



Introducción

El climaterio representa una etapa de grandes cambios en la vida de la mujer; la terapia hormonal (TH) es un valioso recurso terapéutico para mejorar la calidad de vida en estas pacientes. Si bien la expectativa de vida de la mujer ha aumentado, la edad en que aparece la menopausia se ha mantenido estable; por lo tanto, la mujer vive un tiempo considerable en estado menopáusico. La menopausia es entonces una etapa más de la vida, un evento fisiológico dentro del ciclo vital femenino y no es considerado una enfermedad, aunque en un elevado porcentaje de casos se asocia en su evolución natural con procesos que afectarán la salud de la mujer y requerirán atención médica. Las consecuencias a corto (alteraciones neurovegetativas y psicológicas), mediano (procesos genitourinarias y cutáneas) y largo plazo (osteoporosis y enfermedad cardiovascular) pueden conducir a una incapacidad importante, fundamentalmente las 2 últimas. Por esta razón uno de los principales objetivos es **mejorar la calidad de vida** de la mujer luego de su menopausia.

A pesar de los beneficios de la TH, el número de mujeres que siguen este tratamiento es pequeño. Es el ginecólogo quien tiene la responsabilidad de educar, informar y concientizar sobre la problemática del climaterio, acompañando a la mujer en la toma de decisiones con respecto al cuidado adecuado de su salud.

En la actualidad se usan dosis bajas en la TH, logrando iguales efectos terapéuticos con menores efectos adversos.

Estrógenos

Los estrógenos empleados en la TH pueden emplearse por diversas vías de administración, lo que permite elegir la manera más específica de lograr el efecto deseado.

Vía Oral

- Estrógenos conjugados equinos (ECE: 0.3 - 0.625 - 1.25 mg/d)
- Valerato de estradiol (1 – 2 mg/d)
- Estradiol micronizado (1 – 2 mg/d)
- Sulfato de estrona (1.5 – 3 mg/d; no se usa en la actualidad)
- Estriol (0.5 mg)

La dosis equivalente a 0.625 mg de ECE es de 2 mg para el valerato de estradiol y el estradiol micronizado, y de 1.26 mg para el sulfato de estrona. La gran ventaja de los estrógenos orales es que presentan mejor perfil lipídico.

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Patricia Giraldez
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	25/07	09/08



El estradiol micronizado pasa en mayor proporción a la circulación general, por lo cual resulta más efectivo. La acción sobre endometrio, mama, tensión arterial (TA), coagulación, hígado y el metabolismo de hidratos de carbono es menor que la de los demás estrógenos.

Vía Transdérmica

Los estrógenos por vía transdérmica se absorben sin degradación previa, alcanzan altos niveles plasmáticos y pueden a su vez metabolizarse por completo en el hígado, lo que evita su acumulación. El estrógeno más efectivo por vía parenteral es el 17 beta estradiol (17B-E2). Se utiliza en sistemas adhesivos que liberan 14, 25, 50 ó 100 µg de estradiol por día. En la actualidad son sistemas de una capa única que incorporan el estradiol al adhesivo (antes eran sistemas reservorios en gel alcohólico). El 17B-E2 es el estrógeno más utilizado para TH y presenta beneficios al no pasar por el hígado y no estimular la síntesis de proteínas hepáticas. La presentación reciente de 14 µg ha logrado obtener igual efecto sobre los sofocos y el hueso que las mayores dosis, con menores efectos adversos. Representan la primera elección para tratamiento sintomático y prevención de pérdida ósea.

Vía Percutánea

El 17B-E2 también se emplea como gel, con aplicaciones (*pushs*) de 0.5 g de gel y liberación de 0.5 mg de 17B-E2, así como en forma de sobres que contienen 1.3 g de gel con 0.75 mg de 17B-E2. La dosis es de 0.75 a 1.5 g de gel por día.

Vía Transvaginal

Hay productos que contienen 0.625 mg de ECE por gramo de crema. Los anillos de 17B-E2 que liberaban 2 mg de estrógenos se retiraron de la venta en 2001.

En cambio, los óvulos que contienen estriol son efectivos localmente sobre el tracto genital inferior y urinario. Cada óvulo posee 0.5 mg de estriol; por otro lado, cada gramo de crema posee 1 mg de estriol. También es efectivo y de gran uso el promestriene en cápsulas y crema. Las cápsulas son de 0.01g de promestriene; cada 100 g de crema se incluye 1 g de promestriene.

Vía Subdérmica

Los implantes o pellets están disponibles en dosis de 25, 50 y 100 mg y se insertan en la grasa subcutánea. Su dosificación varía con el tiempo; la depuración de la sustancia activa puede tomar hasta 18 meses.

Otras Vías

La vía nasal (pulsoterapia) con 17B-E2 se retiró de la venta en 2001. En relación con la vía sublingual, permite una rápida absorción al evitar el primer paso hepático, pero se requiere más investigación para conocer ventajas y desventajas.

Diferencias entre las Vías Oral y Transdérmica

La mayoría de las mujeres posmenopáusicas presentan un estado de anabolismo elevado que condicionan comorbilidades como obesidad, enfermedad coronaria, hipertensión y dislipidemia. En estas pacientes serían preferibles los estrógenos orales para disminuir la acción anabólica.

Con respecto a la acción de los estrógenos sobre la TA, los orales producen un aumento de renina por su acción hepática y elevan moderadamente el angiotensinógeno. No obstante, los estrógenos naturales no inducen ninguna modificación importante de la TA. La vía oral produce además mayor beneficio sobre las lipoproteínas, aumenta el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDLc), pero también favorece el incremento de triglicéridos (TG). Así, se considerarán los niveles de TG antes del tratamiento con estrógenos orales. En cambio, en la vía transdérmica, se observa una disminución de los TG sin cambios del HDLc.

<i>Vía Oral</i>	<i>Vía Transdérmica</i>
Pasaje hepático ↑ renina ↑ TG ↓ LDLc ↑ HDLc ↑↑↑ de estradiol (E2) hepático Cociente E2 / estrona (E1) < 1 Menor costo	Menor pasaje hepático ↓ renina ↓ TG ↓ LDLc Sin cambios del HDLc ↑ E2 hepático E2/E1 > 1 Mayor costo

Acciones de los Estrógenos

- **Síntomas Vasomotores:** la caída de los estrógenos produce, a nivel hipotalámico, un desequilibrio de neurotransmisores (catecolaminas y opiáceos endógenos). Al aumentar el factor liberador de gonadotropinas (Gn-Rh) se produce una alteración en el centro termorregulador hipotalámico con caída de la temperatura, con activación de diferentes mecanismos de pérdida de calor. Los estrógenos suprimen prácticamente los sofocos.

- **Síntomas Psíquicos:** en diversos trabajos se ha demostrado mejoría de la depresión con el tratamiento con estrógenos. La teoría bioquímica está relacionada con un aumento de catecolaminas, triptófano y serotonina por acción de los estrógenos. La terapia con estrógenos proporciona una mejoría tanto en la esfera psíquica como somática en la mayoría de las mujeres posmenopáusicas.
- **Epitelio Urogenital:** la aparición de vulvovaginitis atrófica, dispareunia y síntomas urinarios producidos por la caída de los estrógenos ha logrado revertirse con el tratamiento. Los preparados de acción local con estriol son una excelente alternativa.
- **Prevención de la Osteoporosis:** con la aparición de la menopausia se produce un balance negativo del calcio y pérdida de hueso. Se ha demostrado que con el tratamiento estrógeno se logra prevenir la pérdida de masa ósea, principalmente cuando la terapia se **inicia en forma temprana**. Existen receptores para estrógenos en hueso, donde los estrógenos ejercen sus efectos mediante el estímulo de factores de crecimiento como el fibroblástico. La disminución de los estrógenos produce un aumento del calcio plasmático y, por ende, de la calciuria, con equilibrio negativo de calcio. Los estrógenos no estimulan la formación de hueso, pero inhiben la reabsorción y la pérdida de calcio.
- **Enfermedad Cardiovascular:** existe aumento de riesgo cardíaco en las mujeres posmenopáusicas que coincide con la disminución de estrógenos y llega a superar el riesgo del hombre. La caída de los estrógenos provoca \uparrow LDLc y \downarrow HDLc por cambios en la actividad de la lipasa hepática. Estos cambios lipídicos se asocian con acción aterogénica. Sin embargo hay diferencias según la vía de administración:
 - Por vía oral inducen \downarrow LDLc y \uparrow HDLc y TG en función de la dosis, por estímulo de la producción hepática de TG y de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) ricas en TG.
 - Por vía transdérmica provocan \downarrow LDLc, sin cambios en el HDLc y los TG.
- Los estrógenos también ejercen acciones directas sobre la pared vascular, con vasodilatación, aumento de prostaglandinas, disminución de tromboxanos, incremento de óxido nítrico y disminución de la concentración de fibrinógeno y factores de actividad plaquetaria. Por lo tanto, el tratamiento estrogénico previene la enfermedad cardiovascular (*Women's Health Initiative [WHI]*: *hazard ratio* de 0.59 para enfermedad cardiovascular y de 0.54 para infarto de miocardio).
- **Disfunción Sexual:** es muy variable y no siempre es transmitida por la paciente. El tratamiento estrogénico produce mejoría a nivel local. En la esfera psíquica, es controvertido: podría actuar favoreciendo la sexualidad y la recuperación de la libido, pero no hay evidencia que avale su uso para esta indicación (*North American Menopause Society [NAMS]*, 2012).

- **Piel:** la caída de estrógenos provoca adelgazamiento, falta de turgencia y enrojecimiento de la piel y una esclerosis que favorece la aparición de arrugas. Los estrógenos actúan sobre el colágeno evitando la esclerosis de la dermis.
- **Sistema nervioso central:** la terapia estrogénica utilizada en etapas tempranas tendría efecto positivo en el deterioro cognitivo en mujeres posmenopáusicas. No obstante, la FDA no aprueba su uso para esta indicación (NAMS, 2012).

Progestágenos

Son compuestos esteroideos que actúan sobre el útero induciendo cambios endometriales. También ejercen muchas otras acciones, algunas de ellas agonistas y otras antagonistas, con efectos sinérgicos por interacción de la progesterona con los andrógenos, los estrógenos, los glucocorticoides y los mineralocorticoides.

<i>Clasificación de los Progestágenos</i>					
Naturales	Sintéticos				
Progesterona	Derivados de Progesterona		Derivados de Testosterona		Derivados de la 17 alfa-espironolactona
	Pregnanos	Norpregnanos	Estranos	Gonanos	Drospirenona
	Medroxiprogesterona Ciproterona Medrogestona	Nomegestrol Promegestona Demesterona Dienogest	Noretisterona Noretindrona Norgestrienona Etinodiol Linestrenol	Norgestrel Levonorgestrel Norgestimato Desogestrel Gestodeno	

Los progestágenos se consideran indispensables para la protección endometrial (en su ausencia, el riesgo relativo [RR] de cáncer de endometrio va del 2.3 al 9.5 con más de 10 años de uso [NAMS, 2012]). No obstante, son con mayor frecuencia los responsables de los efectos colaterales de la TH y de su abandono.

Los nor-derivados de la testosterona aumentan la producción de LDLc y revierten la elevación de HDLc. Con respecto al efecto sobre la insulinoresistencia, depende de su efecto androgénico; los antiandrogénicos no modifican la acción beneficiosa de los estrógenos sobre la sensibilidad a la insulina. Por lo tanto el uso de medroxiprogesterona (MDP) y de ciproterona puede estar indicado en pacientes con diabetes. El levonorgestrel es el más androgénico.

Desde un punto de vista general, se debe privilegiar el uso de progestágenos orales menos androgénicos (MDP, ciproterona, progesterona natural micronizada) en las dosis mínimas que protejan el endometrio por 10 a 14 días cada mes.

Los más recientes son

- la **trimegestona**, que tiene buen efecto protector del endometrio, con adecuado impacto sobre el perfil lipídico y es efectivo para prevenir el recambio óseo. Es muy bien tolerado y tiene efecto androgénico.
- la **drosipirenona** (DRSP), que es el único con efecto antimineralocorticoide (puede provocar descenso de peso por pérdida de líquido). Tiene actividad antiandrogénica.
- el **dienogest**, con actividad antiandrogénica.

En los últimos años se encuentra disponible la **progesterona intrauterina**, en forma de dispositivo intrauterino (SIU), creado para la anticoncepción y la menorragia idiopática, así como también para prevenir la hiperplasia endometrial y el uso de tamoxifeno. Se liberan 20 mg/d de levonorgestrel durante los primeros 5 años y luego disminuye a 11 mg/d.

Las vías de administración de los progestágenos incluyen las rutas oral, vaginal, transdérmica, intrauterina, intramuscular, intranasal y percutánea.

Progestágenos, Vías y Dosis	
Vía Oral	Dosis
Acetato de MDP	2.5 – 5 mg/d
Norgestrel	0.075 mg/d
Promegestona	0.50 mg/d
Didrogesterona	10 - 20 mg/d
Acetato de Nomegestrol	5 mg/d
Acetato noretisterona	0.5 – 1 mg/d
Acetato de ciproterona	1 mg/d
Progesterona Natural Micronizada	100 - 200 mg/d
Norgestimato	0.09 mg/d
Dienogest	2 mg/d
drosipirenona	2 mg/d

Los progestágenos son los que con mayor frecuencia producen efectos adversos durante la TH:

- **Aparato genitourinario:** cambios en el patrón de hemorragia, sangrado escaso (*spotting*, goteo), aumento de tamaño de miomas uterinos. Uno de los efectos más frecuentes durante el empleo de TH es la aparición de sangrado uterino irregular, que varía según el esquema utilizado. En un esquema combinado cíclico o secuencial se

considera sangrado uterino irregular al que se presenta en el momento esperado, pero en forma muy abundante y prolongada, o cuando se presenta en la fase estrógenica, cualquiera sea su magnitud o duración. En un esquema combinado continuo, se considera sangrado uterino irregular el que persiste durante más de 6 meses de tratamiento o aparece después de establecida la amenorrea. En caso de sangrado uterino irregular, se reevaluará el endometrio y se aumentará la dosis de progestágeno (o colocará DIU con liberación de progestágenos).

- **Efectos metabólicos:** inducen cambios desfavorables en el perfil lipídico e incremento en la insulinoresistencia. La acción androgénica de los nor-derivados trae efectos no deseados sobre los lípidos, como la reducción de los niveles de HDLc que puede alterar los beneficios de los estrógenos. También los androgénicos tienen efectos negativos sobre el metabolismo de la insulina y glucosa.
- **Neuropsíquicos:** irritabilidad, ansiedad, depresión, alteraciones del sueño, somnolencia, labilidad emocional, cefalea, migrañas. La mayoría de los progestágenos generan, a través de los receptores para progesterona en el sistema nervioso central, efectos depresores negativos. Estos efectos han sido asociados con un metabolito (alopregnenolona) que puede ser sintetizado a partir de la progesterona. También estos efectos (cambio de humor o ánimo, depresión) pueden deberse a que los progestágenos disminuyen la actividad de la monoaminoxidasa, con la consiguiente disminución de la serotonina.
- **Piel:** cutis graso, acné y seborrea, principalmente los androgénicos. El uso de los parches puede dar irritación cutánea en el sitio de aplicación y dermatitis alérgica.
- **Gastrointestinales:** los que se indican por vía oral pueden afectar la motilidad intestinal y hacerla más lenta, lo que lleva a meteorismo y distensión abdominal.
- **Otros:** aumento de peso, edema, mastalgia. La mayoría de los síntomas físicos colaterales son atribuibles al efecto mineralocorticoide de algunos progestágenos, que conduce a la retención hidrosalina; puede cambiarse de progestágeno (DRSP).

Selección de la Paciente e Indicaciones Para TH

La TH ideal debería aliviar los síntomas del climaterio sin aumentar el riesgo de cáncer, incrementar la masa ósea y prevenir su pérdida, no estimular el endometrio y lograr una individualización terapéutica que permita cumplir los diferentes objetivos.



Indicaciones de TH

Los objetivos incluyen revertir los síntomas del síndrome climatérico y, en ocasiones, la prevención primaria y/o secundaria sobre otros aspectos, para así brindar una mejor calidad de vida:

- Falla ovárica precoz
- Menopausia quirúrgica
- Amenorrea I y II
- Síntomas metabólicos (osteoporosis, atrofia piel y faneras, artralgias, mialgias, atrofia urogenital, obesidad y síndrome metabólico)
- Síntomas psicológicos (irritabilidad, ansiedad, alteraciones en la concentración o la libido, labilidad emocional y alteraciones de la esfera cognitiva)
- Síntomas vegetativos (sofocos, sudoración, palpitaciones, cefaleas, mareos, vértigo y parestesias)

Postura de Distintas Sociedades respecto a la TH En General

La Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires (SOGIBA) no ha elaborado un consenso específico sobre la materia. Del mismo modo, no se dispone en la actualidad de publicaciones oficiales del Ministerio de Salud de la Nación o de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en relación con las indicaciones formales de TH.

Se dispone en el medio local de la Posición Latinoamericana sobre el Estado Actual de la Terapia Hormonal (2005) y del consenso de la Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (FASGO, 2006), elaboradas en forma posterior a la publicación de los resultados del WHI. Sin embargo, el consenso de la FASGO ha abordado en especial la situación de la TH en mujeres con cáncer de mama.

Por otra parte, la NAMS publicó en 2012 una declaración de posicionamiento en la que avala el uso de TH para la reducción de los siguientes síntomas:

- **Vasomotores**
- **Dispareunia (el tratamiento más efectivo es el local)**
- **Prevención de la osteoporosis**

Las 2 primeras indicaciones son compartidas por la posición latinoamericana en forma plena, mientras que la prevención de la osteoporosis no se recomienda en esas normativas cuando se trata del único objetivo de la TH.



Asimismo, en el Consenso Canadiense de Menopausia y Osteoporosis (2009) se publicó que:

- Los médicos pueden ofrecer la TH como la más efectiva terapia para el manejo de los síntomas climatéricos.
- La terapia hormonal debe ofrecerse a pacientes con falla ovárica precoz o menopausia precoz (evidencia IA) y se puede indicar hasta la edad de la menopausia natural (evidencia IIC)
- No debe indicarse para prevención de la enfermedad cardiovascular ni ante antecedentes de este tipo o tromboembólicos (evidencia IA)
- Las pacientes diabéticas pueden recibir TH para alivio de los síntomas (evidencia IA)
- Los estrógenos locales pueden indicarse como efectivos para los síntomas de atrofia vaginal (evidencia IA) o para la prevención de infecciones urinarias recurrentes (evidencia IA)
- Los estrógenos sistémicos pueden indicarse en mujeres perimenopáusicas para aumentar la respuesta a antidepresivos (evidencia IB)
- No están indicados para prevención de la demencia (evidencia IB)
- La TH es la más efectiva para el tratamiento de los síntomas climatéricos (evidencia IA)
- La TH se indica en mujeres postmenopáusicas para prevención de la pérdida ósea y las fracturas (evidencia IA)

En julio de 2012 se publicó un **consenso de 15 asociaciones científicas** que avalan el uso de TH para alivio de los síntomas menopáusicos (*North American Menopause Society, American Society For Reproductive Medicine, Endocrine Society, Academy Of Women's Health, American Academy Of Family Physicians, American Academy Of Family Physicians Assistants, American Association Of Clinical Endocrinologists, American Medical Women's Association, Asociación Mexicana Para El Estudio Del Climaterio, Association Of Reproductive Health Professionals, National Association Of Nurse Practitioners In Women's Health, National Osteoporosis Foundation, Society For The Study Of Reproduction, Society Of Obstetricians & Gynaecologists Of Canada, Sigma Canadian Menopause Society*). Las recomendaciones son:

- Debe individualizarse la decisión de indicar TH, teniendo en cuenta factores específicos de cada paciente, como las prioridades de la calidad de vida, la edad, el tiempo de menopausia, el riesgo de coagulación, de enfermedad cardíaca, de ACV y de cáncer de mama.
- Para mujeres sanas de menos de 59 años o con menopausia de menos de 10 años de evolución con síntomas moderados a graves, la TH sistémica es una opción aceptable y es el tratamiento más efectivo.



- Las bajas dosis de estrógenos vaginales es el tratamiento de elección para mujeres con sequedad vaginal o dispareunia.
- En mujeres no histerectomizadas, a la terapia estrogénica sistémica debe agregarse progesterona, mientras que no es necesario en pacientes histerectomizadas.
- Tanto la terapia estrogénica como la combinada con progestágenos está asociada con un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y tromboembolismo venoso, pero este riesgo entra en la categoría de poco frecuente en mujeres de 50 a 59 años.
- El uso continuo de la terapia combinada por 5 años y posiblemente por menos, se asocia con aumento del riesgo de cáncer de mama. Cuando la terapia se suspende, el riesgo disminuye.

Asimismo, se dispone de una nueva guía de TH publicada por la USPSTF (*US Preventive Services Task Force*) a partir de una revisión de artículos publicados desde enero de 2002 hasta noviembre de 2011 en la que se incluyeron los estudios WHI (ambos trabajos principales), WHIMS y WHISKA (derivados de WHI), EMS, HERS, ESPRIT, ULTRA y WISDOM. Sus conclusiones fueron:

- La combinación de estrógenos y progesterona o de estrógenos solos disminuyen el riesgo de fracturas, pero aumentan el riesgo de ACV, eventos tromboembólicos, enfermedad biliar e incontinencia de orina. El estrógeno combinado con la progesterona aumenta el riesgo de cáncer de mama y probablemente el de demencia, mientras que el uso de estrógenos sólo disminuye el riesgo de cáncer de mama.
- **En la actualidad, la indicación de terapia hormonal se limita al tratamiento a corto plazo de los síntomas vasomotores y a la prevención de la osteoporosis.**

Se admiten las limitaciones de esa revisión, entre las cuales se cita que pocos trabajos alcanzaron los criterios de inclusión y sufrieron de alto desgaste o baja adherencia a la medicación. Además, las participantes fueron generalmente mujeres de entre 60 y 69 años y muchos trabajos estudiaron los efectos de los EEC, mientras que la FDA aprueba el uso de varios tipos de medicamentos hormonales.

Por otra parte, en la Posición Latinoamericana sobre el Estado Actual de la Terapia Hormonal (avalada por expertos de Argentina, Brasil, Colombia, Chile, México y Venezuela), se han sugerido las siguientes recomendaciones:

- Se recomienda la TH (estrógenos solos o con progestágenos, según sea el caso) como la indicación principal y más importante en mujeres sintomáticas durante la transición a la menopausia o en la posmenopausia inmediata para **el alivio de los síntomas vasomotores, los sangrados vaginales anormales y las manifestaciones urogenitales** con lo cual se contribuye a una mejor calidad de vida.



- Se recomienda un estilo de vida favorecedor de estado de buena salud como parte del manejo médico integral de las mujeres sintomáticas en la transición a la menopausia y climaterio (programa de actividad física cotidiana, alimentación saludable normocalórica y equilibrada, mantener un índice masa corporal entre 20 y 25 (Kg/m²), suspensión de sedentarismo, tabaquismo y consumo de alcohol)
- Se recomienda el uso de progesteronas o progestinas principalmente para la protección del endometrio o en mujeres hysterectomizadas con endometriosis.
- Se recomienda que **la dosis y esquema de administración de la TH debe ser individualizada** tomando en cuenta el estado clínico de la mujer, su edad, el momento de la transición a la menopausia y las diferentes presentaciones.
- Se recomienda utilizar la dosis mínima necesaria de TH para controlar los síntomas asociados con la transición a la menopausia.
- Se recomienda considerar el derecho que tiene toda mujer **a ser informada en lo general y en su caso particular acerca de los beneficios y riesgos** de la TH y de los efectos secundarios, en cada uno de sus controles periódicos programados durante su tratamiento. Además, se recomienda que toda mujer que va a recibir TH **tiene el derecho de participar en la toma de decisión** para recibir este tratamiento.
- Se recomienda utilizar la TH por el menor tiempo necesario, evaluando periódicamente riesgos y beneficios.
- No se recomienda el uso de TH **exclusivamente** para la prevención primaria o secundaria de enfermedades cardiovasculares, tratamiento del deterioro cognitivo o demencias, prevención de cáncer de colon.
- No se recomienda la TH en mujeres mayores **sólo** para la prevención o tratamiento de osteoporosis; sin embargo, como beneficio adicional, previene la pérdida de masa ósea temprana.

Evaluación Previa de la Paciente para TH

- Edad y tiempo de menopausia
- Ex amen clínico (incluidos presión arterial, talla, peso e índice de masa corporal), ginecológico y mamario completo
- Mamografía, PAP y colposcopia, vulvoscopía, ecografía transvaginal, laboratorio general (metabolismo fosfocálcico – lipídograma), eventualmente tirotrófina (TSH)

- Riesgo cardiovascular y tromboembólico
- Antecedentes personales o familiares de cáncer de mama
- Si tiene alto riesgo de osteoporosis, solicitar densidad mineral ósea y marcadores bioquímicos de recambio óseo.

Selección de Esquemas de TH

Esquema continuo

Se indican estrógenos solos en mujeres histerectomizadas, salvo en ciertos casos donde también se agrega progestágenos:

- anexohisterectomía por endometriosis
- anexohisterectomía por cáncer de endometrio
- antecedentes de endometriosis
- hipertrigliceridemia
- alto riesgo óseo (Nor-derivados)

Esquema Combinado Cíclico

- Estrógenos cíclicos (21 – 25 días) + progestágenos cíclicos (10 - 14 días). Muy usado en la perimenopausia, pues restablece los ciclos regulares.

Esquema Combinado Secuencial

- Es también cíclico, con estrógenos continuos + progestágenos cíclicos (se administra los 1 o 15 días de cada mes, durante 12 a 14 días). Es más fisiológico y fácil de comprender, pero puede asociarse con sangrados.

Esquema Combinado Estacional

- Estrógenos continuos + progestágenos estacionales (4 veces al año). Se requiere estricto seguimiento del endometrio. Se indica en pacientes con intolerancia a los progestágenos o con sangrados intensos por disrupción mensual.

Esquema Combinado Continuo

- Estrógenos continuos + progestágenos continuos. Se utiliza en especial en mujeres posmenopáusicas que no deseen sangrados por disrupción y tienen más de 1 ó 2 años de amenorrea.
- Ventajas: amenorrea, menos dosis de progestágenos
- Desventajas: sangrados a corto plazo hasta que la paciente entra en amenorrea, sangrados a largo plazo por atrofia.

Esquema Cíclico Secuencial

- Administración intermitente (3 días sí, 3 días no) del progestágeno en dosis bajas, con el fin de mantener el endometrio sin proliferar y sin descamación por privación para llegar a estado de amenorrea.

Esquema de Dosis Bajas

- Algunos estudios recientes sugieren que la TH de BD (baja dosis) presenta efectos beneficiosos sobre la masa ósea, disminuye el remodelado óseo y podría reducir el riesgo de tromboembolismo e hiperplasia endometrial, además de favorecer la aceptación por los pacientes. Se observan efectos favorables sobre el perfil lipídico y la reactividad vascular, además de aliviar síntomas vasomotores.

Terapia de reemplazo estrogénica en BD							
Oral	Dosis	Transdérmica	Dosis	Percutánea	dosis	Nasal	Dosis
ECE	0.3 mg/d	17B-E2	14- 25 µg/d	17B-E2	0.75 µg/d	17B-E2	150 µg/d
Estrógenos esterificados	0.3 mg/d						
E2 micronizado	0.5 – 1 mg/d						

Indicaciones de TH en BD

- Mujeres posmenopáusicas que presentan efectos adversos con TH convencional
- Mujeres posmenopáusicas con antecedentes de miomas, endometriosis, enfermedad fibroquística de la mama y otras enfermedades crónicas que requieran bajas dosis hormonales.
- Mujeres con algunos años de posmenopausia que no superen los 10 años y con menos de 59 años de edad y síntomas climatéricos leves, que deseen iniciar o reiniciar una TH y permanecer en amenorrea.
- Mujeres posmenopáusicas con factores de riesgo para osteoporosis.
- Mujeres con varios años de uso de TH convencional y que se planteen reducir la dosis de TH.

Las BD presentan beneficios muy parecidos a los regímenes de mayores dosis.

Contraindicaciones de la TH

<i>Contraindicaciones absolutas</i>	<i>Contraindicaciones relativas</i>
-Enfermedad tromboembólica activa	-Melanoma, porfiria, otoesclerosis
-Cáncer de mama, sospechoso o confirmado, útero o tumor estrógeno – dependiente	- Hiperplasia endometrial previa, migraña, hipertensión arterial grave
-Enfermedad hepática activa	- Litiasis biliar, terreno varicoso intenso, diabetes mellitas
-Insuficiencia hepática crónica grave	-Miomomas uterinos, hipertrigliceridemia (en este caso agregar progesterona, aún en histerectomizadas).
-Hemorragia genital anormal de causa desconocida	
-Enfermedad renal grave (paciente que realiza diálisis)	

Duración de la TH

El comienzo de la TH debe coincidir con la aparición de los síntomas. Su duración es **discutible y discutida**. Con respecto a la masa ósea, el tratamiento podría extenderse, pero la pérdida ósea se inicia tras el cese del tratamiento aunque, con la edad, esta pérdida es menor.

En el estudio WHI, la rama de tratamiento con ECE + MDP se suspendió a los 5 años por aumento relativo del riesgo de cáncer de mama, enfermedad cardiovascular y ACV. La rama de estrógenos solos continuó durante 7.1 años y no se demostró aumento del riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, estos resultados deben ser restringidos al régimen de tratamiento empleado (acetato de MDP 2.5 mg + ECE 0.625 mg) y al grupo etario (50 a 80 años; media: 66 años); no pueden extrapolarse para otros esquemas terapéuticos.

En el ensayo **HERS / HERS II (Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study)**, con duración de 6.8 años, se administró ECE 0.625 mg y acetato de MDP 2.5mg en una cohorte entre 55 a 79 años. El objetivo era comprobar la disminución del riesgo coronario y, como objetivo secundario, la incidencia de cáncer de mama, para el cual se comprobó un aumento relativo del riesgo. Con respecto a la enfermedad cardiovascular, no hubo dudas sobre los efectos benéficos de los estrógenos; los progestágenos, en cambio, tuvieron efectos variados, antagonistas, agonistas o neutros de los estrógenos, según distintos cofactores.



La decisión de iniciar o continuar la TH debe ser siempre particularizada para cada paciente, individualizando el régimen terapéutico adecuado, el tiempo de utilización, beneficios y riesgos. Se considera de corto plazo una TH de 3 a 5 años. ¿Existen razones para extender la terapia? Según la declaración del consenso de la NAMS (2010), la prolongación de la TH es aceptable en determinadas circunstancias.

- Mujeres en quienes los beneficios superen los riesgos.
- Mujeres con síntomas climatéricos y riesgo de osteoporosis.
- Mujeres con riesgo aumentado de osteoporosis que no toleran otros tratamientos.

Situaciones Especiales Ginecológicas y No Ginecológicas en TH

Menopáusicas hipertensas: la TH puede elevar la presión arterial por diversos factores, incluyendo el aumento de la síntesis hepática de angiotensinógeno. No obstante, algunos de los nuevos esquemas podrían asociarse con un descenso leve de la presión arterial.

Menopáusicas hysterectomizadas: Sólo estrógenos salvo en los siguientes casos, en los que está indicado agregar progestágenos:

- antecedentes de cáncer de endometrio
- antecedentes de endometriosis
- antecedentes de tumor ovárico endometriósico
- alto riesgo óseo
- hipertrigliceridemia

Menopáusicas diabéticas tipo 2: no está contraindicada. Se prefieren vías no orales con progesterona natural micronizada o noretisterona transdérmica.

Menopáusicas con dislipidemias: los estrógenos orales se asocian con reducción del colesterol total y aumento de HDLc. Se prefiere la vía transdérmica en caso de hipertrigliceridemia.

Menopáusicas con miomas uterinos: dado el potencial incremento de su tamaño, se utiliza la menor dosis necesaria. No es conveniente iniciar TH en miomas sintomáticos, múltiples, complicados.

Menopausia y endometriosis: no es una contraindicación para TH, pero se indican dosis mínimas, siempre con progestágenos y especialmente en esquema combinado continuo.

Menopausia y artritis reumatoidea: No es contraindicación para TH. Se puede asociar con el tratamiento esteroide de la artritis, eliminando los efectos indeseables de los corticoides sobre el hueso (tanto los estrógenos como los progestágenos).



Cáncer de ovario y TH: La mayoría de los autores han establecido que no existe riesgo con la TH e incluso algunos trabajos han demostrado un efecto protector del tratamiento. Por lo tanto no se contraindica su uso (NAMS, 2012).

Cáncer de cuello y TH: Los pocos estudios coinciden en aceptar que no existe riesgo ni contraindicaciones en pacientes con antecedentes de cáncer de cuello.

Cáncer de endometrio: no existiría contraindicación para administrar TH en pacientes que han padecido cáncer de endometrio y han sido tratadas. Sin embargo, en general no se recomienda la terapia combinada, pudiendo considerarse los progestágenos solos para alivio de los síntomas (NAMS 2012).

Cáncer de Colon: se han realizado múltiples estudios sobre el efecto protector de los estrógenos sobre el cáncer de colon. Se estableció que la TH no aumenta el riesgo de carcinoma, sino que lo disminuye en forma directamente proporcional a la duración del tratamiento (NAMS 2012).

Cáncer de Mama y TH

- El riesgo de cáncer de mama asociado con la ingesta prolongada de estrógenos y progestágenos ha sido documentado por distintos autores y especialmente para aquellas mujeres con más de 5 años de uso.
- Los estrógenos tienen un marcado efecto proliferativo en el epitelio mamario normal y neoplásico. Sean endógenos o exógenos, estimulan la mitosis, incrementan el número de divisiones celulares y favorecen la aparición de errores genéticos aleatorios.
- De todas maneras, todavía se debate si la TH en la posmenopausia inicia el crecimiento de nuevos cánceres de mama o si los resultados epidemiológicos actuales reflejan el impacto sobre tumores preexistentes (NAMS 2012). Se ha observado que en los casos de menarca precoz, nuliparidad, menopausia tardía y anovulación, el riesgo relativo es de 1.5 a 3. También se ha comprobado que la TH provoca cambios en la densidad mamaria que se evidenciarán en la mamografía.
- Con respecto a los gestágenos, a diferencia de su acción sobre el útero, en la mama poseen un efecto dual con una acción proliferativa que potencia la acción estrogénica observada con el uso de estrógenos sintéticos, pero una acción inhibitoria de la proliferación con estrógenos naturales. En el estudio WHI se suspendió la rama con MDP a los 5 años de tratamiento tras el aumento del riesgo relativo de cáncer de mama invasor. Este riesgo parece elevarse con la duración del tratamiento, principalmente en los esquemas combinados continuos. En distintos metanálisis se observó que el riesgo relativo aumenta luego de 5 años de utilización de TH y se incrementa por cada año de tratamiento (no es significativo cuando la duración es menor).



- También en el estudio WHI, el tratamiento con estrógenos solos durante 7.1 años no demostró aumento del riesgo de cáncer de mama. De acuerdo con la Sociedad Internacional de Menopausia (2007), no existen limitaciones en la duración del tratamiento. Por otra parte, se ha observado que los tumores mamarios en mujeres con tratamiento hormonal son menos agresivos, más diferenciados y de menor estadio (NAMS 2010).

Consideraciones Generales

A pesar de los beneficios de la TH, el escaso número de mujeres que reciben y/o continúan este tratamiento es pequeño. En el rechazo estarían implicadas, además de sus propias ideas y las del profesional, la opinión de familiares, amigos y las de los medios de comunicación (TV, radio, periódicos, revistas etc.)

Muchas veces, no se dedica el tiempo necesario en la consulta, motivo por el cual no se transmite confianza, seguridad e información suficiente. Se debe tener en cuenta que la mujer concurre a la consulta con temores, porque asocia la TH con el cáncer (especialmente de mama).

El factor que más influye en la decisión de aceptar y continuar la TH es la recomendación del médico. Por lo tanto, él debe dar una explicación clara y comprensible sobre menopausia y TH.

A partir del estudio WHI **se reserva la indicación de TH principalmente para las mujeres sintomáticas y en la menor dosis posible**. Es importante indicar el tratamiento en forma personalizada según cada paciente en particular y no olvidar los casos en que no hacerlo sería casi iatrogénico (falla ovárica precoz, menopausia quirúrgica, amenorrea I y II).

TH No Estrogénica

Tibolona

Es un esteroide sintético, análogo del noretinodrel (un progestágeno). Su actividad es considerada como STEAR (*selective tissue estrogenic activity regulator*: regulador tisular selectivo de la actividad estrogénica). Luego de su administración oral, la tibolona es bioconvertida en el intestino y el hígado a metabolitos que tienen propiedades estrogénicas y progestagénicas/androgénicas. Su empleo se reduce (siempre que no tenga contraindicaciones) a:

- Síntomas vasomotores moderados o graves.
- Atrofia urogenital
- Prevención de pérdida ósea y fracturas cuando otras terapias sean inapropiadas.



No hay una edad específica para indicar tibolona; sin embargo, su uso habitual es para mujeres mayores de 50 años y con 1 año o más de amenorrea.

Tibolona y Control de Síntomas Vasomotores y Sangrado

En el cerebro, el efecto es estrogénico y tal vez androgénico, con alivio de los síntomas vasomotores y mejoría de la energía y bienestar general y sexual. Con dosis de 2.5 mg los beneficios son a las 4 semanas; con dosis de 1.25 mg, luego de 12 semanas.

El fármaco produce índices de amenorrea del 90% en mujeres posmenopáusicas que no han sangrado en el último año, luego del tercer mes de terapia. El mecanismo de la tibolona es que opone actividad estrogénica endometrial tanto de los estrógenos endógenos como de sus propios metabolitos estrogénicos, previniendo la proliferación endometrial y la hiperplasia. No incrementa el crecimiento de miomas uterinos y no requiere el uso de progestágenos. Los estudios clínicos que lo avalan son, entre otros, el THEBES (*Tibolone Histology of the Endometrium and Breast Endpoints Study*) y el OPAL (*The Osteoporosis Prevention and Arterial Effects of Livial*).

Tibolona y Sintomatología Psicogénica

En la mayoría de los estudios, se observó que la tibolona mejora el humor. Esto es atribuido al incremento de los niveles de beta-endorfinas en la hipófisis y el plasma, luego de la ingestión de tibolona.

Tibolona en Atrofia Vaginal y Sexualidad

La tibolona mejora el fluido sanguíneo vaginal en las mujeres posmenopáusicas, normalizando el índice de maduración vaginal y aliviando los síntomas de vaginitis atrófica. Por su leve acción androgénica podría aumentar el deseo sexual, junto con el incremento de la humedad vaginal; la disminución de la dispareunia tendría un efecto positivo sobre la actividad sexual. Estos parámetros fueron avalados por el estudio LISA (*Livial International Study in Sexual Arousal Disorders*).

Tibolona en el Hueso

Numerosos estudios demostraron que la tibolona (tanto en dosis convencionales de 2.5 mg/d o en dosis bajas de 1.25 mg/d) incrementa la masa ósea, actuando como un verdadero estrógeno en el hueso, a través de los receptores estrogénicos. Tiene efecto antirresortivo, previene la osteoporosis e incluso incrementa la densidad mineral ósea (efecto formador) en mujeres con osteoporosis establecida. Estos resultados son dependientes de la dosis.



En el estudio LIFT (*Long –term Intervention on fractures with tibolone*), con participantes de entre 60 y 85 años, se demostró que la tibolona no sólo aumenta la masa ósea, sino que reduce el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, aún en dosis bajas. Si embargo, se observó también un aumento del riesgo de ACV (similar al de la TH convencional). En el estudio LIFT se confirmó además la disminución en el riesgo de cáncer de mama invasor y de colon, sin diferencias significativas en el riesgo de enfermedad coronaria o trombosis venosa profunda.

Tibolona en la Mama

Los metabolitos de la tibolona producen depleción estrogénica dentro del tejido mamario, haciendo que en el interior de las células se concentren menos estrógenos y de menor poder metabólico, como la estrona. Las usuarias de tibolona tienen menos densidad mamográfica que las mujeres que emplean otros tratamientos, lo que permite que la lectura de la mamografía sea más simple y se puedan detectar con más facilidad alteraciones radiológicas.

Otras Acciones

La tibolona disminuye los niveles de lípidos, incluidos el HDLc; este efecto persiste durante 2 ó 3 años y luego se nivela. Se ha registrado además aumento de peso a expensas de la masa magra y no de la grasa corporal (por su componente androgénico). No produce incremento en el grosor endometrial.

En el estudio LIBERATE (*Livial Intervention following Breast Cancer, efficacy, Recurrence and Tolerability Endpoints, 2004*) se comentó que la tibolona aumentó el riesgo de recurrencia en pacientes con cáncer de mama, mientras que alivió los síntomas vasomotores y previno la pérdida ósea. Se suspendió el estudio 6 meses antes de terminarse.

La discrepancia en los resultados de los 2 mayores estudios de tibolona que valoran el riesgo de cáncer de mama (LIBERATE y LIFT) pueden explicarse por la falta de posibilidad de comparar a las poblaciones de ambos estudios. Asimismo, se advierte que el efecto de la tibolona en las células mamarias sanas probablemente difiera de su efecto sobre células neoplásicas.

Como conclusión, la tibolona en BD (1.25 mg) puede ser administrada con bastante seguridad en mujeres alejadas de su menopausia, en caso que continúen con sus síntomas menopáusicos. Asimismo, parece segura para la prevención de osteoporosis y fracturas. La dosis recomendada es de 1.25 mg. Se contraindica en pacientes con cáncer de mama.

Moduladores Selectivos de los Receptores Estrogénicos (SERM)

Los SERM constituyen un grupo de fármacos con una estructura química que les confiere afinidad para unirse a los receptores estrogénicos (RE), donde simulan la actividad de los estrógenos en ciertos tejidos, mientras inhiben su acción en otros. La evidencia actual indica que cada SERM tiene una gama única de actividad clínica.

Se los puede considerar según su acción:

- Agonistas puros, de similar acción a los estrógenos naturales.
- Mixtos: agonistas en algunos tejidos y antagonistas en otros.
- Antagonistas puros, en todos los tejidos.

Se los clasifica según su estructura en:

- Trifeniletílenos (1ra generación): tamoxifeno, droloxifeno, clomifeno, toremifeno, ospemifeno
- Benzotiofeno (2da generación): raloxifeno, arzaxifeno
- Benzopiranos: ormeloxifeno, levormeloxifeno, lasofoxifeno
- Hidronaftalenos: trioxifeno
- Derivado del indol (3ra generación): bazedoxifeno

El **raloxifeno** tiene afinidad por los RE, similar al E2, con actividad estrogénica manifiesta en la regeneración del hueso y el metabolismo de los lípidos, lipoproteínas y fibrinógeno, pero con efectos antagonistas en los tejidos endometrial y mamario. En los estudios clínicos MORE (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*), CORE (*Continuing Outcomes Relevant to Evista*) y otros protocolos, se indicó que con 60 mg diarios de raloxifeno se incrementó alrededor del 2% al 3% la densidad mineral ósea (sobre todo en columna) con reducción del riesgo relativo de fracturas vertebrales del 55% (en mujeres sin fracturas preexistentes) o del 30% (en las que tenían fracturas previas). No se comprobaron modificaciones en el endometrio. Disminuyó además significativamente el riesgo de eventos coronarios y cerebrovasculares, en el contexto de la disminución de las concentraciones de LDLc (10%) y colesterol total (6%), sin cambios en los triglicéridos y HDLc.

Como objetivo secundario, los resultados de los 8 años de tratamiento con raloxifeno frente al grupo control indicaron una reducción global significativa del 66% de cáncer invasivo de mama y del 76% de cáncer invasivo con RE positivos. A consecuencia de estos datos, se realizó el estudio RUTH, que tuvo como objetivo evaluar los riesgos y beneficios de administrar raloxifeno como medicación oncológica; se verificó reducción del riesgo absoluto de 1.2 cánceres invasivos por cada 1000 mujeres tratadas durante 1 año.



Por otra parte, el **bazedoxifeno** es un SERM de 3ra generación que ha mostrado en estudios preclínicos ser estrogénico sobre hueso y sistema cardiovascular, pero antiestrogénico sobre el tejido mamario y el útero. Fue aprobado recientemente en la Unión Europea y se encuentra en proceso de revisión por la FDA para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. La ANMAT aún no se ha expedido al respecto. La diferencia más significativa con el raloxifeno parece ser el efecto inhibitor del bazedoxifeno sobre el endometrio, lo que permite asociarlo con ECE. Esta combinación ha demostrado mejorar la densidad mineral ósea y los síntomas vasomotores sin efectos estimulantes sobre el endometrio o la mama.

El uso de bazedoxifeno para reemplazar a los progestágenos como protectores del endometrio en la TH es una potencial aplicación futura que se encuentra en evaluación (20 ó 40 mg de bazedoxifeno y 0.45 a 0.625 mg de ECE).

Bibliografía

- 1- Jerve F. A look at history. En : Samsioe G (ed) A profile of the menopause. Nordisk: well Medical Limited. 1995 : 13-17
- 2- Castro Santoro R. El climaterio como problema de salud pública. En : González Campos O. Y cols. (Eds. Menopausia y patologías asociadas. Santiago : Ed. Soc. Chilena de Climaterio. 1998:93-105
- 3- The North American Society , NAMS. Estrogen and progestagen use in postmenopausal women . Menopause 2008; 15:584-603
- 4- Piccinini F, Rovati L y cols. Indirect evidence that estrogen replacement therapy stimulates nitric oxid synthase in postmenopausal women. Gynecol Endocrinol 2000; 14: 142-146
- 5- Montoya E Morales A, Neyro JL y cols. Mecanismo de acción y aplicación clínica de la medroxiprogesterona en el cáncer de mama. Gine-Dips 1990; 12:605-612
- 6- Whitehead MI, King RJB, Mc Queen J. Endometrial histology and biochemistry in climateric women during oestrogen and oestrogen/progestin therapy. JR Soc. Med 1979; 72:322-327
- 7- Ettinger B Perspectiva Personal sobre el tratamiento con estrogenos a bajas dosis para mujeres postmenopáusicas. Menopause : The Journal of the North American Menopause Society 1999;6 (3): 273-276
- 8- Lobo R, Bush T , Carr B, Pickar J. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins , coagulation factors , and carbohydrate metabolims . Fertil Steril 2001; 76 (1): 13-24.
- 9- Leonardo F, Pellicia F, Mercurio G y cols. Effects of low and standard dose of estrogen replacement therapy upon endothelial function in menopausal women and risk of coronary events (Abstr). J Am Coll Cardiol 2000 ; 35 (Suppl.) A : 247 A

- 10- Winneker R. The Preclinical biology of Trimegestone: A new potent and selective progestin . The 10 th World Congress on the Menopause , Berlín 10-14/6/2002. Climateric 2002; 5 / suppl. 1)
- 11- Consenso SAEGRE Terapia Hormonal Estroprogestínica. Opciones terapéuticas 2012
- 12- IMS. Updated recommendations of postmenopausal hormone therapy. Climateric 2007 ; 10: 181-94
- 13- Estrogen and Progestogen use in postmenopausal women . Position statement of the North American Menopause Society (NAMS 2010). Menopause 2010; 17 (2): 242-255
- 14- Palacios Gil – Antuñano S. Comunicación personal ¿ cual es el futuro ¿ Simposio calidad de vida: ¿ Uso o abuso de la expresión ¿ VII Congreso de la Asociación Española para el estudio de la Menopausia . Cádiz, 14-17 de mayo de 2002
- 15- Risk and benefist of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women . Principal results from the womens health initiative . Randomized controlled trial JAMA 2002 ; 288 (3) : 321-333
- 16- Archer Dfy cols . Tibolone histology of the endometrium and breast endpoints study : design of the trial and endometrial histology at baseline in postmenopausal women. Fertil Steril 2007; 88(4) : 866-78.
- 17- Langer RD y cols . Effects of tibolone and Continuous Combined Conjugated Equine Estrogen/ medroxyprogesterone acetate of the endometrium and vaginal bleeding: Results of the OPAL Syudy . Am J Obstet Gynecol 2006 ; 195:1320
- 18- Nijland EA y cols. Tibolone and transdermal E2 / NETA for the tretment of female sexual dysfunction in naturally menopausal women : results of a randomized active controlled trial . J Sex Med 2008 ; 5(3) ;646-56.
- 19- Steven R Cummings y cols for the LIFT Trial Investigators. The Effects of Tibolone in Older postmenopausal women.N Engl J Med 2008 Aug 14 ; 359 (7): 697-708.
- 20- Kernerman P y cols. Safety of tibolone in the treatment of vasomotor symptoms in breast cancer patients design and baseline data LIBERATE trial . Breast 2007 Dec ; 16 Suppl 2: S 182-9
- 21- Mucalby N. Tibolone for vasomotor Symptoms and Bone Loss Increases Risks for Breast Cancer Recurrence. Fertil steril 2009; 91: 425-431
- 22- Terán Dávila J, Teppa Garrán AD. Moduladores selectivos de los receptores estrogenicos (serms): bioquímica, farmacología y aplicación clínica en ginecología. Artículo de revisión. Ginecol Obstet Mex 2005; 73:424-35
- 23- Ridker PM, Rifai N, Oose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C – reactive p and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events N Engl J Med 2002; 347: 1557-65
- 24- Lobo RA , Pinkerton JV , Gass MLS y cols. Evaluation of bazedoxifene / conjugated estrogens for the treatment of menopausal symptoms and effects on metabolic bone parameters and overall safety profile. Fertil Steril 2009; 92:1025-1038.



25- Boldo A, White WB. Blood pressure effects of the oral contraceptive and postmenopausal hormone therapies. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011 Jun;40(2):419-32, ix.

26- Posición Latinoamericana sobre el Estado Actual de la Terapia Hormonal. Disponible en

<http://www.fecolsog.org/userfiles/file/actualizaciones/interno2/menopausiaart22.php>