

# CLIMATERIO

## Conceptos actuales sobre la carencia estrogénica prolongada y su adecuada substitución

Sonia Cerdas Pérez

### Resumen

Los avances en el campo de la medicina han logrado aumentar, en forma dramática, la esperanza de vida durante el presente siglo, mientras que el momento de la menopausia se ha mantenido constante, alrededor de la edad de 50 años. Estos hechos han inducido a un número cada vez mayor de mujeres, a sobrepasar por más de treinta años, el momento de su menopausia, período durante el cual, tendrán la posibilidad de presenciar las múltiples complicaciones que ocurren durante la carencia estrogénica prolongada.

El presente artículo tiene como objetivo el de presentar algunos de los aspectos más relevantes, relacionados con el climaterio y la terapia de reemplazo hormonal, con el fin de que la información brindada sea de utilidad para la mayor parte de los médicos en su práctica diaria. (AMC;39 (2): 7-15)

**Descriptor:** Menopausia, climaterio, estrógenos, cáncer de mama, cáncer de endometrio, enfermedad cardiovascular, osteoporosis.

### Introducción

La menopausia, o última menstruación, es un acontecimiento universal, que afecta al sexo femenino, conforme se aproxima a los cincuenta años de edad.

Este fenómeno ha cobrado interés, según nos alejamos del resto de los mamíferos, prolongando nuestra expectativa de vida, varias décadas, después de perder la capacidad de procrear.

Antes del advenimiento de la endocrinología, las explicaciones médico-sociales otorgadas al síndrome climatérico se circunscribieron únicamente al ámbito psicológico. Los avances adquiridos en este campo, nos han permitido comprender la sucesión de hechos que ocurren desde el período de la transición a la menopausia hasta que se completa el climaterio<sup>1,2</sup>.

Dirección postal: Apartado 4395-1000, San José.  
Facsimile: 256 78 56.

**Abreviaturas:** TRH, Terapia de reemplazo hormonal; TRE, Terapia de reemplazo estrogénico; ECV, Enfermedad cardiovascular; EC, Enfermedad coronaria; HTA, Hipertensión arterial; GnRH, Hormona liberadora de gonadotropinas.

Otros ámbitos en los cuales se ha acumulado una enorme cantidad de información, es en el establecimiento de la relación causal existente, entre la carencia estrogénica prolongada y la aparición de enfermedades, como la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular. De la misma manera debemos mencionar el acúmulo de conocimiento, en el campo de las ciencias básicas, con el descubrimiento de numerosos mecanismos de acción de los estrógenos en los diferentes tejidos del organismo.

El presente artículo tiene como objetivo el de revisar aspectos actuales sobre la consecuencias de la carencia estrogénica prolongada y el de puntualizar algunos conceptos de interés sobre la terapia de reemplazo hormonal (TRH).

### Consecuencias de la carencia estrogénica

El hipoestrogenismo prolongado afecta, en forma secuencial toda la economía del organismo femenino. Las manifestaciones neuroendócrinas pueden preceder en meses a la desaparición de los ciclos menstruales y persistir por meses o años. El área urogenital se ve afectada poco tiempo después de instalada la carencia estrogénica y en forma más tardía, aparecen las manifestaciones cardiovasculares y esqueléticas. Por razones didácticas he dividido esta revisión por sistemas.

#### 1. Neuroendocrino:

Son múltiples las quejas que refieren las pacientes relacionadas con el sistema neuroendocrino: bochornos, sudores nocturnos, insomnio, ansiedad, disminución de la libido, irritabilidad, labilidad afectiva, pérdida de la concentración y de la memoria. Los fenómenos vasomotores se presentan en el 75% de las pacientes, persistiendo por un período hasta de cinco años en el 25% de ellas y en algunos pocos casos por varias décadas. Estos fenómenos son explicados por una disregulación del centro termoregulador hipotalámico, mediado por la secreción pulsátil de GnRH y de FSH, ante la ausencia del retrocontrol negativo de la inhibina<sup>3</sup>.

#### 2. Cutáneo:

La deficiencia estrogénica se asocia con disminución importante de la síntesis de colágeno, lo cual se manifiesta a nivel de la piel, de las articulaciones, de las mucosas y de numerosos otros tejidos. La piel es el tejido que más frecuentemente se expone a estos cambios, mostrando adelgazamiento de la misma. La terapia de reemplazo estrogénica (TRE) se acompaña de un aumento de la producción de colágeno y enlentece la aparición de líneas cutáneas de envejecimiento<sup>4</sup>.

### 3. Urogenital:

La vagina y la uretra comparten un origen embriológico común y en presencia de estados de carencia estrogénica sufren atrofia rápidamente. Estos cambios repercuten en la actividad sexual y dan lugar a la aparición del síndrome uretral, con disuria, incontinencia urinaria e infecciones a repetición.

La TRE no solo desaparece los síntomas, sino que previene la aparición de aquellos que no se han presentado y que por historia natural son de esperar<sup>5,6</sup>.

### 4. Cardiovascular:

La enfermedad cardiovascular (ECV) y su mayor representante el infarto del miocardio, es la primera causa de muerte en la mujer, superando las causas por cancer, tanto en países desarrollados<sup>6,7</sup>, como en países en vías de desarrollo, como lo es Costa Rica<sup>8</sup>.

A pesar de observarse una tendencia decreciente, la ECV continúa siendo un problema de salud pública que, como lo demuestran las estadísticas de salud de los Estados Unidos tenderá a agravarse en los próximos años. Se estima que la población femenina con edad  $\leq 45$  años será de un 38% para el año 2000 y aumentará a un 45% para el 2015 en ese país<sup>9</sup>.

Una de cada nueve mujeres entre 45-65 años presentará alguna forma de ECV durante su vida restante y esta relación aumenta a una de cada tres, cuando se analiza la población  $\geq 65$  años<sup>9</sup>.

Paralelamente al aumento de la longevidad de nuestra población femenina, se incrementará la probabilidad de sufrir enfermedad coronaria (EC) y por lo tanto deberán ser mayores los presupuestos del área de la salud que deberán ser destinados a este rubro.

Existe una marcada diferencia de sexos en la incidencia de EC en la población general, observándose una clara predominancia en el sexo masculino.

La mortalidad femenina, por enfermedad cardíaca isquémica, se presenta a edades 10-15 años mayores, que la observada en el grupo masculino<sup>10</sup>. Sin embargo, conforme las mujeres se acercan a la séptima década igualan el riesgo de sufrir EC al de los hombres<sup>11</sup>.

Múltiples estudios han sido realizados con el fin de evaluar la eficacia de la TRE en la prevención de la ECV. A pesar de las limitaciones epidemiológicas existentes, al no contar con estudios randomizados, a doble ciego, contra placebo y con un largo período de observación, existe importante evidencia, que nos permite afirmar que la TRE ofrece una reducción significativa del riesgo de ECV de alrededor de un 50%; con un riesgo relativo (RR) de 0.5, rango 0.3-0.8<sup>12</sup>. Figura 1.

En lo que se refiere a la disminución de la mortalidad cardiovascular, el efecto protector es 10 veces mayor que el estimado para osteoporosis y en cuanto al beneficio económico, la reducción obtenida en la incidencia de ECV se acompañaría de una disminución de \$60 billones en el gasto público por este concepto mientras que para osteoporosis sería de \$10 billones.<sup>13</sup> Múltiples cálculos se han hecho tratando de estimar cuantas vidas se salvan realmente con el uso de la TRE. Tomando un RR para ECV de 0.5 se ahorrarían 5.561 vidas por 100.000 usuarias de estrógenos; con un RR 0.4 para fracturas osteoporóticas 561; para un RR 1.1 para cancer de mama o sea un aumento de un 10% se perderían 187 y para cáncer de endometrio fatal una tasa

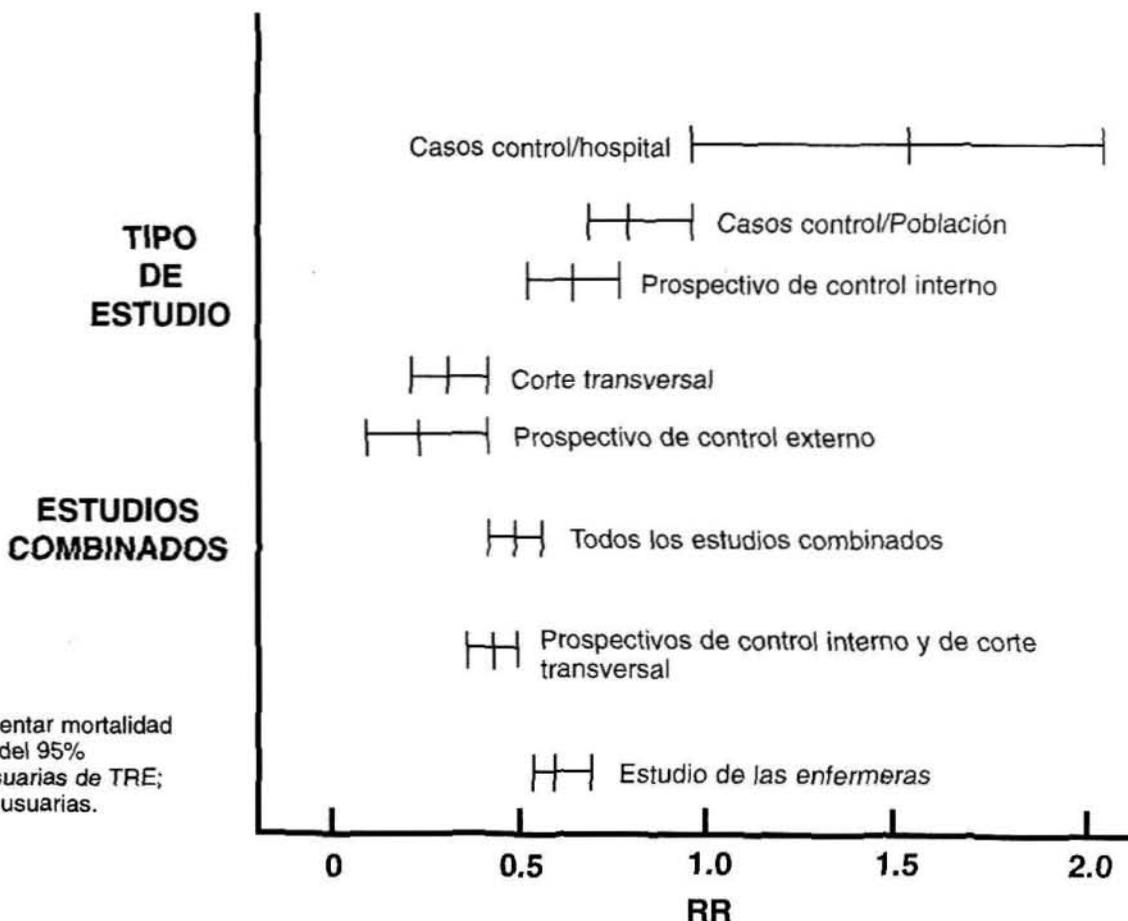


Figura 1

Riesgo relativo (RR) de presentar mortalidad cardiovascular y estimación del 95% intervalo de confianza, en usuarias de TRE; siendo el RR de 1 en las no usuarias. ( $p < 0.001$ )

Referencias: (12), (28).

0.05 resultando en 63 vidas perdidas. Estos cálculos darían un resultado neto de 5872 vidas salvadas por 100.000 usuarias de estrógenos por tiempo prolongado<sup>14,15</sup>.

La hipertensión (HTA) es más común en hombres de temprana y mediana edad que en las mujeres, lo cual se invierte después de la menopausia<sup>16,17</sup>. A pesar de que numerosos estudios han reportado una mayor incidencia de HTA en las mujeres postmenopáusicas<sup>18</sup>, no se ha logrado demostrar un aumento significativo de la presión arterial en el momento mismo de la menopausia<sup>19,20</sup>.

Son muchos los mecanismos por los cuales se ha tratado de explicar el aumento en la prevalencia de HTA en la población de mujeres postmenopáusicas: aumento del índice de masa corporal, hiperinsulinismo, cambios en la redistribución de sodio, cambios en las concentraciones circulantes de hormonas vasoactivas, asociadas a la caída en las concentraciones de hormonas sexuales, cambios en la viscosidad sanguínea; asociados a fenómenos de redistribución de sodio y modificaciones estrógeno dependientes, de la proliferación y de la reactividad de las células musculares lisas de la pared arterial.<sup>21</sup>

La TRH no se asocia a elevación de la presión arterial cuando se utilizan estrógenos naturales y se describe una reacción idiosincrática poco frecuente, con elevación de la presión arterial en 3-5% de las pacientes tratadas con estrógenos conjugados, lo cual no constituye una contraindicación para el uso de otros preparados estrogénicos. A pesar de esto, numerosos estudios han reportado disminución significativa de la presión arterial tanto en mujeres postmenopáusicas hipertensas, como en normotensas bajo TRH, probablemente mediado por el efecto vasodilatador de los estrógenos.<sup>22</sup>

Por muchos años se pensó que la TRE ejercía su protección cardiovascular a través de las modificaciones del perfil lipídico: reducción de la LDL-C en un 10%, elevación del HDL-C en 10-17%, reducción de la oxidación de LDL-C, disminución de los niveles de Lpa, etc<sup>23</sup>. Sin embargo con el tiempo, se ha podido determinar que estas modificaciones participan solamente en un 30-50% del beneficio y que otros mecanismos tanto a nivel del metabolismo de los hidratos de carbono, los factores de coagulación, la función plaquetaria, la pared vascular, la fisiología endotelial y todo el árbol cardiovascular, participan en la disminución del riesgo de sufrir ECV, cuando se recibe TRE por tiempo prolongado<sup>24,25</sup>.

Cuando la TRE es dada a pacientes con ECV subyacente, o sea en prevención secundaria, el grado de protección es mayor, del orden de un RR de 0.2 y las pacientes usuarias de estrógenos que son sometidas a arteriografía y a procedimientos de revascularización, tienen menor riesgo de oclusión arterial que las que no se encuentran en TRH<sup>26,27</sup>.

Una de las publicaciones más recientes, en este campo, es el trabajo de Grodstein F. et al<sup>28</sup>, sobre los resultados de mortalidad en el estudio de las enfermeras. En este grupo se observó una mortalidad menor, por cualquier causa de muerte, en las usuarias de estrógenos (RR 0.63, 95% intervalo de confianza, 0.56-0.70). Este beneficio disminuyó después de 10 años de uso de la TRE, aparentemente por ser contrarrestado por un aumento en el número de muertes por cáncer de mama. Este punto ha sido el centro de numerosas discusiones desde que este grupo de

investigadores publicó sus primeros resultados. El principal argumento en contra es que este estudio de cohorte analiza una población joven (30-70 años) con una mortalidad similar por cáncer de mama y por enfermedad cardiovascular, lo cual es totalmente diferente a lo observado en la población general, en la cual la mortalidad CVC es mucho más prevalente. Estos hechos impiden una generalización de los resultados.

El otro aspecto, interesante y contradictorio a la vez, es que los autores demuestran en los primeros diez años de uso, una reducción del riesgo de muerte por cáncer de mama en las usuarias de estrógenos (RR: 0.76 [0.56-1.02]), el cual sobrepasa al aparente riesgo de las usuarias a largo plazo.<sup>28</sup>

El estudio de las enfermeras aporta además, información sobre el riesgo de mortalidad, cuando se es portador de factores de riesgo cardiovascular. Resulta que un 69% de las pacientes estudiadas presentaban algún factor de riesgo cardiovascular, y en este grupo de mayor riesgo, el uso de la TRE se asoció a una mortalidad aún menor que la observada en la población general (RR: 0.51 [0.45-0.57]). Del grupo estudiado, un 13% no mostró ningún factor de riesgo coronario; en este pequeño grupo la reducción del beneficio en lo que respecta mortalidad general, fue menor. (RR: 0.89 [0.62-1.28]).<sup>28</sup>

Este estudio viene a unirse, en forma positiva al gran número de publicaciones, que en conjunto aclaman la TRE, como una estrategia beneficiosa para la salud integral de la mayor parte de las mujeres postmenopáusicas de una población. Señala la importancia, de que estudios futuros respondan en forma clara, sobre el riesgo real de la terapia, en las usuarias a largo plazo, eso sí evaluando este riesgo en un grupo de pacientes que representen la población general. Además, se llama la atención sobre un pequeño subgrupo de mujeres, sin factores de riesgo coronario, en donde el beneficio del uso de la TRE sobre la mortalidad general, sería menor, dejando sin reponder una serie de interrogantes sobre si estas mujeres se beneficiaron o no, en lo que respecta a calidad de vida.

El médico tratante, debe abordar en forma integral los diferentes factores de riesgo cardiovascular presentes en cada paciente, introduciendo terapias eficaces para el control de enfermedades como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y las hiperlipidemias; así como estableciendo cambios positivos en los estilos de vida de las pacientes, con el fin de reducir la obesidad, el sedentarismo y desde luego abolir el fumado<sup>25</sup>. Es sobre este último factor de riesgo, que quisiera hacer algunas reflexiones.

El fumado aparte de participar en la morbimortalidad de la enfermedad cardiovascular, ejerce acciones antiestrogénicas, disminuyendo el riesgo de sufrir carcinoma de endometrio, adelantando la menopausia en 1-1.5 años<sup>29</sup>, exacerbando la sintomatología climatérica<sup>30</sup>, acelerando la pérdida de masa ósea y constituyendo por sí solo un factor de riesgo para la aparición de fracturas osteoporóticas postmenopáusicas<sup>31</sup>. La TRH ha demostrado ejercer un efecto cardioprotector menor en pacientes fumadoras que en las no fumadoras<sup>32</sup>. En algunos reportes se ha encontrado que el fumar anula totalmente la cardioprotección estrogénica<sup>33</sup> y en otros no se ha observado diferencia con las no fumadoras<sup>34</sup>. Sin embargo la mayoría de estos estudios no han tomado en cuenta la influencia del fumado sobre los niveles circulantes estrogénicos los cuales por lo general son inferiores.

a dosis terapéuticas equivalentes, a los niveles séricos de estradiol observados en las no fumadoras. El fumado induce a nivel hepático, un aumento de la acción de la 2-hidroxilación del estradiol, por inducción del citocromo P450, inactivándolo rápidamente y permitiendo su aclaramiento con mayor facilidad<sup>35</sup>. Se han demostrado, como consecuencia de una mayor actividad metabólica, mayores elevaciones de glucorónido de estradiol, de estrona y de sulfato de estrona en fumadoras que en no fumadoras. Algunos datos preliminares sugieren que los niveles séricos de estradiol no se ven afectados durante la terapia transdérmica<sup>36,37</sup>.

### 5. Esquelético:

La osteoporosis es una enfermedad multifactorial que compromete la totalidad del esqueleto y en cuya patogenia, la carencia estrogénica ocupa un papel primordial; muy por encima del rol ejercido por la carencia cálcica o de vitamina D, el sedentarismo, el fumado, la raza, el uso de ciertos medicamentos como los esteroides, o el padecer enfermedades reumatológicas o endócrinas<sup>3</sup>. La osteoporosis es responsable de 1.5 millones de fracturas al año en Estados Unidos. El 25% de la población femenina mayor de 60 años, presentará evidencia radiológica de fracturas por osteoporosis y una de cada cuatro mujeres que logren alcanzar la edad de 80 años, sufrirá una fractura de cadera y una de cada tres presentará una fractura vertebral.<sup>38</sup>

De esta forma el análisis de las poblaciones que sufren osteoporosis y su principal consecuencia la fractura osteoporótica, pone en evidencia una incidencia predominante en el sexo femenino. Las mujeres sufren una pérdida de la densidad ósea acelerada durante los primeros 4-5 años posteriores a la menopausia, la cual persiste posteriormente, aunque en menor cuantía, por muchos años más<sup>39</sup>.

La carencia estrogénica produce un aumento en la activación de sitios de remodelación ósea, dando como resultado un desequilibrio entre la actividad resorptiva y la formación de hueso. En este proceso participan factores de crecimiento, protaglandinas, interleukinas y las interacciones del estrogeno con receptores tanto a nivel osteoblástico como osteoclástico. Esta actividad resorptiva predominante, se ve agravada por una disminución de la absorción intestinal de calcio, mediada por disminución de la activación de 1.25 dihidroxivitamina D y por una reducción de la reabsorción tubular de calcio, procesos estrógenodependientes<sup>38,39</sup>.

Múltiples estudios epidemiológicos han demostrado que el uso de la TRE no solo detiene la pérdida de la masa ósea, sino que recupera en un 3.6-13.2 la densidad ósea perdida, en un período de dos años de tratamiento<sup>40</sup> y que previene la aparición de fracturas osteoporóticas en un 50%<sup>41</sup>.

Existe una relación dosis efecto en cuanto al uso de la TRE y el riesgo de presentar osteoporosis. La mayor parte de los estudios han sido realizados con estrógenos conjugados a la dosis de 0.625 mg/día. Algunos autores han propuesto que el uso de dosis menores asociadas a suplementos de calcio podrían ser suficientes<sup>42</sup>.

Otro concepto importante es que la protección para el desarrollo de osteoporosis, se pierde rápidamente al suspender la TRE y que su beneficio se obtiene solo si el tratamiento se realiza por tiempo prolongado<sup>39,41</sup>.

Recientemente, varios autores han publicado estudios en los

cuales se demuestra que nunca es tarde para iniciar la TRE, en lo que respecta a preservar y recuperar masa ósea, y que ésta es útil aún cuando se inicie en la tercera edad<sup>39</sup>, sin embargo en estas situaciones deberíamos además, según cada caso, valorar terapéuticas coadyuvantes como bifosfonatos, vitamina D: calcitonina, además de un adecuado suplemento cálcico.

### 6. Neurológico:

La menopausia se relaciona con disminución cuantitativa y cualitativa de ciertos neurotransmisores y neuropéptidos, los cuales mejoran con la administración de estrógenos. Varios estudios han demostrado que la deficiencia de estrógenos es capaz de disminuir el crecimiento de las neuronas y de sus axones, así como de intervenir negativamente sobre la función neuronal<sup>43</sup>.

Estas acciones explican algunas manifestaciones del hipostrogenismo en el campo cognocitivo y el beneficio de una adecuada substitución estrogénica como parte del manejo y prevención de enfermedades degenerativas del sistema nervioso central, como la enfermedad de Alzheimer, en la cual la TRE reduce en estudios preliminares, su incidencia en un 30-40%<sup>13,44</sup>. La mortalidad por accidente vascular cerebral disminuyó, en algunos estudios, en un 40% en pacientes usuarias de TRE, cuando se comparó con la mortalidad de pacientes sin estrógenos<sup>46-47</sup>. Sin embargo en este campo los resultados no han sido tan consistentes como los obtenidos en el campo de la prevención de la ECV, probablemente por tratarse de poblaciones más jóvenes<sup>48</sup>.

### Terapia de reemplazo hormonal (TRH)

La substitución fisiológica de las deficiencias hormonales postmenopáusicas permite resolver en forma integral las consecuencias de la carencia estrogénica. En los casos en que la TRE está contraindicada, nos vemos obligados a recurrir a la polifarmacia, con el fin de ir controlando paulatinamente las diferentes consecuencias de este trastorno hormonal.

#### 1. Indicaciones:

Tradicionalmente la TRH fue indicada en pacientes jóvenes histerectomizadas y en aquellas en que los síntomas se presentaban en forma intensa y persistente. En la mayor parte de los casos, la TRH era mantenida por un período corto de tiempo. Posteriormente, los conocimientos adquiridos sobre la patogenia de la osteoporosis, captó la atención del cuerpo médico y se incluyeron en la lista de indicaciones, a las mujeres con osteoporosis, con fracturas osteoporóticas o con evidencia de factores de riesgo para sufrir deterioro de la calidad ósea<sup>38</sup>.

Muchas de las clásicas contraindicaciones del pasado, se han convertido en indicaciones absolutas de la medicina de hoy. El campo en donde esta afirmación se hace más evidente es en las indicaciones de la TRE. Es así como, contraindicaciones del pasado para el uso de la TRE, como la presencia de diabetes mellitus, de hipertensión arterial, de cardiopatía isquémica o de hiperlipidemia en pacientes postmenopáusicas, nos obligan, en la actualidad, a realizar todos los esfuerzos que estén nuestro alcance, para lograr la aceptación duradera, de la TRH<sup>23,26,49</sup>.

El objetivo de la TRH es, no solo prolongar la expectativa de vida de nuestras pacientes, sino, sobre todo el de mejorar la calidad de ésta. Esta reflexión se aplica a algunas de las indicaciones que se muestran en la Tabla 1<sup>50</sup>.

**TABLA 1**  
**Nuevas indicaciones de la TRH**

- Alguna formas de migraña
- Fumado
- Obesidad
- Encamamiento prolongado
- Diabetes Mellitus
- Hipertensión arterial
- Enfermedad cardiovascular
- Enfermedad de Alzheimer
- Prevención secundaria de:
  - Accidente cerebrovascular
  - Infarto de miocardio

### 2. Contraindicaciones:

Aún en nuestros días, existe un porcentaje elevado de la población y del cuerpo médico en general, que consideran un cuantioso número de condiciones, enfermedades y estilos de vida, como contraindicaciones al uso de la TRH. La mayor parte de estas creencias se originan en el haber, históricamente traslapado los efectos secundarios de los estrógenos contenidos en los anticonceptivos, sintéticos y de gran impacto metabólico, con los estrógenos naturales utilizados en la sustitución fisiológica de la menopausia<sup>6,10</sup>.

La tabla 2 muestra la lista actual de contraindicaciones para el uso de la TRH<sup>50</sup>. A esta lista deberíamos agregar, más que contraindicaciones, una modificación de la vía de administración, en el caso de hipertrigliceridemia de moderada a severa<sup>51</sup> y en presencia de litiasis biliar<sup>52</sup>, en cuyo caso es preferible elegir la vía transdérmica y no la vía oral.

### 3. Efectos secundarios:

Uno de los efectos secundarios más frecuentes, que deterioran el cumplimiento crónico de la TRH, es la presencia de sangrados vaginales. Sin embargo los esquemas de dosis de estrógeno-progestágenos continuos permiten evitar este inconveniente, con una probabilidad de amenorrea y atrofia endometrial de 92.4% luego de 52 semanas de tratamiento<sup>53</sup>.

Otro temor de nuestras pacientes es el de creer que la TRH se asocia a aumento ponderal. Esto ha sido desmentido por reportes recientes dentro de los cuales sobresale el de Gambacciani et al., en el cual se demuestra que la TRH no solo no se asocia a aumento de peso, sino que más bien su uso previene la tendencia a aumentar la grasa corporal de distribución central, que como es bien sabido se relaciona con aumento de grasa visceral y constituye un factor más de riesgo cardiovascular<sup>54</sup>.

**TABLA 2**  
**Contraindicaciones al uso de la TRH**

- Sangrado vaginal de etiología no precisada
- Enfermedad hepática activa
- Trombosis venosa profunda aguda
- Enfermedad tromboembólica aguda
- Carcinoma de mama\*
- Carcinoma de endometrio\*

\* Excepciones son posibles según tipo, evolución, extensión, receptores, etc.

### 4. Vías y dosis de administración de la TRE:

Existen numerosas vías de administración de la TRE: tabletas orales, sublinguales, vaginales; diferentes tipos de parches: implantes; inyecciones de depósito; anillos vaginales; pesarios; cremas; espumas; spray nasales; aplicaciones rectales; etc.

Las vías más utilizadas para la sustitución hormonal postmenopáusica son la vía oral, con el uso de estrógenos conjugados, con los cuales se tiene la mayor experiencia clínica y la vía transdérmica, con el uso de parches de 17B estradiol. Ambas vías ofrecen ventajas y desventajas y comparten los beneficios a largo plazo en lo que se refiere a la protección ósea y cardiovascular<sup>4</sup>.

La vía oral con estrógenos conjugados ofrece una adecuada biodisponibilidad, produciendo niveles plasmáticos estables de estradiol. La vía transdérmica ofrece una mayor variabilidad individual, probablemente en relación con la adhesión del parche a la piel de la paciente<sup>38</sup>.

La escogencia de la vía de administración, de la dosis y del esquema de dosificación deberá tomar en cuenta las características individuales de cada paciente, con el fin de asegurarnos un adecuado cumplimiento de la TRH.

Por la diferente biodisponibilidad de los preparados, es importante corroborar el nivel plasmático de estradiol obtenido, con el fin de asegurarnos una prevención adecuada de las complicaciones a largo plazo. Este nivel deberá mantenerse en un rango que oscile entre de 50-160 pg/ml<sup>55</sup>. Esto cobra mayor importancia cuando se utiliza la vía transdérmica, con la cual se observa mayor variabilidad individual.

### 5. Evaluación del Riesgo-beneficio del uso de la TRE:

El análisis de numerosos estudios epidemiológicos han permitido concluir que la TRH ofrece adecuada relación riesgo-beneficio<sup>56,57</sup>. El mayor temor para su uso, ha sido la relación de la TRH con algunos tumores estrógeno-dependientes. Sin embargo como lo resume la Tabla 3, el riesgo de padecer una complicación oncológica es mucho menor que el riesgo de sufrir numerosas complicaciones médicas, algunas graves y la mayoría de ellas evitables total o parcialmente con una adecuada terapia estrogénica<sup>4</sup>.

#### a. Cáncer de endometrio:

A partir de la década de los 70 se observó un importante aumento de la incidencia de cancer de endometrio, paralelo al aumento. 4 veces mayor, de las ventas de estrógenos en los Estados Unidos<sup>58</sup>. Múltiples estudios han mostrado que su incidencia se relaciona directamente con la dosis de estrógenos, la duración de la terapia y la ausencia de terapia asociada con progestágenos<sup>39,59</sup>.

**TABLA 3**  
**Prevalencia de las complicaciones del hipostrogenismo postmenopáusico**

Complicación	Riesgo estimado (%)	Tiempo en aparecer (años)
Fenómenos vasomotores	80	5
Síntomas psiquiátricos	10	3
Deficiencia urogenital	50	15
Fracturas osteoporóticas	50	10
Cardiovascular	60	10
Cáncer de mama	8	10

**TABLA 4**  
**Desarrollo de hiperplasia endometrial atípica con el uso de diferentes regímenes de reemplazo hormonal postmenopáusico.**

Regimen Terapeutico	Hiperplasia Endometrial
Placebo	0%
EC. 0.625*	30%
EC. 0.625 y MXP** 10 mg/día por 14 días al mes	2%
EC. 0.625* y MXP** 2.5 mg/día	2%
EC. 0.625* y progesterona micronizado 200 mg por 14 días al mes	1%

\* EC: estrógenos conjugados

\*\* MXP: medroxiprogesterona

A pesar de un aumento en el riesgo de cancer de endometrio con el uso de estrógenos sin oposición, el desarrollo de formas invasivas y la mortalidad por esta causa no muestra un curso similar, probablemente influenciado por una detección temprana<sup>37</sup>. Sin embargo esta afirmación no es compartida por todos los autores, reportándose en la literatura estudios con un aumento en la incidencia de estadíos más avanzados de cancer endometrial y de muerte por esta causa<sup>60,62</sup>.

Está bien establecido que la asociación de progestágenos y estrógenos, en dosis y durante un período de tiempo adecuados, permite minimizar el riesgo de cáncer de endometrio (Tabla 4) y en algunos estudios se observa una acción preventiva a la aparición del mismo, con disminución del riesgo relativo a 0.8; (Tabla 5),<sup>24,59</sup>. Existe evidencia, aunque algo limitada de que el uso de medroxiprogesterona 10 mg/día por 14 días, cada tres meses, también ofrece protección adecuada<sup>63,64</sup>.

La asociación de progestágenos, a pesar de repercutir modestamente sobre el perfil metabólico de nuestras pacientes, no reduce en forma significativa la protección cardiovascular inducida por la terapia estrogénica<sup>65</sup>.

#### **b. Cáncer de mama:**

El cáncer de mama es uno de los tumores malignos que se presenta con mayor frecuencia en la mujer. Después de los cincuenta años de edad el riesgo de padecerlo es de un 10%, elevándose a un 20% cuando se tiene el antecedente de cáncer de mama en una hermana o en la madre<sup>66</sup>.

**TABLA 5**  
**Riesgo relativo para el desarrollo de cáncer endometrial con el uso de diferentes regímenes de TRH**

Terapia hormonal	Riesgo Relativo	95% Intervalo confianza
<b>Estrógenos conjugados</b>	<b>2.3</b>	<b>2.1-2.5</b>
<b>Dosis</b>		
- 0.3 mg	3.9	1.6-9.5
- 0.625 mg	3.4	2.0-5.6
- ≤1.25 mg	5.8	4.5-7.5
<b>Duración</b>		
- ≥1 año	1.4	1.0-1.8
- 1-5 años	2.8	2.3-3.5
- 5-10 años	5.9	4.7-7.5
- ≤ 10 años	9.5	7.4-12.3
<b>Estrógenos conjugados con progestágenos</b>	<b>0.8</b>	<b>0.6-1.2</b>

Existen numerosos estudios epidemiológicos sobre el uso de estrógenos y el riesgo de cáncer de mama. Cuatro metaanálisis sobre 35 estudios no lograron demostrar aumento del riesgo en pacientes usuarias de estrógenos; sin embargo, en la mayor parte de los casos la utilización de la terapia estrogénica se realizó por poco tiempo<sup>66-68</sup>. Por el contrario cuando la terapia es utilizada por tiempo prolongado se observa un pequeño aumento del riesgo de sufrir cáncer de mama. El metaanálisis de Steinberg K. et al<sup>69</sup> sobre 16 estudios de casos control, reportó un riesgo relativo de cáncer de mama de 1.3 con el uso de estrógenos por un período ≤ 15 años. Riesgos relativos similares son reportados en otros estudios los cuales se resumen en la tabla 6<sup>70-72</sup>. Varios autores señalan que la mortalidad por esta causa es menor en las usuarias de estrógenos que en las que no recibieron la terapia, probablemente por una detección temprana<sup>3</sup>.

A pesar de estos datos no podemos dejar de mencionar una serie de publicaciones, en las cuales no se han podido demostrar un aumento del riesgo de cáncer de mama con el uso prolongado de estrógenos<sup>73-74</sup>, oponiéndose a los resultados del Nurses' Health Study<sup>37</sup>. Además uno de los más recientes estudios de casos control de 3130 casos de cáncer de mama, tampoco logró demostrar un aumento del riesgo con el uso de estrógenos ya sean solos o asociados progestágenos<sup>75</sup>.

Un punto de controversia ha sido el supuesto beneficio de la asociación de progestágenos, con el fin de obtener un efecto protector para el desarrollo de cancer de mama, durante la terapia estrogénica. Esta creencia ha venido debilitándose con el descubrimiento de que la acción de los progestágenos sobre la mama es diferente a la acción de los mismos sobre el endometrio; siendo ésta más bien estimuladora de la actividad mitótica sobre las células de la mama. Dos estudios de casos control mostraron resultados conflictivos<sup>70,71</sup> y dos estudios prospectivos de cohortes mostraron más bien una elevación del riesgo<sup>57,76</sup>. En contra de estos resultados debemos de mencionar la experiencia de Francia, que aparece como uno de los mayores prescriptores de progestágenos y sin embargo sus estadísticas no muestran un aumento en la incidencia de cáncer de mama<sup>77</sup>.

Leon Speroff, enumera las razones por las cuales no tenemos una respuesta concreta para determinar el riesgo real de cáncer de mama con el uso de estrógenos de la forma siguiente: heterogeneidad y falta de poder estadístico de los estudios, debilitamiento del poder estadístico de los metaanálisis combinando resultados de estudios controversiales, selectividad de los reportes, omitiendo la publicación de resultados que no demuestran aumento del riesgo de cancer de mama. Concluye que, con los datos disponibles hasta la fecha, y a la espera de los resultados de los estudios que se encuentran en curso, no existe un aumento claro del riesgo de desarrollar cáncer de mama con el uso de estrógenos y si este existe oscila alrededor de un riesgo relativo de 1.3<sup>39</sup>.

En el futuro, muy probablemente, se nos facilitará el uso de la TRH, al disponer de preparaciones estrogénicas con acciones específicas sobre órganos blanco, hueso, corazón, cerebro, etc. y carentes de acciones indeseables sobre el tejido endometrial y mamario. Esto podrá ser posible si se concretan los avances científicos que se realizan en el campo de los moduladores específicos del receptor de estrógeno (SERMs)<sup>78</sup>.

**TABLA 6**  
**Riesgo relativo de sufrir cáncer de mama con el uso prolongado de la terapia estrogénica substitutiva**

Estudio	Duración (años)	Riesgo Relativo	95% intervalo Confianza
<b>Estudios casos control</b>			
Hulka, 1982	≤10	1.8	0.6-4.9
Kaufman, 1984	≤10	0.5	0.3-0.8
Brinton, 1986	≤20	1.5	0.9-2.3
Wingo, 1987	≤20	1.8	0.6-5.8
Ewertz, 1988	>12	1.6	0.1-2.4
Kaufman, 1991	10-14	0.9	0.4-2.1
Palmer, 1991	≤15	1.5	0.6-3.8
Schaier, 1994	≤20	1.2	0.8-1.5
Stanford, 1995	>20	1.0	0.5-2.0
<b>Estudios cohortes prospectivos</b>			
Bergkvist, 1989	≤9	1.8	1.0-3.1
Mills, 1989	>10	1.5	0.9-2.5
Colditz, 1995	≤10	1.5	1.2-1.8
<b>Sumatoria estimada</b>		<b>1.3</b>	<b>1.2-1.5</b>

### 6. Cumplimiento de la TRH:

El cumplimiento de la terapia hormonal a largo plazo es desalentador, a pesar de los numerosos beneficios que ofrece, a corto y mediano plazo, tanto en forma individual, para las pacientes, como a nivel colectivo, disminuyendo el impacto sobre los sistemas de salud pública.

En Estados Unidos solo 25 de 700 millones de mujeres mayores de 49 años de edad eligen la TRE. Esto representa solo 1.8% de ellas y lo que es más preocupante, un 80% de las que la inician, la abandonan en los primeros seis meses<sup>79</sup>.

Para poder abordar adecuadamente este problema debemos conocer con más precisión cuáles son las razones que motivan a las mujeres costarricenses a solicitar la TRH, ya que éstas determinarán las expectativas que esperan alcanzar con la terapéutica. De la misma forma debemos conocer las causas de abandono de la misma, para poder determinar las mejores estrategias, que nos permitan en un futuro mejorar el cumplimiento del tratamiento en este campo.

Por el momento, solo contamos con información proveniente de países desarrollados, en donde las principales causas de abandono de la TRH son: la persistencia de sangrados irregulares y/o abundantes, mastodinia, edemas, aumento de peso, migraña, temor al cáncer, temor a agravar enfermedades subyacentes como HTA o diabetes mellitus, temor a desarrollar complicaciones trombóticas, temor a presentar aumento de la pilosidad y el pensar que al desaparecer los síntomas con la TRH no es necesario continuar el tratamiento por más tiempo<sup>79</sup>.

Como se puede deducir de esta enumeración de causas, la mayoría de ellas tienen su origen en un desconocimiento de los verdaderos riesgos y beneficios de la TRH y un inadecuado apoyo por parte del médico tratante, que permita, con prontitud solventar dudas y molestias relacionadas con la terapia, conforme éstas aparecen.

### Pautas generales

A continuación enumero una serie de pautas generales a considerar cuando se utiliza la TRH.

**a-** Toda mujer debe tener una adecuada evaluación ginecológica anual y una mamografía cada 12-24 meses. utilice o no TRH postmenopáusica. Antes de los 40 años se recomienda utilizar el ultrasonido como método diagnóstico y después de esta edad realizarlo en forma complementaria con la mamografía.

**b-** Toda mujer con útero, que opte por una sustitución hormonal, deberá recibir estrógenos y progestágenos con el fin de evitar la aparición de hiperplasia endometrial.

**c-** Las mujeres histerectomizadas deberán recibir únicamente terapia estrogénica.

**d-** Cuando se desee una incidencia menor de sangrado, se podrá elegir la terapia estrógeno-progestágeno continúa.

**e-** Se preferirá la vía transdérmica en presencia de hipertigliceridemia severa, tromboembolismo venoso, enfermedad hepática estable, litiasis vesicular, trastornos de coagulación, lupus eritematoso e HTA inducida por estrógenos orales.

**f-** Deberá utilizarse la menor dosis hormonal substitutiva que permita asegurar las metas de la terapia y minimizar los efectos secundarios. (Estrógenos conjugados 0.625 mg, 1-2 mg de estradiol micronizado, 2 mg de valerato de estradiol, 50 mcg de 17 B estradiol.

### Conclusiones

El presente trabajo ha sido realizado con el fin de brindar una visión panorámica de algunos aspectos relacionados con el climaterio y la TRH.

Lejos de intentar una revisión exhaustiva, he seleccionado una serie de publicaciones, muchas de ellas revisiones, que puedan ser de utilidad a los médicos, tanto generales, como de las diferentes especialidades, que de una u otra forma, manejan, en su práctica diaria, diferentes problemas relacionados con la carencia estrogénica.

Toda mujer que llega al período de la menopausia, debe tener la oportunidad de ser informada sobre los beneficios y riesgos de la TRH, para que en conjunto con su médico, pueda tomar una

decisión adecuada. Para que este proceso pueda llevarse a cabo, es necesario que el médico esté bien informado y que previamente haya solventado sus propias dudas y prejuicios. Paralelamente a la elección o no de la TRH, es indispensable que todos los miembros del equipo de salud, aprovechemos la oportunidad que se nos brinda durante el ejercicio diario de nuestras profesiones, para transmitir información que logre cambios en el estilo de vida de nuestras pacientes y de sus familias, con el fin de modificar factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular y de osteoporosis. La enorme cantidad de información, con la que contamos actualmente, orienta a que el uso de la TRH ofrece beneficios que superan con creces los posibles riesgos y que en ausencia de contraindicaciones, la mayor parte de las mujeres deberían beneficiarse de ella. Sin embargo estos beneficios se lograrán solo si obtenemos una adecuada y prolongada adherencia al tratamiento, campo en el cual nos queda un largo camino que recorrer.

## Referencias

- 1- Bachmann G. The changes before the change. Strategies for the transition to the menopause. *Post graduate Med*, 1994;95:113-124.
- 2- Andrews WC. Transitional years and beyond. *Obstet Gynecol*, 1995;85:1-5.
- 3- Belchetz PE. Hormonal treatment of postmenopausal women. *N Engl J Med*, 1994;330:1062-1071.
- 4- Samsioe Goran. Menopause and hormone replacement therapy. 1996 Merit publishing international.
- 5- Wild RA, Taylor EL, Knehans A. The gynecologist and the prevention of cardiovascular disease. *Am J Obstet Gynecol*, 1995;172:1-13.
- 6- Andrews WC. Menopause and hormone replacement. *Obstet and Gynecol* 1996;87:1S.
- 7- Becker RC. Coronary heart disease in women. Risk and prevention. *Coron acute Care*. 1992;3:2-10.
- 8- Indicadores de la mortalidad general. Departamento de estadística del Ministerio de Salud. Sección de otros programas prioritarios. OPP-2-Agosto 1995.
- 9- American Heart Association. 1993 Heart and stroke facts statistics.
- 10- Wild RA, Taylor E L, Knehans A. Menopause. *Am J Obstet Gynecol*, 1995;172:1-13.
- 11- Samsioe Goran. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. *Int J Fertil*, 1993;38:23-29.
- 12- Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease; a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med*, 1991;20:47-63.
- 13- Lobo Rogerio. Benefits and risk of estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol*, 1995; 173: 982-989.
- 14- Henderson BE, Paganini-Hill A, Mack TM. Estrogen use and cardiovascular disease. *Am J Obstet Gynecol*, 1986;154:1181-1186.
- 15- Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross Rk. Decrease mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Int Med*, 1991;151:5-8.
- 16- Corroni-Huntley J, LaCroix AZ, Havlik RJ. Race and sex differentials in the impact of hypertension in the United States. The National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Intern Med*, 1989;149:780-788.
- 17- The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. US Department of Health and Human Services. Public Health Service. National Institutes of Health. NIH Publ, 1993;Nº93-1088.
- 18- Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, Lijnen P, Amery A. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertension*, 1989;3:427-433.
- 19- Matthews KA, Meilahn E, Kullre Lh, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl Med*, 1989;321:641-646.
- 20- Bittner V, Oparil S. Hypertension in postmenopausal women: Brief review of the literature and future research directions. Hypertension in postmenopausal women. (Eds) Springer- Verlag Berlin Heidelberg, 1994:73-87.
- 21- Staessen JA, Bulpitt CJ, Fagard R, Lunen P, Amery A. The influence of menopause on blood pressure. (Eds) Springer- Verlag Berlin Heidelberg, 1994:15-25.
- 22- Lobo Rogerio. Cardiovascular disease in women: Influence of hormonal replacement therapy. (Eds) Springer- Verlag Berlin Heidelberg, 1994:27-44.
- 23- Crook David. Postmenopausal hormone replacement therapy, lipoprotein metabolism, and coronary heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1996;28:S40-S50.
- 24- Writing Group for the PEPI trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA*. 1995;273:199-208.
- 25- Barret-Connor E. Sex differences in coronary heart disease. Why are women so superior? *Circulation*, 1997; 95:252-264.
- 26- Sullivan JM, Fowlkes LP. Estrogens, menopause and coronary artery disease. *Cardiol Clin*, 1996;14:105-116.
- 27- Sullivan JM. Coronary arteriography in estrogen-treated postmenopausal women. *Prog Cardiovasc Dis*, 1995;38:211-222.
- 28- Grodstein F, Stampfer J, Colditz G. A., Willett W. C., Manson J. E., Joffe M., Rosner B., Fuchs Ch., Hankinson S., Hunter D., Hennekens Ch., Speizer F. Post menopausal hormone therapy and mortality. *N Eng J Med*. 1997;336:1769-1775.
- 29- McKinlay SM, Bifano NL, McKinlay JB. Smoking and age at menopause in women. *Ann Intern Med*, 1985;103:350-356.
- 30- Bump RC, McClish DK. Cigarette smoking and urinary incontinence in women. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167:1213-1218.
- 31- Christiansen C. Consensus development conference on osteoporosis. *Am J Med*, 1993;95.
- 32- Sullivan JM, Zwaag RV, Lemp GF. Postmenopausal estrogen use and coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med*. 1988;108:358-363.
- 33- Henderson BE, Paganini-Hill A, Mack TM. Menopausal estrogen therapy and protection from acute myocardial infarction. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;159:312-317.
- 34- Manolio TA, Furberg CD, Shemanski L. Associations of postmenopausal estrogen use with cardiovascular disease and its risk factor in older women. *Circulation*, 1993;88:2163-2171.
- 35- Michnovicz JJ, Hershcopf RJ, Naganuma H. Increased 2-Hydroxylation of estradiol as a possible mechanism for the antiestrogenic effect of cigarette smoking. *N Engl Med*, 1986;315:1305-1309.
- 36- Cassidenti DL, Vijod MA. Short-term effects of smoking on pharmacokinetic profiles of micronized estradiol in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163:1953-1960.
- 37- Jensen J. Smoking and postmenopausal hormone replacement. *Br J Clin Pract*, 1996;86:6-8.
- 38- Dawood MY, Tidey GF. Menopause. *Curr Peobl Obstet Gynecol Fertil*. 1993;16:168-207.
- 39- Lindsay R, Bush TL, Grady D, Speroff L, Lobo R. Therapeutic controversy. Estrogen replacement menopause. *J Clin Endocrinol*, 1996; 81:3829-3838.
- 40- Christiansen C, Riis Bj, 17 B estradiol and continuous norethisterone: A unique treatment for established osteoporosis in the elderly women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990;71:836-841.
- 41- Consensus Development Conference: Profilaxis and Treatment of Osteoporosis. *Am J Med*, 1991;90:107-110.
- 42- Nassen T, Berglund L, Ulmsten U. Bone loss in women over 60 years prevented by ultra-low doses of 17 B estradiol. Abstract F88. 8º Int. Congress on Menopause. November 1996. Sydney Australia.
- 43- Hesch R. D. The potential influence of estrogen on brain biology and the development of Alzheimer disease. Proceedings of the First European Consensus Development Conference on Menopause. France: Eska, 1996:69-72.
- 44- Ohkura T, Isse K, Akazawa K. Low doses estrogen replacement therapy for Alzheimer disease in women. The Journal of the American Menopause Society 1994;1:125.
- 45- Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen deficiency and risk of Alzheimer disease in women. *Am J Epidemiol*, 1994;140:256-261.
- 46- Paganini-Hill A, Ross Rk, Henderson BE. Postmenopausal estrogen treatment and stroke. *Br Med J*, 1988;297:519-522.
- 47- Decreased risk of stroke among postmenopausal hormone users: results from national cohort. *Arch Intern Med*, 1993;153:756-762.
- 48- Paganini-Hill A. Estrogen replacement therapy and stroke. *Prog Cardiovasc Dis*, 1995;38:223-243.
- 49- Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten year follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med*, 1991;153:756-762.
- 50- Birkauser Martin. Contraindications today, indications tomorrow. Consensus development conference on menopause. Edit Eska, 1996:283-291.
- 51- Crook D, Stevenson JC. Transdermal hormone replacement therapy, serum lipids and lipoproteins. *Br J Clin Pract*, 1996;86:17-21.
- 52- Van Erpecum KJ, Van Berge Henegouwen GP. Estrogen replacement therapy and risk of hepatobiliary disease in postmenopausal women. *Br J Clin Pract*. 1996;86:9-13.
- 53- Youssef Ainmelk. Comparison of low continuous combined estrogen progestogen regimens in postmenopausal women: a randomized trial. *Fertil Esteril*, 1996;66:962-968.
- 54- Gambacciani M, Cappagli B, Piaggenti L, Simon L, Orlandi R, Genazzani R.

Body weight, body fat distribution and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997;82:414-417.

- 55- Hargrove JT, Osteen KG. An alternative method of hormone replacement therapy using the natural sex steroids. *Infert Reprod Med*, 1995;6:653-674.
- 56- Hunt K, Vessey M, Mc Pherson K. Mortality in a cohort of long users of hormone replacement therapy: An updated analysis. *Br J Obstet Gynecol*, 1990;97:1080-1086.
- 57- Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willet WC, Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens CH, Rosner B, Speizer FE. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in post menopausal women. *N Engl J Med*. 1995;332:1589-1593.
- 58- Kennedy DL, Baum C, Forbes MB. Noncontraceptive estrogens and progestins: use patterns over time. *Obstet Gynecol*, 1985;65:441-446.
- 59- Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 1995;85:304-313.
- 60- Rubin G, Peterson H, Lee N, Maes E, Wingo P, Becker S. Estrogen replacement therapy and the risk of endometrial cancer. Remaining controversies. *Am J Obstet Gynecol*, 1995;162:148-154.
- 61- Ettinger B, Golditch IM, Friedman G. Gynecologic consequences of long term unopposed estrogen replacement therapy. *Maturitas*, 1988;10:271-282.
- 62- Paganini-Hill A, Ross R, Henderson B. Endometrial cancer and patterns of use of estrogen replacement therapy: a cohort study. *Br J Cancer*, 1989;59:445-447.
- 63- Ettinger B, Selby J, Citron J, Vangessel A, Ettinger V, Hendrickson M. Cyclic Hormone replacement therapy using quarterly progestin. *Obstet Gynecol*, 1994;83:693-700.
- 64- Williams D, Voigt B, Fu Y, Schonenfeld M, Judd H. Assessment of less than a monthly progestin therapy in postmenopausal women given estrogen replacement. *Obstet Gynecol*, 1994;84:787-793.
- 65- Falkerborn M, Persson I, Adami H-O. The risk of acute myocardial infarction after estrogen-estrogen-progestogen replacement. *Br J Obstet Gynecol*, 1992;99:821-828.
- 66- Grady D, Rubin S, Petitti d, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med*, 1992;117:1016-1037.
- 67- Armstrong B. Estrogens therapy after the menopause - boon or bane?. *Med J Aust*, 1988;148:213-214.

- 68- Dupont W, Page D. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med*, 1991;151:67-72.
- 69- Steinberg K, Thacker S, Smith S, et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA*, 1991;265:1985-1990.
- 70- Greenland S. Quantitative methods in the review of epidemiologic literature. *Epidemiologic Rev*, 1987;9:1-30.
- 71- Schairer C, Byrne C, Keyl P, Brinton L, Sturgeon S, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and risk of breast cancer. *Cancer Causes and Control*, 1994;5:491-500.
- 72- Stanford J, Weiss N, Voigt L, Daling J, Habel L, Rossing M. Combined estrogen and progestin replacement hormone therapy in relation to risk of breast cancer in middle-age women. *JAMA*, 1995;274:137-142.
- 73- Kaufman DW, Palmer JR, De Mouzon J. Estrogen replacement therapy, and the risk of breast cancer: results from the cases control surveillance study. *Am J Epidemiol*, 1991;134:1375-1385.
- 74- Palmer JR, Rosenberg L, Clarke EA, Miller DR, Shapiro S. Breast cancer risk after estrogen replacement therapy: results from the cases-control surveillance study. *Am J Epidemiol*, 1991;133:1386-1395.
- 75- Newcomb PA, Longnecker MP, Storer BE. Long-term hormone replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Am J Epidemiol*, 1995;142:788-795.
- 76- Persson I, Yuen J, Bergkvist L, Adami H, Hoover R, Schairer C. Combined estrogen-progestogen replacement and breast cancer risk. *Lancet*, 1992;340:1044.
- 77- Sitruk-Ware R. Progestogen use and breast cancer. Abstract A21. 8<sup>th</sup> Int. Congress on Menopause. November 1996. Sydney Australia.
- 78- Anderson PW. The clinical promise of the selective estrogen receptor modulator, raloxifene HCl and the postmenopausal women. Abstract S35. 8<sup>th</sup> Int. Congress on Menopause. November 1996. Sydney Australia.
- 79- Nachtigall LE. El desafío del cumplimiento de la terapia hormonal de reemplazo. *Perspectivas Internacionales sobre el Tratamiento de la Menopausia*. 1994;6:3-11.