 3
- 24.- ¿Ha notado la piel seca y áspera? 0 1 2 3
- 25.- ¿Ha notado acné? 0 1 2 3
- 26.- ¿Ha notado aumento de vello? 1.-No 2.-Sí ¿Dónde?
- 27.- ¿Ha notado caída de pelo? 0 1 2 3
- 28.- ¿Ha notado la voz más grave? 0 1 2 3
- 29.- ¿Ha notado molestias o dolor en las mamas? 0 1 2 3
- 30.- ¿Ha notado las mamas más duras? 0 1 2 3
- 31.- ¿Ha notado las mamas más blandas? 0 1 2 3
- 32.- ¿Ha notado hinchazón en las manos, piernas u otro sitio? ¿Dónde? Mañana Tarde Siempre
- 33.- ¿Ha notado calambres musculares? 0 1 2 3
- 34.- ¿Ha notado malestar en el estómago? 0 1 2 3
- 35.- ¿Ha notado aumento de peso? 0 1 2 3
- 36.- ¿Ha notado algún bulto en la mamas? 0.-No 1.-Sí
- 37.- ¿Ha notado dolor en los huesos o en las articulaciones? 0 1 2 3
- ¿Es un dolor constante que aumenta con los esfuerzos? 0.-No 1.-Sí
- ¿Es un dolor agudo, que se presentó en un momento determinado 0.-No 1.-Sí
- 38.- ¿Nota deformidad en sus huesos?(Columna, brazos, músculos) 0.- No 1.-S ¿Dónde?

PUNTUACION TOTAL _____

ANEXO 6. Cuestionario de Síndrome climatérico 2.

NUMERO DE ELEMENTOS QUE COMPONEN LA FAMILIA _____

DIETA SEMANAL(Anotar compra diaria de alimentos y coste de lo que compra)

LUNES _____

MARTES _____

MIERCOLES _____

JUEVES _____

VIERNES _____

SABADO _____

DOMINGO _____

9. TABLAS Y FIGURAS.

TABLA 1. Causas de abandono conocidas a lo largo de 10 años de THR.

	<i>Estrógenos</i>	Estrógeno/Gestágeno
Síntomas Digestivos	9.1%	5.2%
Sangrado	0%	5.2%
Oncofobia	18.1%	10.5%
Síntomas cardiovasculares	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%	25.0%
Cáncer de mama	-	1.8%
Desconocidos	13.1%	1.52%

Tabla 2.1. CASUÍSTICA DEL ESTUDIO 1. Se reseñan las diferentes pautas, el número de pacientes que iniciaron y los abandonos al año, a los cinco y diez años.

	PAUTA THR	N BASAL	PRIMER AÑO		CINCO AÑOS		DIEZ AÑOS	
			N	ABANDONOS (% acumulado)	N	ABANDONOS (% acumulado)	N	ABANDONOS (% acumulado)
C I C L I C O	BE+ AMP	149	2	1.3%	19	14.1%	50	47.6%
	BE+NET	35	5	14.2%	9	40%	21	100%
	BE+PN	44	6	13.6%	7	29.5%	16	65.9%
	VE+ AMP	72	4	5.5%	64	94.4%	4	100%
	VE + NORG	27	27	100%				
C O N T I N U O	BE	139	0	0%	0	0%	37	26.6%
	BE + AMP	75	7	9.3%	0	0%	30	49.3%
	BE + PG	59	1	1.7%	14	25.4%	16	52.5%
	VE + AMP	39	3	7.6%	25	71.7%	10	97.4%
	TIBOLONA	22	8	36.6%	2	45.5%	4	63.6%

TOTAL	641	63	9.8%	140	31.6%	188	60.9%
-------	-----	----	------	-----	-------	-----	-------

(*) Al Terminar el primer año de tratamiento se abandonó este tipo de TH y todas las pacientes se repartieron entre los demás grupos

Tabla 2.2. CASUÍSTICA DEL ESTUDIO 2. Se reseñan las diferentes pautas, el número de pacientes que iniciaron y los que continúan al año, a los cinco y diez años.

	PAUTA THR	N BASAL	PRIMER AÑO		CINCO AÑOS		DIEZ AÑOS	
			N	CONTINÚAN	N	CONTINÚAN	N	CONTINÚAN
C I C L I C O	BE+ AMP	127	125	98.4%	106	83.4%	56	44.1%
	BE+NET	35	30	85.7%	21	60%	0	0%
	BE+PN	44	38	86.3%	31	70.4%	15	34.1%
	VE+ AMP	72	68	94.4%	4	5.5%	0	0%
	VE + NORG	27	0	100%				
C O N T I N U O	BE	139	139	100%	139	100%	102	73.4%
	BE + AMP	75	68	90.6%	68	90.6%	38	50.6%
	BE + PG	59	58	98.3%	44	74.5%	28	47.4%
	VE + AMP	39	36	92.3%	11	28.2%	1	2.5%
	TIBOLONA	24	16	66.6%	14	58.3%	10	41.6%

TOTAL	641	578	90.1%	438	68.3%	250	39%
-------	-----	-----	-------	-----	-------	-----	-----

Tabla 3.1. Percentiles parámetros basales menopausia

	P25	P50	P75
Edad	47	50	53
Edad de menopausia	43	47	50
Tiempo de menopausia	12	24	57
Edad del primer embarazo	22	24	26
Edad del último embarazo	29	32	36
Gravidad	2	3	4
Paridad	2	3	3
IMC	24,6548	27,31	30,8444
Peso	60	67	76
Talla	1,53	1,57	1,61
Ind. de Kupperman	19	26	34
Presión sistólica	120	130	150
Presión diastólica	70	80	90
FSH	59	77,1	95,8
LH	19,9	28	38,4
Estrógenos	5,54	10	21,2750
SHBG	26	36,6	56
Glucosa	84	90	98
Colesterol	201	225	248
TG	73	95	131
HDL	53	62	72
LDL	118	138	163,2
VLDL	12	17	24
ATB III	100	105	116
Calcio	9	14	19,89
Creatinina	52,9250	73,1	97,6750

Piridinolina	4,7	6,9	17,7
--------------	-----	-----	------

Tabla 3.2. Percentiles parámetros basales menopausia natural

	P25	P50	P75
Edad	48	51	55
Edad de menopausia	45	48	51
Tiempo de menopausia	13,75	24	51
Edad del primer embarazo	21	24	26,5
Edad del último embarazo	27,5	32	36
Gravidad	2	3	4
Paridad	2	3	3
IMC	24,41	27	30,75
Peso	60	67	75
Talla	1,53	1,56	1,61
Ind. de Kupperman	19	26	33
Presión sistólica	120	130	150
Presión diastólica	70	80	90
FSH	55,	74,6	95
LH	17,31	25,06	36,92
Estrógenos	4,79	10	19,75
SHBG	24	34	53,9
Glucosa	84	90	98
Colesterol	202	226	251
TG	72	95	129
HDL	52	61	72
LDL	118,3	139,2	164
VLDL	14	21	26
ATB III	88	101	113
Calcio	8	12,54	18,13
Creatinina	47,22	69,4	92

Tabla 3.3 Percentiles parámetros basales menopausia quirúrgica

	P25	P50	P75
Edad	44	48	51
Edad de menopausia	40	44,5	48
Tiempo de menopausia	6	24	60
Edad del primer embarazo	19	22	25
Edad del último embarazo	24	29	34
Gravidad	2	3	4
Paridad	2	2	3
IMC	24,9	28,12	31,24
Peso	62	69	77
Talla	1,54	1,57	1,61
Ind. de Kupperman	18	28	36
Presión sistólica	120	130	150
Presión diastólica	70	80	90
FSH	51,35	72,6	93,9
LH	19,4	29,3	40
Estrógenos	5	10	24,4
SHBG	24	36	52,55
Glucosa	84	90	98
Colesterol	198	222	243
TG	76	97	134
HDL	53	61	71
LDL	112	134	158,5
VLDL	13	27.27	27
ATB III	97	104	115,5
Calcio	9,99	15,3	22,24

Creatinina	51,75	75	98
------------	-------	----	----

Figura 1. Peso sin corregir

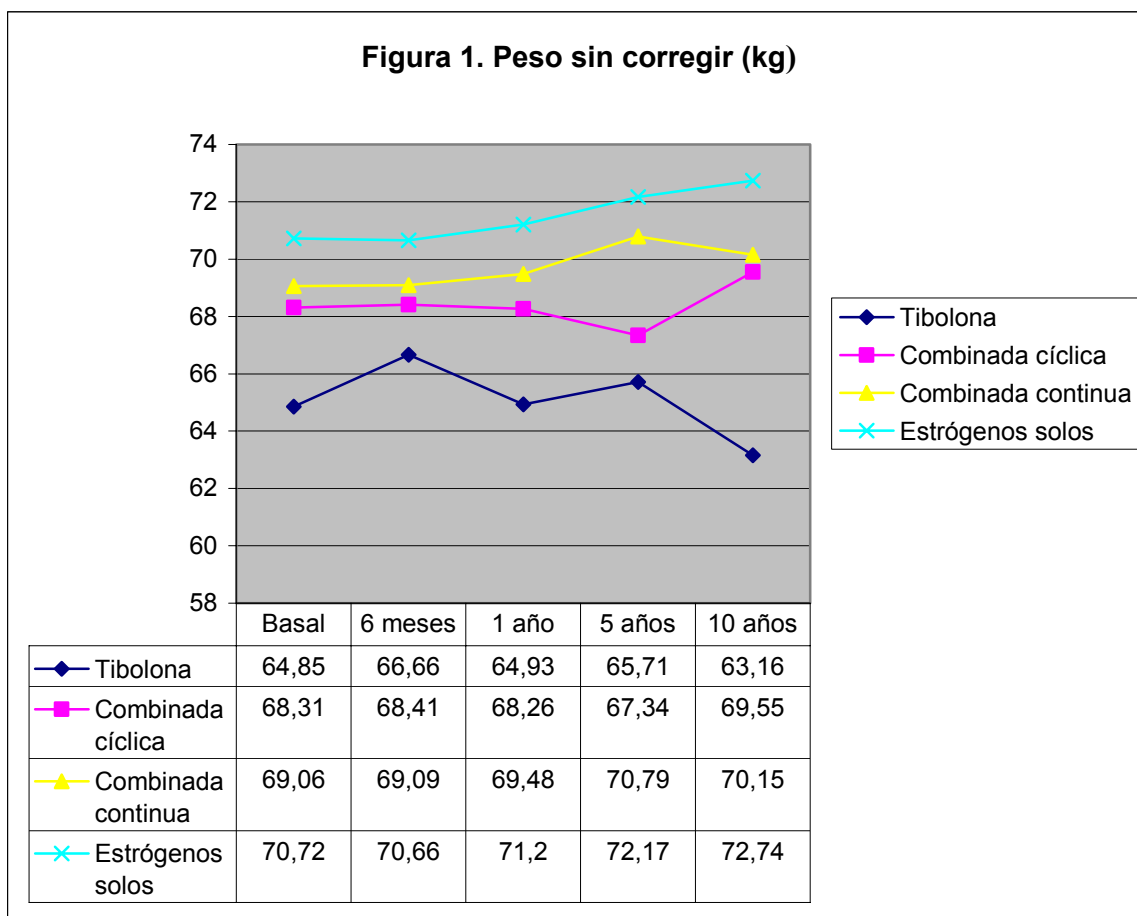


Figura 2. Peso corregido por edad

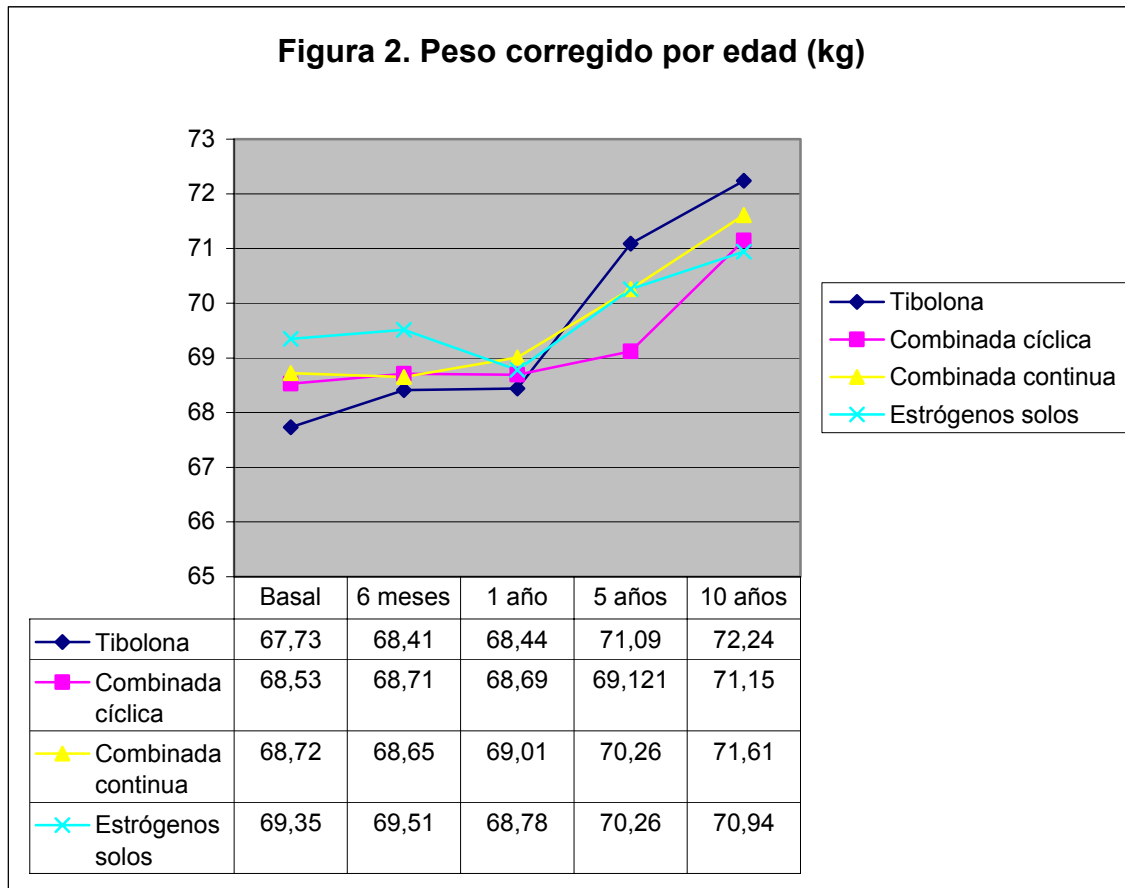


Figura 3. Peso corregido por tiempo de menopausia.

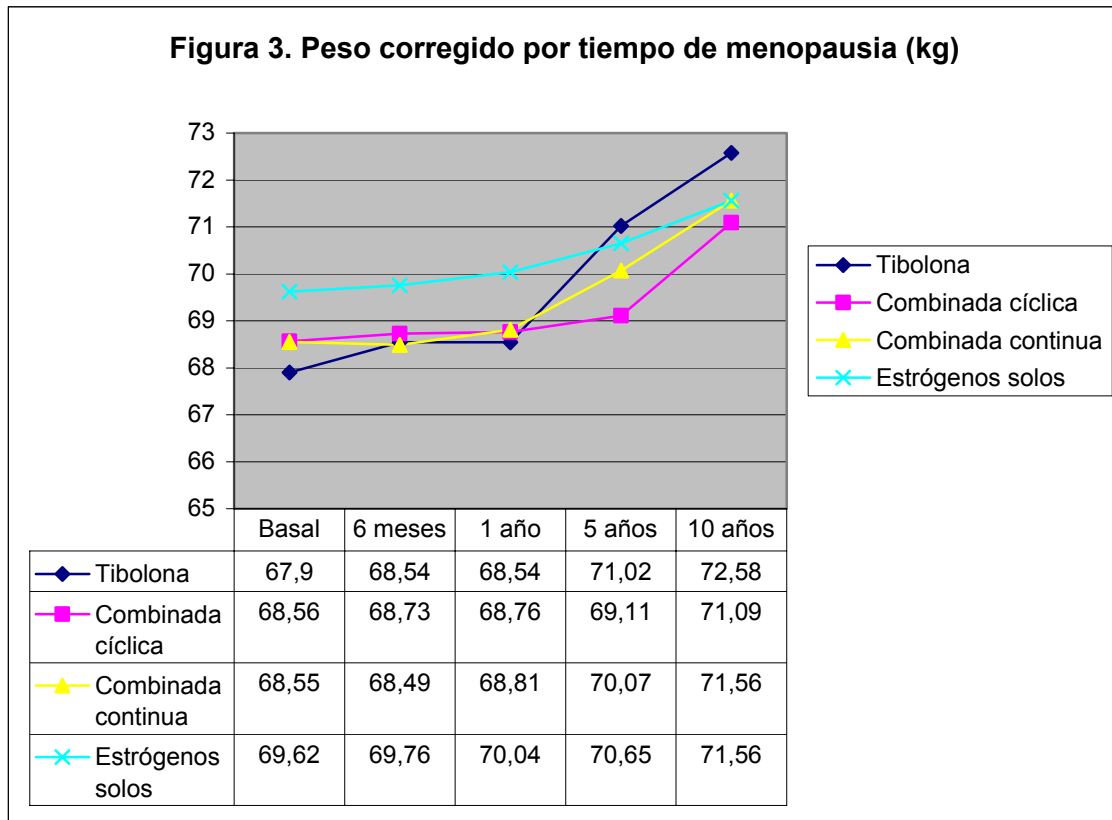


Figura 4. Talla sin corregir.

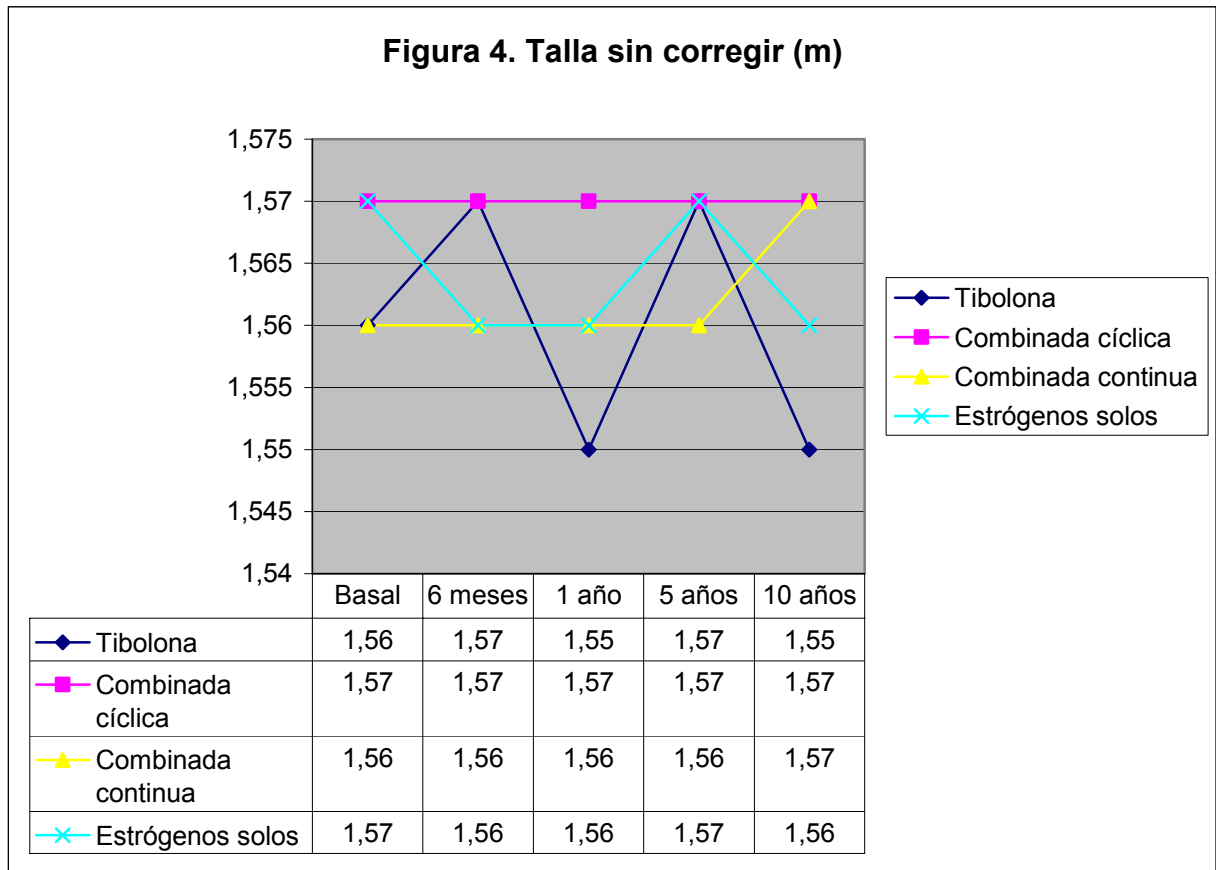


Figura 5. Talla controlada por edad

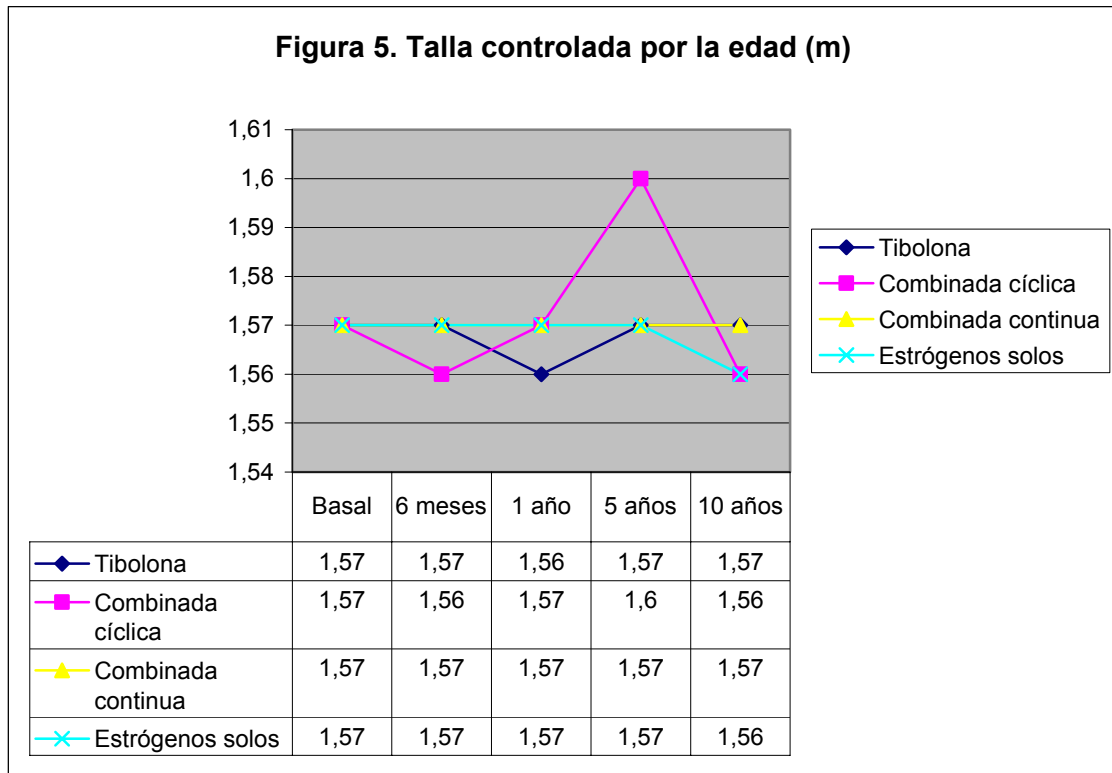


Figura 6. Talla controlada por tiempo de menopausia.

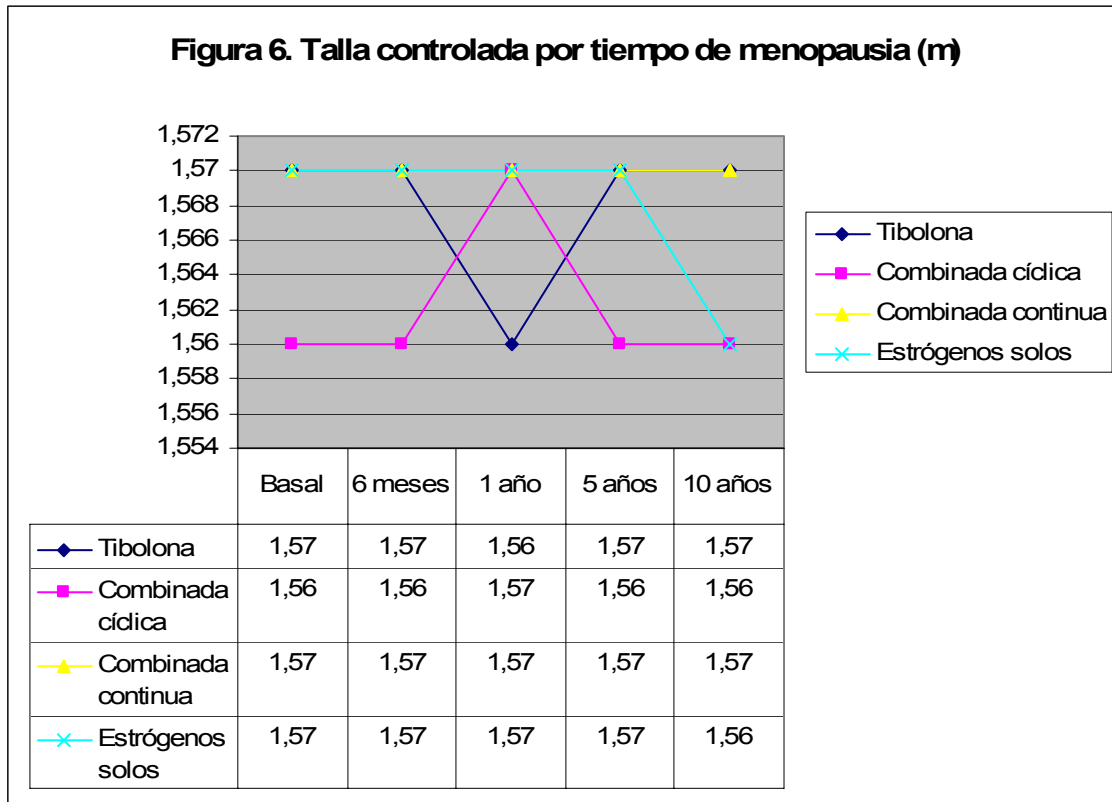


Figura 7. IMC sin corregir.

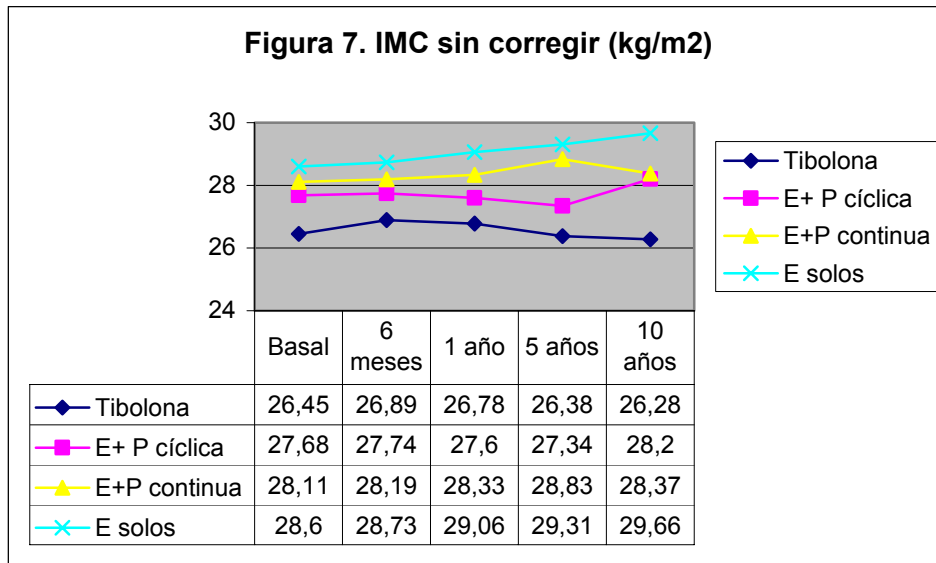


Figura 8. IMC corregido por edad

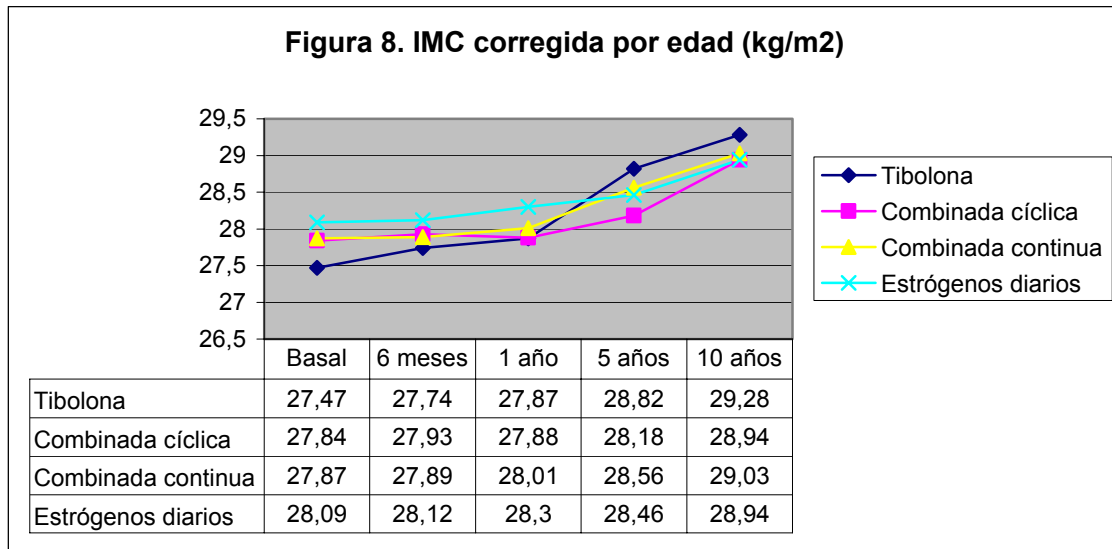


Figura 9. IMC corregido por tiempo de menopausia

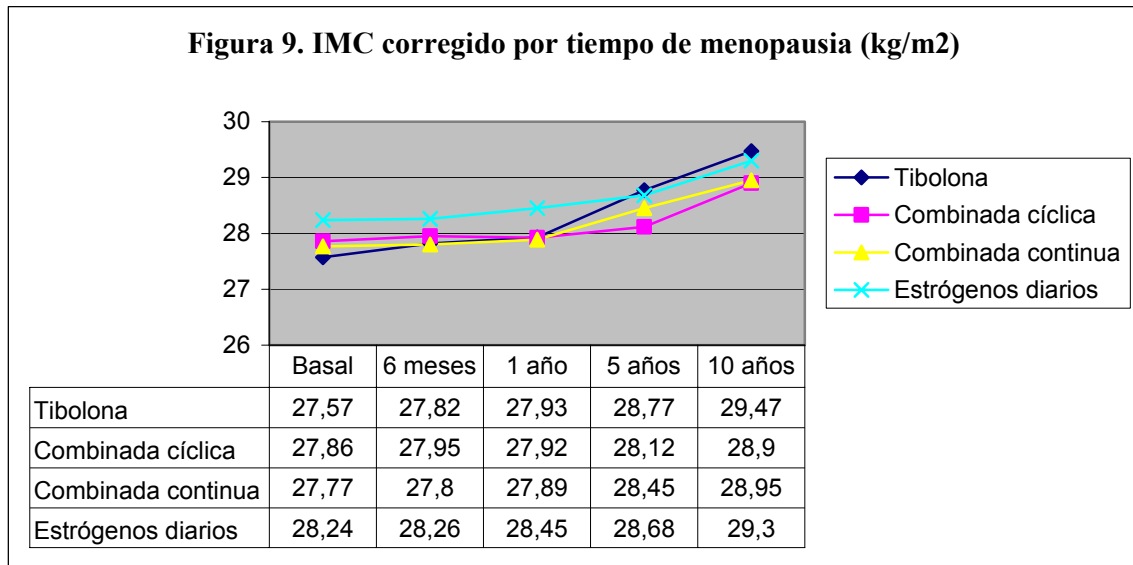


Figura 10. Presión arterial sistólica sin corregir

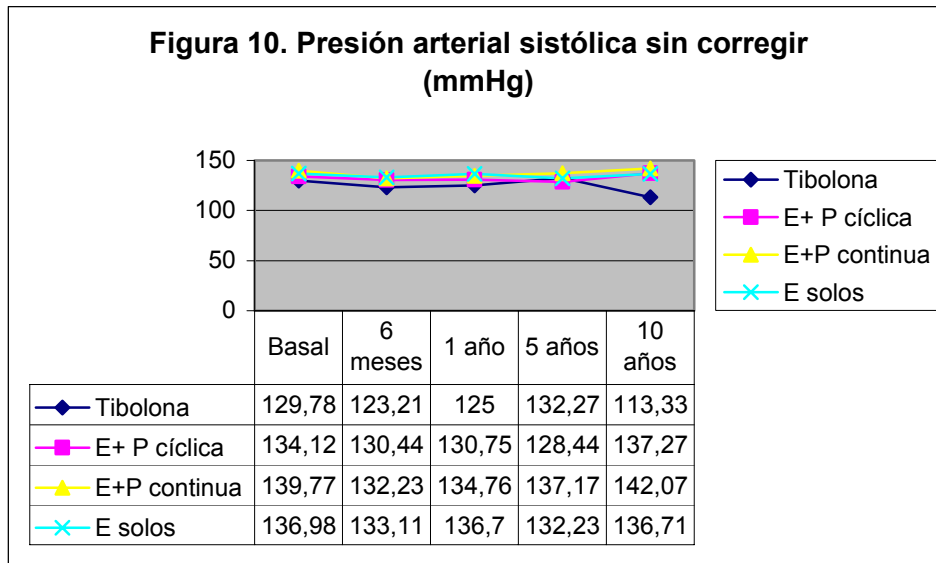


Figura 11. Presión arterial sistólica corregida por edad

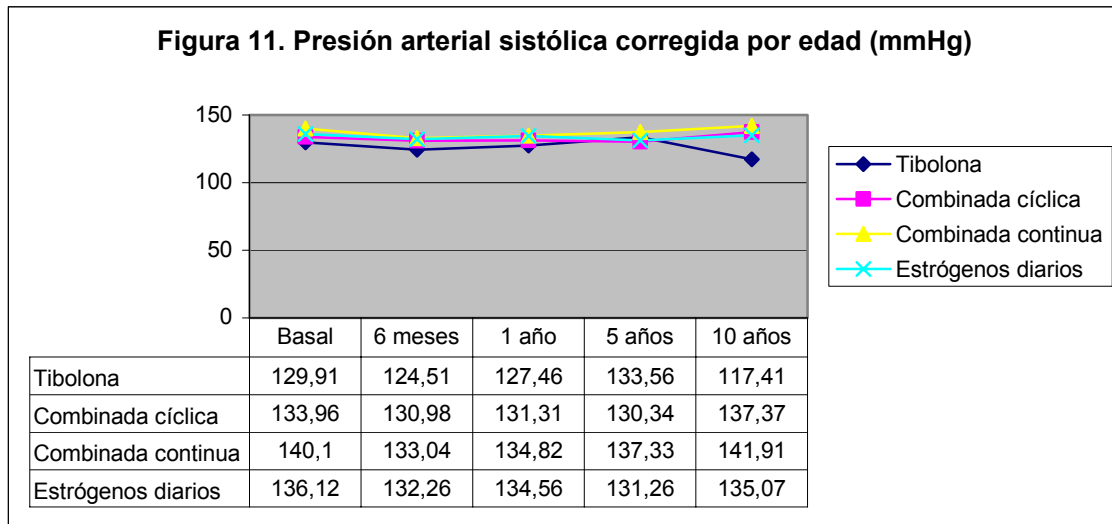


Figura 12. Presión arterial sistólica corregida por tiempo de menopausia

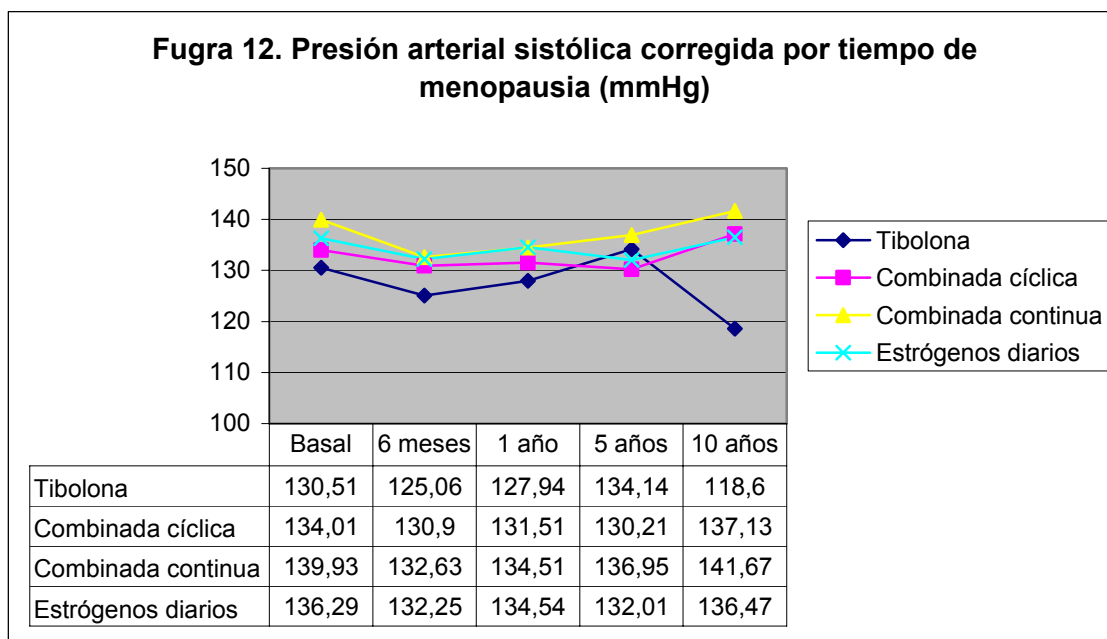


Figura 13. Presión arterial diastólica sin corregir

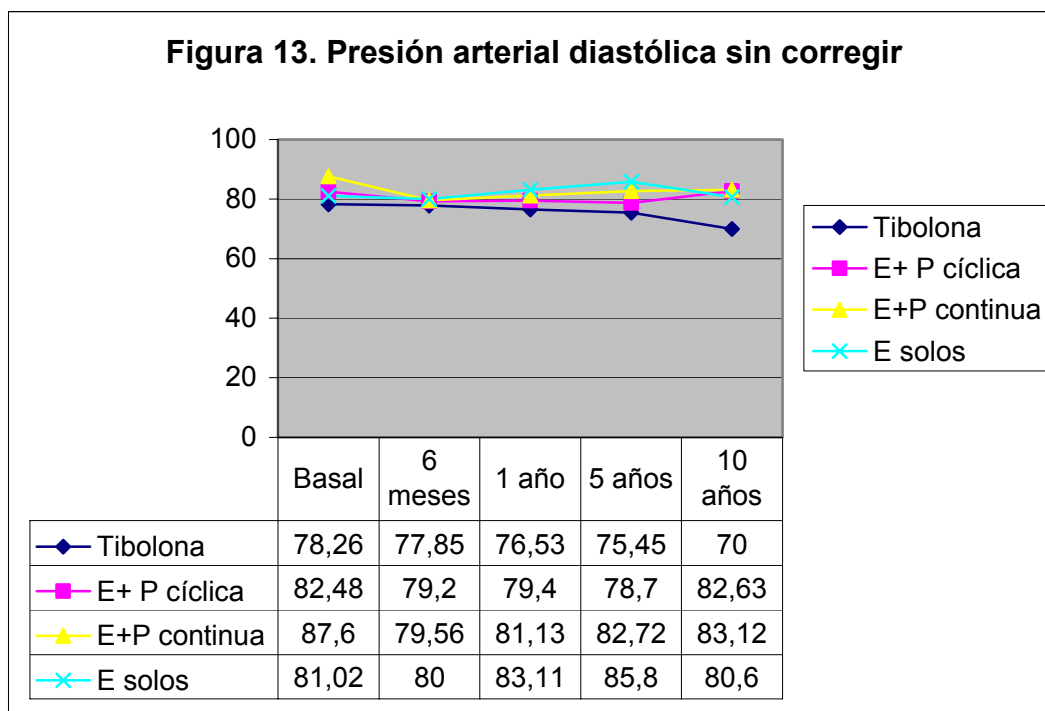


Figura 14. Presión arterial diastólica corregida por edad

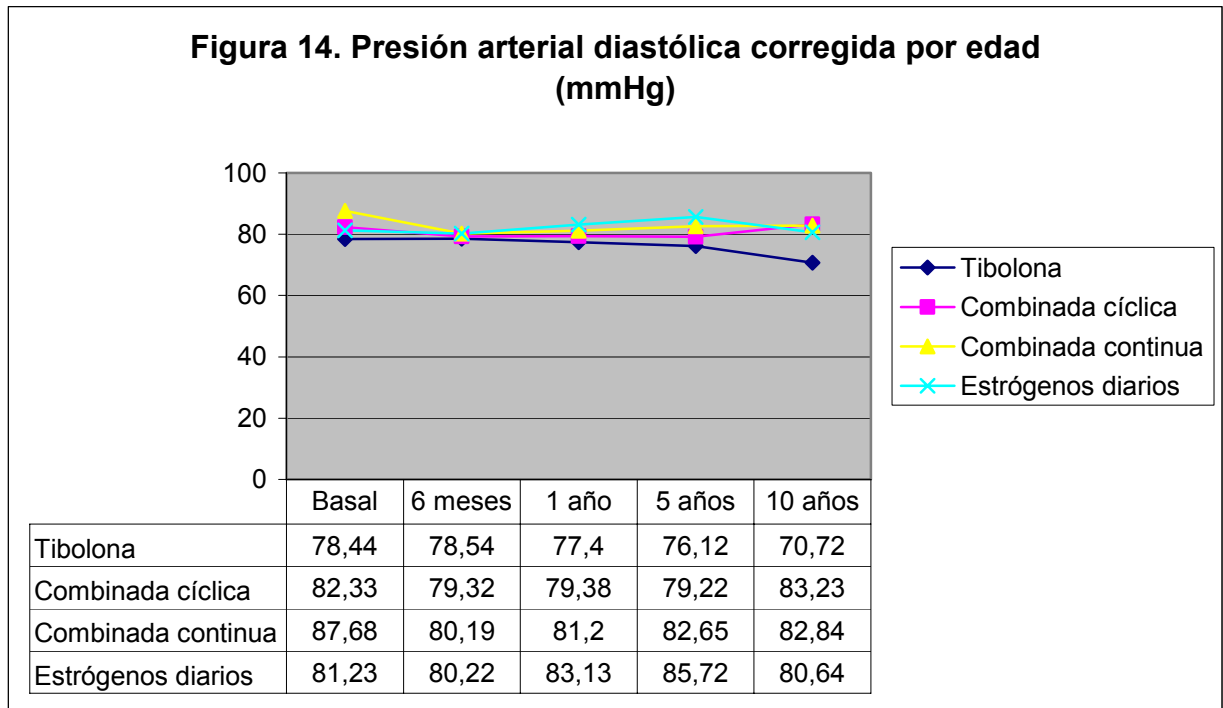


Figura 15. Presión arterial diastólica corregida por tiempo de menopausia

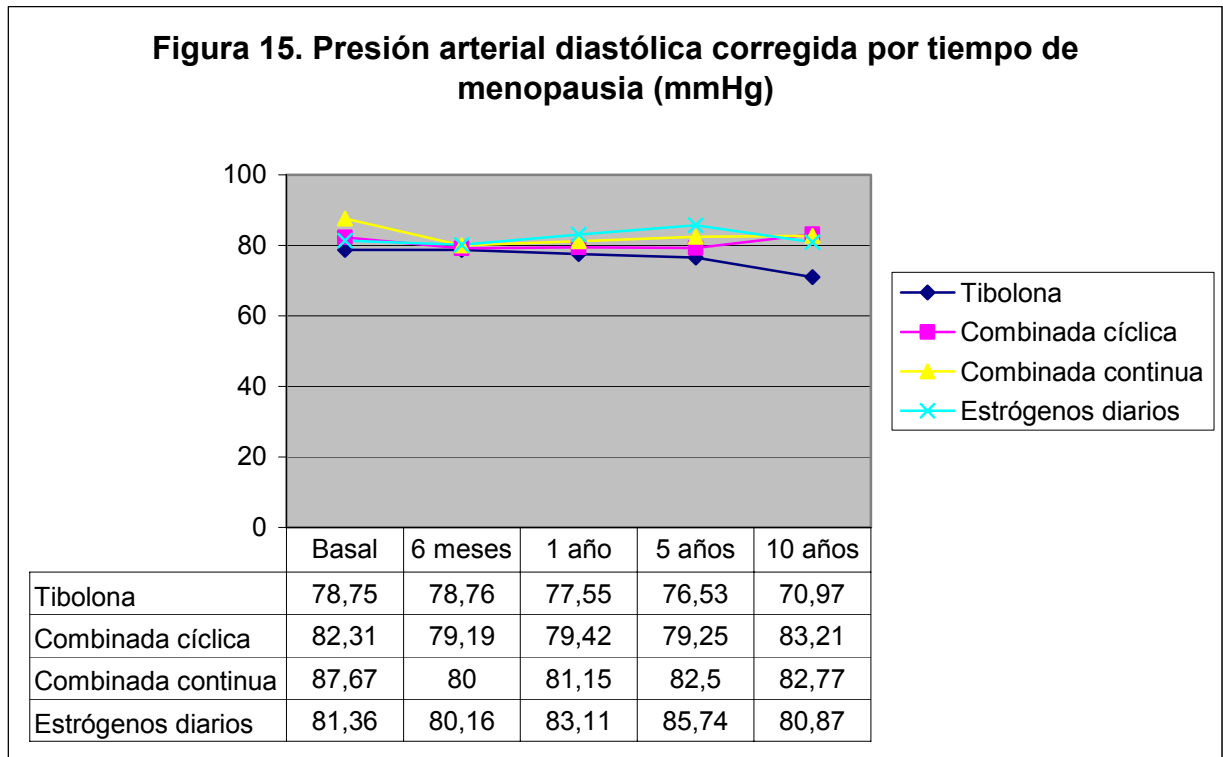


Figura 16. FSH sin corregir

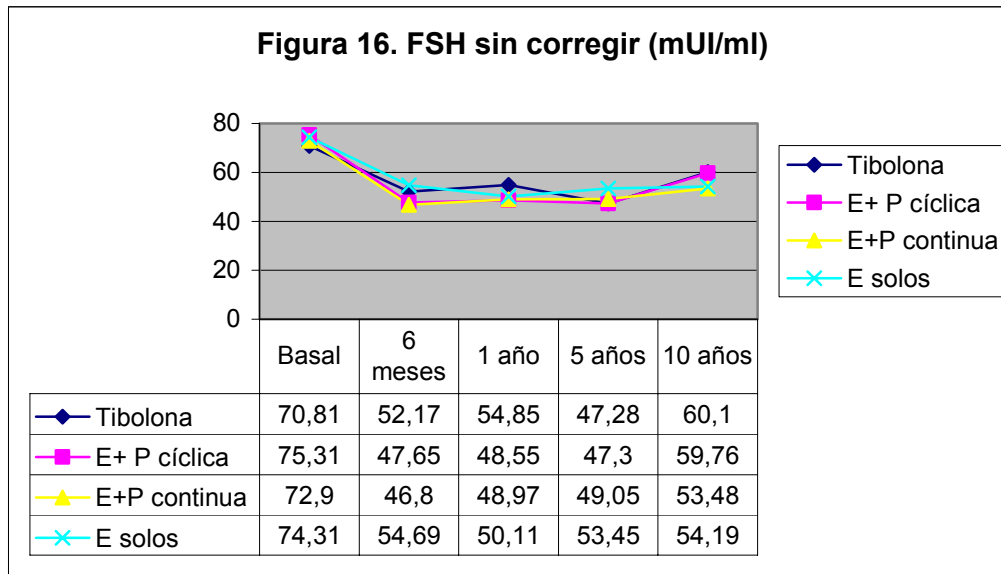


Figura 17. FSH corregida por edad

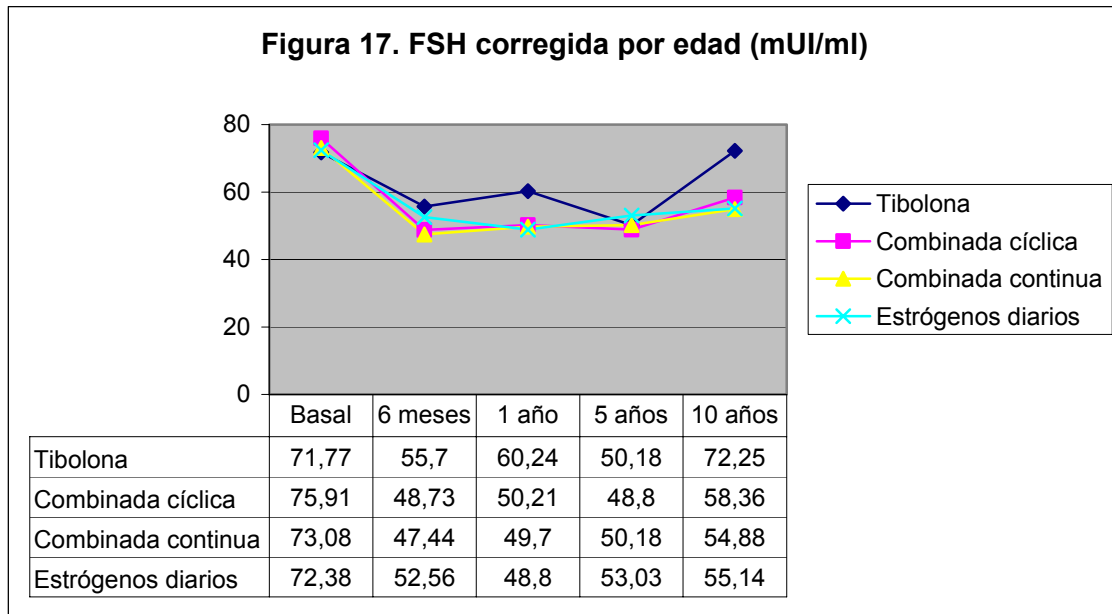


Figura 18. FSH corregida por tiempo de menopausia

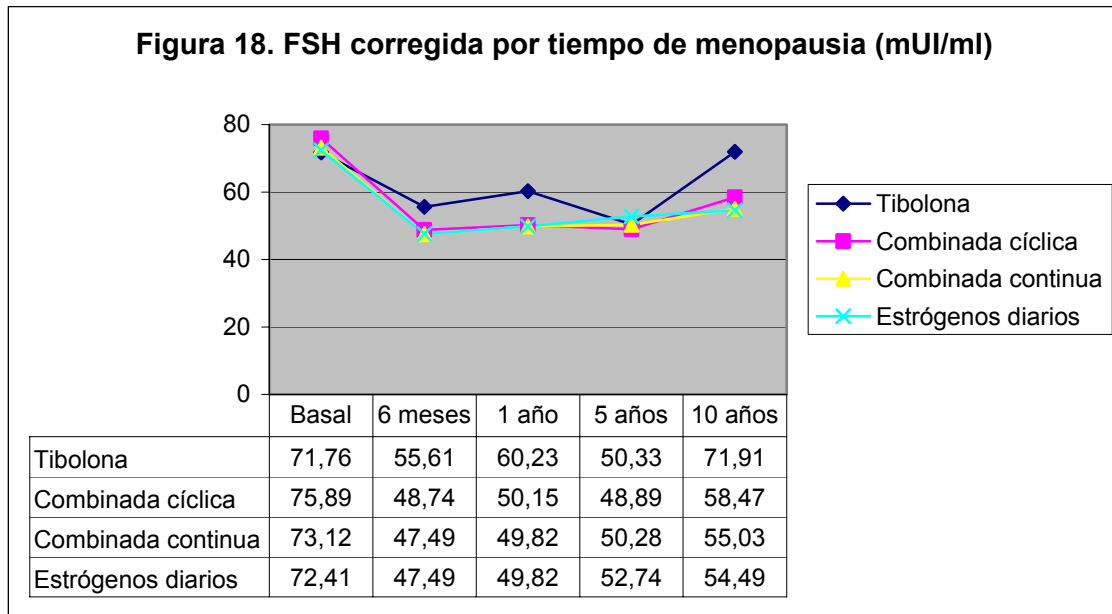


Figura 19. LH sin corregir

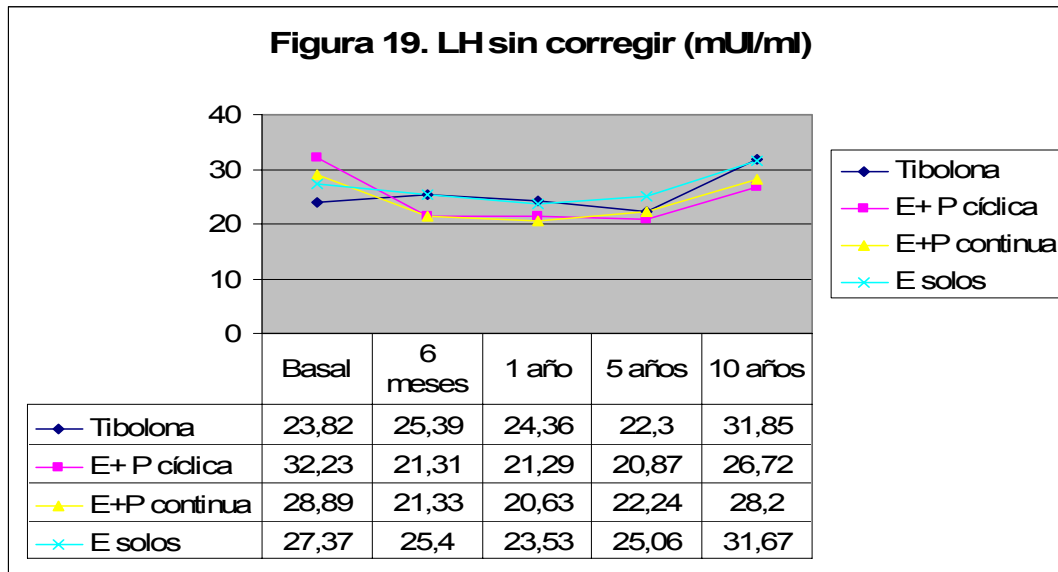


Figura 20. LH corregida por edad

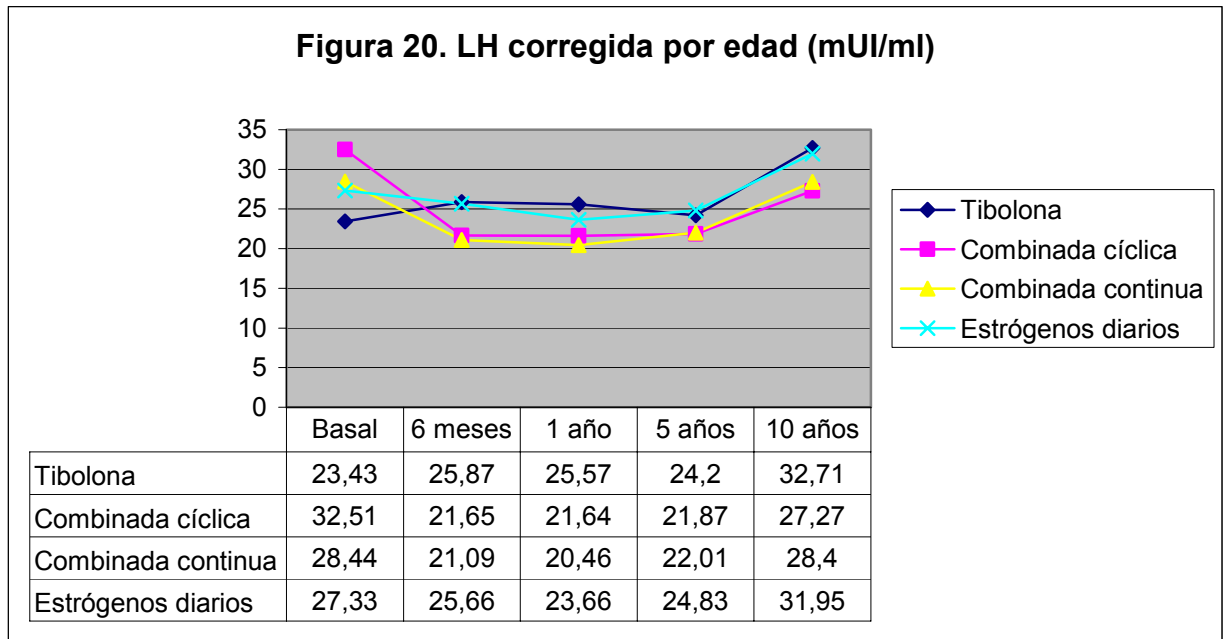


Figura 21. LH corregida por tiempo de menopausia.

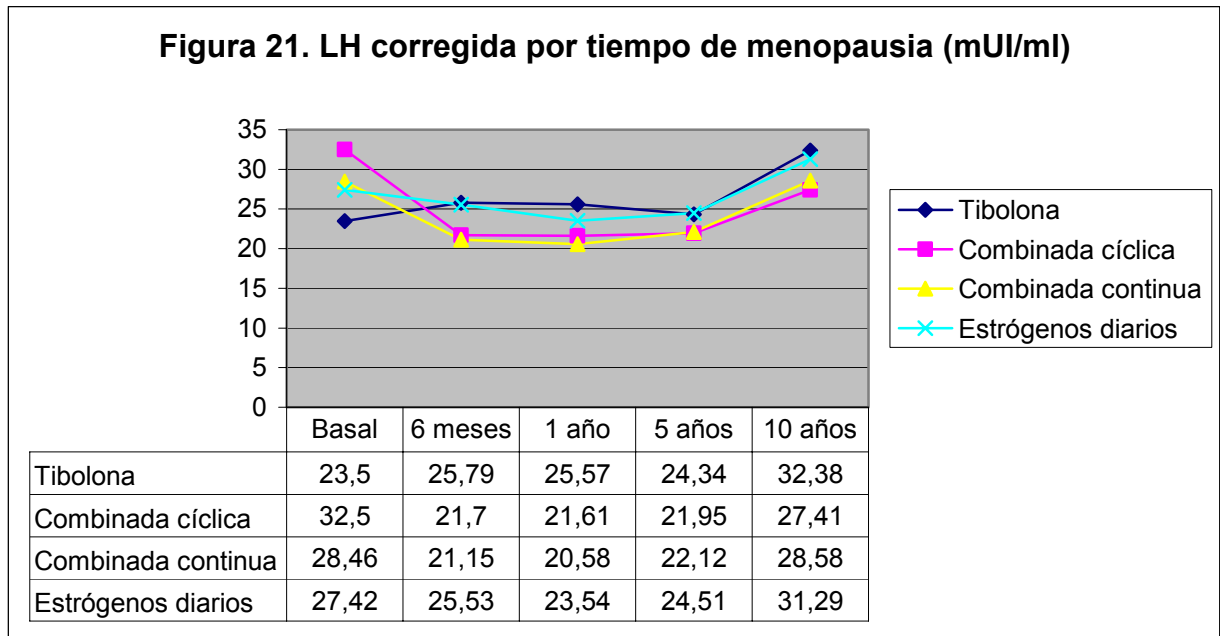


Figura 22. Estrógenos sin corregir.

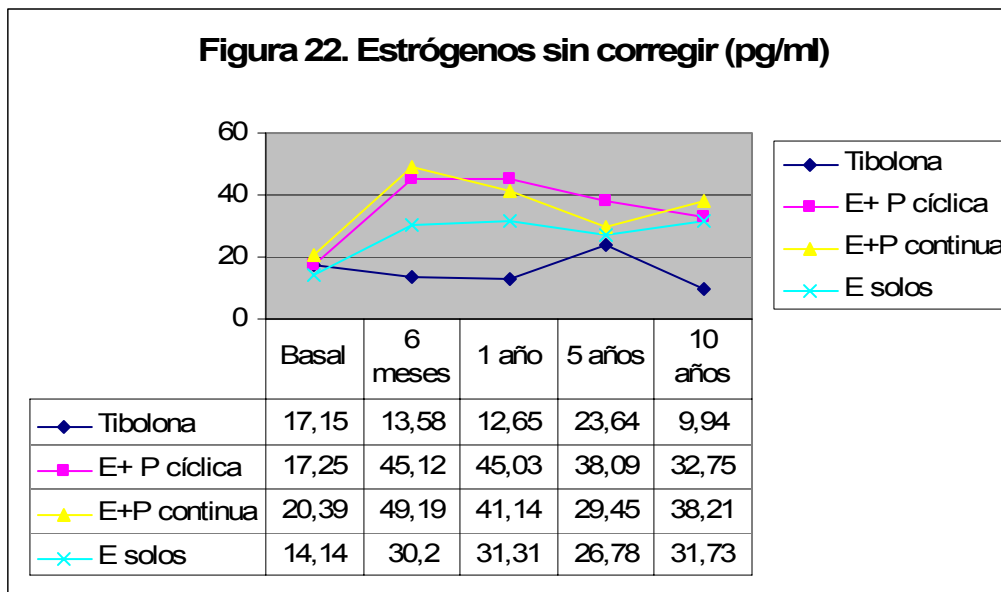


Figura 23. Estrógenos corregidos por edad.

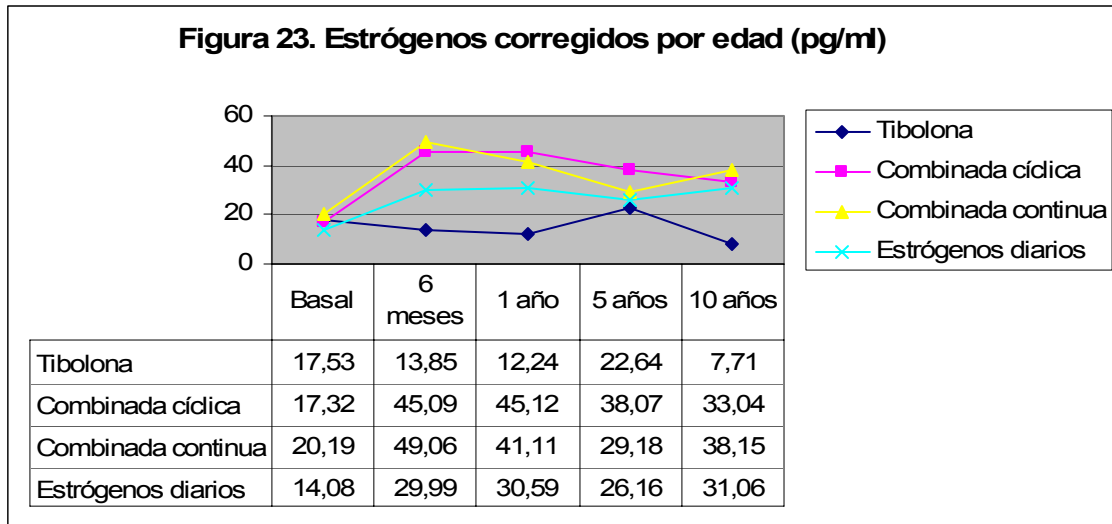


Figura 24. Estrógenos corregidos por tiempo de menopausia.

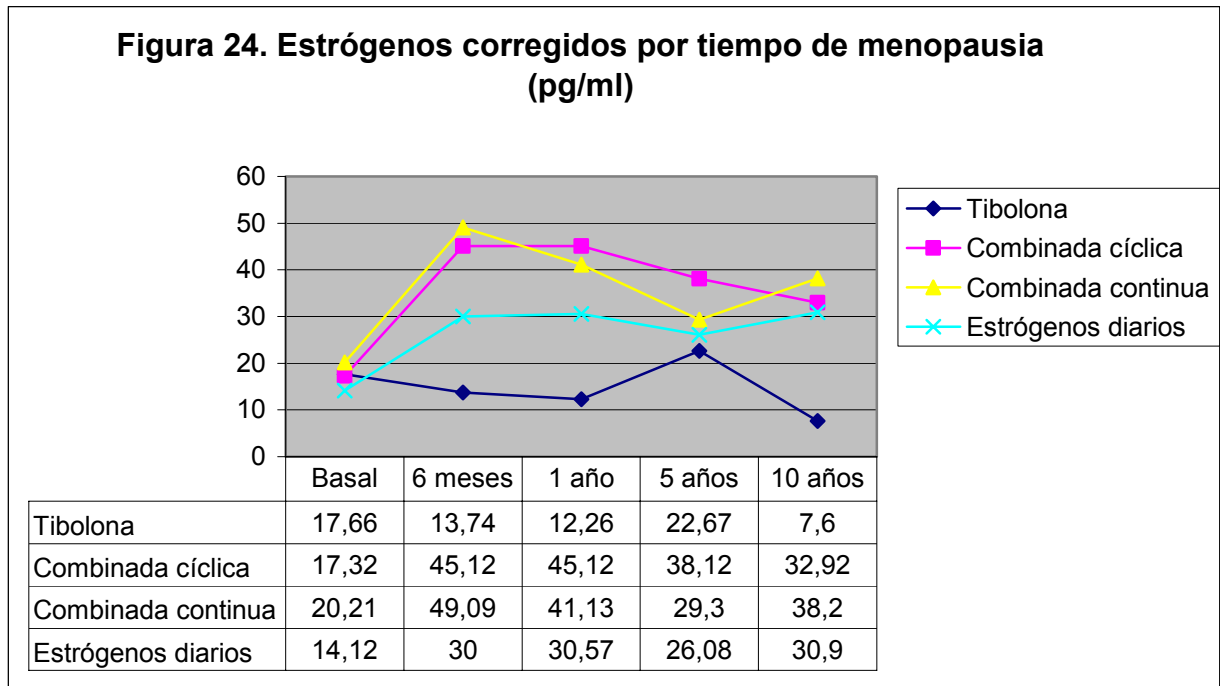


Figura 25. SHBG sin corregir

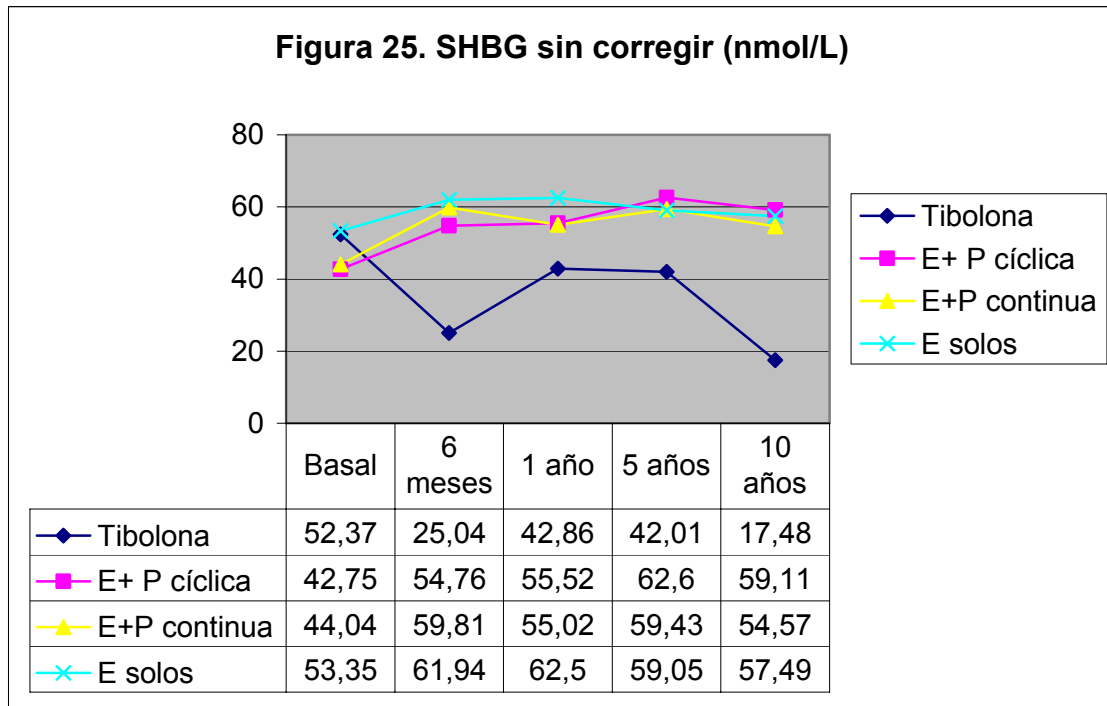


Figura 26. SHBG corregida por edad.

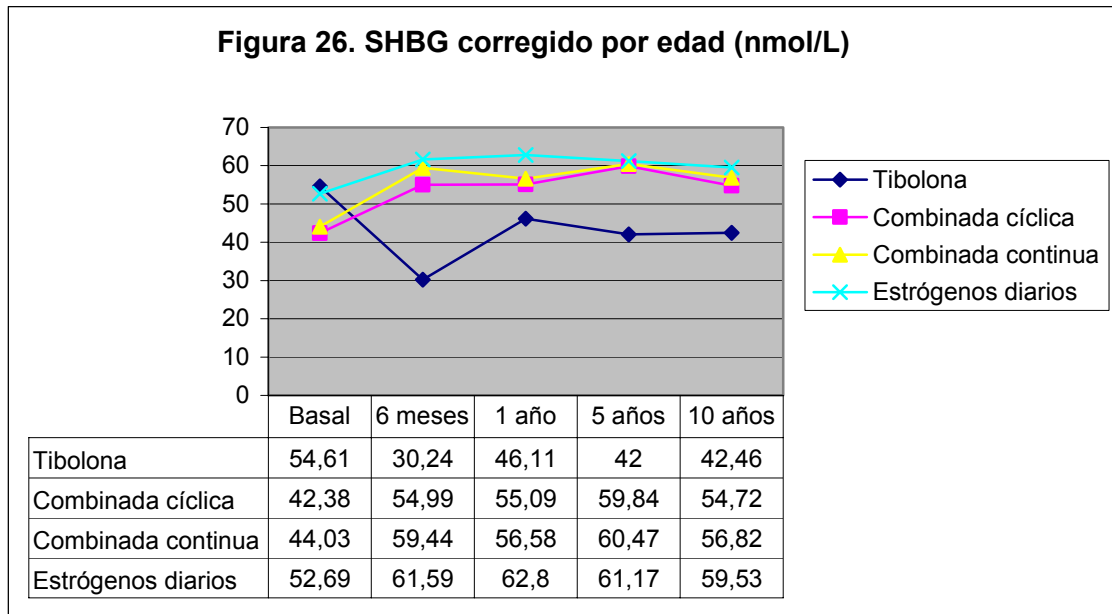


Figura 27. SHBG corregida por tiempo de menopausia

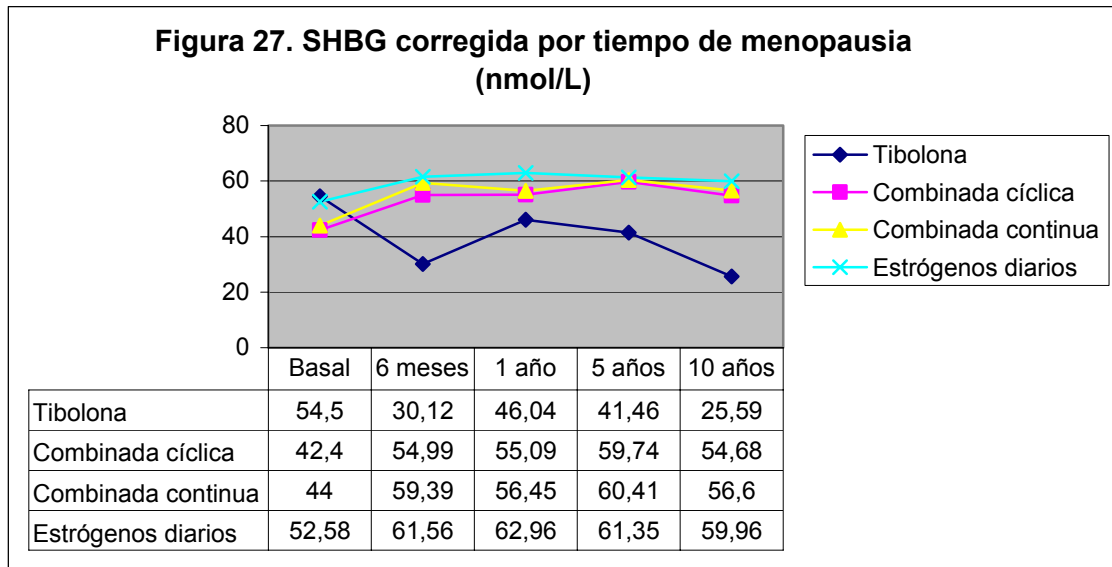


Figura 28. Glucemia sin corregir.

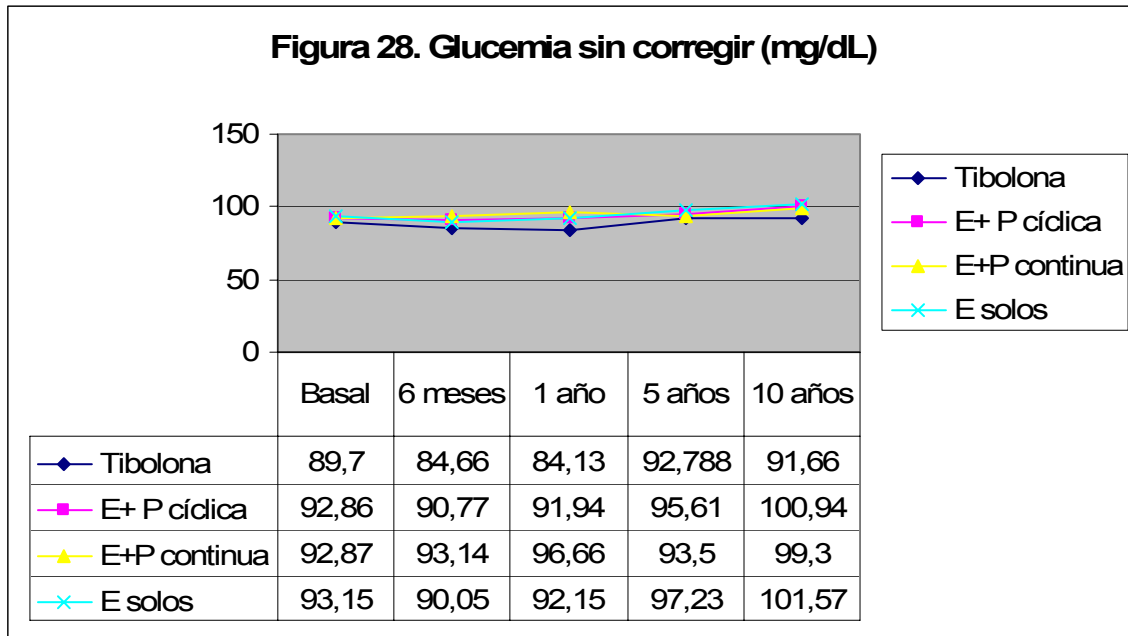


Figura 29. Glucemia corregida por edad.

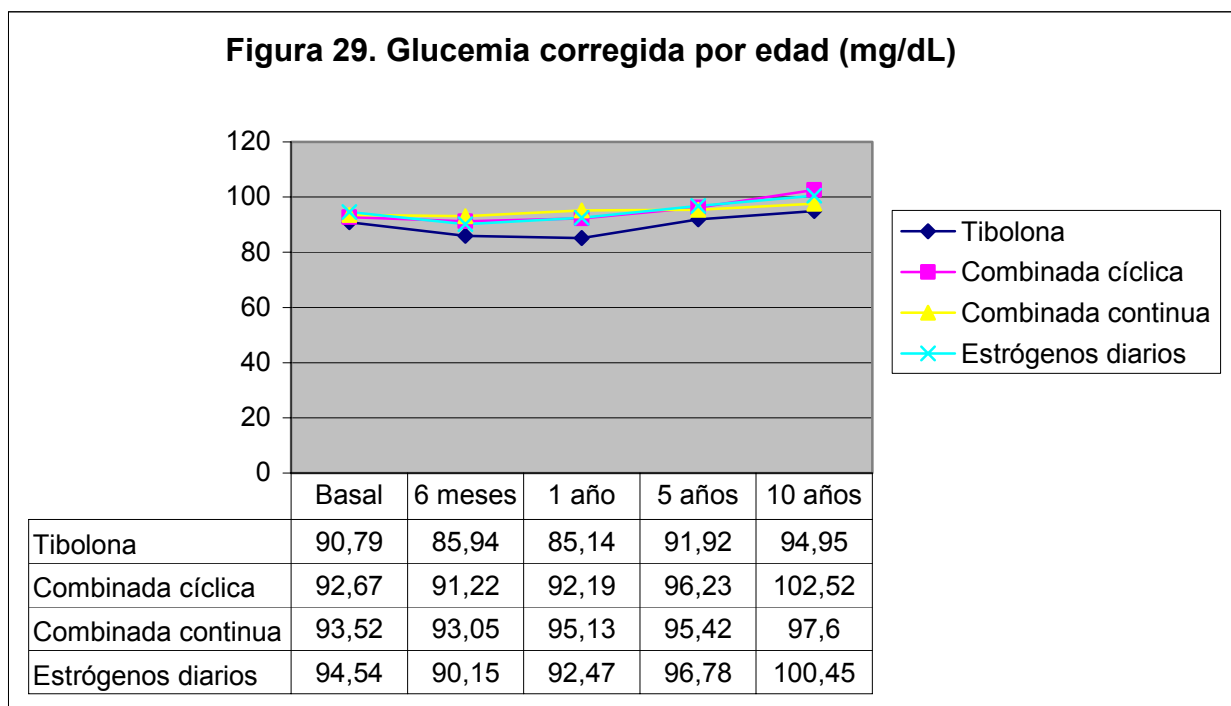


Figura 30. Glucemia corregida por tiempo de menopausia

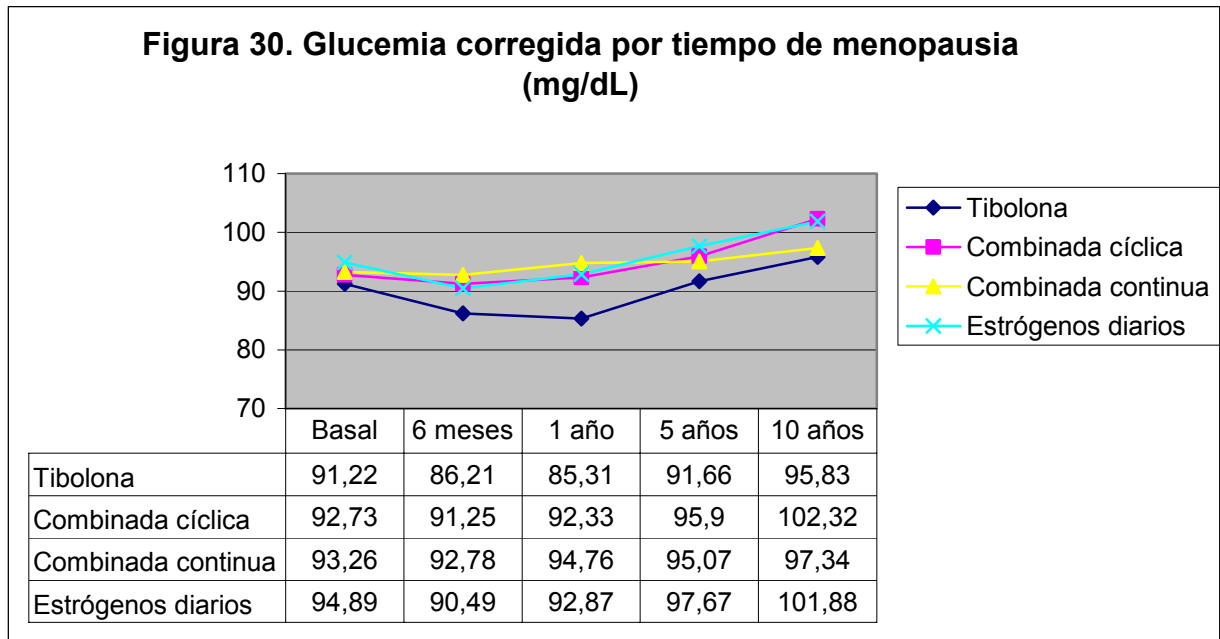


Figura 31. Colesterol sin corregir

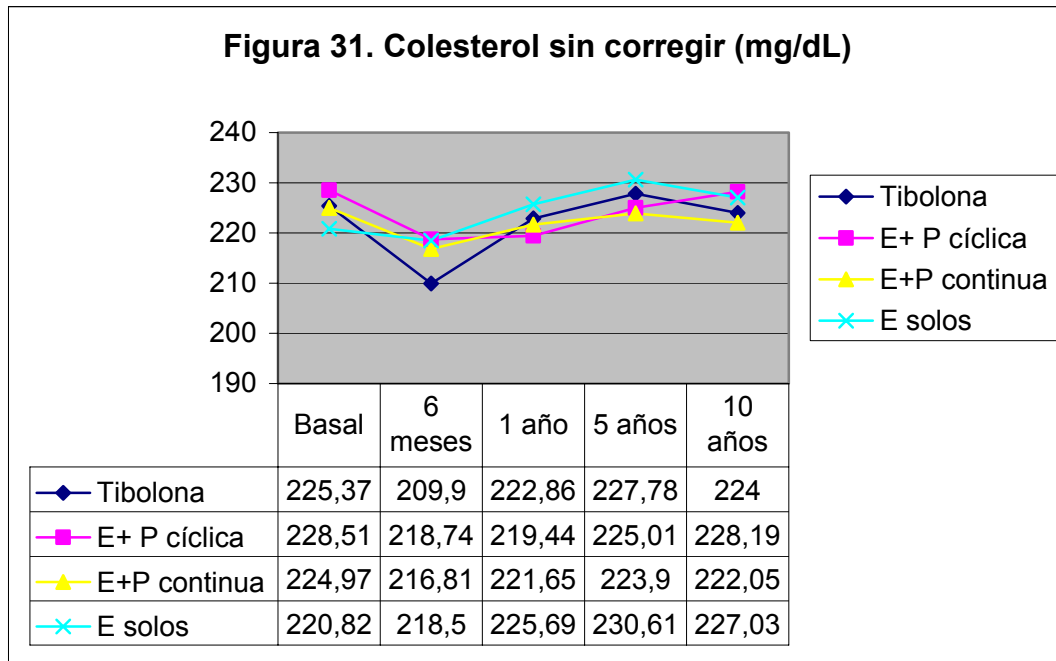


Figura 32. Colesterol corregido por edad

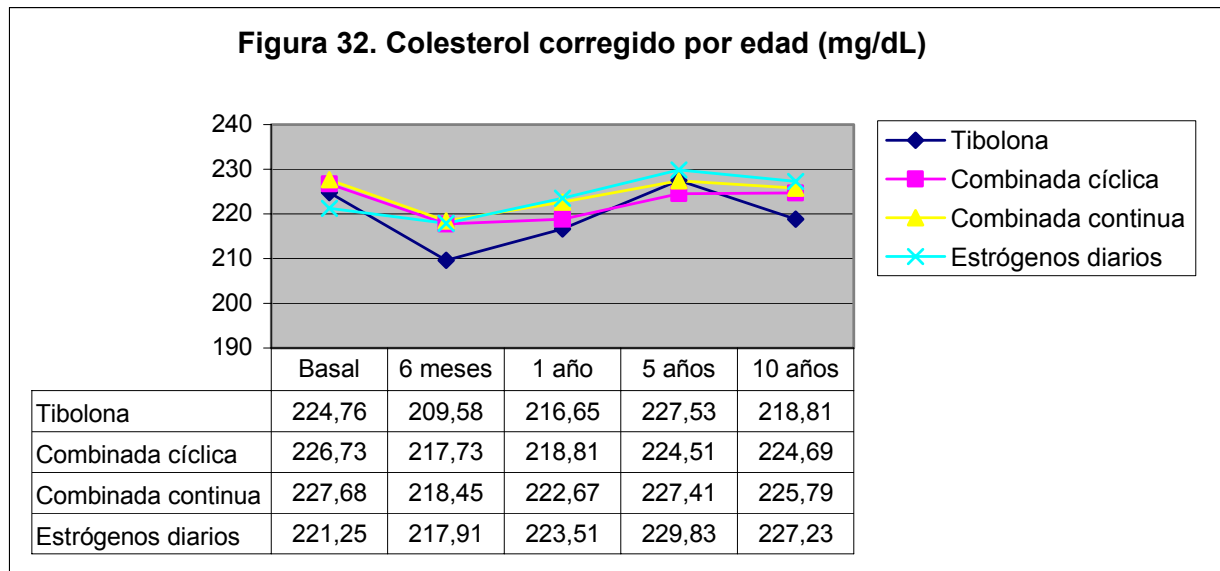


Figura 33. Colesterol corregido por tiempo de menopausia

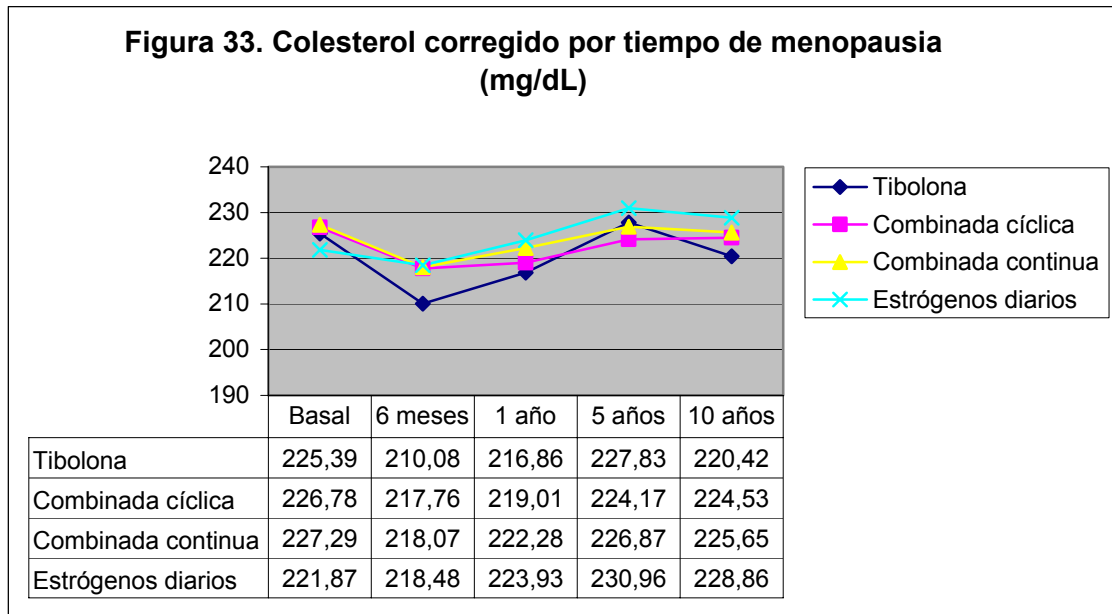


Figura 34. TG sin corregir

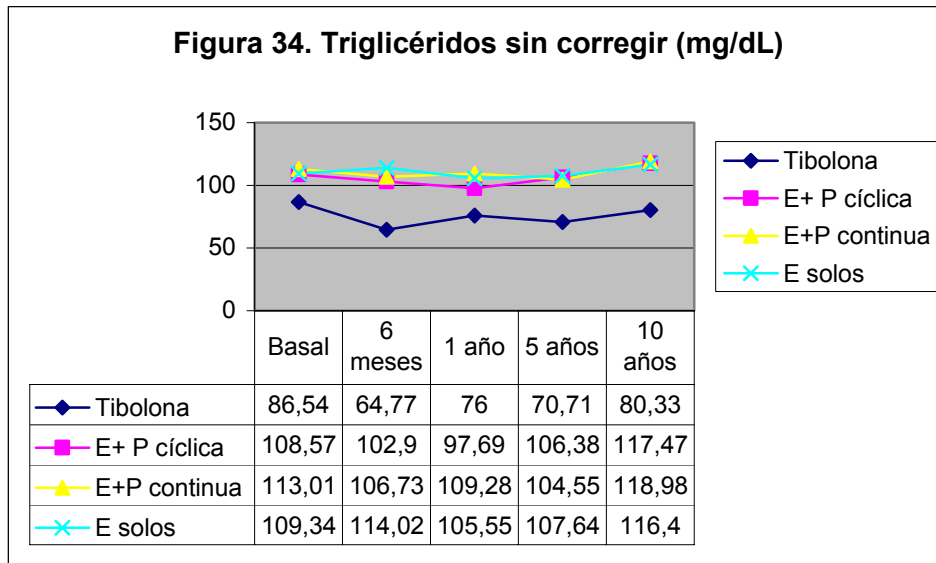


Figura 35. TG corregido por edad.

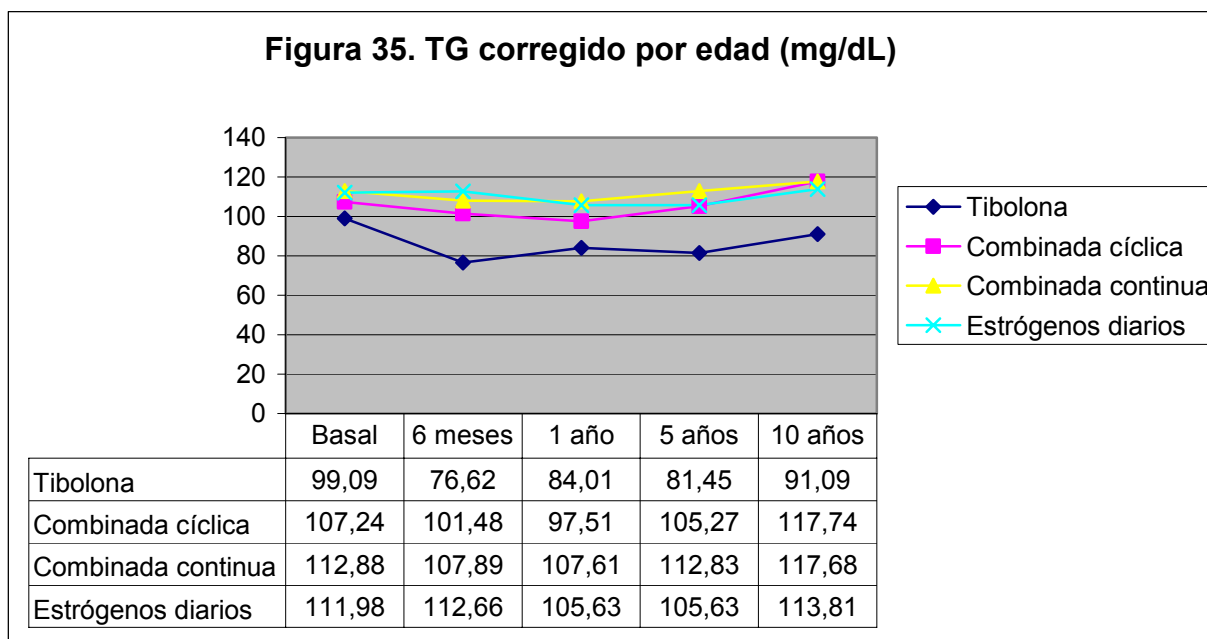


Figura 36. TG corregido por tiempo de menopausia.

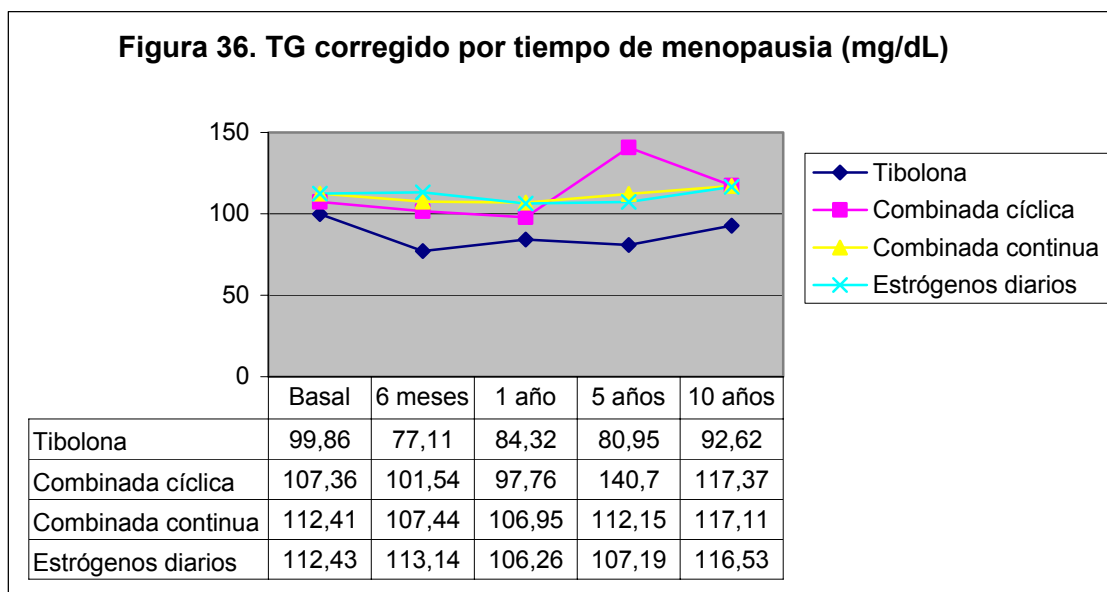


Figura 37. HDL sin corregir.

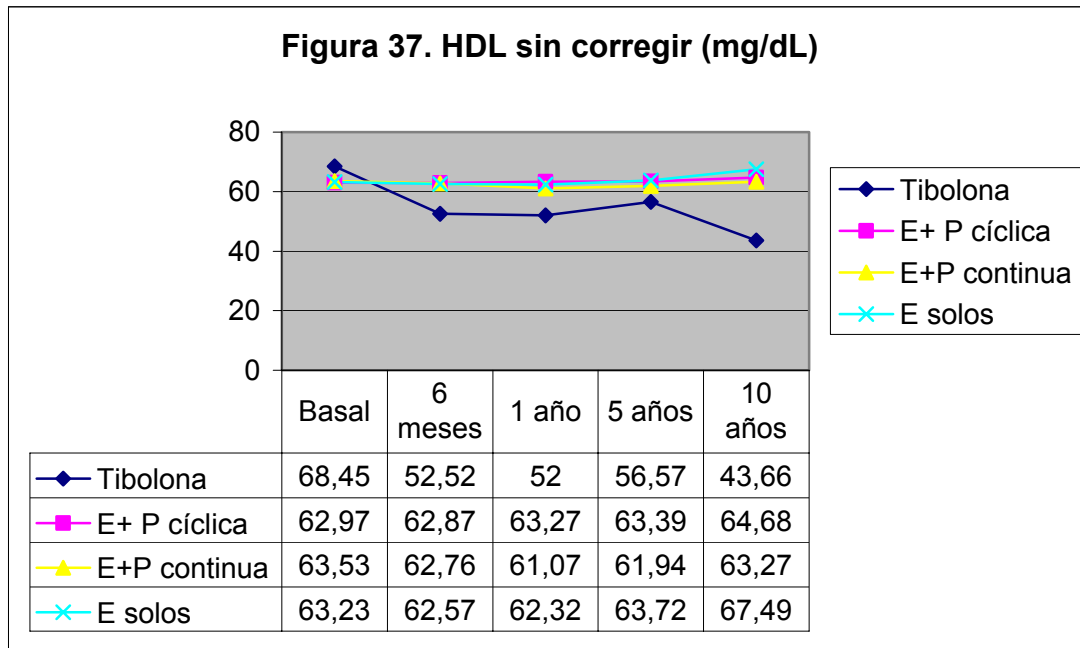


Tabla 4. Significación estadística de HDL corregida por edad

Tibolona	6 meses	1 año	5 años	10 años
Combinada cíclica	P<0,001	P=0,001		P=0,014
Combinada continua	P<0,001	P=0,004		P=0,011
Estrógenos	P<0,001	P=0,005	P=0,034	P=0,002

Figura 38. HDL corregido por edad

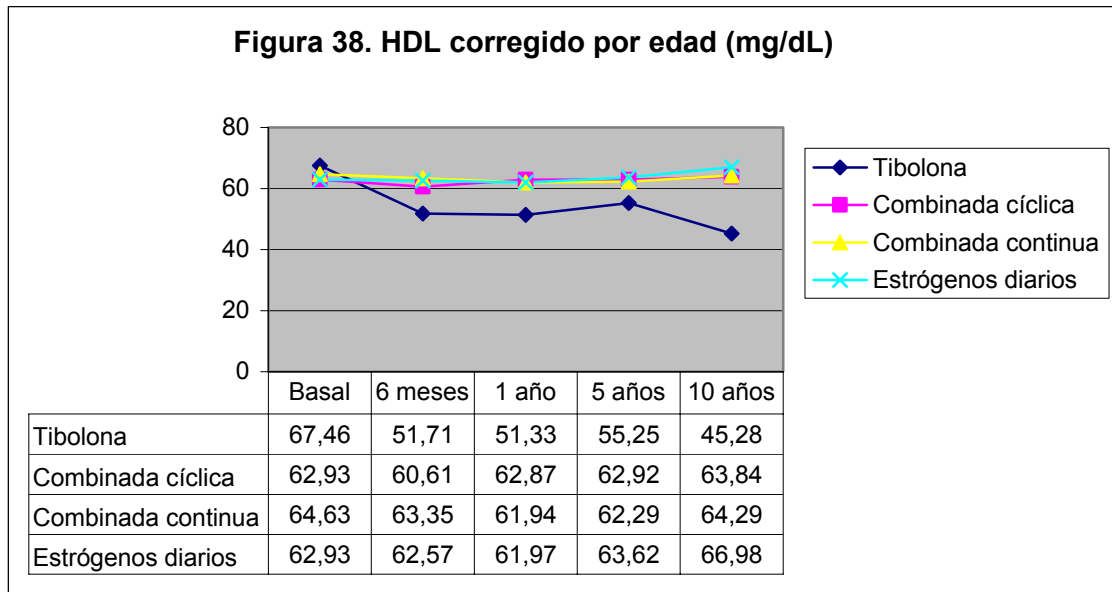


Figura 39. HDL corregida por tiempo de menopausia.

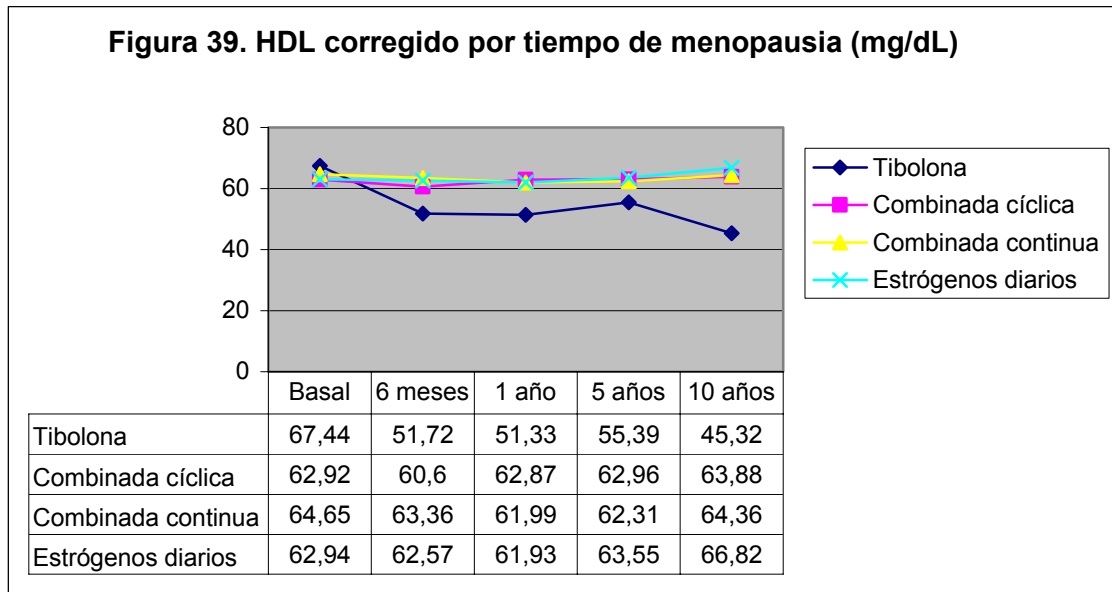


Figura 40. LDL sin corregir.

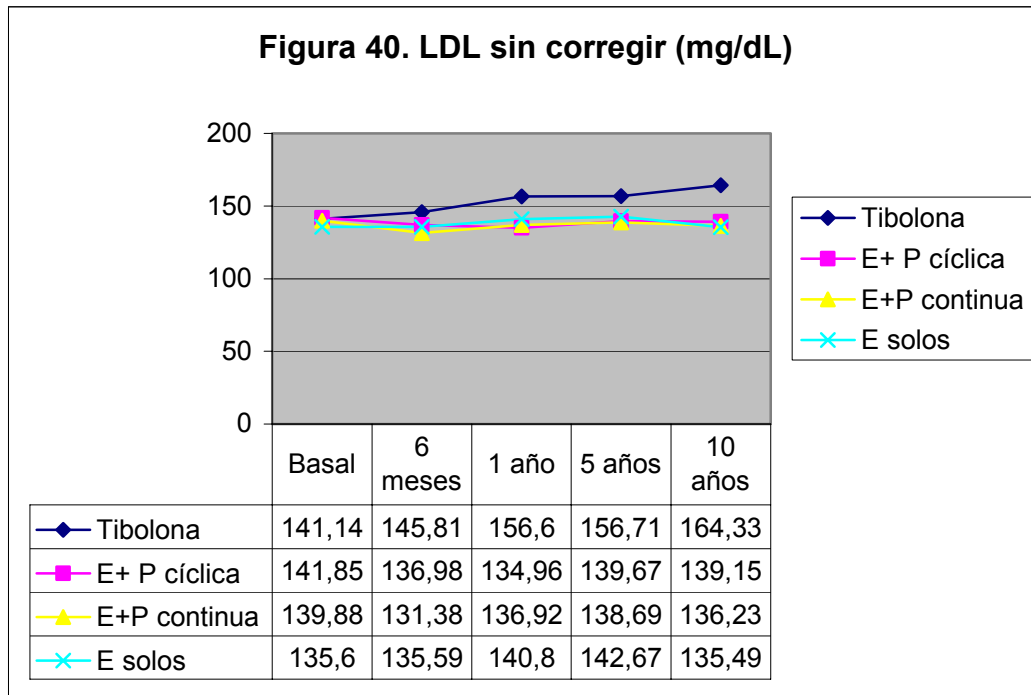


Figura 41. LDL corregido por edad.

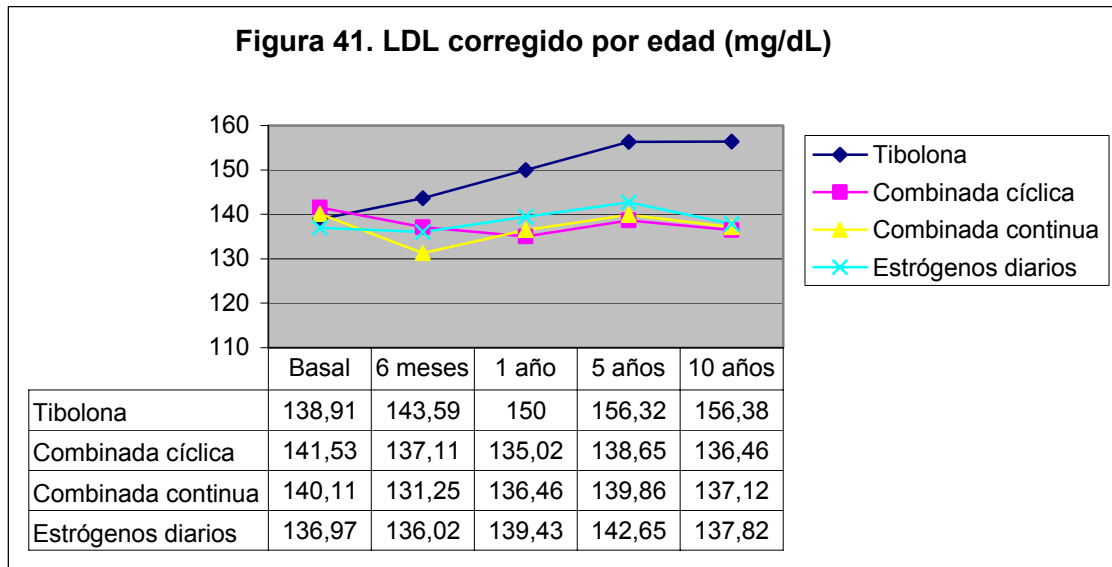


Figura 42. LDL corregida por tiempo de menopausia.

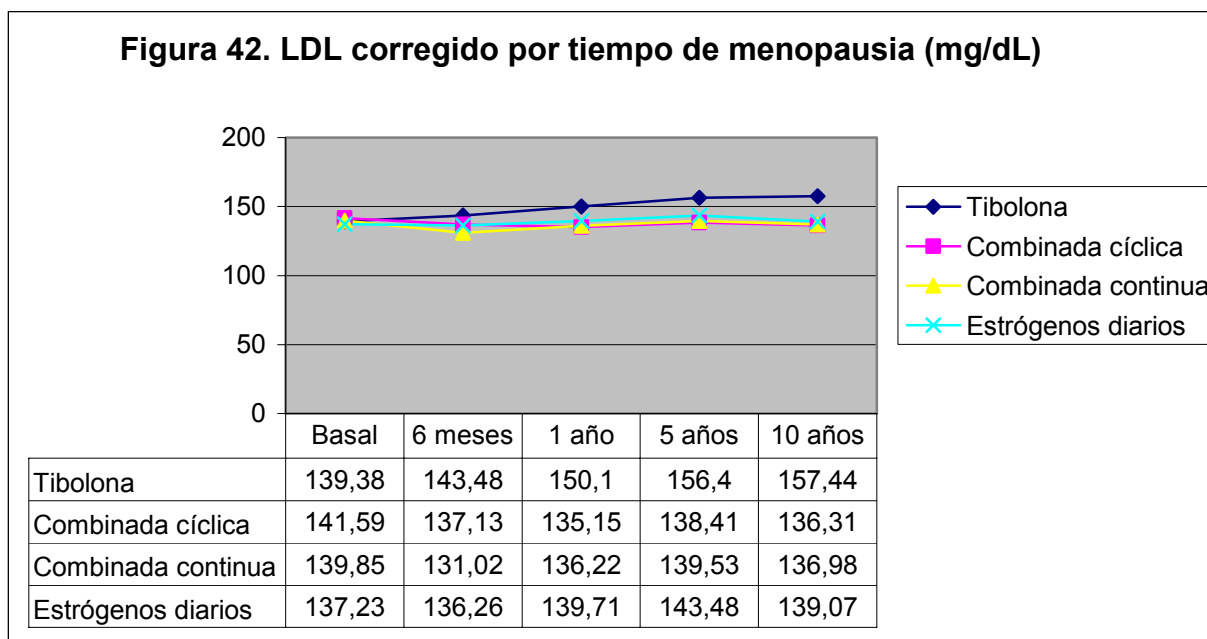


Figura 43. VLDL sin corregir.

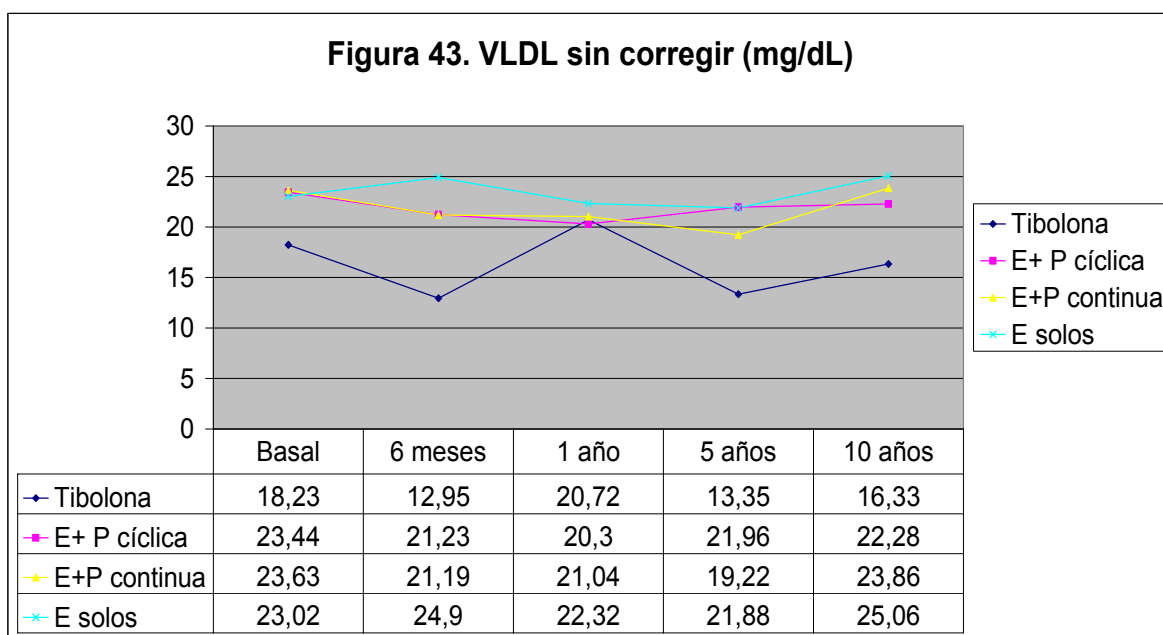


Figura 44. VLDL corregida por edad

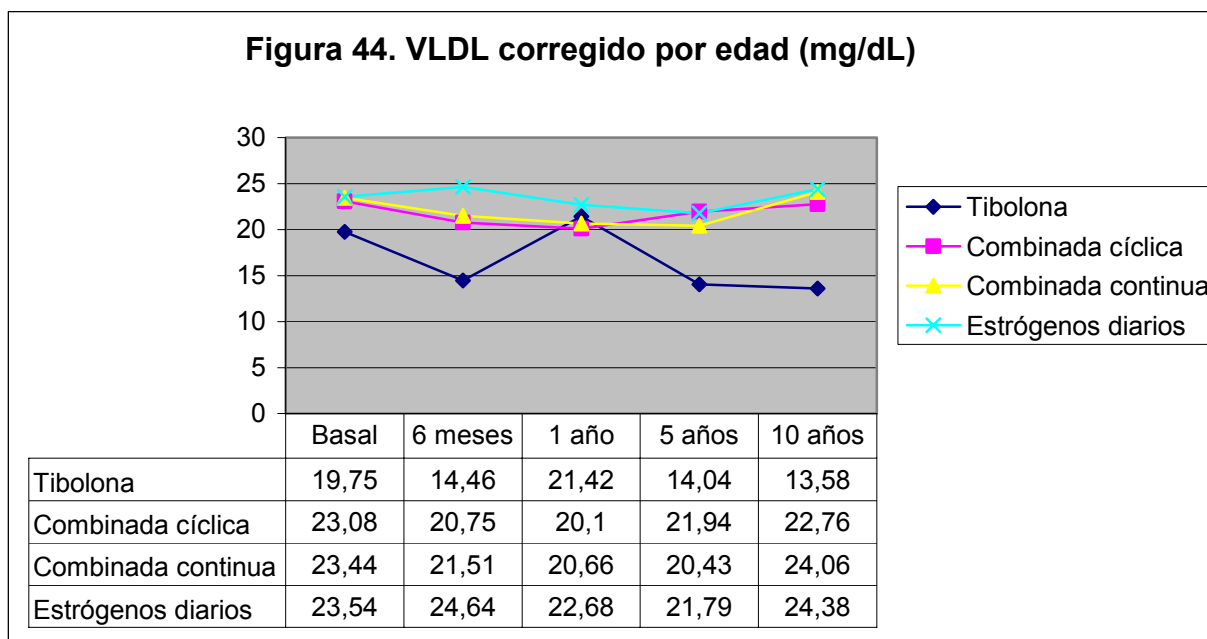


Figura 45. VLDL corregida por tiempo de menopausia.

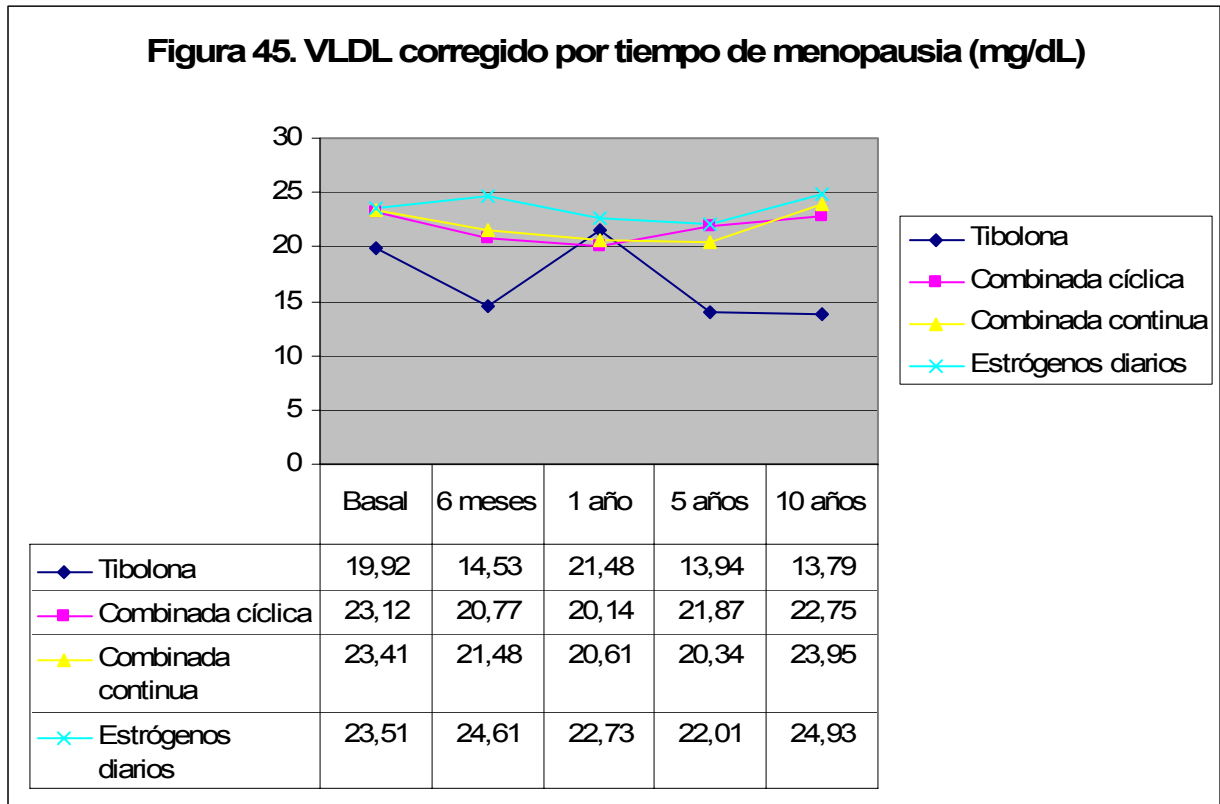


Figura 46. Antitrombina III sin corregir.

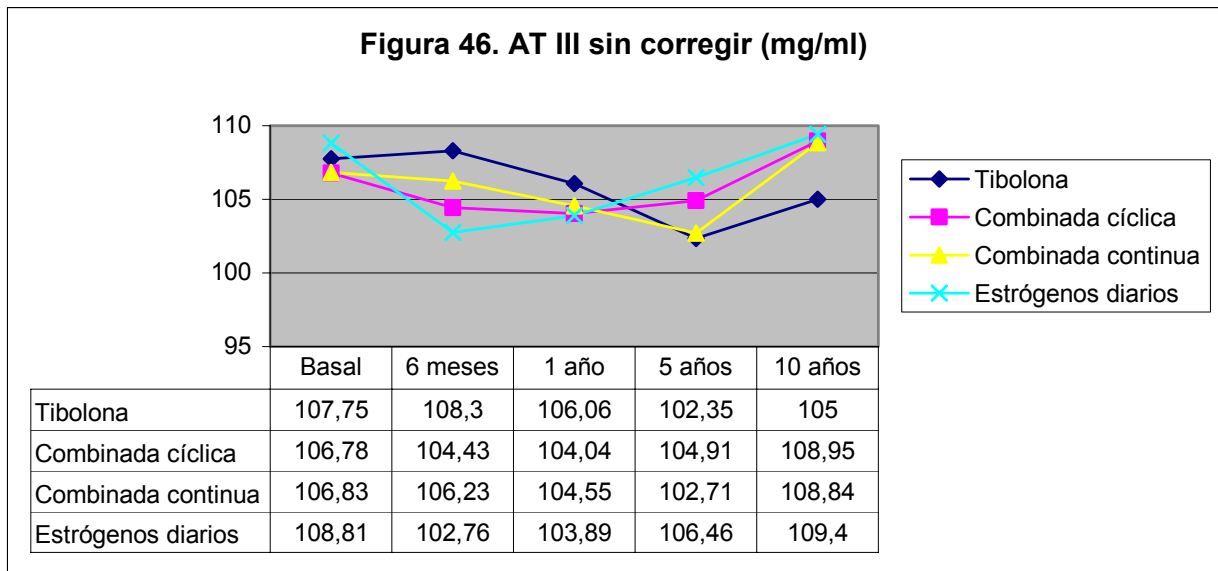


Figura 47. Antitrombina III corregida por edad.

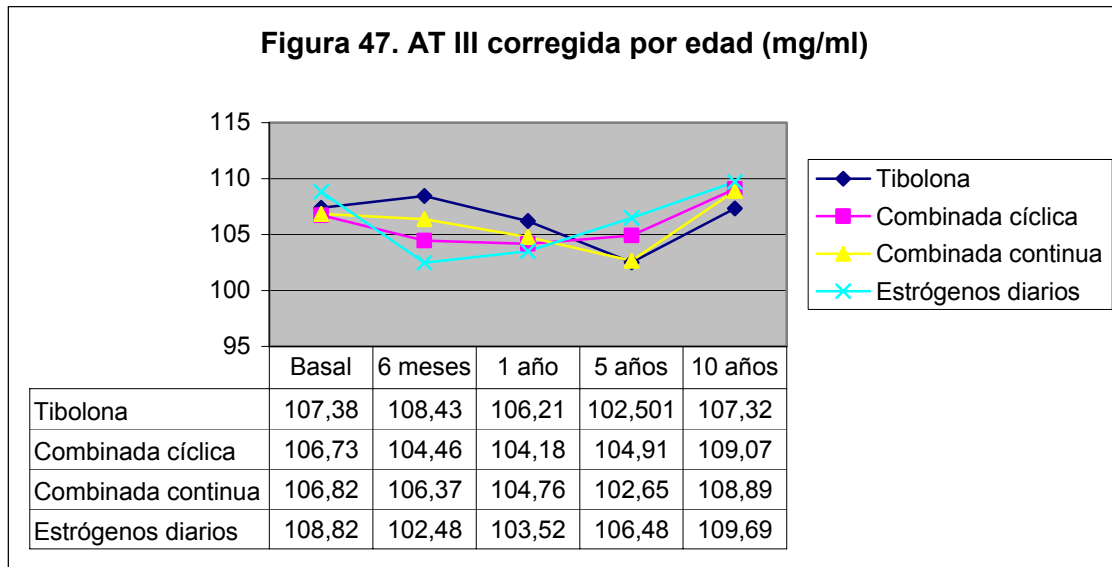


Figura 48. Antitrombina III corregida por tiempo de menopausia.

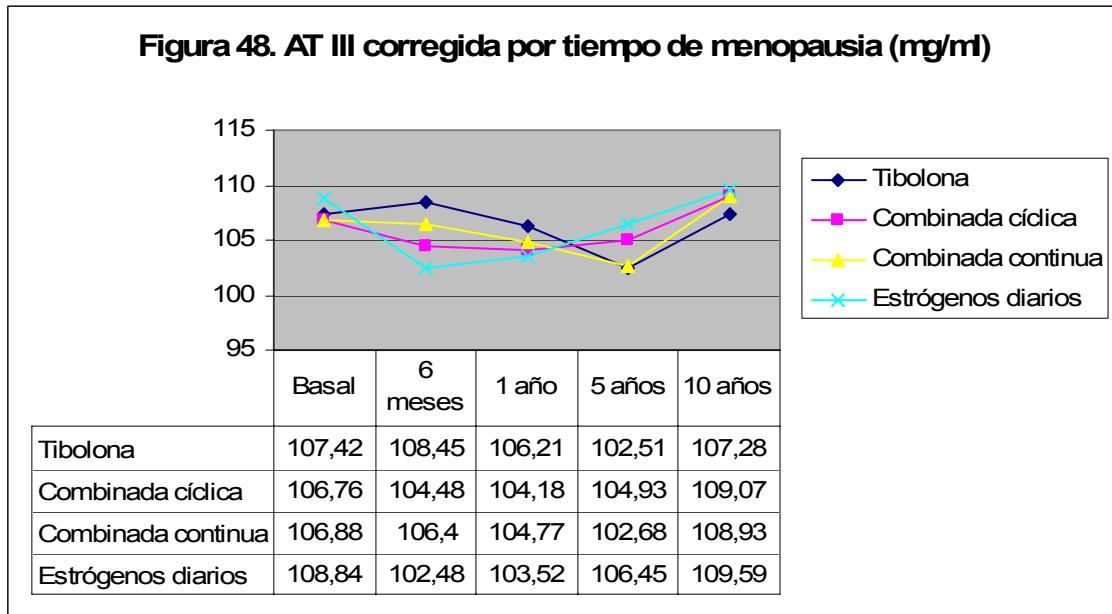


Figura 49. Calciuria sin corregir.

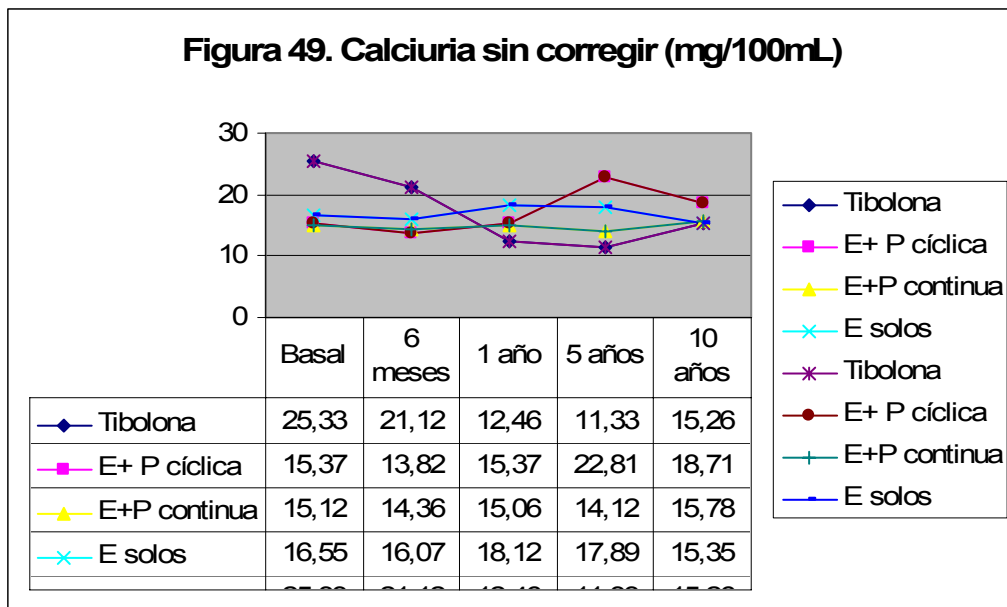


Figura 50. Calciuria corregida por edad.

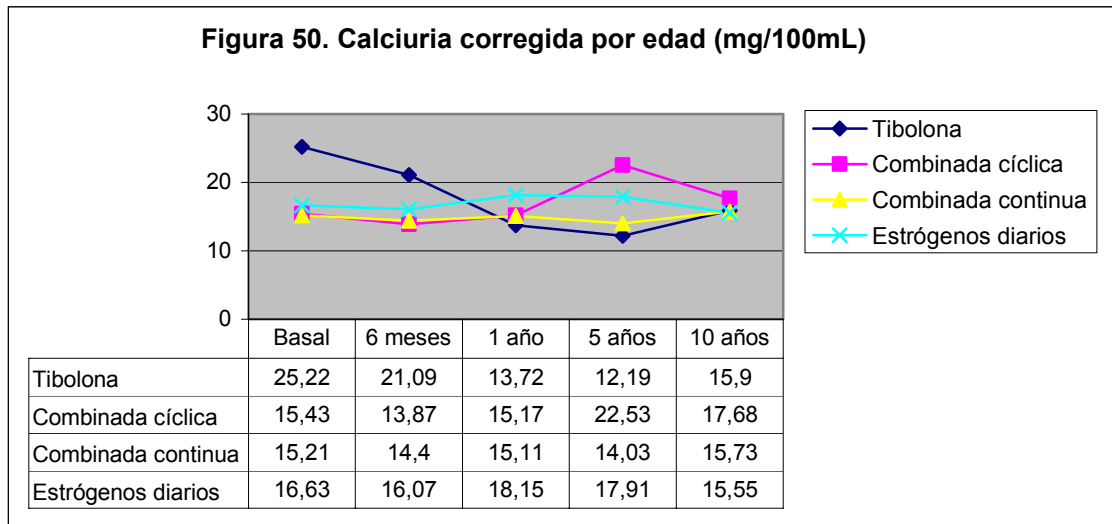


Figura 51. Calciuria corregida por tiempo de menopausia.

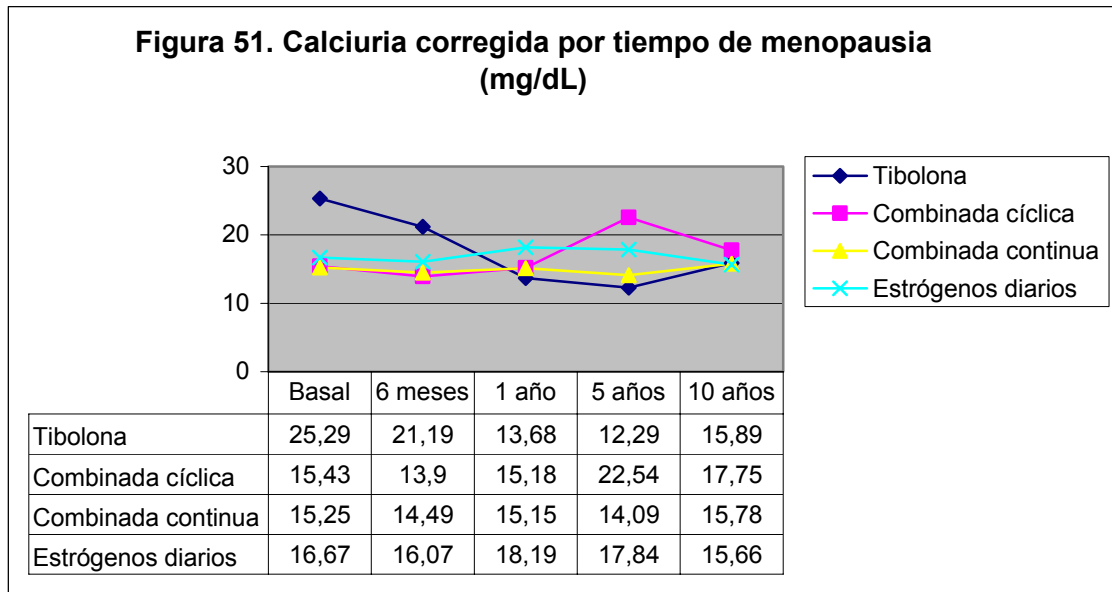


Figura 52. Piridinolina sin corregir

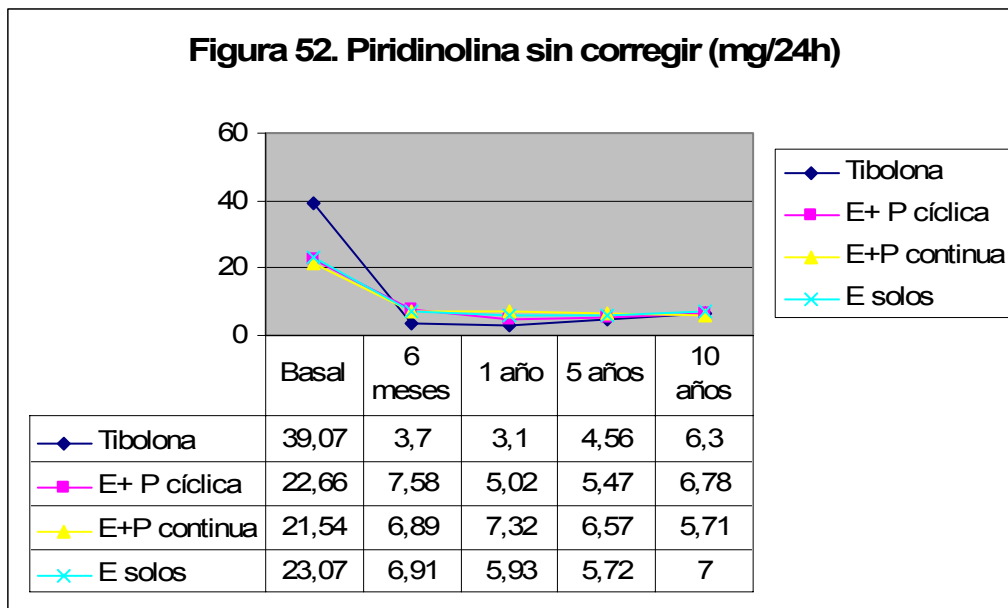


Figura 53. Piridinolina corregida por edad.

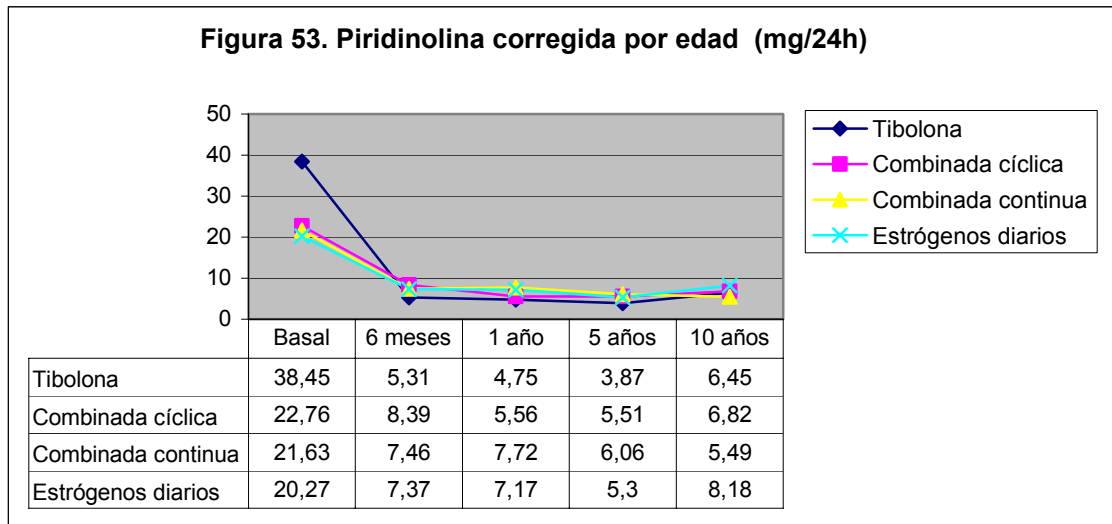


Figura 54. Piridinolina corregida por tiempo de menopausia.

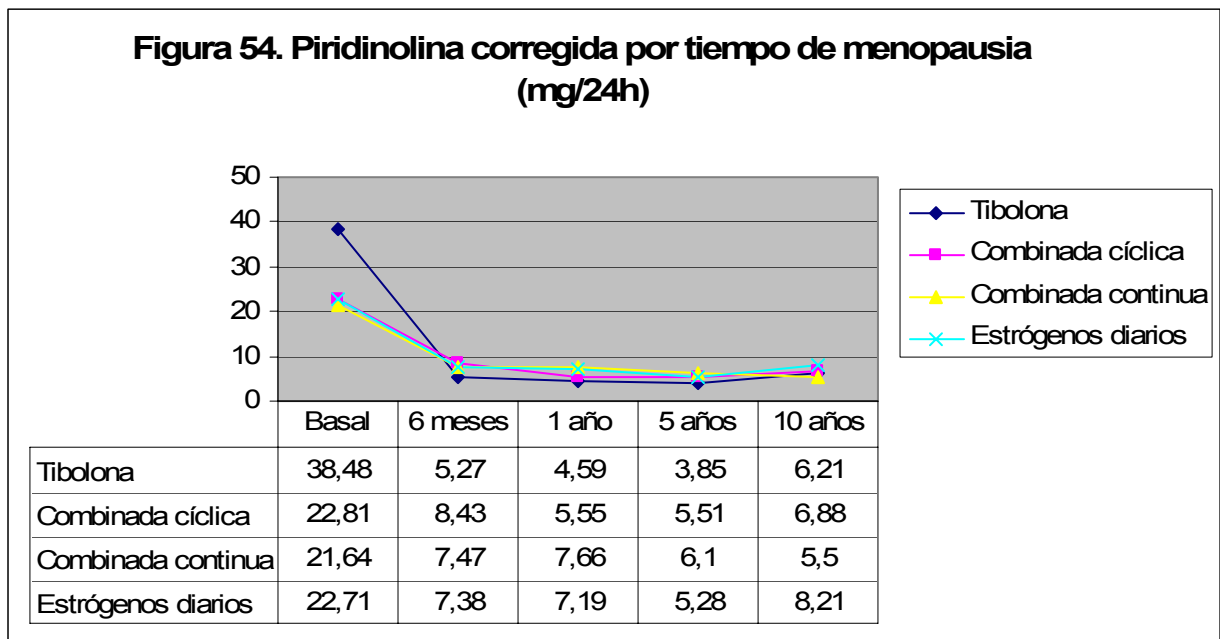


Tabla 5. Score tibolona

Tabla Tibolona	4.	Media	DE	Intervalo al 95%
Score 1		0,111111	0,333333	(0.14511-0,366366)
Score 10		0,888888	0,600925	(0.426976-1.350801)

Tabla 6. Score combinada cíclica

Tabla 6. Combinada cíclica	Media	DE	Intervalo de confianza al 95%
Score 1	0.1	0.316227	(0.126215-0.326215)
Score 10	0.9	0.737864	(0.372163-1.427837)

Tabla 7. Score combinada continua.

Tabla Combinada continua	7. Media	DE	Intervalo de confianza (95%)
Score 1	0.262295	0.511088	(0.170687-0.350932)
Score 10	1.147554	1.073129	(0.955194-1.339888)

Tabla 8. Score estrógenos solos

Tabla 8. Estrógenos solos	Media	DE	Intervalo de confianza (95%)
Score 1	0.411764	0.757751	(0.228349-0.595179)
Score 10	1.411765	1.082221	(1.149811-1.673718)

Tabla 9. Porcentaje de mujeres en cada visita con S Metabólico.

Número de visita	N (sm)	Prob (sm)
1	641	0.1809672
2	632	0.1882911
3	579	0.148532
5	438	0.1666667
10	253	0.2608696
Total	2543	0.1808887

Tabla 10. Prevalencia de SM con cada pauta de tratamiento en el tiempo

Pauta tratamiento	Basal	6 meses	1 año	5 años	10 años	Total
Tibolona	.1747777	.1728052	.1284163	.1187683	.1321525	.1537761
Combinada cíclica	.1848586	.1833459	1361436	.1287434	.1454156	.1621844
Combinada continua	.1929439	.1914375	.1421773	.1348437	.1509453	.1671455
Estrógenos solos	.2448779	.2434654	.1856281	.1751434	.1978368	.2063743
Total	.1954256	.194539	.1458523	.1447653	.1681624	.1724798

Tabla 11. Datos estadísticos prevalencia SM

Sm	Odds Ratio	Std. Err	Z	P>z	(95%CI)	
Combinada cíclica	1.058901	0.3841436	0.16	0.875	0.5200677	2.156009
Combinada continua	1.19253	0.4387314	0,48	0.632	0.579846	2.452596
6 meses	1.054784	0.1129526	0.50	0.618	0.6850785	2.931259
1 año	0.7948476	0.0923549	-1.98	0.048	0.85509	1.301114
5 años	0.9584705	0.1209746	-0.34	0.737	0.7484163	1.22748
10 años	1.576252	0.2236955	3.21	0.001	1.193511	2.081732

Tabla 12. Datos estadísticos SM controlado por edad

Sm	OR	Std Err	Z	P>z	(95% IC)	
Combinada cíclica	1.073049	0.4063017	0.19	0.852	0.5108795	2.253826
Combinada continua	1.123317	0.4308485	0.30	0.762	0.5296925	2.382215
Estrógenos solos	1.535028	0.5951465	1.11	0.269	0.7179537	3.281981
6 meses	0.9814709	0.1090532	-0.17	0.866	0.7894029	1.220271
1 año	0.6842915	0.0841855	-3.08	0.002	0.5376769	0.8708853
5 años	0.620308	0.0944657	-3.14	0.002	0.4602346	0.8360563
10 años	0.6808413	0.145729	-1.8	0.072	0.4475614	1.035712
T menop	1.000877	0.0014047	0.62	0.532	0.9981275	1.003634
Edad	1.077995	0.0165931	4.88	0.000	1.045959	1.111012

Tabla 13. Prevalencia de SM controlada por edad a lo largo del tiempo

N visita	N	Prob
Basal	640	0.1954256
6 meses	631	0.194539
1 año	578	0.1458523
5 años	438	0.1447653
10 años	249	0.1681624

Tabla 14. Sangrado vaginal (%)

	Tibolona		Combinada cíclica		Combinada continua	
	Sangrado %	Amenorrea %	Sangrado %	Amenorrea %	Sangrado %	Amenorrea %
Basal	0.1	99.9	2.1	97.9	0.4	99.6
6 meses	0.4	99.6	31	69	5.5	94.5
1 año	0.3	99.7	30.5	68.5	4.8	95.2
5 años	0.4	99.6	21.4	88.6	4.3	95.7
10 años	0	100	10.3	89.7	3.3	96.7

Tabla 15. Biopsia endometrial en caso de sangrado vaginal.

Endometrio	Basal (%)			1 año (%)			5 años (%)			10 años (%)		
	C	CC	T	C	CC	T	C	CC	T	C	CC	T
Hiperplasia simple	0	0	0	0.4	5.6	0	0	0	0	1.2	0	0
Hiperplasia atípica	0	0	0	0	0	0	0.4	0	0	0	0	0
Adenocarcinoma de endometrio	0	0	0	0	0	0	0.4	0	0	0	0	0
Pólipo	0	0	0	0	0	0	0.4	0	0	0	0	0

C: combinada cíclica

CC: combinada continua

T: Tibolona

Tabla 16. Incidencia de cáncer de mama.

Edad al iniciar el tratamiento	Edad de Menopausia	Tiempo de tratamiento	IMC (kg/m2)	Pauta	Estadaje
60	45	6 meses	40	Continuo BE + AMP	T1N0M0
49	48	2 años + 3 meses	43.7	Cíclico BE + AMP	T2N1M0
60	56	2 años + 5 meses	37.5	TES BE (TTS)	T1N0M0
35	34	5 años + 1 mes	50.6	Cíclico BE+AMP	T2N0M0
57	48	8 años + 10 meses	36.11	TES BE (TTS)	T1N1M0
45	46	7 años y 3 meses	27.12	Cíclico BE + AMP	T1N0M0
43	41	10 años	26.75	TES BE (TTS)	T2N0M0

Tabla 17. Distribución del cáncer de mama.

Año	N
1	1
2	0
3	2
4	0
5	1
6	0
7	1
8	0
9	1
10	1

Figura 55. Índice de Kupperman

