

**TESIS DOCTORAL**

***CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS  
DEL ENDOMETRIO SOMETIDO A DIFERENTES  
PAUTAS DE TRATAMIENTO HORMONAL***

FÁTIMA AMAYA NAVARRO

Directores

José Luis Cuadros López

Francisco Nogales Fernández

Rosa M<sup>a</sup> Sabatel López

2005



# ÍNDICE

---

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>Págs.</b>
1. Problema de investigación-----	5-6
2. Marco teórico	
Definición de menopausia-----	7-10
Histología basal de la menopausia-----	11-15
Tratamiento hormonal-----	16-17
Tratamiento hormonal y biopsia endometrial-----	18-26
Estado actual sobre menopausia y tratamiento hormonal:	
- Estudio WHI-----	27-29
- Estudio WHIMS-----	30
- Estudio HERS-----	31-32
- Million Women Study-----	33
- Estudio E3N-----	34
- Repercusiones clínicas de las publicaciones actuales sobre la terapia hormonal-----	35-46
- Posicionamiento de la Agencia Europea del Medicamento sobre la terapia hormonal-----	47-48
- Posicionamiento de la NAMS (North American Menopause Society)---	49-52
- Posicionamiento de la Asociación Española para el estudio de la Menopausia-----	53-56
- Posicionamiento de la Sociedad Internacional de Menopausia-----	57
- Indicaciones de la terapia hormonal-----	58-59
- Conclusiones de la terapia hormonal-----	60-61
- Alternativas de la terapia hormonal-----	62-71
3. Definición de las variables-----	72-74
4. Objetivos / Hipótesis-----	75

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

1. Selección del diseño-----	77
2. Identificación de la población-----	78-79
3. Determinación de Casos / muestra-----	80

## **RESULTADOS**

1. Características del endometrio sometido a terapia hormonal-----	82
2. Distribución de los tipos de Pauta-----	83
3. Características anatomopatológicas del endometrio según el tipo de Pauta-----	84-86
4. Distribución de los tipos de Pauta según las características del endometrio-----	87-88
5. Incidencia de hiperplasia endometrial con el uso de la terapia hormonal-----	89
6. Distribución de la clínica con terapia hormonal-----	90
7. Características anatomopatológicas del endometrio según la clínica-----	91
8. Clínica según las características anatomopatológicas del endometrio--	92-93
9. Clínica según el tipo de Pauta-----	94
10. Tipos de Pauta según la clínica-----	95

<b>DISCUSIÓN</b> -----	96-100
------------------------	--------

<b>CONCLUSIÓN</b> -----	101-105
-------------------------	---------

<b>BIBLIOGRAFÍA</b> -----	106-123
---------------------------	---------

<b>APÉNDICE</b> -----	124-127
-----------------------	---------

## **INTRODUCCIÓN**

---

## PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

---

Según los datos de evolución demográfica la esperanza de vida en nuestro país ha experimentado un incremento en las últimas décadas. El impacto de una sociedad envejecida sobre el sistema de salud será enorme, debiendo prevalecer la medicina preventiva frente al tratamiento de urgencia.

En concreto, en el ámbito de la salud de la mujer, este alargamiento y calidad de vida ha hecho que adquiriera una mayor importancia todos los aspectos relacionados con la Menopausia y el Climaterio.

Han pasado años desde que comenzó el uso del tratamiento hormonal. Los primeros intentos fueron llevados a cabo con estrógenos solamente pero se comprobó que esta terapia única se asociaba al desarrollo de hiperplasia y adenocarcinoma endometrial por lo que continuaron los estudios hasta que en los años setenta se publicaron varios artículos que recomendaban el uso del tratamiento combinado, estrógenos con gestágenos, para prevenir el riesgo del cáncer endometrial.

A raíz de estas publicaciones aparecieron en el mercado infinidad de tratamientos combinados de estrógenos y gestágenos, diferentes dosis y distintas vías de administración. Con esta variedad en el mercado nos surgió la idea de conocer la incidencia de hiperplasia endometrial con estos productos; la biopsia endometrial constituye la prueba diagnóstica de elección para el estudio histológico de las metrorragias uterinas por lo que mediante el estudio de las biopsias de las mujeres que tomaban los diferentes tipos de tratamiento hormonal podríamos analizar el riesgo del cáncer endometrial. Quizás existía en la industria farmacológica una combinación “ideal” desde el punto de vista fisiológico, es decir, una combinación hormonal que reprodujera fielmente el ciclo menstrual y que presentara menor incidencia de riesgo de cáncer endometrial. En ningún momento nos planteamos si la terapia hormonal pautada de forma preventiva estaba realmente justificada.

En julio del 2002 se publicaron los resultados de una rama del estudio de la Iniciativa de la Salud de la Mujer (WHI), un estudio auspiciado por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) que pretendía identificar los beneficios y riesgos de la hormonoterapia menopáusica. Los investigadores de la WHI anunciaron que habían suspendido una parte del estudio relacionada con la hormonoterapia combinada continua debido a que algunos de los resultados obtenidos indicaban que los riesgos de la misma excedían los límites de seguridad establecidos al inicio del estudio. Estos riesgos eran un aumento de las enfermedades cardíacas, cáncer de mama y accidentes cerebrovasculares en mujeres que tomaban estrógeno (0.625 mg. Estrógeno equino conjugado) más gestágeno (2.5 mg. Acetato de medroxiprogesterona) diarios, en comparación con el grupo placebo.

**Con estas últimas publicaciones reflexionamos acerca de nuestro proyecto. No sabemos todavía si está o no justificado el uso de la terapia hormonal de forma preventiva, pero sí podemos colaborar en esta línea investigadora de la menopausia si describimos la histología de las biopsias endometriales de las mujeres que toman diferentes tipos de terapia hormonal, analizamos la incidencia de hiperplasia endometrial y relacionamos la clínica a la histología descrita.**



## MARCO TEÓRICO

---

### ***Definición de Menopausia***

La **Menopausia** es un estado fisiológico de la mujer, parte del proceso natural de envejecimiento, caracterizado por el cese de la secreción hormonal ovárica, dando lugar a cambios que afectan al aparato urogenital, sistema cardiovascular y óseo. La Organización Mundial de la Salud (Sistema Nacional de Salud 2003) define la Menopausia como el cese permanente de la menstruación, tras un periodo de doce meses consecutivos de amenorrea sin otra causa aparente patológica ni psicológica. Se reserva el término de Perimenopausia para el período de tiempo que precede a la última regla y los doce meses posteriores y Postmenopausia para todos los años que siguen tras la última regla.

La función endocrina del ovario disminuye progresivamente a medida que lo hacen los folículos ováricos. El descenso progresivo del estradiol así como de progesterona e inhibina, disminuye el feed-back negativo aumentando la producción de hormona folículoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH). Los cambios fisiológicos de la perimenopausia se van produciendo de forma progresiva. Al principio disminuye la duración de los ciclos menstruales a expensas de la fase folicular y aumentan los niveles de FSH para compensar el descenso del número de folículos ováricos. Después, la maduración folicular ocurre de forma esporádica, alternando ciclos ovulatorios con anovulatorios. Cuando la menopausia se ha establecido el ovario ya no responde a la estimulación por FSH, la cual se encuentra elevada, los niveles de estradiol están disminuidos y el principal estrógeno ahora es la estrona, que se produce por conversión periférica de androstendiona y testosterona (Becerra 2003).

La menopausia biológica se produce a una edad media de 50 años. El tabaquismo acelera su instauración 1-2 años, mientras que la menarquia tardía, la multiparidad y el uso de anticonceptivos orales se asocian a su retraso.

El origen de los **síntomas** asociados a la menopausia es complejo. El déficit estrogénico parece ser el factor más importante, sin embargo otros factores hormonales como el descenso en la producción de andrógenos, y no hormonales, como el envejecimiento, factores culturales, dietéticos y de estilo de vida, participan en la expresión de la morbilidad que aparece en esta etapa de la vida.

#### **Síntomas vasomotores**

Los síntomas vasomotores, vulgarmente conocidos como sofocos, junto con las alteraciones del ciclo menstrual, son el principal motivo de consulta. Afectan al 60% de las mujeres postmenopáusicas y 40% de las mujeres perimenopáusicas. Generalmente, después de cinco años de instaurados los síntomas, se resuelven espontáneamente sin tratamiento, pero pueden durar más tiempo.

Los síntomas vasomotores se caracterizan por calor, rubor facial, sudoración diaria y nocturna y taquicardia paroxística. La frecuencia de aparición e intensidad es variable, siendo éste el principal problema en cuanto a la calidad de vida se refiere. La causa es desconocida; parece que existe una zona hipotalámica sensible a los estrógenos, por lo que el déficit de éstos alteraría el sistema termorregulador del hipotálamo provocando un aumento real de la temperatura corporal con la consecuente sensación de calor. El tratamiento con estrógenos mejora los síntomas de forma dosis-dependiente (Nelson 2004; González Merlo 1995).

#### **Síntomas psíquicos**

Se definen como humor depresivo, ansiedad, falta de autoconfianza, insomnio... La aparición de los síntomas psicológicos esta relacionado con el ámbito sociocultural e individual (González Merlo 1995).

### **Atrofia urogenital**

El hipoestronismo que acompaña a la menopausia provoca sequedad vaginal, prurito, dispareunia y aumento en la susceptibilidad de infecciones debido al adelgazamiento de la pared vaginal, disminución de la síntesis de glucógeno, alcalinización vaginal y alteración de la flora normal vaginal. También la pérdida de estrógenos afecta al trigono vesical provocando atrofia, aumento de infecciones urinarias e incontinencia (González Merlo 1995).

### **Disfunción sexual y pérdida de la libido**

Existe una sensación subjetiva de pérdida de la satisfacción sexual, posiblemente relacionada con la atrofia genital asociada a la pérdida de estrógenos. La disminución en la secreción de andrógenos podría corresponder clínicamente a la pérdida de la libido (González Merlo 1995).

### **Enfermedad coronaria**

Los estudios epidemiológicos demuestran un aumento de enfermedades cardiovasculares con el avance de la edad y en la mujer menopáusica (sobre todo con la menopausia precoz o quirúrgica) relacionados con las modificaciones lipídicas: descenso de los niveles de HDL y aumento de los niveles de LDL (Nash y col. 2003; González Merlo 1995).

### **Osteoporosis**

La menopausia provoca en el cuerpo un aumento de la resorción ósea (preferentemente trabecular pero también cortical) y con ello un riesgo aumentado de fracturas, sobre todo en la columna vertebral. El tratamiento con estrógenos previene esta pérdida y reduce el riesgo de fractura en más de un 50% (Reid 1999; The Writing Group for the PEPI trial 1996).

**Otros síntomas**

Son relativamente frecuentes las cefaleas, parestesias, dolores sin causa orgánica aparente y que pueden formar parte del cortejo medio-ambiental y profesional (González Merlo 1995).

## MARCO TEÓRICO

---

### ***Histología basal de la Menopausia***

La alteración hormonal de la menopausia compromete al endometrio, dando lugar a la desaparición definitiva del ciclo menstrual. De esta manera se definen diferentes estados anatomoclínicos, partiendo desde la perimenopausia hasta la menopausia propiamente dicha.

La **Perimenopausia** se caracteriza por una disminución progresiva de la progesterona y del estradiol, ligado a una disminución de la función folicular, así como un aumento de la FSH y de la LH. Estas modificaciones analíticas tienen como consecuencia en el ámbito clínico alteraciones del ciclo menstrual, con ciclos cortos primero y ciclos largos después y baches de amenorrea, aparición de metrorragias por hiperplasia o deprivación hormonal y por último agravamiento del síndrome premenstrual.

Histológicamente la inestabilidad hormonal puede dar lugar a ciclos anovulatorios que se reconocen por un endometrio proliferativo (Fig. 1).

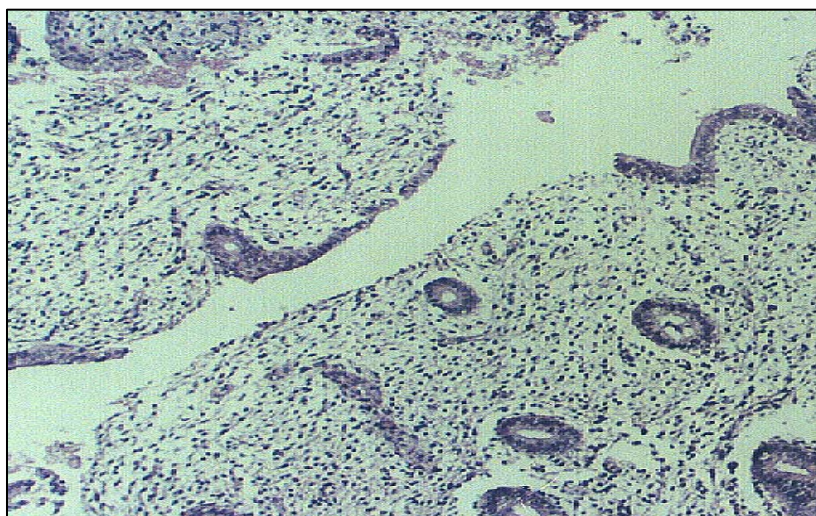


Fig. 1: Endometrio proliferativo

También pueden presentarse ovulaciones esporádicas siendo insuficiente el cuerpo lúteo que se desarrolla. Como consecuencia en el endometrio se observan glándulas con cambios secretores irregularmente desarrollados (Fig. 2).

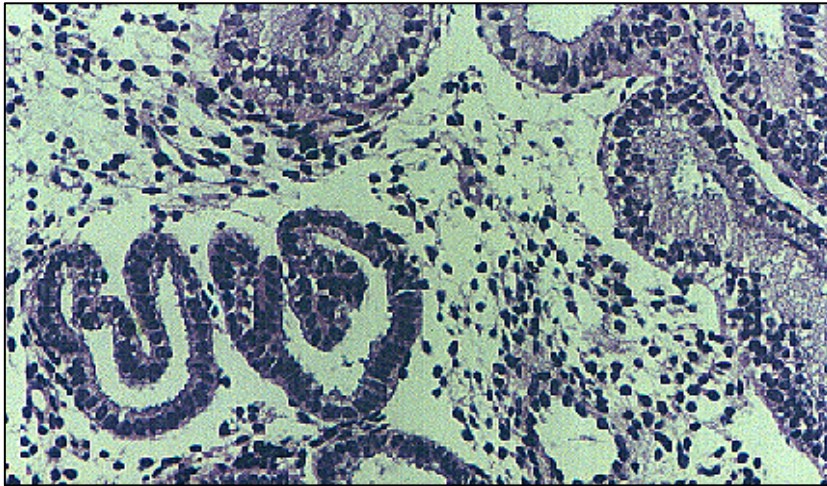


Fig.2: Endometrio con cambios secretores irregularmente desarrollados

Con el agotamiento de la función ovárica el estímulo hormonal disminuye hasta niveles insuficientes para inducir proliferación dando lugar a un endometrio inactivo. Su espesor y morfología son iguales que en la fase proliferativa-temprana media, con pseudoestratificación glandular y sin mitosis (Fig. 3) (Dallembach-Hellweg 1985).

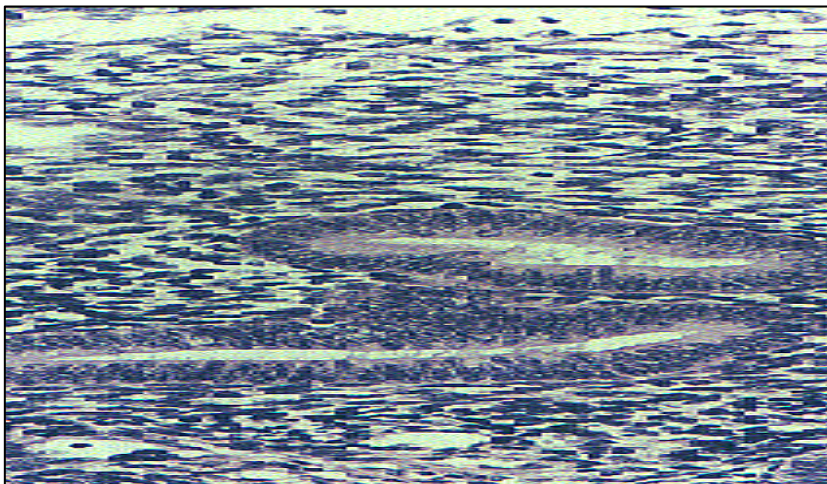


Fig.3: Endometrio inactivo

En esta etapa también se pueden observar lesiones orgánicas tales como hiperplasia simple, compleja o con atipia (Nogales Ortiz y col. 1992), pólipos de todos los tipos (hiperplásico, funcional y atrófico) y adenocarcinoma endometrial, que es menos común que en etapas más tardías (Mazur y Kurman 1995).

Por lo tanto durante la Perimenopausia podemos encontrar una clínica de sangrado anormal que corresponde entre las causas más frecuentes a hemorragias disfuncionales como los ciclos anovulatorios, lesiones orgánicas como hiperplasia y pólipos, y menos frecuente al adenocarcinoma (Mazur y Kurman 1995).

Durante la **Postmenopausia** aparecen alteraciones endocrinas muy definidas, con elevación marcada de la FSH y LH, y disminución del estradiol. Clínicamente corresponde a la amenorrea definitiva (Cuadros 1990).

Histológicamente en este periodo el patrón morfológico más frecuente es el endometrio atrófico (Korkonen y col. 1997). Las glándulas están orientadas paralelamente a la superficie y el revestimiento superficial y glandular es cúbico y bajo (Ferenczy 1994) (Fig. 4).



Fig.4: Endometrio atrófico

Ocasionalmente y debido a una actividad endocrina residual se puede ver un endometrio proliferativo. A menudo el endometrio tiene glándulas dilatadas quícticamente que pueden verse de forma difusa o formando parte de un pólipo con revestimiento glandular atrófico y estroma fusocelular (Fig. 5).

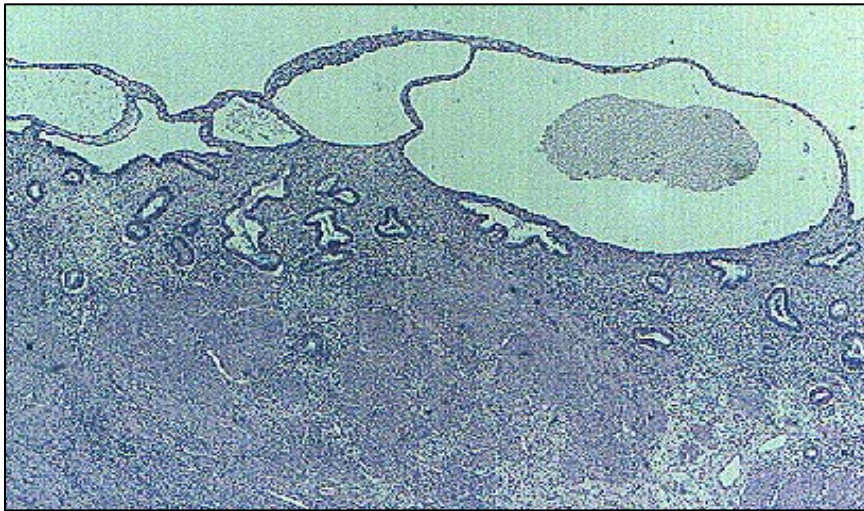


Fig.5: Atrofia quística difusa

En este período de la postmenopausia podemos ver también lesiones orgánicas como hiperplasia, pólipo y adenocarcinoma endometrial, éste último con una incidencia del 8% de las mujeres con metrorragias (Fig.6) (Gredmark y col. 1995).

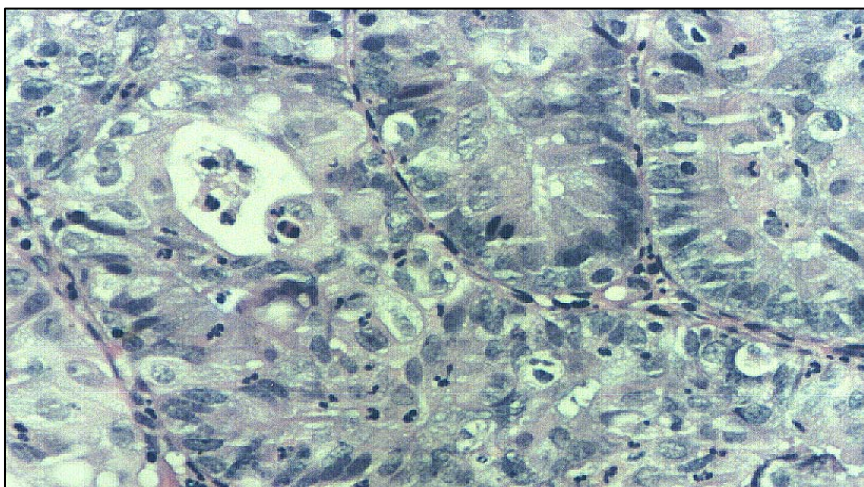


Fig.6: Adenocarcinoma endometrial



Por lo tanto entre las causas más frecuentes de sangrado anormal que ocurren durante la postmenopausia podemos encontrar la atrofia y lesiones orgánicas correspondientes a hiperplasia, pólipo o adenocarcinoma (Mazur y Kurman 1995).

## MARCO TEÓRICO

---

### ***Tratamiento hormonal***

La terapia hormonal fue establecida para corregir las consecuencias de la privación hormonal (Castelo-Blanco 2002; Dueñas 1999).

Los **tipos de esteroides** utilizados en el tratamiento hormonal son los estrógenos naturales (estradiol y estrógenos equinos conjugados) y sus derivados (17-beta-estradiol, valerianato de estradiol, estradiol micronizado) y los gestágenos derivados de la progesterona (progesterona natural micronizada, dihidroprogesterona, medrogestona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de ciproterona) y los derivados de la testosterona (levonorgestrel, norgestrel y acetato de noretisterona) (Uwwe 1998).

Las **vías de administración** más empleadas son la vía oral y la vía transdérmica o percutánea. Dentro de ésta última, se acostumbra a hablar de vía dérmica cuando se trata de parches o de vía intravaginal cuando se habla de gel.

La diferencia fundamental entre la vía oral y la vía transdérmica es el efecto de primer paso hepático. En el hígado, los estrógenos afectan el metabolismo de muchas sustancias: disminuyen la síntesis de LDL-colesterol y a-apoproteína e incrementan los niveles séricos de HDL-colesterol. La administración percutánea de estrógenos es tan eficaz para el tratamiento sintomático de la menopausia como la vía oral, pero además la eliminación del efecto del paso hepático conlleva ciertas ventajas: Se precisa menor dosis, menores efectos gastrointestinales, niveles séricos más estables y no afecta a la síntesis hepática de proteínas ni sobre las concentraciones de triglicéridos (Van Erpectumm 1991).

La **dosis** de esteroides disponible en la industria farmacológica es muy variable, dependen de la vía de uso, del tipo de esteroide y de la indicación médica o síntomas de la mujer menopáusica. De esta forma, la dosis media

más habitual para el 17-beta-estradiol es 2.5 mg. si se trata de gel percutáneo o 2.5-50 µmg. si la vía es transdérmica (parche); el valerianato de estradiol se utiliza vía oral de 2 mg.; los estrógenos equinos conjugados se utilizan a dosis de 0.625 mg. vía oral. Los gestágenos vía oral requieren 0.5 mg. si es norgestrel o 2.5-10 mg. si se trata de acetato de medroxiprogesterona (5-10 mg. diarios durante 10 a 14 días si se trata de la Pauta Secuencial y 2.5-5 mg. diarios si se trata de la Pauta Continua); la progesterona natural se utiliza a dosis 100-200 mg. vía oral o vaginal (200 mg. diarios durante 10 a 14 días si se trata de la Pauta Secuencial y 100 mg. diarios si se trata de la Pauta Continua). La tendencia a la personalización y la minorización de dosis obligará a la utilización de formas más fáciles de administrar.

Las **pautas de tratamiento** son variables. Los estrógenos se administran con dos tipos de formulación, continua o cíclica. Ésta última se caracteriza por la existencia de intervalos libres de tratamiento de duración variable (Seara y Guillén 1996). Actualmente los estrógenos suelen darse de forma continua ya que su administración intermitente puede provocar síntomas vasomotores durante los días de descanso. Los gestágenos se emplean asociados a los estrógenos en régimen continuo o de forma secuencial. La terapia secuencial o clásica consiste en la asociación de un gestágeno un determinado número de días del ciclo (de 10 a 14 días) y la terapia continua consiste en la administración del gestágeno diariamente junto con el estrógeno (Cano y col. 1999; Udoff y col. 1995).

La menopausia es una etapa fisiológica en la vida de una mujer por lo que parece paradójico hablar de tratamiento o **indicaciones** en estas condiciones. Sin embargo la menopausia en algunas mujeres se presenta con una batería de síntomas que afectan a la calidad de vida. La decisión de recomendar terapia hormonal es difícil porque la búsqueda por parte de muchos estudios de determinados beneficios del tratamiento ha llevado a señalar varios riesgos asociados. Por tanto la indicación ha de establecerse de forma individualizada y con la mínima dosis efectiva.

## MARCO TEÓRICO

---

### ***Tratamiento hormonal y biopsia endometrial***

Antes de los años 70 la sustitución hormonal constaba de estrógenos solos o Monoterapia. En el endometrio los estrógenos estimulan la síntesis y proliferación, con aumento del DNA y síntesis de los receptores de estrógenos. Los estudios demostraron que esta terapia única se asociaba a hiperplasia endometrial, en el 15-30% de los casos, y adenocarcinoma endometrial (Gelfand y Ferenczy 1989; Whitehead 1978).

El riesgo relativo (RR) de desarrollo de adenocarcinoma endometrial con Monoterapia estrogénica es de 2.3 (CI 95% 2.1-2.5). Este riesgo aumenta con la utilización prolongada; si la exposición es superior a 10 años el RR es de 9.5. (CI 95% 7.4-12.3) y persiste elevado durante un período de 5 años o más después de abandonar el tratamiento (Guarch y col. 1999; Grady y col. 1995).

Los adenocarcinomas tras estrogénoterapia son habitualmente estadio I, con una invasión superficial del endometrio y un buen pronóstico (Bergeron 1995).

Actualmente el tratamiento con estrógenos se acompaña de gestágenos o Terapia Combinada, con el fin de proteger el endometrio de la hiperplasia y del adenocarcinoma endometrial (The Writing Group for the PEPI trial 1996; Leather y col. 1991).

Aunque existen pocos estudios al respecto, la terapia combinada presenta una incidencia inferior al 1-2% de hiperplasia endometrial (The Writing Group for the PEPI trial 1996) y el RR de adenocarcinoma endometrial es de 0.8, con un CI 95% 0.6-1.2 (Guarch y col. 1999; Grady y col. 1995).

Los gestágenos tienen un efecto antiestrogénico por varios mecanismos: Inhiben la proliferación celular transformando el estradiol en estrona por la

acción de la 17-beta-deshidrogenasa, compuesto que tiene menos afinidad por el receptor de estrógeno e inhiben los receptores de estrógenos (Jin Yu Song y Fraser 1995). Después de la exposición del endometrio a los estrógenos, la mucosa es extremadamente receptiva a los gestágenos, puesto que los estrógenos inducen la síntesis de receptores de progesterona (Casper 1996; Deligdisch 1993).

En la menopausia, aunque no se observan actividad mitótica en el endometrio, la síntesis de receptores de estrógenos se mantiene en el endometrio inactivo pero no en el severamente atrófico. Este fenómeno explica por qué bajo la estimulación estrogénica, el endometrio inactivo y no el severamente atrófico, puede ser “rejuvenecido” a tipo proliferativo en el que tanto las glándulas como el estroma pueden adquirir receptores de progesterona, produciéndose la transformación secretora, incluso la decidualización del estroma, una vez expuesto al gestágeno (Guarch y col. 1999; Ferenczy y Bergeron 1991).

La mujer postmenopáusica usuaria de terapia hormonal debe ser sometida a una evaluación endometrial en el caso de presentar adelantos de los sangrados (antes del 10º día de gestágeno en tratamiento cíclico), hemorragia irregular después de los primeros 6 meses de tratamiento o si se desarrolla una hemorragia una vez se ha estabilizado con el tratamiento (Page y Glasier 2001).

Existen diferentes métodos para la evaluación del endometrio:

\* **Biopsia endometrial**

Se puede realizar mediante varios métodos incluyendo la Pipelle de Cornier, y no requiere anestesia. Proporciona unos resultados comparables a la dilatación y legrado para preparaciones adecuadas y cuidadosamente diagnosticadas (Grimes 1982). Un estudio demostró una sensibilidad del 97% cuando se comparaban en pacientes con cáncer endometrial conocido los especímenes obtenidos por la Pipelle de Cornier con los obtenidos por

histerectomía (Stovall y col. 1991). Otros estudios confirman estos hallazgos, mostrando un índice de detección para hiperplasia y cáncer de endometrio superior al 95% (Chambers JT y Chambers SK 1992; Smith y col. 1975).

La biopsia endometrial es una prueba económica y cómoda para la paciente, por lo que debe considerarse como procedimiento de primera línea para la hemorragia uterina irregular (Scottish Executive Committee of the RCOG 1996; Cuadros 1995). El patólogo debe acostumbrarse progresivamente a analizar el material obtenido mediante la biopsia de Cornier, habitualmente escaso y fragmentado pero diagnóstico.

#### \* **Histeroscopia**

Permite la visualización directa del endometrio y la toma de biopsia endometrial o extirpación de la patología identificada.

Es superior en calidad a la biopsia endometrial ya que permite detectar la presencia de miomas submucosos y pólipos, sin embargo no es válida en presencia de sangrado activo y resulta imposible de realizar si la paciente tiene estenosis cervical.

Debido a su coste, la histeroscopia es el método de elección de segunda línea para las hemorragias irregulares (Scottish Executive Committee of the RCOG 1996).

#### \* **Ecografía transvaginal**

Puede realizarse para visualizar y medir el grosor del endometrio al mismo tiempo que permite la visualización de los ovarios.

La sensibilidad de la ecografía para detectar miomas o pólipos endometriales mejora mediante la instilación de solución salina isotónica dentro de la cavidad endometrial.

Múltiples estudios sugieren que un endometrio de grosor inferior a 4 mm. Presenta un mínimo riesgo para ocultar una patología endometrial. Sin embargo las mujeres usuarias de terapia hormonal cíclica, el grosor puede variar de 4 a 8 mm. y aproximadamente 5 mm. para la terapia combinada continua; La ecografía transvaginal no es un método ideal como única prueba

diagnóstica, sin embargo sí es útil para seleccionar a las pacientes a las que se les debe realizar biopsia endometrial. A pesar de ello, la ecografía transvaginal puede y debe realizarse ante toda consulta de hemorragia irregular, a parte de la biopsia endometrial, para descartar una patología ovárica. En esta situación es aconsejable practicar primero la ecografía, ya que los cambios inducidos por la biopsia pueden dificultar la interpretación de la misma (Gupta y col. 1996).

En resumen, la ecografía transvaginal junto con la biopsia endometrial es el método de primera línea. La histeroscopia debe considerarse únicamente si no se puede canalizar el canal cervical o si en la biopsia endometrial inicial no se obtiene suficiente tejido para el examen histológico y persisten los síntomas (Langer y col. 1997; Scottish Executive Committee of the RCOG 1996).

La interpretación de las biopsias endometriales depende de datos clínicos como la edad, tiempo de menopausia, patrón de sangrado, terapia secuencial o continua, dosis y día del ciclo respecto al tratamiento utilizado. Con la terapia hormonal podemos ver casi las mismas modificaciones en el endometrio que en el caso de las observadas en premenopausia y postmenopausia: Insuficiente para diagnóstico, atrófico, inactivo, secretor, menstrual, proliferativo, pólipos, hiperplasia, adenocarcinoma (Guarch y col. 1999).

El mejor día del ciclo para evaluar un endometrio con la **terapia secuencial** es entre el 6º y 10º día después de administrar el gestágeno. La biopsia endometrial presenta una mucosa de aspecto secretor no específico pero similar al observado en el ciclo menstrual normal en los días 20 al 24 (Fig.6) (Bergeron 1995).

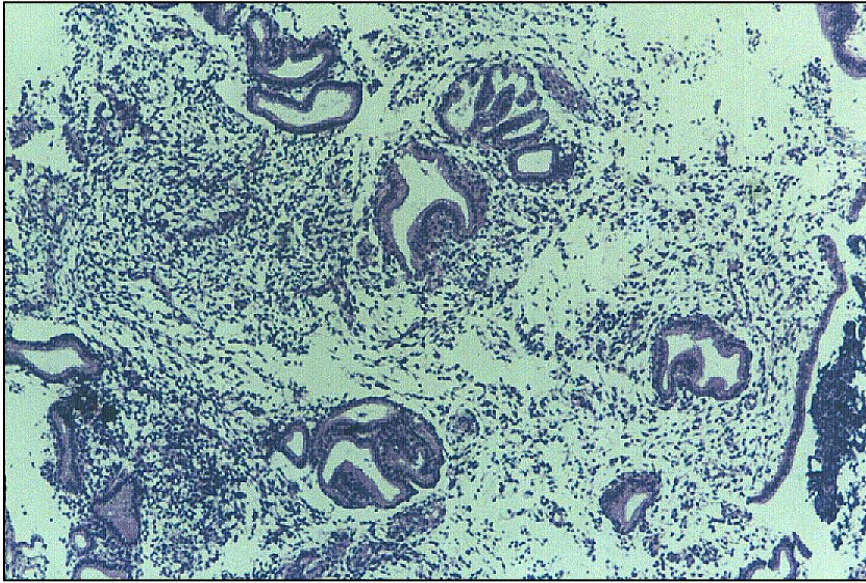


Fig.6: Endometrio secretor

Se puede ver un endometrio atrófico o una marcada transformación decidual del estroma con dosis muy elevadas de gestágenos. (Fig. 7)

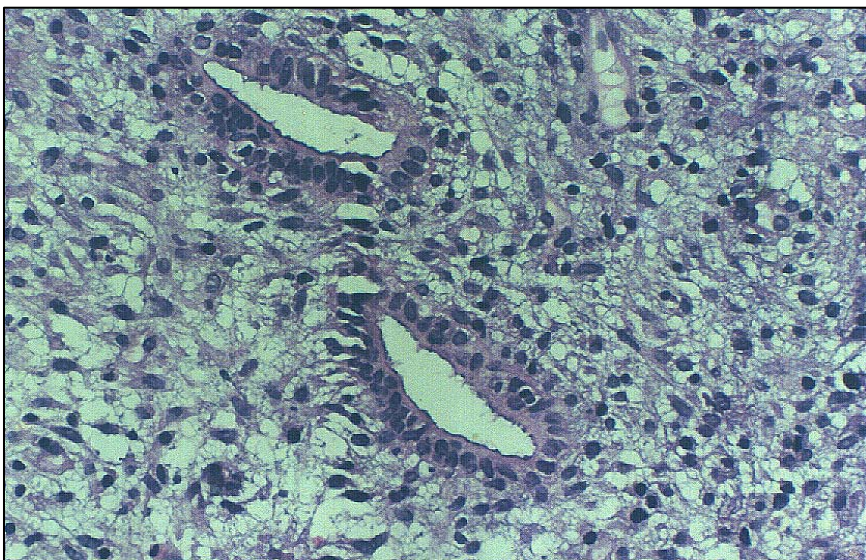


Fig.7: Endometrio con marcada transformación decidual del estroma



Puede existir un patrón heterogéneo, es decir, partes de la preparación que presentan un patrón secretor y partes que presentan un patrón proliferativo (Fig.8). Este hecho es muy frecuente y condiciona a veces el diagnóstico. A efectos prácticos, han de ser considerados como endometrios proliferativos.

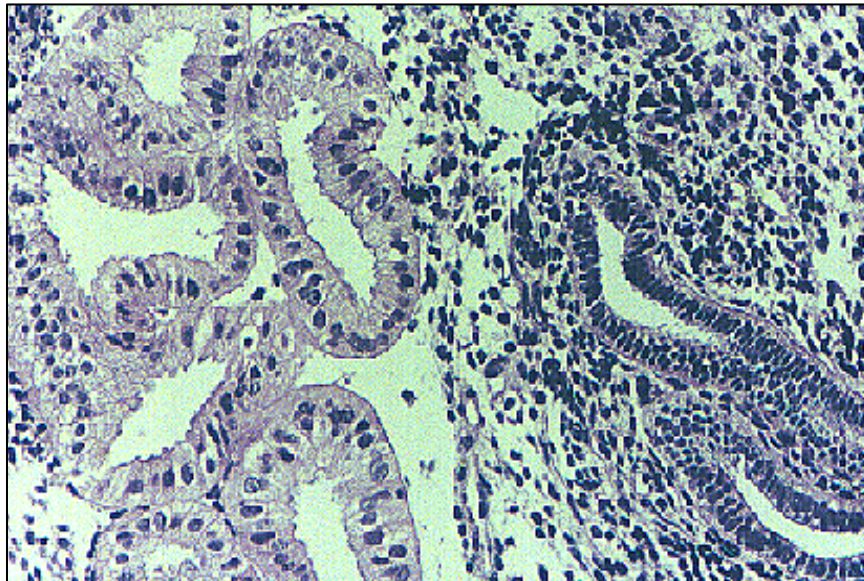


Fig.8: Endometrio secretor irregular

Si la toma de la biopsia se realiza en el día adecuado y se presenta un endometrio proliferativo, implica que no existe efecto antiproliferativo de la terapia hormonal por parte del gestágeno (Udoff y col. 1995). El desequilibrio estrógeno-progesterona se traduce como una hiperplasia sin atipia y que puede ser debido a una duración de exposición de los gestágenos inferior a 10 días.

También se puede observar un endometrio atrófico, inducido por una dosis excesiva de gestágenos y, excepcionalmente puede verse un adenocarcinoma endometrial bien diferenciado (Fig.9).

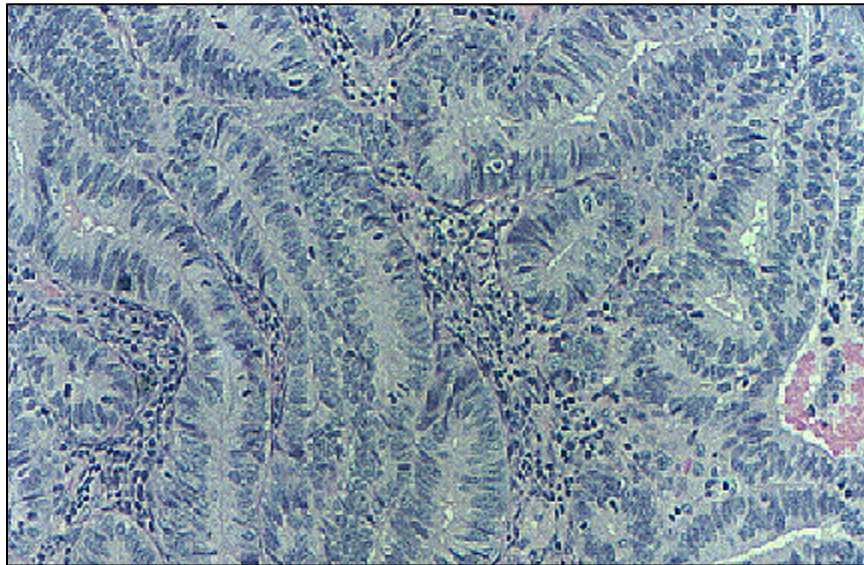


Fig.9: Adenocarcinoma endometrial G-I

El tratamiento estrogénico puede inducir una hiperplasia concomitante que puede sangrar así como favorecer el desarrollo tumoral. Los casos publicados están asociados a tratamiento con gestágenos inferior a 10 días (Voigt y col. 1991).

La biopsia endometrial incluso permite diagnosticar pólipos que no responden a la terapia hormonal, que se comportan como un patrón proliferativo o incluso hiperplasia sin atipia (Bergeron 1991).

En el caso de una mujer asintomática y usuaria de tratamiento hormonal **combinado continuo** presenta, generalmente, en la biopsia endometrial un endometrio atrófico (Fig.10) (Udoff y col. 1995).

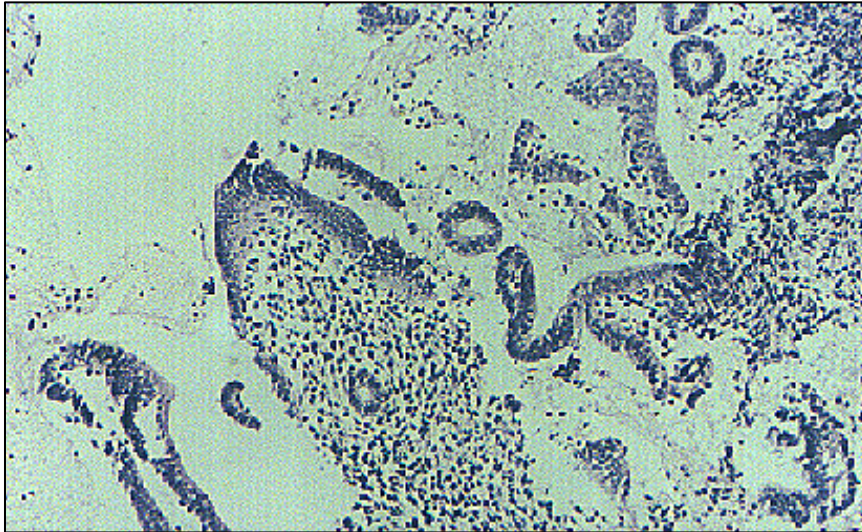


Fig.10: Endometrio atrófico

Ya se ha dicho que ante un sangrado anormal debe realizarse una biopsia endometrial. En el caso de la terapia combinada continua, puede existir un sangrado que responda a la atrofia secundaria a los gestágenos, con pérdida del estroma y de las estructuras de soporte vascular provocando la vasodilatación vascular y la extravasación hemática (Nogales Ortiz y col. 1992). Si el cumplimiento del tratamiento no es adecuado, se puede ver una hiperplasia sin atipia (Fig.11).

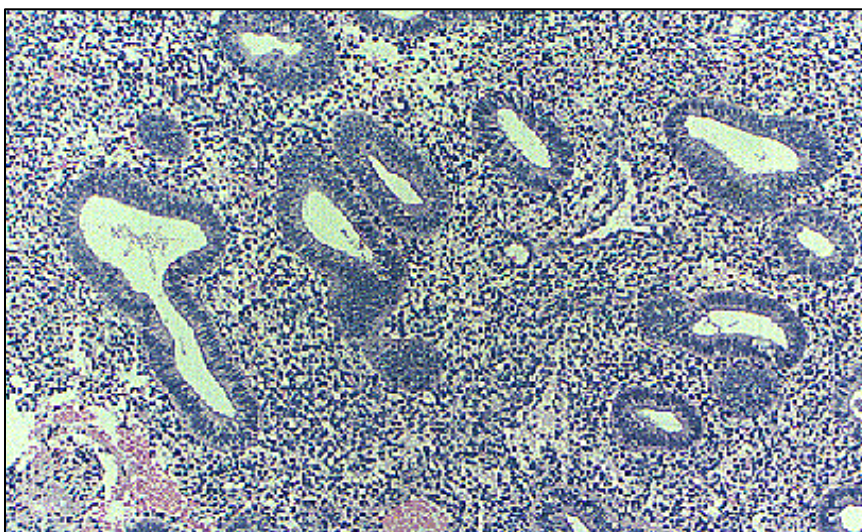


Fig.11: Hiperplasia simple endometrial

También pueden verse una hiperplasia con atipia o adenocarcinoma, sobre un terreno de atrofia, no hormonodependiente y sin receptores de estrógenos y progesterona (Fig.12). En consecuencia el tratamiento no es responsable de su desarrollo y no es más que un revelador. Los factores iniciadores de estas lesiones son desconocidos (Udoff y col.1995).

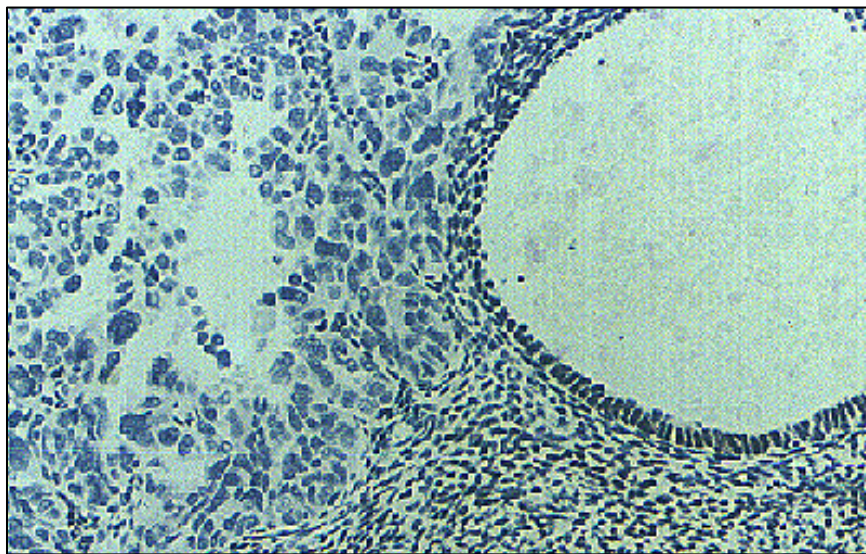


Fig. 12: Carcinoma sobre atrofia endometrial

## MARCO TEÓRICO

---

### ***Estado actual sobre menopausia y tratamiento hormonal***

#### **\* Estudio WHI (Women´s Health Initiative)**

La Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI) es un estudio auspiciado por el Instituto Nacional de Cardiología, Neumología y Hematología (NHLBI) del Instituto Nacional de Salud (National Institute of Health -NIH-). Se trata de un ensayo clínico multicéntrico a doble ciego controlado con placebo, que comprende más de 161000 mujeres entre 50 y 79 años de edad, para recolectar información sobre formas para prevenir y reducir enfermedades cardíacas, cáncer colorectal y de mama, y osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Asimismo, el estudio pretende identificar los beneficios y riesgos de la hormonoterapia menopáusica para prevenir estas enfermedades crónicas.

La hormonoterapia menopáusica incluye el uso de estrógeno solo o estrógeno más gestágeno, para tratar los síntomas de la menopausia y para prevenir la pérdida ósea después de la menopausia.

El estudio se inició en otoño de 1997 esperando hacer un análisis final en el 2005 después de una media de unos 8.5 años de seguimiento y una muestra de más de 27000 mujeres (The Women´s Health Initiative Study Group (WHISG) 1998)

Dentro del estudio WHI, existe una rama de estudio (n=16608) para comparar la terapia combinada continua vs. placebo; 8506 participantes toman diariamente 0.625 mg. de estrógeno equino conjugado y 2.5 mg. de acetato de medroxiprogesterona y el resto placebo.

Otra rama del estudio WHI (n=10739) compara la terapia con estrógenos solos vs. placebo; Se trata de mujeres con histerectomía previa en

la que toman solamente estrógenos (0.625 mg. de estrógeno equino conjugado diario). Al grupo control se les asigna un placebo (WHISG 1998).

El estudio se suspendió de manera anticipada el 31 de mayo de 2002 para la rama de estudio de terapia combinada continua y el 2 de febrero de 2004 para la rama de monoterapia estrogénica, debido a que los resultados obtenidos indicaban que los riesgos del tratamiento superaban los límites de seguridad establecidos al comienzo del estudio, es decir, los riesgos excedían los beneficios, siendo el tiempo de media de seguimiento de 5.2 años (NIH News Release 2002; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators 2002; Roussouw 2002) y 6.8 años, respectivamente (The Women's Health Initiative Steering Committee 2004).

En el momento en que el ensayo clínico fue detenido el riesgo relativo (RR) estimado con un intervalo de confianza (IC) del 95% fue el siguiente para la terapia combinada continua: Enfermedad coronaria 1.29 (1.02-1.63); cáncer de mama 1.26 (1.00-1.59); ictus 1.41 (1.07-1.85); embolia pulmonar 2.13 (1.39-3.25); cáncer colorectal 0.63 (0.43-0.92); cáncer de endometrio 0.83 (0.47-1.47); fractura de cadera 0.66 (0.45-0.98) y muerte por otras causas 0.92 (0.74-1.14). El incremento en el número de cáncer de mama invasivo, enfermedad coronaria, ictus y embolismo pulmonar en el grupo de estrógenos más progestágenos comparado con el grupo placebo, no fue compensado por las reducciones en el número de fracturas de cadera y de cáncer colorectal (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators 2002).

El resultado en la rama del estudio con mujeres que tomaban estrógenos solos fue el siguiente: Enfermedad coronaria 0.91 (0.75-1.12); cáncer de mama 0.77 (0.59-1.01); ictus 1.39 (1.10-1.77); embolia pulmonar 1.34 (0.87-2.06); cáncer colorectal 1.08 (0.75-1.55); fracturas de cadera 0.61 (0.41-0.91). El incremento del riesgo de ictus no se compensa con la disminución de las fracturas de cadera (The Women's Health Initiative Steering Committee 2004; Hulley y Grady 2004; ASRM Statement of WHI 2004).

El estudio WHI concluye que los datos encontrados que obligan a suspender el estudio no avalan el uso masivo de estrógenos equinos

conjugados y acetato de medroxiprogesterona o estrógenos equinos conjugados solos para la prevención primaria de la enfermedad vascular ni para otras enfermedades crónicas (The Women's Health Initiative Steering Committee 2004; Cauley y col. 2003; National Cancer Institute 2002; Rousouw 2002).

\* **Estudio WHIMS (Women's Health Initiative Memory Study)**

Es el estudio sobre la Memoria de la Iniciativa sobre la Salud de la Mujer, un subestudio del ensayo clínico WHI. Se diseñó para probar si la hormonoterapia menopáusica podría reducir el riesgo de deterioro cognoscitivo y demencia en mujeres sobre los 65 años de edad. Todos los estudios de la WHI que usaban hormonoterapia combinada se suspendieron el 31 de mayo de 2002 y la rama de monoterapia estrogénica se suspendió el 2 de Febrero de 2004 (National Institute Aging Health Information 2003).

Las principales conclusiones del estudio hasta el momento de su suspensión fueron las siguientes: La combinación de estrógeno y progesterona (0.625 mg. de estrógeno equino conjugado y 2.5 mg. de acetato de medroxiprogesterona) que se utiliza en el estudio, no previene la demencia ni su progresión ni el deterioro cognoscitivo en general; el número de mujeres que tomaban el tratamiento y que desarrollaron demencia fue mayor que el número de mujeres que tomaban placebo y desarrollaron demencia; el riesgo de desarrollar demencia en mujeres que toman tratamiento es el doble que las mujeres que toman el placebo; el riesgo de deterioro cognoscitivo leve fue el mismo para ambos grupos (Rapp y col. 2003; NIH News Release 2003).

El riesgo de incidencia de demencia para el grupo de la monoterapia estrogénica es estadísticamente similar al grupo de la terapia combinada (Shumaker y col. 2004).



\* Estudio HERS I y II (The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Part I and Part II)

El estudio HERS I (The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Part I) se trata de un ensayo clínico multicéntrico a doble ciego controlado con placebo, para evaluar el tratamiento hormonal en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular (Hulley y col. 1998).

Los investigadores analizaron los datos de 2763 mujeres postmenopáusicas con enfermedad cardíaca arterial establecida. Las participantes recibieron 0.625 mg. de estrógeno equino conjugado y 2.5 mg. de acetato de medroxiprogesterona diario o placebo. El seguimiento fue de 4.3 años.

Los resultados iniciales mostraban un incremento del riesgo de enfermedad coronaria durante el primer año de tratamiento pero una baja incidencia de eventos cardiovasculares en los 3º a 5º años del estudio (Low y col. 2002; Simon y col. 2001; Hulley y col. 1998). Por ello se realizó la continuidad del estudio (HERS Part II).

El estudio HERS II (The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Part II) es una ampliación del estudio HERS I para evaluar los efectos del tratamiento hormonal en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular y los efectos con relación al riesgo no cardiovascular, que incluye eventos tromboembólicos, patología biliar, cáncer en general y riesgo de fracturas (Grady y col. 2002; Furberg y col. 2002).

Comprende 2321 mujeres menopáusicas, 1156 mujeres reciben tratamiento y 1165 mujeres reciben placebo, con un seguimiento de 6.8 años.

Los resultados del estudio HERS II muestran un incremento significativo de tromboembolismo venoso en las mujeres tratadas comparadas con el

placebo con un RR de 2.78 (1.28-3.40); incremento de la cirugía de las vías biliares con un RR de 1.48 (1.12-1.95); descenso no significativo del riesgo de ictus (RR 1.02 CI 0.88-1.35), enfermedad cardíaca (RR 0.99 CI 0.84-1.17) y riesgo de cáncer de colon (RR 0.81 CI 0.46-1.45); incremento no significativo del riesgo de cáncer de mama (RR 1.27 CI 0.84-1.94) y de fracturas osteoporóticas (RR 1.04 CI 0.87-1.25) (Grady y col. 2002; Cano y Blüme 2000).

\* **Million Women Study (Estudio de un Millón de Mujeres)**

Es un estudio observacional perteneciente a la Unidad de Epidemiología del Cáncer Research UK de Oxford (Reino Unido), que tiene por objetivo investigar los efectos de los diferentes tipos de terapia hormonal sobre la incidencia del cáncer de mama (Beral y col. 2003).

Entre 1996 y 2001 fueron incluidas en el estudio 1,084.110 mujeres entre 50 y 64 años, y se hizo un seguimiento de la incidencia del cáncer de mama a 2.6 años y de mortalidad por cáncer de mama a 4.1 años. Los tipos de tratamiento hormonal estudiados incluyen: como estrógenos solos, estradiol y estrógeno equino conjugado y como gestágenos, acetato de noretisterona, acetato de medroxiprogesterona, norgestrel/levonorgestrel, y como otro tipo de terapia hormonal, la tibolona.

Los resultados muestran que la utilización de la terapia hormonal se asocia a un mayor riesgo de cáncer de mama y de muerte por cáncer de mama con un RR de 1.66 (IC 95% 1.58-1.75) y de 1.22 (1.00-1.48) respectivamente. El efecto es considerablemente mayor para el tratamiento combinado estrógeno y gestágeno, que para otras pautas de terapia hormonal (RR 2.0 IC 1.88-2.12). Se estimó que el uso de la terapia hormonal durante 10 años se asocia a 5 casos de cáncer adicionales por cada 1000 mujeres que tomen sólo estrógenos, y a 19 casos adicionales por cada 1000 mujeres que utilicen la pauta combinada (Beral y col. 2003).

\* Estudio Epidemiológico en Mujeres de la Mutua General de Educación Nacional (Estudio E3N)

Se trata de un estudio realizado por el Instituto Gustave-Roussy de Francia y avalado por la Liga Francesa contra el Cáncer, la Comunidad Europea y el Instituto Nacional de Salud y de la Investigación Médica de Francia, y es la cohorte francesa del Estudio EPIC (Investigación Prospectiva Europea sobre Cáncer y Nutrición) que investiga la relación de la incidencia de cáncer de mama con el uso de diversos tipos y vías de administración de terapia hormonal en comparación con mujeres no usuarias de tratamiento hormonal.

El estudio E3N ha incluido a 54.548 mujeres postmenopáusicas que no habían seguido terapia hormonal previa, con una edad media de 52,8 años, con terapia hormonal durante una media de 2,8 años y con casi 4 años de seguimiento. Se realizaron tres cohortes según el tipo de terapia hormonal utilizada: 58% estrógenos y progestágenos derivados de la progesterona, 20% estrógenos y progesterona natural micronizada y un 5% estrógenos y progesterona derivada de la testosterona.

El riesgo relativo para los grupos que recibieron gestágenos de síntesis era de 1,4 frente al 0,9 del grupo que incluía progesterona natural micronizada. En estas mujeres no aumenta el riesgo relativo de cáncer de mama respecto de las no usuarias de terapia hormonal. Los mejores resultados para el riesgo relativo de cáncer de mama se han obtenido cuando el grupo de progesterona natural micronizada combinaba el estrógeno por vía transdérmica y en gel. Sin embargo cuando la asociación era con progesterona sintética, la forma de administración del estrógeno no variaba el riesgo, mantenido en 1,4.

En cuanto a la duración del tratamiento, la investigación ha comprobado que el incremento del riesgo se produce antes de los dos años de terapia con la asociación estrógenos más progesterona sintética, y al menos no aumenta en cuatro años cuando se trata de la combinación con progesterona natural (*Clavel-Chapelon 2005*).

### \* Repercusiones clínicas de las publicaciones actuales sobre la Terapia Hormonal

En junio de 2002 revistas de gran impacto científico publicaban los resultados del estudio HERS II que reiteraba que la terapia hormonal en mujeres postmenopáusicas con enfermedad coronaria no reducía el riesgo de otros eventos cardíacos o muerte (Grady y col. 2002). Tan sólo una semana después, se publicaba la suspensión del estudio de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI) al considerar que los riesgos globales superaban los beneficios (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators 2002; NIH News Release 2002).

Tras estas publicaciones los servicios preventivos estadounidenses lanzaron advertencias contra el uso de la terapia hormonal para combatir la patología cardiovascular y otras enfermedades crónicas en mujeres postmenopáusicas (Nelson y col. 2002; Fletcher y Colditz 2002).

Un año después, en junio de 2003, se publicaban los resultados del estudio WHIMS que asociaba la terapia hormonal a más ictus y demencias (Rapp y col. 2003), y en agosto se editaban los resultados del estudio de un Millón de Mujeres en el que los investigadores concluían que las usuarias de terapia hormonal tenían un riesgo mayor de padecer cáncer de mama comparadas con las que no tomaban tratamiento (Beral y col. 2003).

En febrero de 2004, se suspendió la rama del estudio WHI para terapia estrogénica, alegando mayor riesgo asociado al tratamiento con resultados similares a los encontrados en la rama de estudio para terapia combinada continua (The Women's Health Initiative Steering Committee 2004).

Para interpretar correctamente los resultados de estas últimas publicaciones es importante saber las diferencias entre el riesgo relativo y el riesgo absoluto. El primero hace referencia a la posibilidad que una persona tiene de sufrir una enfermedad tomando un determinado tratamiento en comparación con la que no lo toma, y el riesgo absoluto implica el número de

personas que realmente sufren la enfermedad o dicho de otro modo, el número real de problemas de salud que se sucedieron y se previnieron gracias al uso de ese determinado tratamiento (Burgos Rodríguez 1998).

De esta forma se puede llegar a comprender cómo el riesgo individual de un tratamiento puede ser escaso mientras que el riesgo poblacional es mayor.

No obstante la repercusión de todas estas publicaciones es digna de ser detalladamente descrita y así actualizar los riesgos y beneficios de la terapia hormonal según la medicina basada en la evidencia.

### ***Efectos de la Terapia Hormonal en el útero***

La exposición a largo plazo de estrógenos solos provoca un incremento del riesgo de cáncer endometrial con un RR de 2.3 que se incrementa hasta un 9.5 si la exposición es mayor de 10 años (International Agency on Cancer 1999; Smith y col. 1975).

La terapia combinada con gestágenos disminuye el RR a 0.8 que es similar al riesgo de padecer cáncer de endometrio en mujeres no usuarias de tratamiento hormonal (Tavani y La Vecchia 1999). Sin embargo existen estudios que muestran un incremento del riesgo de cáncer endometrial con la terapia combinada continua si ésta se utiliza menos de 10 días al mes (Pike y col. 1997; Beresford y col. 1997). Existe consenso confirmado en estudios prospectivos y controlados con placebo, en que 14 días de administración del gestágeno es un plazo seguro para proteger el endometrio del riesgo de hiperplasia (Woodruff y Picar 1994).

La Sociedad Americana de Menopausia recomienda que debe añadirse gestágeno a todas las mujeres menopáusicas con útero intacto para prevenir el riesgo elevado de hiperplasia de endometrio y adenocarcinoma. Pero no hay consenso sobre la pauta a seguir en todas las mujeres (The North American Menopause Society (NAMS) 2003).

Los dos mayores ensayos clínicos sobre los efectos de la terapia hormonal, HERS y WHI, concluyen que a nivel de riesgo de cáncer endometrial y terapia hormonal, no existe diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de tratamiento y el grupo placebo, con un RR de 0.76 (IC 0.45-1.31) (Doty y col. 2005; ACOG 2004; Beral y col. 2002).

**Los médicos deben individualizar el tratamiento para minimizar los efectos secundarios, especialmente el sangrado, y para ofrecer una protección endometrial adecuada sin afectar los beneficios de los estrógenos.**

### ***Efectos de la Terapia Hormonal en el ovario***

La incertidumbre sobre el posible riesgo asociado a la terapia hormonal y los cánceres ginecológicos nos han llevado a realizar muchos estudios.

Un estudio prospectivo demostró que el incremento del riesgo de cáncer de ovario en las usuarias del tratamiento hormonal estaba relacionado con la duración de 10 o más años de tratamiento (Rodríguez y col. 2001).

Estudios observacionales han publicado que la pauta estrogénica se relaciona con mayor riesgo para el cáncer de ovario. En concreto, el uso de 10 a 19 años de terapia hormonal se relaciona con dos veces más riesgo de cáncer de ovario si lo comparamos con mujeres que no toman el tratamiento; y 20 años o más de terapia hormonal se relaciona con tres veces más riesgo (Lacey y col.2002).

Hasta el estudio WHI, no había evidencia científica del riesgo asociado de la terapia hormonal combinada con el cáncer de ovario, ya que todos los estudios se habían realizado con el uso de estrógenos solos o los estudios tenían una muestra poco significativa -por lo tanto de poca validez científica- con el uso de la terapia combinada continua (Weiss y Rosing 2001).

Los resultados publicados del estudio WHI sugieren un incremento del riesgo de cáncer de ovario asociado al uso de la terapia combinada comparada con el grupo placebo, con un RR de 1.58 (IC 95% 0.77-3.24), pero una tasa de cáncer de ovario inferior a la de la población general (Sismondi y Biglia 2004; ACOG 2004; Anderson y col. 2003; Lacey y col. 2002).

Sin embargo, y a pesar del diseño superior del estudio, no existe evidencia sobre los riesgos y beneficios de la terapia hormonal en mujeres jóvenes con fallo ovárico prematuro (Tonnes y col. 2003).

### ***Efectos de la Terapia Hormonal en la mama***

A pesar que el uso de la terapia hormonal y el riesgo de patología mamaria es bien conocido desde hace años, las últimas publicaciones han provocado una alarma en el personal sanitario e incluso entre la población en general.

Prácticamente todos los estudios realizados han indicado un incremento del riesgo de cáncer de mama con la terapia hormonal. En 1997 se publicó un análisis que demostró que el 90% de los cánceres de mama estudiados presentaban una exposición de terapia hormonal de 5 o más años. La mayoría de las mujeres incluidas en el estudio eran usuarias de estrógenos solos (Collaborative Group in Breast Cancer 1997). Sin embargo otros estudios publican que las usuarias de la terapia combinada presentan un riesgo mayor que las que lo hacen con monoterapia (ASRM Statement of WHI 2004).

Otros estudios observacionales también confirman estos resultados: La terapia hormonal, ya sea con estrógenos solos o combinada, presenta un riesgo aumentado de cáncer de mama; Además ese incremento está íntimamente ligado con la duración del tratamiento ya que el riesgo de padecer cáncer de mama en las mujeres usuarias de terapia hormonal se iguala al de las mujeres que no la toman a partir de 5 años de abandono del tratamiento (Ross y col. 2000; Schairer y col. 2000).



En julio de 2002 se publicaban los principales resultados del estudio WHI, después de 5.2 años de seguimiento, que definían un incremento del riesgo de cáncer de mama de hasta un 26% en las usuarias del tratamiento hormonal frente a las mujeres que tomaron placebo. Esto se traduce como un incremento de 8 casos por cada 10000 mujeres tratadas durante 1 año comparado con 10000 mujeres no usuarias de este tratamiento (NIH News Release 2002; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators 2002).

Pasados unos meses, el análisis de los resultados fue más detallado. El tamaño del cáncer de mama detectado en las mujeres que tomaron tratamiento hormonal frente a las que lo hicieron con placebo, fue significativamente mayor (1.7 cm. versus 1.5) y también el estadio al que se catalogaba el tumor ya que 25.4% de los cánceres detectados en las mujeres que tomaban terapia hormonal presentaban invasión de los ganglios linfáticos, frente al 16% de ganglios positivos en las que lo hicieron con placebo (Chlebowski y col. 2003; Luukkainen 2003).

En agosto de 2003 se publicaron los resultados del estudio Million Women en el que se demostró que las mujeres que recibían tratamiento hormonal estaban expuestas a un riesgo de cáncer de mama un 22% mayor al de las mujeres que nunca habían sido sometidas a este tratamiento. Además el efecto era mayor si se utilizaba la pauta combinada que si se utilizaba otra pauta distinta; Se estimó que el uso de terapia hormonal durante 10 años se asociaba a 5 casos adicionales de cáncer de mama por cada 1000 mujeres que tomaban sólo estrógenos, y a 19 casos adicionales por 1000 mujeres que utilizaban la pauta combinada continua (Beral y col. 2003).

En diciembre de 2003 se paralizó un ensayo clínico sobre los efectos del tratamiento hormonal en pacientes menopáusicas con diagnóstico previo de tumor mamario curado, debido al elevado riesgo de producir de nuevo cáncer de mama. El ensayo clínico debía tener una duración de cinco años pero se suspendió a los dos años de seguimiento ya que el riesgo del tratamiento era

inaceptable (RR 3.5 IC 95% 1.5-8.1) (Holmberg y col. 2004; Holmberg y Anderson 2004).

Otro gran ensayo sobre los efectos de la terapia hormonal en mujeres menopáusicas con tumor de mama previo publica que el incremento del riesgo no es estadísticamente significativo (RR 0.8 IC 0.4-1.9), pero que el uso del gestágeno está asociado a un incremento del riesgo de cáncer de mama comparado con el grupo placebo (Schoultz y Rutqvist 2005; Chlebowski y Anderson 2005).

Debido a estos resultados, algunos investigadores postulan que la terapia hormonal de corta duración puede entrañar un riesgo elevado de cáncer de mama en mujeres que ya han sufrido esta patología y que es necesario buscar alternativas al tratamiento hormonal para aliviar los síntomas de la menopausia.

Recientemente, y en contra de todos los estudios observacionales, incluido el estudio Million Women, se han publicado los resultados de dos grandes estudios: la rama del estudio WHI con monoterapia con estrógenos y el estudio francés E3N.

La rama del estudio WHI con monoterapia con estrógenos publica que el efecto sobre el riesgo de cáncer de mama con el uso de los estrógenos solos a largo plazo es incierto. Parece que el tratamiento con estrógenos solos no altera la densidad mamográfica, por lo que las mujeres usuarias de este tratamiento presentan un diagnóstico de cáncer de mama en un estadio más precoz que las mujeres usuarias de placebo (The Women's Health Initiative Steering Committee 2004). A pesar que el descenso del riesgo del cáncer de mama no es estadísticamente significativo, al menos sí es orientativo para continuar en esta línea de investigación.

Los resultados del estudio francés E3N se publicaron en febrero de 2005, cuya conclusión más importante es que el uso de la terapia hormonal de estrógenos en combinación con progesterona micronizada no aumenta el

riesgo relativo de cáncer de mama, al menos a corto plazo. Sin embargo, cuando se combinan estrógenos y gestágenos de síntesis, en vez de progesterona micronizada, sí se percibe un aumento del riesgo relativo de cáncer de mama (*Clavel-Chapelon 2005*).

### ***Efectos de la Terapia Hormonal en el hueso***

La terapia hormonal ha sido el tratamiento de elección para la osteoporosis postmenopáusica por su eficacia para prevenir la fractura de cadera y vertebral (*Sánchez Borrego y col. 2000*).

Los resultados del ensayo clínico WHI en su rama de estudio de los efectos de la terapia hormonal en el hueso, muestran un incremento de la densidad mineral ósea y una reducción del riesgo de fracturas en general, y en particular la fractura de cadera en un 30% para la terapia estrogénica sola y en un 34% para la terapia combinada (*The Women's Health Initiative Steering Committee 2004; WHI Results 2004; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators 2002*).

Sin embargo este beneficio no justifica su empleo debido a los efectos adversos de la terapia hormonal en el ámbito de la enfermedad cardíaca y el cáncer de mama. Por ello, a pesar de comprobarse los efectos beneficiosos del tratamiento hormonal en el hueso, globalmente no beneficia a la salud de la mujer, ni siquiera a aquellas con elevado riesgo de fracturas óseas (*Cauley y col. 2003; Cranney y Wells 2003; Balasch 2003*).

Para prevenir la pérdida de masa ósea e intentar disminuir el riesgo de fractura en mujeres postmenopáusicas sanas y sobre todo en aquellas con elevado riesgo de fractura, deberemos optar por otras alternativas terapéuticas a largo plazo. En el nuevo documento de la Sociedad Española de Reumatología aparecen como tratamiento de elección para la osteoporosis en la mujer postmenopáusica, los bifosfonatos de última generación y los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (*Ibáñez y Plaza 2003*).

### ***Efectos de la Terapia Hormonal en el sistema cardiovascular***

Dado que la enfermedad cardiovascular constituye la causa de muerte más frecuente en las mujeres postmenopáusicas, un aspecto importante a considerar en la decisión de pautar tratamiento hormonal a largo plazo en estas mujeres es la posible prevención que ejerce este tratamiento en la enfermedad cardiovascular (Herrington y col. 2002; Viscoli y col. 2001; The Writing Group for the PEPI trial 1995).

Estudios llevados a cabo en los últimos años demostraron unánimemente una disminución del riesgo de enfermedad coronaria a las usuarias de la terapia hormonal, biológicamente comprobado con la disminución de la mayor parte de los marcadores de riesgo cardiovascular (Davidson y col. 2000; Rosano y Painina 1999; Speroff 1994).

El relativo amplio consenso de los efectos cardioprotectores de la terapia hormonal se ha visto conmocionado recientemente debido a los resultados de los últimos dos grandes ensayos clínicos al respecto: WHI y HERS (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators 2002; Grady y col. 2000; Mosca 2000; Hulley y col. 1998; Castellsague y col. 1998).

El estudio WHI se suspendió porque los riesgos superaban los beneficios; En concreto se vio aumentado el riesgo de padecer cáncer de mama y de enfermedades cardiovasculares. Éste es el primer indicador de riesgo relacionado con el tratamiento.

Los resultados de la rama del estudio con terapia combinada mostraron que las mujeres que tomaron tratamiento hormonal tenían un 26% de incremento de riesgo de enfermedad cardiovascular, comparado con el grupo que tomó placebo, después de un seguimiento de 5.2 años (Wassertheil-Smoller y col. 2003; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators 2002). Este incremento del riesgo se concentró sobre todo en el primer año de tratamiento (Manson y col. 2003). Dicho de otro modo, de 10000 mujeres que toman tratamiento hormonal durante un año, existirán 7 casos adicionales de enfermedad cardiovascular, comparado con 10000 mujeres que

no tomen el tratamiento durante un año (Bailar 2003). Consistente con los estudios previos, los resultados mostraron una reducción en los niveles de LDL (-12.7%), aumento en los niveles de HDL (7.3%) y en los de triglicéridos (6.9%) en relación con el placebo.

Los resultados de la rama del estudio de la pauta con estrógenos equinos conjugados solos, muestran un incremento del riesgo del 39% para el ictus y del 33% para el riesgo de tromboembolismo venoso. Globalmente, el riesgo de incremento de enfermedad cardiovascular es del 12%, es decir, de 10000 mujeres que tomen terapia estrogénica sola durante un año, existirán 12 casos adicionales de enfermedad cardiovascular, comparado con 10000 mujeres que no tomen tratamiento durante un año. Este incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular observado durante el primer año de tratamiento parece desaparecer o incluso presentar efectos beneficiosos, con el uso del tratamiento a largo plazo (The Women's Health Initiative Steering Committee 2004).

El estudio HERS concluyó que no existen beneficios asociados al tratamiento para la enfermedad cardiovascular secundaria. Después de 6.8 años de seguimiento, no hubo reducción en el riesgo de enfermedad cardiovascular, con un RR de 0.99 (IC 95% 0.81-1.22) (Grady y col. 2002; Herrington y col. 2002; Hulley y col. 2002).

Se demostró un incremento estadísticamente significativo del porcentaje de tromboembolismo venoso en el grupo de tratamiento comparado con el grupo placebo, con un RR 2.78 (IC 95% 0.89-8.74). Asimismo, también existe un incremento del riesgo de tromboembolismo venoso en el grupo de tratamiento de los estrógenos equinos conjugados comparados con el tratamiento de estrógenos esterificados (Smith y col. 2004) y con estrógenos orales comparados con los estrógenos transdérmicos (Lacut y Oger 2005).

Algunos estudios observacionales han demostrado que el uso de estrógenos solos tiene efecto cardioprotector, pero la mayoría de las mujeres de estos estudios no presentaban patología previa.

Existen publicaciones acerca del papel preventivo de la terapia hormonal, pero después de los resultados de los estudios WHI y HERS, no existe evidencia científica para utilizar la terapia hormonal en la prevención primaria ni secundaria de la enfermedad cardiovascular (Naftolin y col. 2004; Low y col. 2002; Kuttenn y col. 2002; Simon y col. 2001).

### ***Efectos de la Terapia Hormonal en la memoria y capacidad cognitiva***

De acuerdo a los resultados del reciente estudio WHIMS, las mujeres que toman tratamiento hormonal combinado presentan una tasa de demencia dos veces mayor, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, en comparación con mujeres que tomaron placebo, con un RR de 2.05 (IC 95% 1.21-3.48) (Shumaker y col. 2003).

Asimismo, el estudio concluyó que tanto la terapia combinada continua como la monoterapia no protegían contra el deterioro cognitivo leve, que es una forma de regresión del conocimiento menos severa que la demencia (Rapp y col. 2003).

Sin embargo hasta la fecha, debido a que el riesgo supera los beneficios de la terapia hormonal combinada, The Food and Drug Administration (FDA) publica y advierte que el uso de estrógenos y progesterona no ha sido aprobado para la prevención de la enfermedad cognitiva leve ni para la enfermedad de Alzheimer (FDA 2003).

Los resultados hasta este momento se refieren a la terapia combinada del estudio WHIMS, por lo que la hormonoterapia combinada a corto plazo en mujeres jóvenes para aliviar los síntomas menopáusicos ha sido aprobada por la FDA (FDA 2003).

En contra de estos resultados, recientemente se ha publicado un estudio a cargo de PERF Study Group, sobre el impacto de la administración de la terapia hormonal durante los 2-3 años de la menopausia para el riesgo de

deterioro cognitivo en los 5-15 años posteriores (Bagger y col. 2005). Los resultados sugieren que la terapia hormonal administrada en la primera fase de la menopausia protege del deterioro cognitivo a largo plazo. Sin embargo estos resultados no son suficientes, se necesitan más estudios en esta línea investigadora para contrarrestar los resultados del estudio WHIMS.

### ***Efectos de la Terapia Hormonal en la calidad de vida***

El término “calidad de vida” se ha introducido en el ámbito sanitario en los últimos años traducido como un “estado de bienestar físico y mental”. Sin embargo, en investigación es difícil definir el concepto “calidad de vida”, porque influyen en él numerosas variables socioeconómicas y culturales (Dueñas 2002).

El estudio WHI analizó los efectos de la terapia hormonal en la calidad de vida de la mujer menopáusica. El estudio definió la calidad de vida utilizando las variables de salud en términos generales (vitalidad): salud mental, síntomas depresivos, satisfacción sexual, insomnio y dolor osteomuscular.

Después de 3 años de seguimiento, no se demostraron efectos beneficiosos en la calidad de vida de las mujeres que tomaban tratamiento comparado con las que lo hacían con placebo (Hays y col. 2003).

Otros estudios, como el HERS, apoyan estos resultados (Hlatky y col. 2002).

### ***Otros efectos de la Terapia Hormonal***

Después de 5.2 años de seguimiento, el estudio WHI publica una reducción del riesgo de **cáncer de colon** para las mujeres que tomaban terapia hormonal combinada comparado con las que tomaban placebo, con un RR de 0.69. Dicho de otro modo, de 10000 mujeres que tomen terapia hormonal combinada, habrá 6 casos menos de cáncer de colon comparados con los que aparecerán en 10000 mujeres que no tomen tratamiento hormonal (Writing

Group for the Women's Health Initiative Investigators 2002). Sin embargo, después de 6.8 años de seguimiento en mujeres usuarias de terapia con estrógenos solos, el efecto protector en el cáncer de colon no es estadísticamente significativo (The Women's Health Initiative Steering Committee 2004).

El estudio HERS II y otros estudios previos, muestran un incremento en la **patología y cirugía de la vía biliar** en las mujeres que toman terapia hormonal comparado con las que toman placebo, con un RR de 1.48 (Cirillo y col. 2005; Grady y col. 2002; Simon y col. 2001).



### \* Posicionamiento de la Agencia Europea del Medicamento sobre la Terapia Hormonal

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) decidió consultar con un panel de clínicos independientes acerca de los riesgos y beneficios de la terapia hormonal, tras las publicaciones de los últimos estudios, WHI, HERS y Million Study.

El 3 diciembre de 2003 se publicó el Posicionamiento de la EMA (EMA Public Statement 2003) donde se definen los riesgos y beneficios de la terapia hormonal en el momento actual.

El grupo de expertos de la EMA concluye que:

- La terapia hormonal es efectiva para los sofocos y trastornos vasomotores relacionados con la menopausia.
- La terapia hormonal previene la pérdida de masa ósea e incrementa la densidad del hueso.
- La terapia hormonal previene el riesgo de fracturas durante el período de tiempo que se toma el tratamiento, en las mujeres con o sin factores de osteoporosis asociados.
- La terapia hormonal previene el riesgo de fracturas mientras se usa el tratamiento, en las mujeres con baja densidad ósea y/o osteoporosis establecida.
- Existe evidencia científica que el papel protector de la terapia hormonal sobre el hueso, desaparece transcurridos unos años de abandono del tratamiento.
- La terapia hormonal con todos los tipos de estrógenos incrementa el riesgo de cáncer de mama y endometrial, proporcionadamente al tiempo de uso de tratamiento. Cuando a esta terapia se asocia gestágeno, el riesgo para el cáncer de mama se incrementa y el riesgo de cáncer de endometrio disminuye.
- La terapia hormonal combinada incrementa el riesgo de tromboembolismo venoso, especialmente durante el primer año de tratamiento.

- La terapia hormonal combinada incrementa el riesgo de ataque cardíaco durante el primer año de tratamiento. No existe evidencia científica para analizar el riesgo para el tratamiento con estrógenos solos.
- La terapia hormonal combinada no produce beneficios sobre la función cognitiva.
- Existe evidencia científica que la terapia hormonal combinada incrementa el riesgo de demencia.

\* **Posicionamiento de la North American Menopause Society (NAMS)**

Tras las publicaciones de los últimos estudios sobre la terapia hormonal, la NAMS publica un artículo que recoge las recomendaciones clínicas para el uso del tratamiento hormonal en mujeres menopáusicas (NAMS Statement 2003).

Existe consenso con relación a los siguientes supuestos:

- La indicación primaria de la terapia hormonal -sobre todo con efecto sistémico- es el tratamiento de los síntomas menopáusicos de moderados a severos.
- Se aprueba el uso de la terapia hormonal -sobre todo con efecto local- para tratar los síntomas moderados a severos de atrofia genital.
- A todas las mujeres con útero intacto se deberá asociar gestágeno a la terapia hormonal para evitar la hiperplasia endometrial. No será necesario prescribir gestágeno en mujeres sin útero.
- Para las mujeres con útero intacto que no toleran las dosis de gestágeno habituales, no existe evidencia científica a largo plazo con las terapias de gestágeno alternativas por lo que se recomienda una estrecha vigilancia del endometrio.
- No se recomienda la terapia hormonal para la prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardiovascular.
- El riesgo de cáncer de mama está incrementado con el uso de la terapia hormonal con estrógenos solos, y mucho más con la terapia combinada, sobre todo si se utiliza durante 5 años o más. Hasta la fecha no existe evidencia acerca de la duración exacta en el que se ve incrementada la morbimortalidad.
- La terapia hormonal reduce el riesgo de fracturas asociadas a la osteoporosis menopáusica. Sin embargo, debido a los riesgos asociados a la terapia hormonal, a las mujeres que requieran tratamiento para reducir el riesgo de fracturas se recomienda tratamiento alternativo a la terapia hormonal.
- La terapia hormonal no está indicada para la prevención primaria de la demencia en mujeres mayores de 65 años. Sin embargo no hay evidencia científica que analice los beneficios versus riesgos en la prevención primaria de

la demencia iniciando el tratamiento en el período de transición de la menopausia o postmenopausia inicial.

- La terapia hormonal no está indicada para la prevención secundaria de la enfermedad de Alzheimer.

- Los efectos de la terapia hormonal sobre el riesgo del cáncer de mama o de la osteoporosis en mujeres menopáusicas sintomáticas todavía no han sido evaluados por ensayos clínicos. No existe evidencia que las mujeres con síntomas de la menopausia difieran en el riesgo de aparición de cáncer u osteoporosis, de las mujeres con menopausia asintomática. Por lo tanto, los resultados de los estudios deben ser extrapolados con precaución.

- Los resultados de los estudios HERS y WHI realizados en mujeres con más de 50 años, y HERS en mujeres con enfermedad cardiovascular previa, no pueden ser extrapolados a mujeres menores de 50 años que inician el tratamiento hormonal o mujeres con menopausia prematura.

- La menopausia prematura está asociada a un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular y osteoporosis. Sin embargo no existe evidencia científica del tiempo necesario de uso de la terapia hormonal para disminuir la morbimortalidad en estas condiciones.

- La terapia hormonal debe pautarse el menor tiempo posible con la menor dosis eficaz. Sin embargo, no existe evidencia científica para el uso de esta terapia mínima a largo plazo.

- La vía parenteral de administración de la terapia hormonal presenta ventajas e inconvenientes pero los beneficios y los riesgos no han sido demostrados a largo plazo. Existe evidencia que el 17-beta-estradiol transdérmico no incrementa la proteína C reactiva y también que presenta un menor riesgo de trombosis comparado con el estrógeno oral. Existe evidencia que el incremento del riesgo de cáncer de mama es similar para los estrógenos orales comparados con los parenterales.

- Está indicado el uso de la terapia hormonal en mujeres con riesgo elevado de osteoporosis y el tratamiento alternativo no lo tolera.

- Para las mujeres menores de 50 años o con bajo riesgo de enfermedad cardiovascular, osteoporosis, cáncer de mama o colon, el riesgo absoluto de la terapia hormonal es menor que la demostrada en el estudio WHI, pero el riesgo relativo es igual.

No existe consenso para las siguientes áreas:

- No existe consenso para el tiempo de uso de la terapia hormonal para definir “a corto plazo” y “a largo plazo”
- No existe consenso para determinar el tiempo necesario de uso de la terapia hormonal en la mujer sintomática.
- No existe consenso sobre la mejor forma de retirar el tratamiento, bien de forma gradual o bien de manera brusca.
- No es posible extrapolar las conclusiones de un estudio con un componente a otro componente. Pero conocemos que existe un mismo efecto con componentes agonistas o de la misma familia. Por lo tanto hasta que exista un estudio con cada uno de los estrógenos y progesterona, probablemente deberemos generalizar los efectos de los agentes de la misma familia, sobre todo en lo que respecta a los efectos adversos.
- No existe consenso si la terapia secuencial comparada con la continua presenta efectos diferentes. Por ello, no existe una clara indicación para cada una de ellas.
- No existe consenso sobre el impacto de la terapia hormonal sobre la calidad de vida, porque no hay acuerdo sobre la mejor forma de obtener una apropiada evaluación del concepto de calidad de vida.

El grupo de investigadores de la Sociedad Americana de la Menopausia están de acuerdo que es necesario futuros estudios en lo que respecta a:

- Riesgos y beneficios de la terapia combinada –excepto estrógeno equino conjugado y acetato de medroxiprogesterona-, vías de administración, pauta y dosis, a largo plazo.
- Riesgos y beneficios de la terapia hormonal a largo plazo utilizando la mínima dosis.
- Mecanismos de actuación de cada tipo de terapia hormonal combinada.
- Identificar la población para la que la terapia hormonal es menos tóxica.
- Evaluar los efectos beneficiosos o adversos según los niveles de estrógenos y/o estrona endógena.

- Definir los mecanismos que aportan los efectos diferentes entre la terapia hormonal con estrógenos solos comparada con la terapia combinada.
- Definir el mejor perfil que evalúe la calidad de vida.
- Riesgos y beneficios de la terapia secuencial comparada con la terapia continua.
- Efectos que se producen en el endometrio utilizando los tratamientos alternativos de progesterona, como el DIU de progesterona o la progesterona cíclica a largo plazo.
- Riesgos y beneficios de la terapia hormonal a largo plazo en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, iniciando el tratamiento antes de los 65 años.
- Efectos de la terapia hormonal a corto plazo en la enfermedad psiquiátrica como la enfermedad de Parkinson, depresión y esquizofrenia.
- Efectos a largo plazo de la terapia hormonal en la prevención primaria y secundaria de la patología oftalmológica, como las cataratas y la degeneración macular senil.
- Valorar el estado de salud de las mujeres usuarias de tratamiento hormonal por menopausia prematura.
- Evaluar los efectos de la terapia hormonal en la formación / regresión de la placa de ateroma, especialmente en mujeres que han iniciado el tratamiento hormonal inmediatamente después de la menopausia.
- Riesgos y beneficios de la terapia hormonal en la enfermedad cardiovascular cuando se inicia en el momento de la menopausia.
- Evaluar pauta, tipo, dosis de progesterona para el riesgo de enfermedad cardiovascular y cáncer de mama.
- Valorar los métodos no farmacológicos para el tratamiento de los sofocos.
- Riesgos y beneficios de la retirada del tratamiento hormonal de forma brusca comparada con la forma gradual.
- Definir los síntomas que aparecen en la menopausia natural comparada con los que aparecen con la retirada del tratamiento hormonal.
- Incidencia de enfermedades crónicas en mujeres con menopausia prematura.
- Identificar la población de riesgo de trombosis e hipercoagulabilidad sanguínea para el uso de estrógenos solos.
- Estricta evaluación del término calidad de vida.

\* Posicionamiento de la Asociación Española para el estudio de la Menopausia (AEEM)

A raíz de las publicaciones de los resultados de los estudios WHI, HERS y Million Women, la Asociación Española para el estudio de la Menopausia ha considerado necesario pronunciarse al respecto (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) 2004; Palacios 2003).

Según la AEEM, los resultados de la rama del estudio WHI suspendido no se puede aplicar a todos los tratamientos hormonales o no hormonales que se utilizan en mujeres postmenopáusicas, ya que en él solo se valoraba la terapia hormonal constituida por 0.625 mg. de estrógeno equino conjugado, solo o combinados con 2.5 mg. de acetato de medroxiprogesterona. (SEGO 2004; Comunicado AEEM sobre WHI 2003). El estudio HERS también utiliza la misma pauta de tratamiento que el estudio WHI.

Por este motivo, tanto la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia como la AEEM, ven conveniente declarar que se debe evitar la interpretación excesivamente simplificada de los resultados de estos ensayos (Declaración AEEM-SEGO 2003).

Por otro lado, la vía de administración del estudio -tanto en el estudio WHI como en el HERS- estrógeno equino conjugado oral, es una terapia que no se utiliza apenas en España, ni en otros muchos países de Europa, aunque sí es el más utilizado en Estado Unidos. En España la vía de administración más frecuente es la vía transdérmica, con estrógenos naturales como el estradiol u otras terapias como el raloxifeno, tibolona o fitoestrógenos (Comunicado AEEM sobre WHI 2003; Comunicado AEEM sobre HERS 2003).

La conclusión del estudio relacionado con el incremento del riesgo de cáncer de mama y de enfermedad cardiovascular, solo hace referencia al tratamiento a largo plazo (5.2 años para la rama de terapia combinada y 6.8 años para la rama de terapia con estrógenos solos, ambos del estudio WHI y 6.8 años de seguimiento en el estudio HERS II).

Un punto criticable del estudio HERS II, según la AEEM, es que se trata de una ampliación del estudio HERS I, con un diseño abierto y un seguimiento de 2.5 años más que en el previo. Pero sólo un 45% de las mujeres del grupo de tratamiento hormonal del estudio HERS I continuaron el tratamiento, lo que supone que sólo una tercera parte de las pacientes iniciales continuaron con la terapia hormonal durante los casi 7 años de estudio (Comunicado AEEM sobre HERS 2003).

El estudio WHI afirma que la terapia utilizada presenta un incremento del 29% del riesgo relativo para los eventos cardiovasculares comparada con el placebo. La AEEM propone que se debe tener en cuenta la diferencia entre el riesgo relativo y el riesgo absoluto. Es decir, el riesgo de enfermedades cardiovasculares aumenta el 29% no sobre el total de mujeres que toman el tratamiento, sino sobre el total de mujeres que van a padecer un evento cardiovascular (Comunicado AEEM sobre WHI 2003).

En el estudio HERS II los resultados cardiovasculares señalan que durante 6.8 años de seguimiento, el RR de los accidentes cardiovasculares en las usuarias es de 1.09 a 0.99, lo que significa que los accidentes secundarios no varían significativamente entre el grupo de mujeres que toman el tratamiento de las que toman el placebo. La AEEM comenta que en lo que respecta a la aplicación clínica, el estudio HERS II no responde a las dudas planteadas en el HERS I. Los resultados del estudio HERS II sugieren una falta de beneficio de la terapia hormonal utilizada en el estudio en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular (Comunicado AEEM sobre HERS 2003).

Por otra parte, el estudio WHI no cuestiona los beneficios conocidos de esta pauta sobre el alivio de los síntomas de la menopausia, como los sofocos, y sobre la calidad de vida de las pacientes en un plazo de 2-3 años.

Además el estudio WHI pone de manifiesto el beneficio del tratamiento para la prevención del cáncer de colon y la osteoporosis (Comunicado AEEM sobre WHI 2003).



Con respecto a las recomendaciones publicadas en el comunicado de Posicionamiento de la Agencia Europea del Medicamento en la que predica que no es favorable la relación riesgo / beneficio de la terapia hormonal como tratamiento de primera línea para la osteoporosis, tanto la Sociedad Internacional de la Menopausia (IMS) como la AEEM las considera injustificadas y potencialmente perjudiciales para la salud de la mujer postmenopáusica sana (Palacios 2003).

Basándose en la información científica y oncológica actual, la AEEM asume que los tumores de mama diagnosticados durante el seguimiento del estudio Million Women, ya estaban presentes en el momento del reclutamiento, ya que el tiempo medio transcurrido entre la inclusión en el estudio y el diagnóstico de cáncer de mama fue de 1.2 años, y entre la inclusión y la muerte por cáncer de mama fue de 1.7 años. Este corto espacio de tiempo implica que debieron ser tumores previos no detectados en la mamografía inicial previa a la inclusión en el estudio (Comunicado AEEM sobre Million Women Study 2003).

La AEEM manifiesta que la monoterapia estrogénica no comporta riesgo a largo plazo para el cáncer de mama, según los resultados de la rama de estudio WHI de tratamiento estrogénico solo (SEGO 2004).

Para la AEEM, el tiempo de seguimiento para el diagnóstico de cáncer de mama o muerte por esta patología en el estudio Million Women, son demasiado cortos para establecer que a largo plazo existe una relación de causa-efecto entre el uso de terapia hormonal y cáncer de mama.

Los riesgos informados a 5 años de tratamiento son similares en los estudios WHI y HERS -que utilizan la misma pauta de tratamiento- así como en el estudio Million Women que utiliza diferentes tipos de terapia hormonal. Por este motivo, la AEEM recomienda reevaluar la continuidad del tratamiento pasados los 5 años de forma individualizada.

Según la AEEM, las publicaciones hasta la fecha refuerzan la evidencia que el incremento del riesgo desaparece tras el abandono del tratamiento, y se iguala al de la población no usuaria de tratamiento hormonal.

La AEEM critica que los resultados del análisis de las terapias combinadas en los estudios británico y americano, no se pueden extrapolar a la clínica actual, ya que se trataba de gestágenos con un perfil ligeramente androgénico comparados con los gestágenos de reciente desarrollo que han mejorado el perfil farmacológico (Declaración SEGO-AEEM 2003; Ansbacher 2001).

Según la AEEM el estudio E3N es el primero en el que se ha analizado el riesgo relativo de cáncer de mama asociado al uso de la terapia hormonal teniendo en cuenta los diferentes tipos de tratamiento y sus vías de administración. En él se ha incluido un total de 54.548 mujeres cuyo perfil se corresponde con el de las usuarias de tratamientos hormonales en España, con una edad media de 52,8 años y en el que se analizan todos los estrógenos y progestágenos que se utilizan en España, por lo que los resultados del estudio francés son más fáciles de extrapolar a la población española que los resultados del estudio americano WHI (Comunicado AEEM 2005).

### \* Posicionamiento de la Sociedad Internacional de Menopausia

El Comité de expertos de la Sociedad Internacional de Menopausia (Schneider 2002) propone las siguientes recomendaciones sobre los beneficios y riesgos de la terapia hormonal:

- Los ensayos clínicos controlados y randomizados disponibles no tienen valor estadístico para comprobar los resultados de la terapia hormonal comenzada durante la transición menopáusica.
- Se recomienda la terapia hormonal estrógeno y gestágeno o estrógeno solo para las mujeres histerectomizadas, para el alivio de los síntomas menopáusicos y urogenitales.
- Los ensayos clínicos controlados y randomizados no aportan resultados en cuanto al plazo de tratamiento. Cada paciente debe ser aconsejada conforme a los datos actuales de los riesgos para tomar de forma individual la decisión de continuar o abandonar el tratamiento hormonal.
- Se debe informar a la paciente que el uso de la terapia hormonal, especialmente estrógeno y gestágeno, está asociado a un incremento absoluto de tromboembolismo y cáncer de mama, y una reducción del riesgo de cáncer colorectal y fracturas de hueso.
- Los diferentes regímenes y tipos de tratamiento hormonal no tienen los mismos efectos sobre el tejido o el metabolismo y no deberían agruparse juntos como si tuvieran un solo efecto común.

### \* Indicaciones de la Terapia Hormonal

Después de revisar la literatura científica acerca del uso de la terapia hormonal y de los riesgos y beneficios asociados, se pueden definir situaciones consensuadas para indicar o no la terapia hormonal, tanto combinada continua como con estrógenos solos (Barret-Connor y col. 2005; Whitehead y col. 2005; Doty y col. 2005; SEGO 2004; NIH News 2004; FDA 2003; Palacios y col. 2003; Lawton y col. 2003; Burger 2003; Austin y Tu-K 2003; NAMS Advisory Panel 2003; Fenton 2003):

#### **1. Tratamiento de los síntomas, moderados a severos, asociados a la menopausia.**

El balance del beneficio comparado con el riesgo en los síntomas climatéricos severos a moderados, es favorable.

En estos casos se debe utilizar la terapia hormonal durante el menor tiempo posible con la menor dosis eficaz para aliviar los síntomas. Los beneficios de la terapia hormonal a corto plazo superan los riesgos a largo plazo en mujeres con graves síntomas de menopausia (Nananda y col. 2004).

Se recomienda la vía tópica cuando se prescribe el tratamiento para aliviar solamente los síntomas asociados a la atrofia genital.

#### **2. No está indicado el tratamiento hormonal para la prevención de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas.**

A pesar de comprobarse la efectividad de la terapia hormonal en la prevención de la osteoporosis, el riesgo para su uso a largo plazo provoca que no deba contemplarse como terapia de primera línea.

Está indicada la terapia hormonal en las mujeres que presentan un riesgo de fracturas osteoporóticas mayor que el riesgo asociado al tratamiento.

#### **3. No está indicado el tratamiento hormonal en las mujeres postmenopáusicas asintomáticas.**

Está contraindicado el uso de la terapia hormonal de forma preventiva debido a los riesgos relacionados con el tratamiento.

**4. No está indicado el tratamiento hormonal en mujeres con cáncer de mama previo.**

La patología de mama previa se considera un factor que contraindica el uso de la terapia hormonal debido a los efectos publicados que la terapia hormonal ejerce en la mama.

**5. No está indicado el tratamiento hormonal para la prevención de la enfermedad cardiovascular primaria ni secundaria.**

El aparente efecto beneficioso que ejerce la terapia hormonal sobre la enfermedad cardiovascular a partir del primer año de tratamiento no justifica su utilización para la prevención primaria o secundaria de la patología cardiovascular debido a que los riesgos del tratamiento superan los beneficios.

### \* Conclusiones de la Terapia Hormonal

La evidencia de los ensayos clínicos realizados acerca de la terapia hormonal requiere incorporarla al trabajo profesional. Sin embargo se debe tener en cuenta un aspecto importante de la medicina: La decisión clínica es muchas veces la mayor decisión humana, por lo que ésta es también muchas veces compleja. El análisis final debe estar basado en la información de muchos principios, tanto médico-científicos como humanos (McDonough 2002).

Merece la pena recordar la importancia del riesgo de un tratamiento a nivel individual comparado con el riesgo de ese mismo tratamiento en la población (Burgos Rodríguez 1998).

Se ha comprobado que el tratamiento hormonal tiene un efecto protector frente al cáncer de colon y la fractura de cadera. No existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al riesgo de cáncer endometrial o enfermedad coronaria y no se dispone de los datos necesarios para valorar la relación entre la terapia hormonal y la aparición de enfermedades como el cáncer de ovario.

Por otro lado, no se debe generalizar los resultados del estudio WHI y pasar por alto otras formas de terapia hormonal. Hay muchos tipos de estrógenos y gestágenos, y cada uno puede presentar un efecto diferente. Para aumentar la complejidad, los tejidos del organismo reaccionan de diversa forma a la misma cantidad de estrógenos o gestágenos. Por lo tanto, se debe tener en cuenta lo importante que son otros factores, como la dosis, vía de administración o pauta (Chanson 2005; Turgeon y col. 2004).

Se estima que en las mujeres sanas con más de 50 años, el tratamiento hormonal podría ser la causa de aparición de un cáncer de mama, ictus o embolismo pulmonar en 6 de cada 1000. En cambio, reduciría la incidencia de cáncer de colon y de fractura en 1.7 de cada 1000. Para las mujeres mayores de 60 años, el riesgo se eleva a 6.5 de cada 1000 (Beral y col. 2003).

Teniendo en cuenta todos los resultados publicados hasta la fecha, **el profesional debe individualizar todavía más el tratamiento, haciendo más partícipe a la mujer en la toma de decisiones sobre el tratamiento hormonal, siempre con el objetivo de ofrecer a las pacientes una atención global de la salud y quizás así lograr una mejor calidad de vida (Editorial Lancet 2004).**

### \* Alternativas de la Terapia Hormonal

Desde hace muchos años la terapia hormonal ha sido el tratamiento indiscutible para los síntomas asociados a la menopausia y postmenopausia. Sin embargo, a raíz de las recientes publicaciones de los estudios WHI, HERS y Million Women, entre otros, el beneficio a largo plazo del tratamiento hormonal se está cuestionando. Por ello, ha surgido la necesidad de búsqueda de otros tratamientos alternativos (Ringa 2004).

#### ***Moduladores Selectivos de los Receptores Estrogénicos -SERMS-***

Los Moduladores Selectivos de los Receptores Estrogénicos, conocidos como SERMS, son compuestos no esteroideos que presentan gran afinidad por los receptores de estrógenos y a través de esta unión son capaces de ejercer efectos agonistas y antagonistas de los estrógenos, dependiendo del tejido diana y del medio hormonal en el que actúan. De esta forma, los SERMS son agonistas estrogénicos en el hueso y en el sistema cardiovascular y antagonistas en la mama y endometrio (Palacios 1999).

El **tamoxifeno** fue el primer fármaco que demostró que era posible desarrollar el concepto de SERM. El tamoxifeno, derivado de trifeniletileno y considerado como SERM de primera generación, actúa como antagonista en la mama y como agonista en el hueso y en el perfil lipídico (Palacios 1999; Fisher y col. 1998; Gotfredsen y col. 1984). Sin embargo el tamoxifeno es un agonista uterino e igual que los estrógenos sin oposición produce estimulación endometrial y aumento del riesgo de adenocarcinoma endometrial (Ross y Whitehead 1995).

El **raloxifeno** es un derivado del benzotiofeno y se considera SERM de segunda generación. Actúa como agonista estrogénico en el hueso y el sistema cardiovascular pero como antagonista en la mama y en el endometrio (Palacios 2001).



En el documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología, el raloxifeno aparece como el tratamiento de elección para la osteoporosis de la menopausia (Ibáñez y Plaza 2003); Se ha comprobado que produce un aumento de la densidad de masa ósea así como una disminución de los marcadores del remodelado óseo (Boivin y col. 2003). Además el raloxifeno disminuye de forma significativa el riesgo de fracturas vertebrales en un 34% en las mujeres con osteoporosis y fracturas vertebrales previas (RR 0.66 IC95% 0.55-0.81) y en un 49% en mujeres con osteoporosis sin fracturas vertebrales previas (RR 0.51 IC 95% 0.35-0.73).

Los resultados del Estudio Múltiple Outcome of Raloxifeno (MORE) demuestran además, una reducción del 30% de las nuevas fracturas vertebrales después del primer año de tratamiento (RR 0.34 para mujeres con fractura vertebral previa y RR 0.32 en la población general) (Maricic y col. 2002; Delmas y col. 2002). En este estudio se pone de manifiesto que la gravedad basal de las fracturas vertebrales es el factor que mejor predice el riesgo de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales. El raloxifeno disminuye el riesgo de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres con fracturas vertebrales graves basales (Delmas y col. 2003).

En el sistema cardiovascular el raloxifeno presenta actividad estrogénica con una disminución del perfil lipídico (Valk de Roo y col. 1999). Los principales resultados del estudio MORE demuestran que el tratamiento con raloxifeno durante 4 años no afecta el riesgo de accidente cardiovascular a nivel global pero sí lo reduce de forma significativa en el subgrupo de mujeres con aumento del riesgo cardiovascular. Sin embargo, para determinar el uso del raloxifeno en prevención secundaria se requieren estudios donde la evaluación de las variables cardiovasculares constituya el objetivo principal (Barret-Connor y col. 2002).

La actividad antiestrogénica del raloxifeno en la mama, se asocia a la disminución del riesgo de cáncer de mama de un 65% (RR 0.35 IC 95% 0.21-0.58) principalmente a expensas de una disminución del riesgo de cáncer de

mama con receptores estrogénicos positivos en mujeres osteoporóticas (RR 0.10 IC 95% 0.04-0.24) (Cauley y col. 2001; Cummings y col. 1999).

En contraste con el tamoxifeno, el raloxifeno tiene mínima o nula actividad estimulador sobre el útero. Los ensayos clínicos han confirmado este efecto neutral del raloxifeno sobre el útero en mujeres postmenopáusicas (Cohen y col. 2000).

Después de 3 años de seguimiento de mujeres menopáusicas con osteoporosis con tratamiento con raloxifeno, se ha comprobado que existe un RR de 0.8 de riesgo de cáncer de endometrio (Goldstein 1999).

En un estudio comparativo con estrógenos, raloxifeno y placebo, al finalizar los 12 meses del estudio se encontró en la biopsia endometrial del grupo de estrógenos un 3.9% de endometrio proliferativo comparado con un 2.1% para el grupo placebo y 1.7% para el grupo del raloxifeno (Cohen y col. 2000).

Todos los ensayos coinciden en que el raloxifeno no causa ni hiperplasia ni cáncer endometrial, y que no está asociado a sangrado vaginal o aumento del espesor endometrial en las mujeres postmenopáusicas (SEGO 2004; Comunicado AEEM 2004; Cohen y col. 2000).

El efecto adverso relacionado con el uso del raloxifeno es la enfermedad tromboembólica. Según los resultados del estudio MORE, el tratamiento con raloxifeno durante 3 años se asocia a un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso en la mujer postmenopáusica con osteoporosis, con un RR de 3.1 IC 95% 1.5-6.2 (Barret-Connor y col. 2002).

### ***Fitoestrógenos***

Los fitoestrógenos son compuestos químicos naturales derivados de ciertas plantas. Los fitoestrógenos poseen actividad estrogénica, y en algunos

casos, actividades antiestrogénicas o antiandrogénicas en animales y humanos.

Los dos grupos más importantes de fitoestrógenos encontrados en la alimentación humana son las **isoflavonas** y los **lignan**os. Las primeras se encuentran en la soja, frutas cítricas, piel de la uva y el vino, las segundas en los granos enteros, linaza y ciertas frutas y verduras (Neves-Castro 2001).

Las **isoflavonas** también poseen propiedades antioxidantes y se han estudiado por sus efectos aterogénicos en los lípidos de la sangre (Washbuen y col. 1999).

La comparación entre la dieta occidental y la dieta japonesa que incluye un alto consumo de alimentos derivados de la soja, sugiere que la menor incidencia de síntomas de la menopausia puede deberse a una mayor ingestión de isoflavonas (Drapier y col. 2002). Existen muchos estudios epidemiológicos que indican que dietas ricas en isoflavonas reducen la incidencia de sofocos (McKee y Warber 2005). Estudios randomizados controlados con placebo presentan menor frecuencia y severidad de los sofocos para el grupo tratado con soja o isoflavonas que el grupo controlado con placebo (Krebs y col. 2004; Burke y col. 2003; Scambia y col. 2000).

Continuando la comparación entre la población oriental con la occidental, la incidencia de cánceres de mama es menor en Japón que en otros países desarrollados. En ciertos estudios se ha encontrado que la incidencia de cáncer era menor cuando había una dieta rica en fitoestrógenos. Sin embargo, estos resultados pueden deberse a diferencias genéticas entre poblaciones (Tavani y La Vecchia 1995).

Los efectos de una dieta rica en fitoestrógenos en la incidencia del cáncer de mama se han estudiado principalmente en estudios de casos y controles, y aunque los resultados son variables, parecen sugerir que la ingestión de estos alimentos puede ser beneficiosa (This 2001).

No existe suficiente evidencia científica para realizar ninguna afirmación sobre los efectos en el útero de los suplementos regulares de fitoestrógenos. La mayor ventaja que ofrecían los fitoestrógenos era su seguridad, puesto que no se habían detectado reacciones adversas en mujeres que los consumían de forma regular, incluso se había propuesto la reducción del riesgo de cáncer endometrial (Boggs 2003). Sin embargo, recientemente se ha publicado un artículo cuyos resultados advierten del incremento del riesgo de hiperplasia endometrial en mujeres que consumen de forma regular fitoestrógenos durante 5 años (Unfer y col. 2004). Se necesitan más estudios para realizar cualquier recomendación a este respecto.

Las isoflavonas han demostrado un efecto inhibitorio en el reclutamiento osteoclástico y prevención de pérdida ósea en mujeres postmenopáusicas osteoporóticas. Sin embargo no existen datos en relación con el efecto de la prevención de fracturas.

Existen varios estudios que relacionan los fitoestrógenos con una reducción del riesgo cardiovascular como modificaciones del perfil lipídico, mejoría de la elasticidad vascular e inhibición de la progresión de la placa de ateroma por acción directa sobre la pared vascular (D'Anna y col. 2005; Scheiber y col. 2001).

Las isoflavonas también reducen el riesgo cardiovascular por el efecto antioxidante. Genisteína y daidzeína inhiben la formación de radicales libres protegiendo al LDL de la oxidación (Wiseman y col. 2000).

### ***Tibolona***

La tibolona es un esteroide con actividad tejido específica, que ejerce acciones estrogénicas, progestagénicas y androgénicas en función del sustrato tisular (Moore 1999).

En el endometrio, la tibolona, a diferencia de los estrógenos, produce escasos o nulos efectos proliferativos, por lo que no precisa de asociación de

los gestágenos, evitando los problemas causados por el sangrado por privación. En un estudio reciente en mujeres postmenopáusicas usuarias de tibolona durante 1 año, el 8.5% presentaron sangrado uterino (Wender y col. 2004).

Las biopsias de endometrio efectuadas en mujeres postmenopáusicas durante el tratamiento con tibolona han revelado la ausencia de alteraciones clínicamente significativas, incluso tras la administración a largo plazo.

La tibolona ofrece beneficios a largo plazo sobre el hueso. Están absolutamente confirmados los efectos beneficiosos de los estrógenos en la prevención de la pérdida ósea, incremento de la masa ósea y la prevención de fracturas (Cauley y col. 2003). Se ha comprobado que la tibolona presenta los mismos efectos que los estrógenos en el hueso, e igual que los estrógenos, no influye en las propiedades biomecánicas del hueso (Consensus Development Statement 1997).

Se admite que el tratamiento estrogénico a largo plazo ocasiona un incremento del riesgo de cáncer de mama, pero la tibolona difiere en los efectos de la mama a los observados por los estrógenos posiblemente por su propiedad tejido-específica. Por este motivo, hasta la fecha no se disponen de datos suficientes para analizar el riesgo de patología mamaria asociado al uso de la tibolona (Holmberg y col. 2004; Beral y col. 2003; Hammar y col. 1998; Erel y col. 1998). Por otra parte, en nuestra experiencia clínica, percibimos gran variabilidad de efectos con el uso de la tibolona, que podríamos justificar por las diferencias interpersonales.

### ***Bifosfonatos***

Los bifosfonatos son moléculas que se fijan a la hidroxiapatita ósea e inhiben la resorción ósea mediada por los osteoclastos. Se reduce así el recambio óseo mientras la actividad osteoblástica y la mineralización se mantengan. Con ello, aumentan la densidad ósea y reducen el riesgo de fracturas (Epstein 2000).

Existen evidencias convincentes que los bifosfonatos como el alendronato, risedronato o etidronato, reducen el riesgo de fracturas, tanto vertebrales como no vertebrales (Harris y col. 1999; Storm y col. 1990).

En dos grandes ensayos se describieron reducciones significativas de la incidencia de fracturas vertebrales con **risedronato** frente a placebo (Reginster y col. 2000; Harris y col. 1999). Sin embargo y pese al gran número de la muestra, en ninguno de los dos ensayos se apreciaron efectos sobre la incidencia de fracturas de cadera por lo que se debió realizar el tercer ensayo. Los resultados de este estudio informan que el risedronato reduce en un 24% la incidencia de las fracturas de cadera (McClung y col. 2001; Miller y col. 1999).

En el extenso ensayo realizado con **alendronato** (FIT- Fracture Intervention Trial) se hallaron reducciones consistentes en todo tipo de fracturas, posiblemente por el aumento de la densidad mineral ósea que provoca el tratamiento. La incidencia de fracturas de cadera, muñeca y vertebrales, disminuyó en un 50% en mujeres con fracturas vertebrales previas (Black y col. 2000; Cummings y col. 1998).

### ***Cimicífuga racemosa***

Se trata de una planta con un rizoma grueso que es la parte utilizada para fines terapéuticos.

Esta compuesta por glucósidos triterpénicos, ácidos aromáticos, alcaloides quinolizidínicos, taninos, ácido salicílico. No se ha detectado la presencia de fitoestrógenos. El estudio de los posibles efectos terapéuticos está basado en el extracto isopropanólico (Kennelly y col. 2002).

La principal indicación de la cimicífuga racemosa es el tratamiento sintomático del síndrome climatérico. Si bien el mecanismo de acción es desconocido, parece no tener afinidad por los receptores estrogénicos y sí por

los receptores cerebrales dopaminérgicos, provocando mediante la modulación de éstos un efecto vasomotor y también antidepresivo (Winterhoff y col. 2003).

Se han comparado los efectos de la cimicífuga racemosa con el de los estrógenos comprobando similares efectos beneficiosos (Wuttke y col. 2003).

En mujeres con antecedente de cáncer de mama y tratadas con tamoxifeno, la cimicífuga racemosa parece mejorar la sudoración acompañante pero los sofocos son similares al tratamiento con placebo.

No existen suficientes datos para definir el efecto sobre el hueso o el sistema cardiovascular, aunque en estudios de animales y humanos parece tener un efecto beneficioso (Seidlova y col. 2003).

El efecto en la mama ha sido analizado en líneas celulares tumorales MCF-7 comprobando un efecto inhibitor de la proliferación inducida por los estrógenos (Zierau y col. 2002). También parece potenciar el efecto del tamoxifeno, por lo que algunos autores proponen su uso para las mujeres con antecedente de cáncer de mama (Bodinet y Freudenstein 2002).

Los efectos secundarios asociados a la utilización de la cimicífuga racemosa son raros, siendo el más frecuente las molestias intestinales inespecíficas.

### ***Nuevos tratamientos***

Los resultados de varios estudios muestran que un nuevo tratamiento de la osteoporosis, el ***ranelato de estroncio S12911***, reduce de forma significativa el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en mujeres menopáusicas con osteoporosis (Reginster y col. 2005; Meunier y col. 2004).

El primer estudio se trata de un ensayo internacional, aleatorizado y controlado con placebo, denominado Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention (SOTI). Los resultados muestran que el ranelato de estroncio

reduce el riesgo de fracturas vertebrales en un 41% comparado con el placebo, además incrementa la densidad ósea en un 14.4% en la columna lumbar y un 8.3% en el cuello del fémur, a lo largo de un período de 3 años (Meunier y col. 2004).

Recientemente se han publicado los resultados de otro gran estudio, Treatment of Peripheral Osteoporosis Study (TROPOS), que concluye que el ranelato de estroncio reduce el riesgo de fracturas de cadera así como el riesgo de las principales fracturas periféricas (Reginster y col. 2005).

El ranelato de estroncio es el primer fármaco de su clase con una acción fisiológica sobre el metabolismo óseo y al mismo tiempo aumenta la formación ósea y disminuye la resorción. Se ha podido comprobar que el fármaco incrementa de forma significativa la fosfatasa alcalina específica del hueso y a su vez disminuye el marcador bioquímico CTX de la resorción ósea.

Recientes estudios han demostrado la eficacia de descargas controladas de ***inhibidores selectivos de los receptores de serotonina (Paroxetina)*** para aliviar la sintomatología vasomotora de la menopausia (Stearns y col. 2003).

Los resultados del estudio, ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, demuestran que las descargas controladas de los inhibidores selectivos de los receptores de serotonina provocan una disminución del 62.2% de los sofocos comparados con el 37.8% del grupo placebo durante las 6 semanas de tratamiento. Los autores concluyen que paroxetine puede ser una alternativa efectiva en el tratamiento de la sintomatología vasomotora de la menopausia (Stearns y col. 2003).

Además de la **paroxetina**, existen otros agentes no hormonales como **clonidina, venlafaxina, fluoxetina y gabapentina**, que han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la sintomatología vasomotora de la menopausia (Suvanto-Luukkonen y col. 2005; Sicut y Brokaw 2004).



Otra alternativa en estudio se basa en suplementos de **dehidroepiandrosterona (DEHA)**. Se analizaron los efectos, en 20 mujeres menopáusicas, de 25 mg. diarios de DEHA durante un año. Los resultados indican que las mujeres experimentaron un incremento de 3 a 4 veces más niveles de estrógenos, testosterona y dihidrotestosterona, y de 2 veces más de progesterona.

Asimismo, durante el período de seguimiento, mostraron una mejoría significativa de los síntomas menopáusicos y no se encontraron efectos secundarios.

Aunque se deben realizar estudios adicionales, estos datos confirman que la DEHA ha de ser considerada un complemento válido y un fármaco para tratamiento hormonal de mujeres postmenopáusicas y no sólo un suplemento dietético (Genazzani y col. 2003).

## DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

---

<b>Variable dependiente</b>	<b>Variable independiente</b>
Características anatomopatológicas del endometrio	Diferentes Pautas de terapia hormonal
Clínica de la paciente	Características anatomopatológicas del endometrio

**\* Características anatomopatológicas del endometrio:**

a) Según los criterios establecidos por la Organización Mundial de Salud (OMS).

b) Según la nueva Clasificación que propone el Grupo de Expertos Europeos en Patología Endometrial (Bergeron y col. 1999), que engloba en tres categorías los criterios de la OMS.

<b>Clasificación OMS</b>	<b>Clasificación Europea de Expertos en Patología Endometrial</b>
Endometrio Proliferativo	Endometrio Cíclico
Endometrio Secretor	
Otros	
Hiperplasia Simple	Hiperplasia
Hiperplasia Compleja	
Hiperplasia Atípica	Neoplasia Endometrial
Carcinoma bien diferenciado	

**\* Diferentes Pautas de terapia hormonal:**

Se administran diferentes tipos de terapia hormonal, que difieren tanto en dosis como en tipo de principio activo, vía de administración y si se trata de preparado combinado o secuencial, y se pauta de la siguiente manera:

- Tratamiento 1: Tibolona 2.5 mg. diaria oral
- Tratamiento 2: Estrógeno 1º-21º día oral (valerato de estradiol 2 mg.) + gestágeno 12º-21º día oral (norgestrel 0.5 mg.)
- Tratamiento 3: Estrógeno 1º-25º día (beta-2-estradiol 2.5 mg. gel o 50 mg. transdérmico) + gestágeno 12º-25º día oral (medroxiprogesterona 10 mg. o progesterona natural 200 mg.)
- Tratamiento 4: Estrógeno diario (beta-2-estradiol 2.5 mg. gel o 50 mg. transdérmico) + gestágeno 12º-25º día oral (medroxiprogesterona 10 mg. o progesterona natural 200 mg.)
- Tratamiento 5: Estrógeno diario (beta-2-estradiol 2.5 mg. gel o 50 mg. transdérmico) + gestágeno diario oral (medroxiprogesterona 2.5 mg. o progesterona natural 100 mg.)

Los tratamientos tienen diferentes “combinaciones” dependiendo de la dosis, vía de administración o principio activo utilizado.

Los tratamientos 2, 3 y 4 se engloban como **Pauta Secuencial o Bifásica**, donde el gestágeno solo se emplea un determinado número de días del ciclo.

El tratamiento 5 se considera como **Pauta Combinada Continua**, en el que tanto el estrógeno como el gestágeno se administran cada día del ciclo.

El tratamiento 1 o **Tibolona**, representa la **Pauta Alternativa** principal al uso de la terapia hormonal.

**\* Clínica de la paciente:**

Se trata de evaluar si existe relación entre las características anatomopatológicas del endometrio sometido al tratamiento hormonal y la clínica de la paciente. Hemos considerado suficiente definir la clínica de la paciente como la presencia o ausencia de sangrado vaginal.

## OBJETIVOS / HIPÓTESIS

---

### **Hipótesis:**

El uso de una Pauta de terapia hormonal se asocia con unas determinadas características anatomopatológicas del endometrio.

La definición de un patrón histológico determinado en el endometrio de una mujer menopáusica usuaria de tratamiento hormonal se puede asociar con la presencia o ausencia de sangrados de la mujer menopáusica.

### **Objetivos:**

1. Definir las características anatomopatológicas del endometrio sometido a las diferentes Pautas de terapia hormonal.
2. Analizar la incidencia de hiperplasia o adenocarcinoma endometrial según las diferentes Pautas de terapia hormonal, en la Unidad de Menopausia del Hospital Clínico San Cecilio.
3. Asociar los patrones histopatológicos con la clínica y tipo de tratamiento recibido por la paciente.
4. Comparar y seleccionar una Pauta de terapia hormonal más segura.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

---

## SELECCIÓN DEL DISEÑO

---

Se trata de un estudio **observacional de seguimiento histórico** o retrospectivo.

Se analizaron una **Serie de Casos** recogidos mediante muestreo consecutivo a través de la historia clínica de las mujeres menopáusicas que acudieron a la Unidad de Menopausia del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Clínico San Cecilio durante el período 1989-2003.

Se realizó un análisis descriptivo inicial con el cálculo de medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas. Para las variables cualitativas se calculó la distribución de frecuencias absolutas y relativas. Se estimó la incidencia de hiperplasia / adenocarcinoma endometrial según la pauta de tratamiento. Para identificar factores de riesgo asociados se realizó un análisis bivariado (test  $\chi^2$  o Fisher). La magnitud del riesgo se determinó con el cálculo de riesgo relativo y el intervalo de confianza al 95%.

El **análisis de los datos** se realizó mediante el programa estadístico SPSS 12.0.

## IDENTIFICACIÓN DE LA POBLACIÓN

---

La población del estudio son las **mujeres menopáusicas** que acuden a la Unidad de Menopausia solicitando tratamiento hormonal. La edad media es de 52 años (amplitud 42-71) con una edad media de menopausia de 47 años y una duración media del tratamiento hormonal de 20 meses.

En cada visita se rellena la historia clínica completa y se realiza el protocolo de control de menopausia. Éste consta de una exploración ginecológica, toma de citología cervicovaginal y biopsia endometrial, ecografía y analítica.

La frecuencia de visitas es anual, salvo que la paciente presente alguna patología asociada que requiera la solicitud de otras pruebas que no son habituales en el protocolo de control de menopausia.

Para **incluir en el estudio** la historia clínica debe constar de los siguientes datos:

- Edad de la paciente en años
- Fecha (día, mes y año) de cada visita
- Edad de menopausia en años
- Tiempo de menopausia en meses
- Tipo de tratamiento: dosis, vía y pauta de estrógeno y gestágeno
- Tiempo en meses de uso del tratamiento
- Fecha de la toma y numeración de la biopsia endometrial

Serán **excluidas del estudio** las historias clínicas que reúnan cualquiera de las siguientes características:

- Historias clínicas incompletas que no reúnan los criterios de inclusión
- Historias clínicas de menopausia quirúrgica, histerectomía total o subtotal, con o sin anexectomía



- Historias clínicas con datos de tratamiento hormonal previo a la primera visita en la Unidad de Menopausia
- Historias clínicas con datos de abandono del tratamiento hormonal, salvo si el abandono ha sido por aparición de las siguientes patologías: Hiperplasia / Adenocarcinoma endometrial, carcinoma de ovario, carcinoma mamario.
- Historias clínicas con datos de control endometrial del tratamiento mediante citología endometrial, sin ninguna biopsia endometrial, independientemente del resultado de la misma, a lo largo del período de uso de la terapia hormonal.

## DETERMINACIÓN DE CASOS / MUESTRA

---

Se trata de un estudio observacional de seguimiento histórico por lo que la **recogida de datos** se basó en la historia clínica de la paciente y se utilizó el programa Access 2000 para realizar la base de datos.

Se revisaron todas las historias clínicas de la Unidad de Menopausia del Hospital Clínico San Cecilio de Granada, comprendidas en los años 1989-2003, siendo un total de 1000 historias.

Tras la revisión de las 1000 historias clínicas fueron excluidas del estudio un total de 890 historias clínicas, de las cuales 676 historias correspondían a pacientes histerectomizadas previo el uso de la terapia hormonal y 214 historias presentaban vacíos en alguno de los datos necesarios para cumplir todos los criterios de inclusión del estudio; Por ejemplo era muy frecuente encontrar en la historia clínica que el control endometrial se había valorado mediante citología y no con biopsia, y aunque el resultado fuera relevante, no cumplía los criterios de inclusión.

Cada historia clínica corresponde a una mujer menopáusica que ha acudido a la Unidad de Menopausia para control del tratamiento hormonal. Según el protocolo establecido en la Unidad de Menopausia, en cada visita de la paciente a la Unidad, se recogen en la historia clínica la fecha de la visita, edad de la paciente y de menopausia, tiempo transcurrido de menopausia, tipo y duración del tratamiento.

Debido al gran número de pacientes excluidas del estudio y con el fin de aumentar el tamaño de la muestra aplicamos el protocolo establecido en la Unidad, previamente mencionado, considerando cada visita como un caso independiente, por lo que se obtuvo una n total de 181 biopsias endometriales.

## **RESULTADOS**

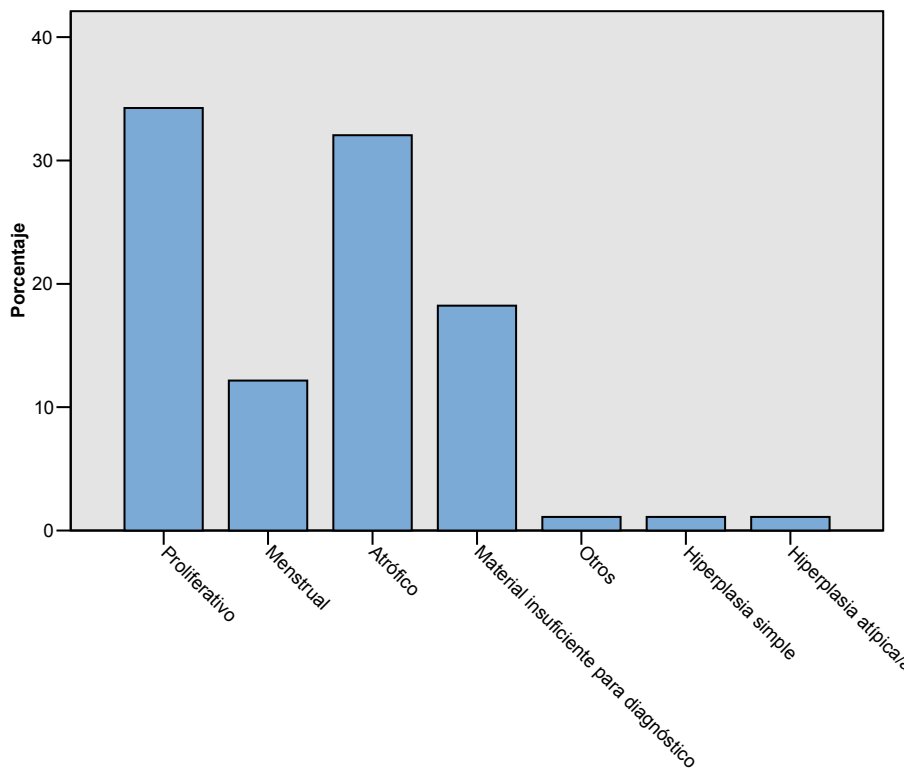
---

## CARACTERÍSTICAS DEL ENDOMETRIO SOMETIDO A TERAPIA HORMONAL

---

El estudio de las 181 biopsias endometriales de la Unidad de Menopausia presentó la siguiente frecuencia de distribución (Gráfico de Barras 1): 62 biopsias correspondieron a endometrio proliferativo (34.3%), 22 endometrio menstrual / secretor / descamativo (12.2%), 58 casos presentaron endometrio atrófico (32.0%), 2 casos de hiperplasia simple sin atipias (1.1%) y 2 de hiperplasia atípica / adenocarcinoma (1.1%), 33 de los casos se catalogaron de material insuficiente para diagnóstico (33%) y 2 casos (1.1%) con “otros” resultados que correspondieron ambos a pólipo endometrial.

**Gráfico de Barras 1. Características del endometrio sometido a terapia hormonal**

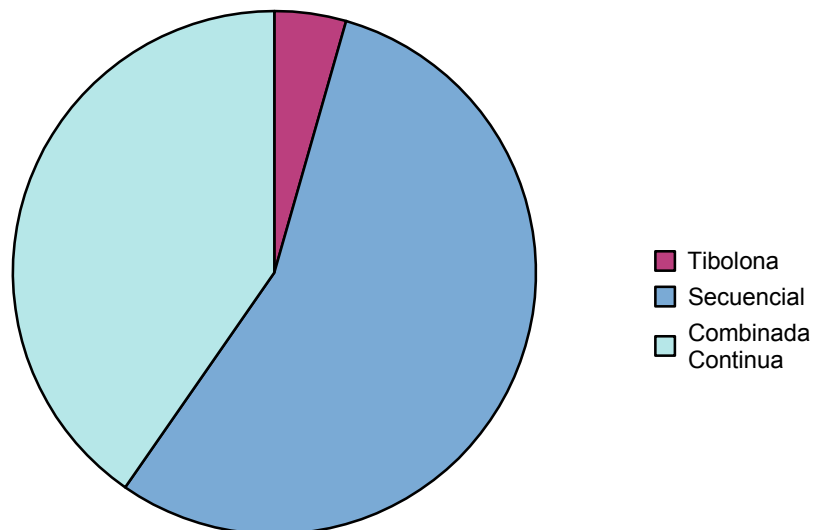


## DISTRIBUCIÓN DE LOS TIPOS DE PAUTA

---

La frecuencia de distribución de la Pauta en la muestra de estudio fue la siguiente (Gráfico de Sectores 1): 100 casos (55.2%) tomaron la Pauta Secuencial, 73 casos (40.3%) la Pauta Combinada Continua y 8 casos (4.4%) Tibolona.

**Gráfico de Sectores 1. Distribución de los tipos de Pautas**



## CARACTERÍSTICAS DEL ENDOMETRIO SEGÚN EL TIPO DE PAUTA

---

### **Pauta Secuencial**

Si comparáramos las características de la anatomía patológica según la Pauta de terapia hormonal utilizada (Tabla 1), la distribución fue la siguiente: Siguiendo el criterio de la OMS, con la Pauta Secuencial el 46.0% de las biopsias presentaron endometrio proliferativo, 18.0% endometrio menstrual, 20.0% endometrio atrófico, 1.0% pólipo endometrial, 2.0% hiperplasia atípica / adenocarcinoma y el 13.0% de las biopsias presentaron material insuficiente para diagnóstico. Según la clasificación que propone el Grupo de Expertos Europeos en Patología Endometrial, la Pauta Secuencial presentó un 85.0% de endometrio cíclico y 2.0% de neoplasia endometrial. Con esta pauta no hubo ningún caso de hiperplasia endometrial.

### **Pauta Combinada Continua**

Para la Pauta Combinada Continua, el 20.5% de las biopsias presentaron endometrio proliferativo, 5.5% endometrio menstrual, 45.2% atrófico, 1.4% pólipo endometrial, 2.7% hiperplasia simple y 24.7% presentó material insuficiente para diagnóstico. Según los criterios del Grupo de Expertos Europeos en Patología Endometrial, estos resultados se pueden resumir en un 72.6% de endometrio cíclico y 2.7% hiperplásico. Con esta pauta no hubo ningún caso de neoplasia endometrial.

### **Tibolona**

Para la terapia con Tibolona, el 12.5% presentó endometrio proliferativo, 62.5% atrófico y 25% presentó material insuficiente para diagnóstico. No hubo ningún caso de endometrio menstrual, pólipo, hiperplasia simple o adenocarcinoma. Según los criterios del Grupo de Expertos Europeos en Patología Endometrial, para el uso de la Tibolona, la biopsia endometrial

presentó un 75.0% de endometrio cíclico y no hubo ningún caso de hiperplasia ni neoplasia endometrial.

Según estos resultados y a pesar de no ser estadísticamente significativos ( $p > 0.05$ ), sí existe una tendencia hacia un endometrio proliferativo con el uso de la Pauta Secuencial (46.0%) y hacia un endometrio atrófico con el uso de la Pauta Combinada Continua (45.2%).

Además, siguiendo los criterios del Grupo de Expertos Europeos en Patología Endometrial, se observó una tendencia de “imitación del ciclo menstrual” con cualquier Pauta hormonal, con un resultado de endometrio cíclico del 85.0% para la Pauta Secuencial, 72.6% para la Pauta Combinada Continua y 75.0% para el uso de la Tibolona.

Tabla 1. Características anatomopatológicas del endometrio según el tipo de Pauta

Histología		Tipos de Pauta			
		Tibolona	Secuencial	Combinada Continua	Total
<b>Proliferativo</b>	Nº Casos	1	46	15	62
	Porcentaje (%)	12,5	46,0	20,5	34,3
<b>Menstrual</b>	Nº Casos	0	18	4	22
	Porcentaje (%)	0	18	5,5	12,2
<b>Atrófico</b>	Nº Casos	5	20	33	58
	Porcentaje (%)	62,5	20,0	45,2	32,0
<b>Insuficiente para diagnóstico</b>	Nº Casos	2	13	18	33
	Porcentaje (%)	25,0	13,0	24,7	18,2
<b>Otros</b>	Nº Casos	0	1	1	2
	Porcentaje (%)	0	1,0	1,4	1,1
<b>Hiperplasia Simple</b>	Nº Casos	0	0	2	2
	Porcentaje (%)	0	0	2,7	1,1
<b>Hiperplasia Atípica / Adenocarcinoma</b>	Nº Casos	0	2	0	2
	Porcentaje (%)	0	2,0	0	1,1
<b>Total</b>	Nº Casos	8	100	73	181
	Porcentaje (%)	100,0	100,0	100,0	100,0



## DISTRIBUCIÓN DE LOS TIPOS DE PAUTA SEGÚN LAS CARACTERÍSTICAS DEL ENDOMETRIO

---

La distribución de los tipos de Pauta según las características de la anatomía patológica del endometrio fue la siguiente (Tabla 2):

-De todas las biopsias con resultado de **endometrio proliferativo**, 1.6% correspondió a la terapia con Tibolona, 74.2% Pauta Secuencial y 24.2% Pauta Combinada Continua.

-De todos los casos con **endometrio menstrual**, el 81.8% correspondió a la Pauta Secuencial y el 18.2% a la Pauta Combinada Continua, no hubo ningún caso con Tibolona.

-De todas las biopsias con resultado de **endometrio atrófico**, el 8.6% correspondió al uso de la Tibolona, 34.5% a la Pauta Secuencial y 56.9% la Pauta Combinada Continua.

-Las biopsias con el resultado de **material insuficiente para diagnóstico** correspondían al 6.1% para la Tibolona, 39.4% para la Pauta Secuencial y el 54.5% para la Pauta Combinada Continua.

-Hubo 2 casos con "**otros**" resultados, uno de ellos con la Pauta Secuencial y el otro con la Pauta Combinada Continua.

-De los 2 casos de **hiperplasia simple**, ambos correspondieron a la Pauta Combinada Continua y los 2 casos de **hiperplasia atípica / adenocarcinoma** correspondieron a la Pauta Secuencial.

Tabla 2. Tipos de Pauta según las características anatomopatológicas del endometrio

Histología		Tipos de Pauta			
		Tibolona	Secuencial	Combinada Continua	Total
<b>Proliferativo</b>	Nº Casos	1	46	15	62
	Porcentaje (%)	1,6	74,2	24,2	100,0
<b>Menstrual</b>	Nº Casos	0	18	4	22
	Porcentaje (%)	0	81,8	18,2	100,0
<b>Atrófico</b>	Nº Casos	5	20	33	58
	Porcentaje (%)	8,6	34,5	56,9	100,0
<b>Insuficiente para diagnóstico</b>	Nº Casos	2	13	18	33
	Porcentaje (%)	6,0	39,3	54,5	100,0
<b>Otros</b>	Nº Casos	0	1	1	2
	Porcentaje (%)	0	50,0	50,0	100,0
<b>Hiperplasia Simple</b>	Nº Casos	0	0	2	2
	Porcentaje (%)	0	0	100,0	100,0
<b>Hiperplasia Atípica / Adenocarcinoma</b>	Nº Casos	0	2	0	2
	Porcentaje (%)	0	100,0	0	100,0
<b>Total</b>	Nº Casos	8	100	73	181
	Porcentaje (%)	4,4	55,2	40,3	100,0

## INCIDENCIA DE HIPERPLASIA ENDOMETRIAL CON EL USO DE LA TERAPIA HORMONAL

---

Según los criterios que propone el Grupo de Expertos Europeos en Patología Endometrial, el estudio de las 181 muestras endometriales sometidas a terapia hormonal presentó una incidencia del 1.1% de hiperplasia y una incidencia de neoplasia endometrial del 1.1%.

Los casos de hiperplasia correspondieron al uso de la Pauta Combinada Continua mientras que los casos de neoplasia endometrial correspondieron a la Pauta Secuencial.

## DISTRIBUCIÓN DE LA CLÍNICA

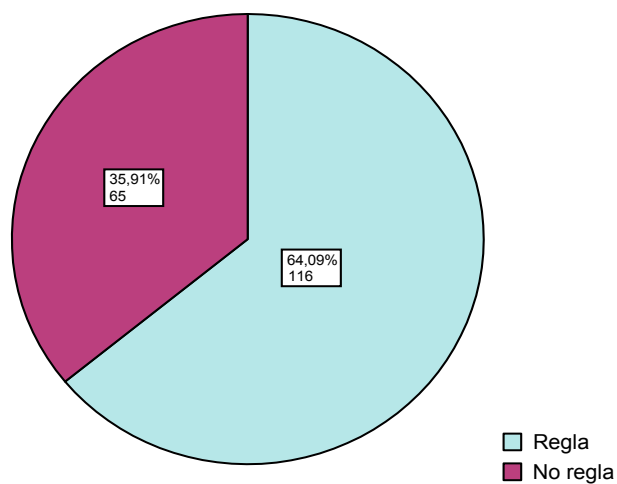
---

La frecuencia de distribución de la clínica de las pacientes usuarias de terapia hormonal fue la siguiente (Gráfico de Sectores 2):

-116 casos, correspondiente al 64.1% de la muestra, presentaron sangrado vaginal.

- 65 casos, correspondiente al 35.9% de la muestra, no tuvieron menstruación.

**Gráfico de Sectores 2. Distribución de la clínica con terapia hormonal**



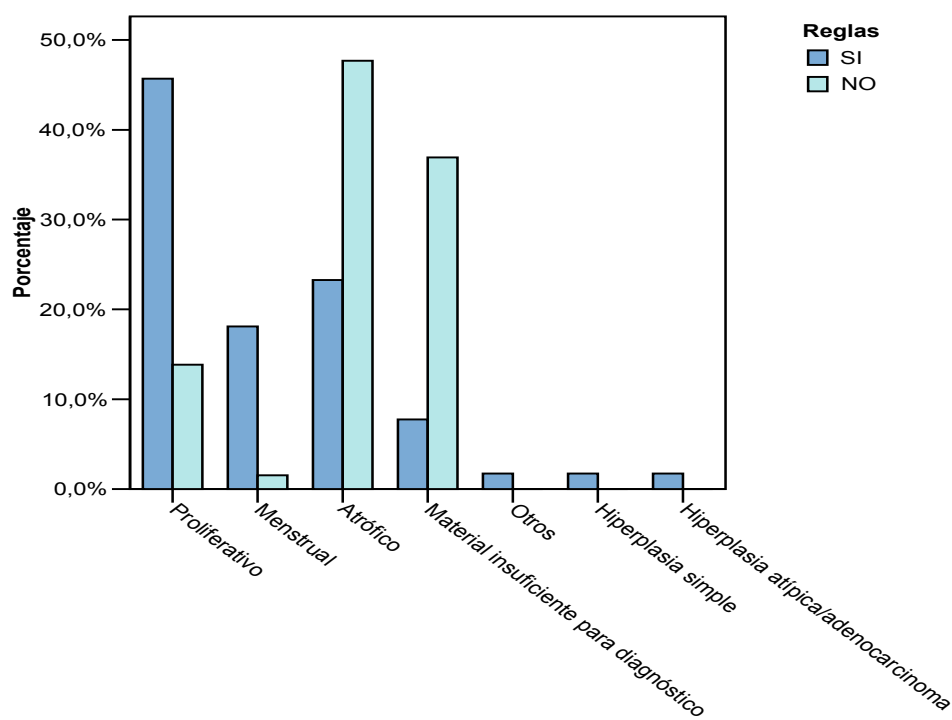
## CARACTERÍSTICAS DEL ENDOMETRIO SEGÚN LA CLÍNICA

La relación que existió entre la clínica de las pacientes y las características del endometrio fue la siguiente (Gráfico de Barras 2):

Entre los pacientes con **clínica de sangrado vaginal**, el 45.7% presentó endometrio proliferativo, 18.1% endometrio menstrual, 23.3% atrófico, 1.7% pólipo endometrial, 1.7% hiperplasia simple, 1.7% hiperplasia atípica / adenocarcinoma y 7.8% presentó material insuficiente para diagnóstico.

Entre los pacientes que **no presentaron sangrado vaginal**, el 13.8% correspondió a endometrio proliferativo, 1.5% menstrual, 47.7% atrófico y 36.9% material insuficiente para diagnóstico. No hubo ningún caso de hiperplasia típica ni atípica.

**Gráfico de Barras 2. Características del endometrio según la clínica**



## DISTRIBUCIÓN DE LA CLÍNICA SEGÚN LAS CARACTERÍSTICAS DEL ENDOMETRIO

---

Se asociaron a cada una de las diferentes características anatomopatológicas del endometrio sometido a terapia hormonal la presencia o no de sangrado vaginal, y el resultado fue el siguiente (Gráfico de Barras 3):

-De todas las biopsias con **endometrio proliferativo**, el 85.5% presentó sangrado vaginal y el 14.5% ausencia de clínica.

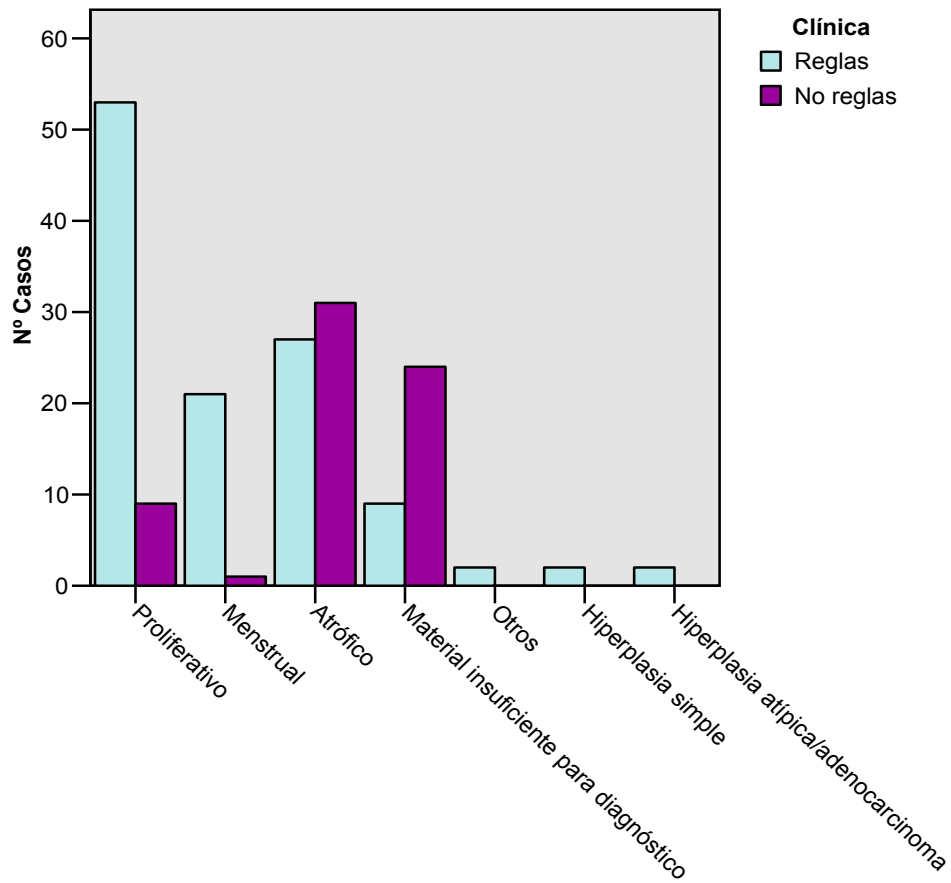
-El **endometrio menstrual** presentó un 95.5% de clínica de sangrado vaginal frente a un 4.5% de no sangrado.

-El **endometrio atrófico** presentó un 46.6% de sangrado vaginal y un 53.4% de no sangrado.

-Para el endometrio con resultado de **insuficiente para diagnóstico**, el 72.7% tuvo sangrado vaginal frente al 27.3% que no presentó clínica.

-Hubo un 100% de sangrado vaginal en las biopsias con resultado de **hiperplasia simple, otros resultados e hiperplasia atípica / adenocarcinoma**.

**Gráfico de Barras 3.**  
**Características del endometrio según la clínica**



A pesar que los resultados no son estadísticamente significativos existe una tendencia de sangrado vaginal para el endometrio de tipo cíclico y una ausencia de clínica de sangrado para el endometrio atrófico.

## DISTRIBUCIÓN DE LA CLÍNICA SEGÚN EL TIPO DE PAUTA

---

El resultado de relacionar la clínica de la paciente frente al tipo de Pauta fue estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ,  $\chi^2 = 31.22$ ).

En la Tabla 3 se muestra cómo el 70.7% de las pacientes que tuvieron **sangrado vaginal** eran usuarias de la Pauta Secuencial, 26.7% de la Pauta Combinada Continua y 2.6% de la Tibolona.

El 64.6% de las pacientes que **no presentaron clínica** de sangrado vaginal correspondió a las usuarias de la Pauta Combinada Continua, el 27.7% para la Pauta Secuencial y el 7.7% para la Tibolona.

Tabla 3. Clínica según el tipo de Pauta

Menstruación		Pauta			
		Tibolona	Secuencial	Combinada Continua	Total
SÍ	Nº Casos	3	82	31	116
	Porcentaje (%)	2,6	70,7	26,7	100,0
NO	Nº Casos	5	18	42	65
	Porcentaje (%)	7,7	27,7	64,6	100,0
TOTAL	Nº Casos	8	100	73	181
	Porcentaje (%)	4,4	55,2	40,3	100,0



## DISTRIBUCIÓN DE LOS TIPOS DE PAUTA SEGÚN LA CLÍNICA

---

La relación de las diferentes pautas de terapia hormonal frente a la clínica de sangrado vaginal fue la siguiente (Tabla 4):

-De la selección de todas las pacientes **usuarias de la terapia con Tibolona**, el 62.5% presentaron ausencia de sangrado vaginal frente al 37.5% que tuvo clínica.

-El 82.0% de las pacientes que tomaban la **Pauta Secuencial** presentaron sangrado vaginal frente al 18.0% que no presentó clínica.

-Las usuarias de la **Pauta Combinada Continua** presentó un 42.5% de sangrado y un 57.0% ausencias de sangrado vaginal.

**Tabla 4. Tipos de Pauta según la clínica**

Menstruación		Pauta			Total
		Tibolona	Secuencial	Combinada Continua	
<b>Sí</b>	Nº Casos	3	82	31	116
	Porcentaje (%)	37,5	82,0	42,5	64,1
<b>No</b>	Nº Casos	5	18	42	65
	Porcentaje (%)	62,5	18,0	57,5	35,9
<b>Total</b>	Nº Casos	8	100	73	181
	% Pauta	100,0	100,0	100,0	100,0

## DISCUSIÓN

---

Nuestro trabajo es un estudio observacional retrospectivo diseñado para definir las características de la anatomía patológica del endometrio sometido a terapia hormonal, describir la incidencia de hiperplasia y asociar los patrones anatomopatológicos con la clínica de la paciente en la población estudiada.

En nuestro estudio, con el uso de la terapia hormonal se pueden visualizar en el endometrio las mismas características anatomopatológicas que se observan en el endometrio de las mujeres menopáusicas.

Los patrones encontrados varían desde un endometrio proliferativo, secretor / menstrual a un endometrio atrófico, endometrio hiperplásico con o sin atipias o incluso se puede observar la presencia de pólipo endometrial. No existe un patrón diferente o exclusivo asociado a las pautas de terapia hormonal utilizadas, con la excepción de un endometrio con resultado “insuficiente para diagnóstico” asociado a un patrón de ausencia de sangrado con ecografía normal en cuyo caso se reconsidera como un endometrio atrófico.

Desde el inicio del uso de la terapia hormonal se han publicado varios estudios que definen las modificaciones encontradas en el endometrio sometido a terapia hormonal (Guarch y col. 1999; The Writing Group for the PEPI trial 1996; Jin yu Song y Fraser 1995; Grady y col. 1995; Bergeron 1995; Whitehead 1978). De acuerdo con nuestro estudio, todos ellos describen las mismas modificaciones encontradas en el endometrio menopáusico.

Las diferentes Pautas utilizadas en nuestro estudio, presentan una determinada frecuencia de aparición de los distintos patrones anatomopatológicos encontrados en la biopsia endometrial de la mujer menopáusica usuaria de tratamiento hormonal: De todas las pacientes usuarias de la Pauta Secuencial, casi la mitad de ellas presentan en la biopsia un endometrio proliferativo. Del mismo modo encontramos, que de todas las pacientes usuarias de la Pauta Combinada Continua, casi la mitad presentan una biopsia con endometrio atrófico. La Pauta Alternativa representada como la Tibolona, presenta en su mayoría un patrón endometrial atrófico.

De esta forma, confirmamos que la terapia hormonal sigue un patrón de imitación del ciclo menstrual, con una tendencia hacia el endometrio

proliferativo con la Pauta Secuencial, y hacia un endometrio atrófico tanto para la Tibolona como para la Pauta Combinada Continua (Udoff y col. 1995; Bergeron 1995).

Por otra parte, si desglosamos cada uno de los patrones anatomopatológicos observados, también encontramos la misma tendencia de aparición según la Pauta utilizada. Es decir, de todas las biopsias con resultado proliferativo o menstrual, la mayoría de las pacientes son usuarias de la Pauta Secuencial; y de todas las biopsias con resultado de endometrio atrófico, más de la mitad son usuarias de Pauta Combinada Continua. Esta relación coincide con los resultados publicados al respecto (Guarch y col. 1999; Bergeron 1995).

En esta línea de estudio, hemos seleccionado todos los resultados de la biopsias con “material insuficiente para diagnóstico” para definir en nuestro estudio una Pauta con mayor lectura diagnóstica. Existe un porcentaje similar de endometrios “no valorables para diagnóstico” observados tanto en las pacientes usuarias de la Pauta Combinada Continua como para la Tibolona. Sin embargo encontramos una frecuencia menor para las usuarias de la Pauta Secuencial. Consideramos que la propia tendencia de aparición de un endometrio atrófico asociado a la Pauta Combinada Continua y Tibolona así como del endometrio cíclico asociado a la Pauta Secuencial justifica este hecho.

Existen pocos estudios para valorar la incidencia de hiperplasia atípica / adenocarcinoma con el uso de la terapia hormonal.

Según los resultados de estudios previos, la mujer menopáusica presenta un riesgo relativo de 0.81 de presentar un adenocarcinoma endometrial, similar al que presenta la usuaria de terapia hormonal Combinada Continua y discretamente inferior al que presenta la usuaria de la terapia hormonal Secuencial (Sismondi y Biglia 2004; Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators 2002; Pike y col. 1997; Beresford y col. 1997; Woodruff y Picar 1994).

En nuestro estudio, la incidencia de hiperplasia atípica / adenocarcinoma es del 1.1% y todos los casos se presentan con la Pauta Secuencial. Consideramos que el cumplimiento total del tratamiento juega aquí un papel

muy importante, debido a la oposición que ejerce la progesterona a la proliferación endometrial causada por los estrógenos. Recordamos que en la Pauta Secuencial, existen días de terapia estrogénica sola y otros días de terapia combinada. Sin embargo, el cumplimiento del tratamiento no es una variable de nuestro trabajo al tratarse de un estudio retrospectivo y no encontrarse este dato en la historia clínica de la paciente. También es importante describir la tendencia que existe entre la Pauta Secuencial y la aparición del endometrio proliferativo, patrón anatomopatológico con más posibilidades de aparición de una hiperplasia por sí mismo, y todavía más si no existe una cantidad suficiente de progesterona para decidualizar el endometrio.

Para asociar un patrón anatomopatológico a la clínica de la paciente, hemos identificado el grupo de pacientes con sangrado vaginal, asociando a cada uno de ellos el resultado de la biopsia endometrial.

En nuestro estudio, la característica anatomopatológica más frecuente asociada a la clínica de sangrado vaginal es el endometrio proliferativo. De acuerdo con estudios previos, este hecho podría corresponder a la relación que existe entre la Pauta Secuencial con la presencia de sangrado vaginal (Guarch y col. 1999) y la Pauta Secuencial con el endometrio proliferativo (Lethaby y col. 2005; Barnabei y col. 2005; The Writing Group for the PEPI trial 1996; Bergeron 1995).

Para el endometrio atrófico también se presenta un porcentaje nada desechable de sangrado vaginal. Tal y cómo describen los estudios, el sangrado vaginal en la atrofia endometrial se justificaría porque la presencia de progesterona en el endometrio provoca una atrofia del estroma y del soporte vascular, dando lugar a una vasodilatación y extravasación hemática (Leather y col. 1991).

En nuestro trabajo, y de acuerdo con los estudios publicados hasta ahora, la patología endometrial, tanto benigna como maligna, se presenta con clínica de sangrado vaginal (Lethaby y col. 2005; Page y Glasier 2001; Grady y col. 1995; Deligdish 1993; Gelfand y Ferenczy 1989).

Desde hace muchos años, existe consenso por estudios prospectivos controlados por placebo, que 14 días de uso de progesterona es un plazo

suficiente para proteger el endometrio de la hiperplasia, sin embargo, no existe consenso sobre la Pauta a seguir (NAMS 2003). El estudio WHI señala que el gestágeno protege al endometrio de la hiperplasia, incluso en terapias prolongadas (Sismondi y Biglia 2004).

Según los resultados de nuestro estudio, la Pauta Secuencial presenta mayor posibilidad de aparición de hiperplasia endometrial atípica / adenocarcinoma mientras que la Pauta Combinada Continua presenta con mayor frecuencia un endometrio hiperplásico sin atipias.

De acuerdo con estos resultados, existen publicaciones que afirman que la incidencia de adenocarcinoma endometrial es levemente inferior con la terapia Combinada Continua respecto de las mujeres no tratadas o tratadas con terapia hormonal Secuencial (Sismondi y Biglia 2004; Anderson y col. 2003). La revisión bibliográfica en el Registro de Estudios Cochrane acerca de la terapia hormonal y riesgo de adenocarcinoma concluye que la terapia Combinada Continua ofrece una protección más efectiva contra el desarrollo de hiperplasia endometrial que la terapia Secuencial, con un RR 0.3 (IC 0.1-0.97) (Lethaby y col. 2005).

## **CONCLUSIÓN**

---

El estudio descriptivo de las biopsias del endometrio de las mujeres menopáusicas usuarias de terapia hormonal y que están controladas en la Unidad de Menopausia del Hospital San Cecilio, nos ha permitido establecer las siguientes conclusiones:

### **1. No existe un patrón histológico exclusivo asociado a la terapia hormonal**

El análisis de las biopsias del endometrio sometido a terapia hormonal, presenta diferentes patrones histológicos que se enumeran de la siguiente manera: Endometrio proliferativo, endometrio menstrual / secretor / descamativo, endometrio con “material insuficiente para diagnóstico”, hiperplasia simple, endometrio con hiperplasia atípica / adenocarcinoma y pólipo endometrial. Estos patrones definidos en nuestro estudio no difieren de las características anatomopatológicas que se observan en el endometrio de la mujer menopáusica, por ello afirmamos que no existe un patrón histológico exclusivo asociado al uso de la terapia hormonal. Solamente son característicos de terapia hormonal los casos de endometrio mixto con transformación disociada, que se consideran a efectos clínicos como proliferativos.

### **2. Existe una tendencia hacia tipos histológicos determinados según el tipo de pauta utilizada**

Teniendo en cuenta que los patrones histológicos encontrados son los mismos que en la mujer menopáusica no usuaria de terapia hormonal, analizamos las características anatomopatológicas asociadas a diferentes pautas y en este caso sí existe una tendencia histológica determinada según el tipo de pauta utilizada. De esta forma afirmamos que a pesar que los resultados no son estadísticamente significativos, existe una tendencia de



aparición del endometrio proliferativo con el uso de la Pauta Secuencial y una tendencia histológica hacia el endometrio atrófico con el uso de la Pauta Combinada Continua.

Siguiendo los criterios del Grupo de Expertos Europeos en Patología Endometrial concluimos que la terapia hormonal, tanto la Pauta Secuencial como la Pauta Combinada Continua, presentan un endometrio cíclico.

### **3. El patrón histológico de endometrio proliferativo está asociado a la aparición de sangrado vaginal y el endometrio atrófico está asociado a la ausencia de sangrado vaginal**

Los resultados del estudio de las biopsias endometriales, terapia hormonal y clínica de sangrado vaginal, definen en su conjunto una situación anatomoclínica.

En nuestro trabajo, la Pauta Secuencial está asociada de forma estadísticamente significativa a la aparición de clínica de sangrado vaginal, y ésta, a su vez, se presenta en su mayoría con el uso de la Pauta Secuencial. El patrón histológico de endometrio proliferativo se asocia en su mayoría a una clínica de sangrado vaginal y al uso de la Pauta Secuencial, aunque no es estadísticamente significativo. Debido a estas asociaciones bidireccionales, concluimos que la biopsia endometrial de la mujer menopáusica con tratamiento hormonal que presenta el patrón de endometrio proliferativo está asociada a la aparición de sangrado vaginal, siendo en su mayoría usuarias de la Pauta Secuencial.

Del mismo modo, la Pauta Combinada Continua se asocia de forma estadísticamente significativa a la ausencia de sangrado vaginal, y ésta a su vez, se presenta en su mayoría como usuarias de la Pauta Combinada Continua. A pesar de no ser estadísticamente significativo, el patrón histológico de endometrio atrófico se asocia a la ausencia de sangrados vaginales y al uso de la Pauta Combinada Continua. Por lo tanto concluimos que la biopsia

endometrial de la mujer menopáusica con tratamiento hormonal que presenta un endometrio atrófico está asociada con la ausencia de sangrado vaginal, y habitualmente son usuarias de la Pauta Combinada Continua.

#### **4. El uso de la terapia hormonal de nuestro estudio no está asociado a un incremento de la incidencia de hiperplasia endometrial**

Tras el estudio de todas las biopsias endometriales de mujeres menopáusicas usuarias de terapia hormonal, concluimos que el uso de la Pauta Secuencial presenta más casos de neoplasia endometrial mientras que la Pauta Combinada Continua ha presentado más casos de hiperplasia.

La incidencia de hiperplasia en el endometrio sometido a las diferentes Pautas de tratamiento de nuestro estudio es del 1.1%. La incidencia de adenocarcinoma con el uso de la terapia hormonal combinada es del 0.6-1.2%. Por lo tanto concluimos que a pesar de presentar una incidencia de adenocarcinoma del 1.1%, el uso de la terapia hormonal de nuestro estudio no está asociado a un incremento de la incidencia de hiperplasia endometrial.

El hecho que el riesgo relativo de hiperplasia endometrial con el uso de la terapia hormonal combinada sea similar a la observada en las mujeres menopáusicas añadido a que la incidencia de hiperplasia de nuestro estudio esté incluida en el rango aceptable, nos permite utilizar con cierta seguridad estas Pautas de tratamiento en los casos en los que esté indicado.

#### **5. Proponemos el uso de la Pauta Combinada Continua como la pauta más segura**

Existe consenso por estudios prospectivos controlados por placebo que el uso del gestágeno durante 14 días del ciclo es un plazo suficiente para proteger el endometrio de la hiperplasia. Sin embargo, no existe consenso sobre la elección de la Pauta.

En nuestro estudio, hemos comparado las Pautas según los resultados de aparición de neoplasia endometrial para seleccionar la pauta más segura.

La Pauta Combinada Continua y Tibolona no han presentado ningún caso de hiperplasia atípica.

Según las publicaciones más recientes, el incumplimiento del tratamiento de la Pauta Combinada Continua se asocia a la aparición de una hiperplasia endometrial sin atipia y la Pauta Secuencial se relaciona con hiperplasia endometrial con atipias. Con respecto a la Tibolona, se desconoce la reacción endometrial en caso de incumplimiento del tratamiento.

En nuestro estudio, la biopsia endometrial de las pacientes usuarias de la Pauta Combinada Continua o Tibolona, se asocia con un patrón de atrofia más que al de proliferación, posiblemente más seguro por sí mismo.

Si comparamos la forma de tratamiento de las diferentes pautas, es más fácil que se cumpla el plazo seguro de protección del endometrio utilizando la Pauta Combinada Continua que la Pauta Secuencial.

Por todas estas razones, en el caso de indicación de terapia hormonal, proponemos el uso de la Pauta Combinada Continua como la pauta más segura.

## **BIBLIOGRAFÍA**

---

1. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Vol. 27- N°-2003; 105-114
2. Becerra Fernández A. Endocrinología de la menopausia. En: La edad de la menopausia. Becerra-Fernández A, ed. Ediciones Díaz de Santos, S.A., 2003; 31-44
3. Dallembach-Hellweg G. Histología normal del endometrio. En Endometrio: Histología patológica en diagnóstico e investigación. 2ª Ed, Dallembach-Hellweg G. Ed Salvat 1985: 19-77
4. Nogales Ortiz F, Nogales Fernández F, Herraiz Martínez MA. Hiperplasia glandular atípica del endometrio. Consideraciones anatomoclínicas. Acta ginecológica 1992; 49: 182-195
5. Mazur M, Kurman RJ. Introduction in diagnosis of endometrial biopsies and curettings: a practical approach. Ed Springer-Verlage New York. 1995: 1-6
6. Korkonen MO, Symons JP, Hyde BM et als. Histology classification and pathologic findings for endometrial biopsy specimen obtained from 2964 perimenopausal and postmenopausal women undergoing screening for continuous hormones as replacement Therapy (CHART2 Study). Am J Obstet Gynecol 1997; 176: 377-380
7. Ferenczy A. Anatomy and histology of the uterine corpus. In Blaustein's: Pathology of the female genital tract. 4 th ed Kurman R, ed NY: Springer-Verlag. 1994: 327-366
8. Gredmark T, Kvint S, Havel G et als. Histopathological finding in women with postmenopausal bleeding. Br J of Obstetrics and Gynaecology 1995; 102: 133-136
9. Cuadros, JL. Menopausia natural: cociente gonadotropo. Acta Gin 1990, 47, 275-280
10. Dueñas JL. THS y pautas terapéuticas: Actualización y análisis crítico. Cienc Gynecol 1999; 4: 175-181
11. Castelo-Blanco C. Tratamiento sustitutivo en la menopausia. Revista Iberoamericana de Fertilidad. Marzo 2002; 30-42
12. Uwe, K. Menopausia y THS. Ed. Schering AG; 1998: 95-103
13. Heidi D Nelson. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scient review. JAMA 2004; 291: 1610-1620

14. Van Erpectumm, KJ. Different hepatobiliar effects of oral and transdermal estradiol in postmenopausal women. *Gastroenterology* 1991; 100/2: 482-488
15. González Merlo J. *Ginecología*. 6ªed. Ed. Masson 1995: 124-127
16. Reid IR. Pharmacological management of osteoporosis in menopausal women: a comparative review. *Drugs Aging* 1999; 15(5): 349-363
17. The Writing Group for the PEPI trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the Postmenopausal Estrogen/progestin Interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996; 276: 1389-1396
18. Nash D, Magder L, Lustberg M, et als. Blood lead, blood pressure, and hypertension in perimenopausal and postmenopausal women. *JAMA* 2003; 289: 1523-1532
19. Seara S, Guillén V. Concepto de dosis y THS ¿Existe una dosis estándar? II Symposium internacional de ginecología endocrinológica y menopausia. (II SIGEN). Madrid, 1997. En *Obstetricia y Ginecología Española*, añoV, tomo V, 30, Nov-Div 1996
20. Udoff L, Langerberg L, Adashi E. Combined continous hormone replacement therapy: A critical review. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 306-316
21. Cano A, Tarín JJ, Dueñas JL. Two-year prospective, randomized trial comparing an innovate twice-a-week progestin regimen with a continous combined regimen as postmenopausal hormone therapy. *Fertil Sterile* 1999; 71: 129-136
22. Whitehead M. The effects of estrogens and progestogens on the postmenopausal endometrium. *Maturitas* 1978; 1: 87-98
23. Gelfand MM, Ferenczy A. A prospective-1-year study of estrogen and progestin in postmenopausal women: Effects on the endometrium. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 398-402
24. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 304-313
25. Guarch R, Nogales F, Bergeron CR, Puras A. Menopausia y tratamiento hormonal sustitutivo: biopsia endometrial. *Rev Esp. Patol* 1999: Vol. 32, nº1: 41-47
26. Bergeron, CH. L'Endomemètre et les saignements dans es traitements hormonaux substitutifs. *Reproduction humaine et hormones* 1995; 8: 199-201

27. The writing group for the PEPI trial. Effects of hormone replacement on the endometrial histology in postmenopausal woman. The Postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996; 275: 370-375
28. Leather T, Savras M, Studd WW. Endometrial histology and bleeding patterns after 8 years of continuous combined estrogen and progestogen therapy in postmenopausal woman. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 1008-1010
29. Jin Yu Song, Fraser IS. Effects of progestogens on human endometrium. *Obstet and Gynecol* 1995; 50: 385-394
30. Casper R. Regulation of estrogen/progestogen receptors in the endometrium. *Int J Fertil* 1996; 41: 16-21
31. Deligdisch L. Effects of hormone therapy on the endometrium. *Mod Pathol* 1993; 6: 94-106
32. Ferenczy A, Bergeron CH. Histology of the human endometrium from birth to senescence. *Ann N Y Acad. Sci* 1991; 622: 6-27
33. Page C, Glasier A. Monitorización de las mujeres bajo terapia hormonal sustitutiva: ¿Cómo debemos actuar? En: *Tratamiento de la menopausia*. Ed. The Parthenon Publishing Group 2001; 43-45
34. Stovall TG, Photopoulos GJ, Poston WM, Ling FW, Sandles LG. Pipelle endometrial sampling in patients with known endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 954-956
35. Chambers JT, Chambers SK. Endometrial sampling: When? Where? Why? With what? *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35: 28
36. Grimes DA. Diagnostic dilatation and curettage: A reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1982, 142: 1
37. Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, et als. Association of exogenous estrogens and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1975; 293: 1164
38. Gynaecology Audit Project in Scotland. Endometrial sampling and DFC Feed-back report. Scottish Executive Committee of the RCOG, June 1996
39. Cuadros JL. Vigilancia del endometrio durante el climaterio y terapia hormonal sustitutiva. Ed J Herrera. En: *Climaterio y Menopausia*. Ed. Libro del Año SL. Madrid, 1995; 171-181
40. Gupta JK, Wilson S, Desai P, et als. How should we investigate women with postmenopausal bleeding? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 475-479

41. Langer RD, Pierce JJ, O'Hanlan KA et als. Transvaginal ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease. Postmenopausal estrogen/progestin intervention trial. *N Engl J Med* 1997 Dec 18; 337(25): 1792-1798
42. Voigt I, Weis N, Chu J et als. Progestogen supplementation of exogenous estrogens and risk of endometrial cancer. *Lancet* 1991; 338: 274-277
43. NIH News Release. NHLBI stops trial of estrogen plus progestin due to increased breast cancer risk, lack of overall benefit. July 2002 ([www.nhlbi.nih.gov/new/press/02-07-09.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/new/press/02-07-09.htm))
44. The Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative Clinical trial and observational study. *Controlled Clin Trials*. 1998; 19: 61-109
45. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the women's health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 17 July 2002; 288: 321-333
46. Roussouw J. Release of the results of the estrogen plus progestin trial of the Women's Health Initiative: Findings and Implication. Press Conference Remarks. July 2002
47. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* April 2004; 291: 1701-1712
48. Hulley S, Grady D. The Women's Health Initiative –alone trial- do things look any better?. *JAMA Editorials* April 2004; 291: 1769-1771
49. ASRM Statement on the release of data from the Estrogen-only Arm of The Women's Health Initiative. *ASRM Bulletin* 13 April 2004; Volume 6, Number 23
50. Wassertheil-Smoller, Hendrix SL, Limacher M et als. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women. The Women's Health Initiative: A randomized trial. *JAMA*. May 2003; 289: 2673-2684
51. Menopausal Hormone Use: Questions and answers. National Cancer Institute. July 2002  
[www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)
52. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et als. Estrogen plus progestin influence on breast cancer and mammography in Healthy Postmenopausal Women in the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289(24): 3243-3253



53. National Institute on Aging. Health Information. Preguntas y respuestas acerca de la Iniciativa de Salud de la mujer y sobre el estudio sobre la memoria de la WHI. Mayo 2003  
([www.nia.nih.gov/news/pr/2003/q&asp527.htm](http://www.nia.nih.gov/news/pr/2003/q&asp527.htm))
54. NIH News Release. Departamento de Salud y Servicios Humanos. Institutos Nacionales de Salud. Aumentan las tasas de demencia entre mujeres en hormonoterapia combinada.  
([www.nia.nih.gov/news/pr/2003/0527sp.htm](http://www.nia.nih.gov/news/pr/2003/0527sp.htm))
55. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA et al. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. JAMA. 28 May 2003; 289(20): 2663-2672
56. Shumaker SA, Legault C, Kuller L et al, for the Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogen and the incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. JAMA 2004; 291: 2947-2958
57. Hulley S, Grady D, Bush T et al. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). Research Group. Randomized Trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA. 1998; 280: 605-618
58. Grady D, Herrington D, Bittner V et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). JAMA 2002; 288: 49-57
59. Furberg CD, et al. Subgroup Interactions in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. Circulation. 2002; 105: 917-922
60. Cano A, Blüme J. El estudio HERS conmueve a la terapia de sustitución hormonal. Rev. Med. Chile, ene 2000, Vol.28, no.1, p.98-104. ISSN 0034-9887
61. Beral, V; Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 9 Aug 2003; 362: 419-427
62. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, et als. Postmenopausal hormone replacement therapy: Scientific review. JAMA Aug 2002; 288 (7): 872-881
63. Fletcher WS, Colditz GA. Failure of estrogen plus progestin therapy for prevention. (Editorial) JAMA. 2002; 288 (3): 366-368
64. Burgos Rodríguez R. Metodología de investigación y escritura científica en clínica. 3ª Ed. Escuela Andaluza de Salud Pública, 1998

65. International Agency for research on cancer monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Hormonal contraception and postmenopausal hormone therapy. June 1999; 72: 220-257
66. Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, et als. Association of exogenous estrogens and endometrial carcinoma. N Engl J Med 1975; 293: 1164
67. Tavani A, La Vecchia C. The adverse effects of hormone replacement therapy. Drugs Aging 1999; 14(5): 347-357
68. Actitud terapéutica en el manejo de progestágenos. En: Progestágenos en terapia hormonal sustitutiva. Ed. Upjhon SV. 1994; 23-44
69. Pike MC, Peters RK, Cozen W et als. Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. J Natl Cancer Inst 1997; 89: 1110-1116
70. Beresford S, Weiss N, Voigt L et als. Risk of endometrial cancer in relation to use of estrogen combined with cyclic progestogen therapy in menopausal women. Lancet 1997; 349: 458-461
71. The North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: September 2003 position statement of The North American Menopause Society. Menopause: The Journal of the North American Menopause Society 2003; Vol.10, No 6: 497-506
72. Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. Am J Obstet Gynecol 1994; 170 (5 Pt I): 1213-1223
73. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. Lancet 2002; 360: 942-944
74. R. Sánchez Borrego, M. Cuadros Vilá, JM. Abad Ribalta, MJ. Rodríguez Domingo. Indicaciones y contraindicaciones de la THS. Salud Total de la Mujer 2000; 2(2): 85-99
75. Whi Results for Estrogen-alone Therapy. Journal Watch Cardiology 2004; 6-6
76. Cauley JA, Robbins J, Zhao Chen et als for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: The Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA Oct 2003; 290: 1729-1738

77. Cranney A, Wells GA. Hormone replacement therapy for postmenopausal osteoporosis. *Clin Geriatr Med*. May 2003; 19 (2): 361-370
78. Balasch J. Esteroides sexuales, terapia hormonal sustitutiva y prevención de las fracturas: Perspectivas actuales. *Clin Invest Gin Obstet* 2003; 30(4): 104-116
79. Ibáñez y Plaza. II Simposio de Osteoporosis de la Sociedad Española de Reumatología. Oct 2003
80. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy. *Lancet* 1997; 350: 1047-1059
81. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC et als. Effective hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 328-332
82. Schairer C, Lubin J, Troisi R et als. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283(4): 485-491
83. Luukkainen T. Issues to debate on the Women's Health Initiative: Failure of estrogen plus progestin therapy for prevention of breast cancer risk. *Human Reprod*. Aug 2003; 18 (8): 1559-1561
84. Rodríguez C, Patel AV, Calle EE. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA* 2001; 285 (11): 1460-1465
85. Lacey JV, Mink PJ, Lubin JH et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer in a prospective study. *JAMA* 2002; 288: 334-341
86. Weiss NS, Rosing MA. Estrogen replacement therapy and risk of ovarian cancer. *Lancet* 2001; 358: 438
87. Anderson Garnet L, Judd Howard L, Kaunitz Andrew M et als; for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynaecologic cancers and associated diagnostic procedures. The Women's Health Initiative randomised trial. *JAMA* 1 Oct 2003; 290 (13): 1739-1748
88. Tonnes Pedersen A, Ottesen B. Issues to debate on the Women's Health Initiative (WHI) study. Epidemiology or randomized clinical trials time out for hormone replacement therapy studies?. *Human Reproduction*. Nov 2003; Vol. 18, No 11: 2241-2244

89. The Writing Group for the PEP trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: The Postmenopausal Estrogen/progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208
90. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN et als. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N England J Med* 2001; 345: 1243-1249
91. Speroff L. Mechanisms for estrogen's protection against cardiovascular disease. En: Popkin Dr, Peddle LJ. *Women's health today*. The Parthenon Publishing Group. Carnforth (Lancs.) UK. 1994: 277-290
92. Davidson M, Maki KC, Marx P et als. Efectos de los regímenes sustitutivos continuos con estrógenos y estrógenos-progestágenos sobre los marcadores de riesgo cardiovascular en mujeres menopáusicas. *Arch Intern Med* 2000;160: 3315-3325
93. Rosano GM, Painina G. Cardiovascular pharmacology of hormone replacement therapy. *Drugs Aging* 1999; 15(3): 219-234
94. Manson JE, Hsia J, Jonson KC et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary Herat disease. *N Engl J Med* 7 Aug 2003; 349(6): 523-534
95. Bailar J. Hormone-Replacement therapy and cardiovascular diseases. *N Engl J Med* Aug 2003; 349(6): 521-522
96. Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F et al. for the HERS Study Group. Stain therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2002; 105: 2962-2967
97. Mosca L. Papel de la terapia hormonal sustitutiva en la prevención de la cardiopatía postmenopáusica. *Arch Intern Med* 2000; Vol. 160: 14-28
98. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al for the HERS Research Group. Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II): Part 2. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002; 288: 58-66
99. Grady D, Wenger NK, Herrington D et als. Menopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 689-696
100. Castellsague J, Pérez Gutthann S, García Rodríguez LA. Recent epidemiological studies of the association between hormone replacement therapy and venous thromboembolism: A review. *Drug Safety* 1998; 18(2): 117-123

101. Smith N, Heckbert S, Lemaitre R et al. Esterified estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1581-1587
102. Lacut K, Oger E. Hormone therapy and risk for venous thromboembolism in postmenopausal women. *Rev Prat* 2005; 55(4): 389-392
103. Simon JA, Hsia J, Cauley JA et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study. *Circulation* 2001; 103: 638
104. Low AK, Russell LD, Holman HE, et al. Hormone replacement therapy and coronary heart disease in women: A review of the evidence. *Am J Med Sci*. Oct 2002; 324 (4): 180-184
105. Kuttann F, Gerson M, De Ligneres B. Effects of hormone replacement therapy in menopause on cardiovascular risk. Need for a European study. *Presse Med*. Mar 2002; 31 (10): 468-475
106. Naftolin F, Taylor H, Karas R et al. The Women's Health Initiative could not have detected cardioprotective effects of starting hormone therapy during the menopausal transition. *Fertility and Sterility* June 2004; 81: 1498-1501
107. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR. et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. *JAMA* 2003; 289(20): 2651-2662
108. Bagger Yu Z, Tanko LB, Alexandersen P et al. Early postmenopausal hormone therapy may prevent cognitive impairment later in life. *Menopause* 2005; 12 (1): 12-17
109. Whims study on estrogen/progestin. U.S. Food and Drug Administration. May 2003  
[www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01226.html](http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01226.html)
110. Dueñas Díez JL. Menopausia y calidad de vida. *Folia Clínica en Obstetricia y Ginecología* Sept 2002; 35: 4-8
111. Hays J, Ockene JK, Brunner RL et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* March 2003; 348: 1839-1854
112. Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E et al. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Research Group. Quality-of-life and depressive symptoms in menopausal women after receiving

- hormone therapy: results from de Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study trial. *JAMA* 2002; 287: 591-596
113. Simon JA, Hunninghake DB, Agarwal SK et al. Effect of estrogen plus progestin on risk for biliary tract surgery in menopausal women with coronary artery disease. The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2001; 135: 493-501
  114. Cirillo D, Wallace R, Rodabough R et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005; 293: 330-339
  115. Schoultz E, Rutqvist LE, Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(7): 533-535
  116. Chlebowski RT, Anderson GL. Progestins and recurrence in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(7): 471-472
  117. Holmberg L, Anderson H, for the HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (Hormonal Replacement Therapy After Breast Cancer- is it safe?): A randomised comparison trial stopped. *Lancet* 7 Feb 2004; 363: 453-455
  118. Holmberg L, Anderson H, for the HABITS steering data monitoring committees. HABITS (Hormonal Replacement Therapy After Breast Cancer-is it safe?): A randomised comparison trial stopped. *Obstetrical and Gynaecological Survey*. June 2004. 59 (6): 442-443
  119. The European Agency for the evaluation of medical products. EMEA Public statement on recent publications regarding hormone replacement therapy. London, 3 December 2003. EMEA/33065/03
  120. North American Menopause Society. Role of progestogen in hormone therapy for postmenopausal women: Position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2003; 10: 113-132
  121. Fenton A. The demise of HRT? The long-term safety of hormone replacement therapy. *Expert Opin Drug Saf*. Jul 2003; 2 (4): 341-345
  122. Palacios S. Posicionamiento de la Asociación Española para el estudio de la Menopausia (AEEM) frente al comunicado de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) del 3 de diciembre de 2003. Asociación Española para el estudio de la Menopausia
  123. Terapia Hormonal Sustitutiva. Documentos de Consenso de la SEGO. Edición Junio 2004.
  124. Whitehead M and Members of Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. RCOG recommendations on hormone replacement therapy. *The Lancet* 2005; 365: 749

125. Palacios S, Calaf J, Cano A and the expert panel of the Spanish Menopause Society. Relevant results of the WHI study for the management of the menopause in Spain. *Maturitas* 2003; 44: 83-86
126. Comunicado Oficial de la Asociación Española para el estudio de la Menopausia (AEEM) sobre los resultados del estudio Women's Health Initiative Study.  
[www.aeem.es](http://www.aeem.es)
127. Comunicado Oficial de la Asociación Española para el estudio de la Menopausia (AEEM) sobre los resultados del estudio Hormone Estrogen Plus Progestin Replacement Study.  
([www.aeem.es](http://www.aeem.es))
128. Asociación Española para el estudio de la Menopausia. Comunicado de la AEEM sobre el artículo publicado en *The Lancet* respecto la THS  
([www.aeem.es](http://www.aeem.es))
129. Declaración de Santander. Declaración institucional de la SEGO y la AEEM sobre las últimas informaciones sobre la THS.
130. Comunicado Oficial de la Asociación Española para el estudio de la Menopausia (AEEM) sobre los resultados del estudio E3N.
131. Ansbacher R. The pharmacokinetics and efficacy of different estrogens are not equivalent. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 255-263
132. Schneider, HPG. The view of the International Menopause Society on the Women's Health Initiative. *Climateric* 2002; 5: 211-216
133. FDA approves new labels for estrogen and estrogen with progestin therapies for postmenopausal women following review of Women's Health Initiative Data. U.S. Food and Drug administration. January 2003.  
([www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2003/NEW.html](http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2003/NEW.html))
134. Palacios S, Calaf J, Cano A et al del Panel de expertos de la Asociación Española para el estudio de la Menopausia. *Medicina Clínica* 2003; 120 (4): 147-148
135. Lawton B, Rose S, McLeod D, Dowell A. Changes in use of hormone replacement therapy after the report from the Women's Health Initiative: Cross sectional survey of users. *BMJ*, Vol 327, 11 October 2003
136. Burger H. Hormone replacement therapy in the post-Women's Health Initiative era. *Climateric*. May 2003; 6 Suppl 1: 11-36

137. Austin PC, Tu K. Prescriptions for estrogen replacement therapy in Ontario before and after publication of the Women's Health Initiative Study. *JAMA*. June 2003; 289(24): 3241
138. NIH News. National Institutes of Health. NIH asks participants in Women's Health Initiative Estrogen-alone Study to stop Study Pills. March 2004
139. NAMS Report. Amended report from the NAMS Advisory Panel on Postmenopausal Hormone Therapy. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* 2003; Vol 10, No 1: 6-12
140. Nananda F. Col, Griffin Weber, Anne Stiggelbout et al. Short term menopausal hormone therapy for symptom relief. *Arch Intern Med*. August 2004; 164: 1634-1640
141. Barret-Connor , Grady D, Stefanick ML. The rise and fall of menopausal hormone therapy. *Annu Rev Public Health* 2005; 26: 115-140
142. McDonough PG. The randomized world is not without its imperfections: Reflections on the Women's Health Initiative Study. *Fertil Steril*. Nov 2002; 78 (5): 951-956
143. Chanson P. Historical perspective of hormone replacement therapy. *Rev Prat* 2005; 55(4): 369-375
144. Turgeon J, McDonnell D, Martin K et al. Hormone therapy: Physiological complexity belies therapeutic simplicity. *Science* 2004; 304: 1269-1273
145. Ringa V. Alternatives to hormone replacement therapy for menopause: an epidemiological evaluation. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* May 2004; 33(3): 195-209
146. Palacios S. Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos. *Rev. Clínica Española* 1999; 199: 670-674
147. Gotfredsen R, Christiansen C, Palshof T. The effect of tamoxifen on bone mineral content in premenopausal women with breast cancer. *Cancer*. 1984; 53: 853-857
148. Ross D, Whitehead M. Hormonal manipulation and gynaecological cancer: The tamoxifen dilemma. *Obstet Gynecol* 1995; 7: 63-68
149. Palacios S. Guía de actuación con raloxifeno. Recomendaciones para el manejo en la práctica clínica. Ed. Heath and Research Consulting 2001



150. Boivin G, Lips P, Ott SM et al. Contribución del raloxifeno y del aporte complementario de calcio y vitamina D3 al aumento del grado de mineralización ósea en mujeres postmenopáusicas. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; Vol. 88, No 9: 4199-4205
151. Maricic M, Adachi JD, Sarkar S et al. Early effects of raloxifene on clinical vertebral fractures at 12 months in postmenopausal women with osteoporosis (MORE). *Arch Intern Med* 2002; 162: 1140-1143
152. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD et al. for the Multiple Outcomes of raloxifene Evaluation Investigators (MORE). Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3609-3617
153. Delmas PD, Genant HK, Crans G et al. Gravedad de las fracturas vertebrales previas y riesgo de futuras fracturas vertebrales y no vertebrales. Resultados del estudio MORE. *Bone* 2003; Vol. 33, No 4: 522-532
154. Valk de Roo G, Stehouwe C, Meijer P et al. Both raloxifeno and estrogen reduce major cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women. A 2 year, placebo-controlled study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2993-3000
155. Barret-Connor E, Grady D, Sashegyi A et al. Raloxifeno y acontecimientos cardiovasculares en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Resultados a 4 años del estudio clínico aleatorio MORE. *JAMA* Feb 2002; Vol. 287(7): 847-857
156. Cummings SR, Eckert S, Krueger K et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomised trial. *JAMA* 1999; 281: 2189-2197
157. Cauley JA, Norton L, Lippman ME et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4 year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65: 125-134
158. Fisher B, Constantino JP, Wickerhan DL et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer. Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-1388
159. Goldstein S. Effect of raloxifeno on the endometrium: will this be the ultimate key to its utilization. *Menopause* 1999; Vol 6(3): 183-185
160. Cohen FJ, Watts S, Shah A et al. Uterine effects of the 3 year raloxifene therapy in postmenopausal women younger than age 60. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 104-110

161. Comunicado de la Sociedad Española para el estudio de la Menopausia. 30 de enero de 2004
162. Washbuen S, Burke GL, Morgan T et al. Effect of soy protein supplement on serum lipoproteins, blood pressure, and menopausal symptoms in perimenopausal women. *Menopause* 1999; 6: 7-13
163. Boggs W. Plant estrogens may reduce endometrial cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute*. August 2003
164. Drapier E, Chantre P, Mares P. Effects of a standardized soy extract on hot flushes: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2002; Vol. 9(5): 329-334
165. Burke GL, Legault C. Soy protein and isoflavone effects on vasomotor symptoms in peri and postmenopausal women: the soy estrogen alternative study. *Menopause* 2003; 10(2): 147-153
166. Krebs E, Ensrud K, McDonald R et al. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systemic review. *Obstetric and Gynaecology* 2004; 104: 824-836
167. Scambia G, Mango D, Signorelle PG et al. Clinical Effects of a standardized soy extract in postmenopausal Women: a pilot study. *Menopause* 2000; 7(2): 105-111
168. Neves-e-Castro M. Cuando la terapia hormonal sustitutiva no es posible. En: *Tratamiento de la menopausia*. Ed. The Parthenon Publishing Group 2001; 49-55
169. This P. Fitoestrógenos y cáncer de mama. *Rev. Gin. Obst.* 2001; 2(4); 159-167
170. Tavani A, La Vecchia C. Fruit and vegetable consumption and cancer risk in a Mediterranean population. *Am J Clin Nutr* 1995; 61 (suppl) 1374-1377
171. Unfer A, Casini ML, Costabile L, et al. Endometrial effects of long term treatment with phytoestrogens: a randomised, double blind, placebo-controlled study. *Fertility and Sterility*. July 2004; Vol. 82, N°1: 145-148
172. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, et al. The effect of the phytoestrogen genistein and hormone replacement therapy on homocysteine and C-reactive protein level in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84(5): 474-477

173. Scheiber MD, Liu JH, Subbiah MT et al. Dietary inclusion of whole soy foods results in significant reductions in clinical risk factors for osteoporosis and cardiovascular disease in normal postmenopausal women. *Menopause* 2001; 8(5): 384-392
174. McKee J, Warber SL. Integrative therapies for menopause. *South Med J* 2005; 98(3): 319-326
175. Wiseman H, O'Really JD, Adlercreutz H et al. Isoflavone phytoestrogens consumed in soy decrease F(2)-isoprostane concentrations and increase resistance of low-density lipoprotein to oxidation in humans. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(2): 395-400
176. Moore RA. Boltin, a review of clinical studies. *Br j Obstet Gynaecol* 1999; 106 (suppl 19): 1-21
177. Wender MC, Edelweiss MI, Campos L et al. Endometrial assessment in women using tibolone or placebo: 1 year randomized trial and 2 year observational study. *Menopause* August 2004; 11 (4): 423-429
178. Consensus Development Statement. Who are candidates for prevention and treatment for osteoporosis? *Osteoporosis Int* 1997; 7: 1-6
179. Hammar M, Christau S, Nathorst J et al. A double-blind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 904-911
180. Erel CT, Elter K, Akman C. Mammographic changes in women receiving tibolone therapy. *Fertil Steril* 1998; 69: 870-875
181. Epstein S. Osteoporosis postmenopáusica: las consecuencias de las fracturas y la eficacia del tratamiento varían según la localización ósea. *Aging Clin Exp Res* 2000; Vol 12, No 5: 330-341
182. Harris ST, Watts NB, Genant HK for the Vertebral Efficacy with risedronate therapy (VERT) Study Group. Effects of risedronate treatment on vertebral and non vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomised controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 1344-1352
183. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T et al. Efecto del tratamiento cíclico intermitente con etidronato en la masa ósea y en el índice de fracturas en mujeres con osteoporosis postmenopáusica. *N Engl J Med* 1990; 322: 1265-1271
184. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH et al for the Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with

- established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 83-91
185. Miller P, Roux C, McClung M. Risedronate reduces hip fractures in patients with low femoral neck bone mineral density. *Arthritis Rheum* 1999; 42 Suppl. 9: S287
  186. McClung M, Geusens P, Miller P et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001; 344: 333-340
  187. Cummings SR, Black DM, Thompson DE. Effect of ralendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the fracture intervention trial. *JAMA* 1998; 280: 2077-2082
  188. Black DM, Thompson DE, Bauer Dc for the Fracture Intervention Trial (FIT). Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118-4124
  189. Kennelly EJ, Baggett S, Nuntanakorn et al. Analysis of thirteen populations of black cohosh for formononetin. *Phytomedicine* 2002; 9(5): 461-467
  190. Winterhoff H, Spengler B, Christoffel V et al. Cimicífuga extract BNO 1055: reduction of hot flashes and hints on antidepressant activity. *Maturitas* 2003; 44 Suppl: S51-58
  191. Wuttke W, Seidlova Wuttke D, Gorkow C. Cimicífuga preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double blind placebo controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas* 2003; 44 Suppl: S67-77
  192. Seidlova Wuttke D, Jarry H, Becker T et al. Pharmacology of cimicífuga racemosa extract BNO 1055 in rats: bone, fat and uterus. *Maturitas* 2003; 44 Suppl: S39-50
  193. Zierau O, Bodinet C, Kolba S et al. Antiestrogenic activities of cimicífuga racemosa extracts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; 80(I): 125-130
  194. Bodinet C, Freudenstein J. Influence of cimicífuga racemosa on the proliferation of estrogen receptor positive human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76(1): 1-10
  195. Meunier PJ, Roux CH, Seeman E et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 29 January 2004; Vol. 350 (5): 459-468

196. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90(5): 2816-2822
197. Stearns V, Beebe K, Iyengar M et al. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes. A randomised controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2827-2834
198. Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundstrom H et al. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: A prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause* 2005; 12 (1): 18-26
199. Sicut BL, Brokaw DK. Non hormonal alternatives for the treatment of hot flashes. *Pharmacotherapy* Jan 2004; 24(1): 79-93
200. Genazzani AD, Stomati M, Bernardi F et al. Long-term low-dose dehydroepiandrosterone oral supplementation in early and late postmenopausal women modulates endocrine parameters and synthesis of neuroactive steroids. *Fertility and Sterility* Dec 2003; 80: 1495-1501
201. Bergeron Ch, Nogales F, Masseroli M et als. A multicentric European study testing the reproducibility of the WHO classification of endometrial hyperplasia with a proposal of a simplified working classification for biopsy and curettage specimens. *The American Journal of Surgical Pathology* 1999; 23(9): 1102-1108
202. Barnabei V, Cochrane B, Aragaki A et al. Menopausal symptoms and treatment related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstetrics and Gynaecology* 2005; 105: 1063-1073
203. Sismondi P, Biglia N. HRT and Gynaecologic cancer after WHI: Old stuff or new doubts?. *Maturitas* 2004; 48: 13-18
204. Lethaby A, Farquhar C, Sarkis A et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *From The Cochrane Library, Issue 1, 2005*
205. American College of Obstetricians and Gynecologists. History of hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1-4
206. Editorial *Lancet*. HRT: What are women (and their doctors) to do?. *Lancet* 2004; 364: 2069-2070
207. Doty T et al. Postmenopausal hormone replacement therapy after the Women Health Initiative. *JAAPA* 2005; Vol 18(1): 30-37

## **APÉNDICE**

---

Tabla 1. Características anatomopatológicas del endometrio y tipos de Pauta

Características Anatomopatológicas del endometrio		Tipos de Pauta			
		Tibolona	Secuencial	Combinada Continua	Total
<b>Proliferativo</b>	Casos	1	46	15	62
	%Histología	1,6%	74,2%	24,2%	100,0%
	% Pauta	12,5%	46,0%	20,5%	34,3%
	%Total	0,6%	25,4%	8,3%	34,3%
<b>Menstrual</b>	Casos	0	18	4	22
	%Histología	0%	81,8%	18,2%	100,0%
	% Pauta	0%	18,0%	5,5%	12,2%
	%Total	0%	9,9%	2,2%	12,2%
<b>Atrófico</b>	Casos	5	20	33	58
	%Histología	8,6%	34,5%	56,9%	100,0%
	% Pauta	62,5%	20,0%	45,2%	32,0%
	%Total	2,8%	11,0%	18,2%	32,0%
<b>Insuficiente para Diagnóstico</b>	Casos	2	13	18	33
	% Pauta	25,0%	13,0%	24,7%	18,2%
	%Total	1,1%	7,2%	9,9%	18,2%
<b>Otros</b>	Casos	0	1	1	2
	%Histología	0%	50,0%	50,0%	100,0%
	% Pauta	0%	1,0%	1,4%	1,1%
	%Total	0%	0,6%	0,6%	1,1%
<b>Hiperplasia Simple</b>	Casos	0	0	2	2
	%Histología	0%	0%	100,0%	100,0%
	% Pauta	0%	0%	2,7%	1,1%
	%Total	0%	0%	1,1%	1,1%
<b>Hiperplasia Atípica / Adenocarcinoma</b>	Casos	0	2	0	2
	%Histología	0%	100,0%	0%	100,0%
	% Pauta	0%	2,0%	0%	1,1%
	%Total	0%	1,1%	0%	1,1%
<b>Total</b>	Casos	8	100	73	181
	%Histología	4,4%	55,2%	40,3%	100,0%
	% Pauta	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	%Total	4,4%	55,2%	40,3%	100,0%

Tabla 2. Histología y tipos de pauta

Características anatomopatológicas del endometrio		Menstruación		
		Sí	No	Total
<b>Proliferativo</b>	Casos	53	9	62
	% Histología	85,5%	14,5%	100,0%
	% Menstruación	45,7%	13,8%	34,3%
	% Total	29,3%	5,0%	34,3%
<b>Menstrual</b>	Casos	21	1	22
	% Histología	95,5%	4,5%	100,0%
	% Menstruación	18,1%	1,5%	12,2%
	% Total	11,6%	0,6%	12,2%
<b>Atrófico</b>	Casos	27	31	58
	% Histología	46,6%	53,4%	100,0%
	% Menstruación	23,3%	47,7%	32,0%
	% Total	14,9%	17,1%	32,0%
<b>Insuficiente para diagnóstico</b>	Casos	9	24	33
	% Histología	27,3%	72,7%	100,0%
	% Menstruación	7,8%	36,9%	18,2%
	% Total	5,0%	13,3%	18,2%
<b>Otros</b>	Casos	2	0	2
	% Histología	100,0%	0%	100,0%
	% Menstruación	1,7%	0%	1,1%
	% Total	1,1%	0%	1,1%
<b>Hiperplasia Simple</b>	Casos	2	0	2
	% Histología	100,0%	0%	100,0%
	% Menstruación	1,7%	0%	1,1%
	% Total	1,1%	0%	1,1%
<b>Hiperplasia Atípica / Adenocarcinoma</b>	Casos	2	0	2
	% Histología	100,0%	0%	100,0%
	% Menstruación	1,7%	0%	1,1%
	% Total	1,1%	0%	1,1%
<b>Total</b>	Casos	116	65	181
	% Histología	64,1%	35,9%	100,0%
	% Menstruación	100,0%	100,0%	100,0%
	% Total	64,1%	35,9%	100,0%



Tabla 3. Clínica y tipos de Pauta

Menstruación		Pauta			
		Tibolona	Secuencial	Combinada Continua	Total
Sí	Casos	3	82	31	116
	% Menstruación	2,6%	70,7%	26,7%	100,0%
	% Pauta	37,5%	82,0%	42,5%	64,1%
	% Total	1,7%	45,3%	17,1%	64,1%
No	Casos	5	18	42	65
	% Menstruación	7,7%	27,7%	64,6%	100,0%
	% Pauta	62,5%	18,0%	57,5%	35,9%
	% Total	2,8%	9,9%	23,2%	35,9%
Total	Casos	8	100	73	181
	% Menstruación	4,4%	55,2%	40,3%	100,0%
	% Pauta	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% Total	4,4%	55,2%	40,3%	100,0%