
DOCUMENTO DE BIOÉTICA DE LA SEGO

J. González-Merlo
J.L. Dueñas Díez
S. Mateu Sanchis
C. Coll Capdevila
F. Abel Fabre
D. Álvarez González
C. Cuadrado Mangas
J.M. Martínez-Pereira
F. Vergara Sánchez
J. Zamarriego Crespo

4.

Ética del tratamiento hormonal sustitutivo de la menopausia con estrógenos y gestágenos

Ethics of hormone replacement therapy with estrogens and gestagens in menopause

Correspondencia:

J. González-Merlo.
Josep Tarradellas, 120-122, 5.^o.
08029 Barcelona.

Fecha de recepción: 15/10/01
Aceptado para su publicación: 14/11/01

J. González-Merlo, J.L. Dueñas Díez, S. Mateu Sanchis, C. Coll Capdevila, F. Abel Fabre, D. Álvarez González, C. Cuadrado Mangas, J.M. Martínez-Pereira, F. Vergara Sánchez, J. Zamarriego Crespo. Ética del tratamiento hormonal sustitutivo de la menopausia con estrógenos y gestágenos. *Prog Obstet Ginecol* 2001;44:455-467.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, la atención prestada al tratamiento hormonal sustitutivo (THS) de la menopausia se ha incrementado extraordinariamente y ha aparecido una ingente cantidad de publicaciones sobre el mismo. Probablemente, los principales factores que han condicionado este hecho han sido los siguientes:

- Un mejor conocimiento de la fisiología del ciclo menstrual y su regulación.
- El conocimiento de las acciones biológicas de las hormonas sexuales, tanto en el tracto genital como en otros órganos alejados del mismo (hueso, sistema vascular, coagulación, algunos tumores, etc.).
- La prolongación de las expectativas de vida de la mujer, que en España se sitúa alrededor de los 82 años, lo que condiciona que una tercera parte de la misma transcurra durante la posmenopausia. Se ha calculado que en los países de

sarrollados un 30% de la población femenina se encuentra en esta etapa de la vida.

- En la menopausia aparece habitualmente una serie de cambios, tanto en el tracto genital como en órganos o sistemas alejados del mismo, originados por el descenso de la producción de hormonas sexuales ováricas, que pueden originar una gran variedad de síntomas.
- Esta rica sintomatología puede ser tratada eficazmente o incluso prevenirse su aparición, mediante el tratamiento adecuado con estrógenos solos o asociados a progestágenos.

Después de lo expuesto hasta aquí, no puede extrañar que el THS de la menopausia se haya potenciado extraordinariamente en la mayoría de los países y haya alcanzado, por tanto, una gran importancia social. Por otra parte, el uso masivo de esta medicación puede entrañar implicaciones económicas. Además, existe la posibilidad, según algunos trabajos, que estas medicaciones puedan desencadenar, si no se emplean adecuadamente, efectos adversos, planteando al médico problemas de ética.

6 Es necesario, por tanto, llevar a cabo una valoración objetiva de los beneficios y de los potenciales riesgos antes de sentar la indicación del THS.

Al abordar la bioética del THS de la menopausia, el primer problema que nos encontramos es la enorme cantidad de trabajos publicados sobre la misma y, lo que es más desconcertante, con frecuencia, diferentes ensayos realizados sobre el mismo tema llegan a conclusiones totalmente diferentes.

El análisis crítico de estos trabajos realizados sobre la menopausia pone de manifiesto que la mayoría de ellos son ensayos observacionales, bien estudios de casos y control o estudios de cohortes (longitudinales o de seguimiento), o ensayos clínicos.

Los estudios de casos y control, como es bien conocido, son estudios retrospectivos que comparan un grupo de individuos que padecen una enfermedad o tienen algún problema o variable con otro grupo seleccionado que no está afectado de la enfermedad o el problema. La determinación de la asociación se calcula por la razón de posibilidades (*odds ratio*, OR). Es un método de estudio de elaboración rápida, poco costosa, con grupos habitualmente reducidos, pero que tienen una serie de sesgos y son de valor limitado.

Los estudios cohortes o de seguimiento son ensayos prospectivos que mantienen en observación a un grupo numeroso de personas durante un largo período de tiempo, para detectar los que desarrollan la enfermedad. Proporcionan cierta exactitud al ser un grupo numeroso controlado durante largo tiempo. En cambio, es un estudio costoso de larga duración y cuyo principal sesgo es el del control. Expresa sus resultados en riesgo relativo (RR), que significa el cociente entre el riesgo de los individuos expuestos al riesgo y los que no lo estuvieron, o el cociente entre la incidencia acumulativa entre los individuos expuestos al riesgo y los que no lo estuvieron.

También sobre la menopausia se han realizado numerosos metaanálisis, con la finalidad de mejorar la exactitud de los estudios observacionales. En estos estudios epidemiológicos se combinan una serie de ensayos con la finalidad fundamentalmente de mejorar el número de individuos, pero no evitan otros sesgos. Trabajos posteriores¹⁻³ han restado valor a estos estudios. Le Lorier et al, en 1997¹ comunicaron que el 35% de las conclusiones obtenidas con los metaanálisis no eran confirmadas por los estudios aleatorios controlados. Podemos concluir que

los metaanálisis no tienen el valor demostrativo que se les atribuyó no hace mucho tiempo.

Los principales sesgos de los estudios comentados se encuentran:

- En la selección. El grupo de estudio no tiene las mismas características que el control: antecedentes familiares, tabaquismo, edad, peso, usuarias sanas, etc.
- En el control, fallos de los métodos diagnósticos, etc.
- En la publicación. Los estudios con resultados negativos con frecuencia no se publican, lo que puede influir en los metaanálisis.
- En la información de los pacientes o del observador, pérdida de casos, etc.

En la menopausia, por desgracia, hay pocos estudios aleatorizados controlados.

En los estudios aleatorizados controlados, se compara un paciente con un tratamiento o problema frente a otro que no recibe tratamiento o recibe un placebo. El tratamiento o el placebo se administran al azar. El experimento debe durar suficiente tiempo y el número de individuos de cada grupo ha de ser elevado. Este tipo de estudios constituye un verdadero experimento clínico y aportan evidencia científica epidemiológica. En contrapartida, son costosos y su realización lleva largo tiempo.

El intervalo de confianza (IC) expresa el rango del RR que comprende el 95% de los sujetos que han sido analizados. Tiene un importante valor estadístico: una disminución del RR, para que sea significativa necesita que el número mayor del IC, que está a la derecha, sea menor de 1,0, mientras que un RR aumentado, para que tenga significación estadística precisa que el número menor, situado a la izquierda, sea mayor que 1,0.

Podemos establecer la siguiente jerarquía en valor de los estudios epidemiológicos (de menos a más)⁴:

1. Comunicaciones clínicas:
 - Comunicación de un caso.
 - Una serie de casos.
2. Estudios observacionales:
 - Estudios transversales, descripción de un grupo de sujetos en un momento dado.
 - Estudios de casos control.
 - Estudios de grupo, longitudinales, de seguimiento o cohortes.
3. Estudios aleatorizados controlados.

La evidencia basada en uno o varios estudios aleatorizados bien diseñados puede considerarse adecuada.

Cuando la evidencia se basa en estudios aleatorizados controlados, pero la muestra es reducida, o bien cuando se basa en estudios prospectivos controlados no aleatorizados, puede catalogarse como buena.

La evidencia basada en estudios cohortes y en estudios de casos y controles es regular y la basada en ensayos clínicos es escasa.

Al plantear un estudio ético sobre el tratamiento de la menopausia debemos, en primer lugar, analizar, aunque sea someramente, los riesgos del THS (*primum non nocere*) y posteriormente, teniendo en cuenta estos posibles efectos adversos, decidir sus indicaciones en función de sus posibles efectos beneficiosos.

RIESGOS

Tromboembolismo

Se mantiene que el riesgo de padecer una trombosis venosa profunda es de 2-3 veces superior en las mujeres que realizan THS (estrógenos) frente a las que no lo realizan. Esta afirmación está avalada por una serie de estudios observacionales⁵⁻⁸ y un estudio aleatorizado⁹. Sin embargo, este incremento del riesgo de trombosis idiopática venosa profunda supone un aumento adicional de 2 casos por 10.000 mujeres usuarias de THS al año, aproximadamente. El riesgo está restringido al primer año de uso.

En cambio, no se ha demostrado que el THS incremente el riesgo de accidente cerebrovascular¹⁰⁻¹³.

Cáncer de endometrio

El THS realizado sólo con estrógenos induce un elevado número de hiperplasias de endometrio y, lo que es más importante, incrementa el riesgo de hiperplasias de endometrio atípicas¹⁴.

En 1975, Smith¹⁵ en un estudio retrospectivo, comunicó por primera vez que el tratamiento sustitutivo con estrógenos en la mujer menopáusica incrementó el riesgo de padecer carcinoma de endometrio en 4,5 veces. Posteriormente, una serie

de estudios observacionales (más de 30) ha confirmado este incremento del riesgo del THS realizado sólo con estrógenos en la mujer menopáusica. Todos estos estudios son observacionales y tienen una serie de sesgos en la selección (no tienen en cuenta factores de riesgo propios del cáncer); por otra parte, las mujeres sometidas a estrogenoterapia y que tienen un cáncer asintomático sangran, lo que facilita el diagnóstico. Existen, además, otros riesgos que ya se han enumerado anteriormente.

En la conferencia de consenso organizada por la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, realizada en 1994¹⁶, se concluyó que el THS sólo con estrógenos incrementa el riesgo de padecer cáncer de endometrio entre 2 y 8 veces, según las circunstancias.

En 1995, Grady et al¹⁷ publicaron los resultados de un metaanálisis que recoge la mayoría de los trabajos publicados hasta el momento. De este estudio podemos concluir: a) el THS con estrógenos solos incrementa el riesgo de padecer cáncer de endometrio; b) el riesgo se incrementa con la duración del tratamiento, el RR para las mujeres que hicieron alguna vez el tratamiento es de 2,3 (IC del 95%, 2,1-2,5), elevándose hasta alcanzar casi 10 a los 10 años; c) el riesgo es superior para los estrógenos conjugados que para los sintéticos; d) el riesgo se incrementa con la dosis; e) una vez cesado el tratamiento, el riesgo permanece al menos 5 años y para algunos hasta 10 años; f) los cánceres aparecidos durante el tratamiento con estrógenos tienen un pronóstico más favorable que el resto, probablemente porque se diagnostican de manera más precoz, quizás por ser más diferenciados y, por tanto, menos agresivos, y g) no hay evidencia de que el THS con estrógenos aumente las muertes por cáncer de endometrio.

Podemos concluir que el THS con estrógenos solos no debe realizarse.

Gambrell, en 1978¹⁸ comunicó que cuando se asocian los estrógenos con gestágenos, el riesgo de aparición de cáncer de endometrio desaparece. Actualmente, hay evidencia de que el uso adecuado de gestágenos, en dosis y duración, hace desaparecer el riesgo de cáncer de endometrio y de hiperplasia^{19,14}, aunque un estudio de casos y controles²⁰, encontró que el THS realizado con estrógenos combinados con gestágenos cíclicos (AMP) durante menos de 10 días obtuvo un RR de 3,7 (IC del 95%, 1,7-8,2) mien-

8 tras que cuando el gestágeno se administra entre 10 y 21 días el RR es de 2,5 (IC del 95%, 1,1-5,5); estos resultados pueden reflejar sesgos en el método utilizado.

Un aspecto en controversia es si una mujer con cáncer de endometrio tratada y aparentemente curada debe recibir THS.

Existen 3 estudios observacionales²²⁻²⁴, todos ellos retrospectivos, y en ninguno de ellos se demostró que el THS incrementara el riesgo de recidiva. Todos estos estudios presentan una serie de sesgos. Sólo existe un estudio prospectivo y aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en marcha, que realiza el Grupo Oncológico Ginecológico (GOG)²⁵, en el que se emplean 0,625 mg de estrógenos equinos conjugados asociado a 2,5 mg de AMP en un total de 2.000 mujeres con antecedentes de cáncer de endometrio en estadios I y II y grados 1, 2 y 3.

Aunque no existe evidencia científica, el colegio Americano de Obstetricia y Ginecología²⁶ informa: "en mujeres con historia de cáncer endometrial, el uso de estrógenos debe tener las mismas indicaciones que para otras mujeres, excepto que la selección debe estar basada en indicadores pronósticos y el riesgo debe ser asumido por la mujer". En general, el THS se considera sólo para el estadio I, grado I, asociando estrógenos y gestágenos, la posibilidad de que pueda hacerse en otros estadios es controvertida (1993). En cambio la Physician's Desk Reference²⁷ recomienda no utilizar estrógenos en esta situación (1999).

Cáncer de mama

En la última década se ha debatido ampliamente si el THS podría incrementar el riesgo de padecer cáncer de mama. Se ha estudiado esta posibilidad mediante 2 grupos de trabajo. En primer lugar, se ha investigado el efecto biológico de los estrógenos y de los gestágenos, tanto endógenos como exógenos, sobre la glándula mamaria²⁸. Existe consenso en considerar que los estrógenos estimulan la proliferación del epitelio mamario; sin embargo, hay una gran controversia sobre la acción de la progesterona en la mama; según algunos estudios, esta hormona potencia la acción proliferativa de los estrógenos, mientras que según otros, particularmente cuando actúa de forma continua, inhibe la acción prolifera-

tiva de los estrógenos. También se ha estudiado la acción de la THS sobre la mama mediante estudios epidemiológicos. Sólo nos ocuparemos de este segundo grupo de trabajo.

Se ha publicado una gran cantidad de estudios epidemiológicos, todos ellos observacionales, intentando dilucidar si el THS incrementa el riesgo de cáncer de mama. Entre el más de medio centenar de ensayos realizados, los resultados no siempre han sido concordantes²⁹. Probablemente por esta discordancia se han efectuado varios metaanálisis, ocho en total, que analizan todos los ensayos publicados³⁰⁻³⁶. Cuando se analiza el riesgo en conjunto ninguno de ellos encuentra incremento del RR, pero cuando se consideran sólo los casos que llevan largo tiempo tomando el THS el RR se incrementa ya a los 5 años y más aún a partir de los 10 años, aunque el riesgo es bajo y oscila entre un 20 y un 30%.

Con posterioridad a estos metaanálisis han seguido publicándose estudios observacionales; probablemente el que ha tenido más impacto es el de las enfermeras norteamericanas³⁷, en el que se halló un incremento del riesgo relativo en las usuarias actuales (RR = 1,32, para el THS con estrógenos y para el THS con estrógenos y gestágenos R = 1,41). Este aumento del riesgo aparece ya a partir de los 5 años de uso. En cambio, otros estudios observacionales publicados³⁸ no encontraron aumento del riesgo en usuarias de THS.

En 1997, el Collaborative Group of Hormonal Factors in Breast Cancer (CGFBC)³⁹ comunica un nuevo metaanálisis, reevaluación de 51 estudios observacionales, y concluye que el uso del THS con estrógenos durante 5 o más años (uso medio 11 años), incrementa el riesgo relativo ($p < 0,0001$). Este riesgo fue del 53% cuando se usaron estrógenos asociados a gestágenos, y del 34% cuando sólo se emplearon estrógenos. Sin embargo, este riesgo en la práctica es bajo; así, se ha calculado que tras 5 años de uso de THS el número adicional de cánceres por 1.000 mujeres atribuible al THS sería de 1-3, tras 10 años de uso sería de 3-9 y tras 15 años de 5-20. Cuando la mujer cesa de hacer el THS a los 5 años el riesgo ha desaparecido. Este estudio colaborativo no encuentra ni incremento ni disminución de la mortalidad por cáncer de mama en mujeres sometidas a THS.

En varios estudios recientes⁴⁰⁻⁴³ se destaca, igualmente, que el riesgo de padecer cáncer de mama es

ligeramente superior cuando se asocian estrógenos y gestágenos que cuando se hace tratamiento sólo con estrógenos.

Todos los estudios analizados son observacionales y, por tanto, no están exentos de sesgos. Estos posibles sesgos se recogen en la tabla 1⁴⁴:

Según el estudio (CGFBC), los cánceres de mama que se diagnostican en el curso del THS se encuentran en estadios más precoces, lo que es posible que sea debido a un mejor control de estas pacientes, aunque probablemente no es éste el único factor⁴⁴.

Un dato a tener en cuenta es que el tratamiento hormonal incrementa la densidad de la mama en el primer año de la terapia y, en consecuencia, se ha demostrado que el THS con estrógenos se asocia con una disminución de la especificidad y de la sensibilidad del rastreo mamográfico^{45,46}. Por otra parte, el incremento de la densidad mamaria es por sí mismo un factor de riesgo de cáncer de mama⁴⁷.

Los datos expuestos sobre incremento del riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres que realizan THS están apoyados en trabajos observacionales. No existen trabajos aleatorizados prospectivos controlados con placebo, doble ciego, con suficiente número de casos y seguidos durante el tiempo necesario. Sería deseable disponer de este tipo de trabajos lo más pronto posible para poder afirmar que existe evidencia científica de este tipo de riesgo. Afortunadamente, existen 2 estudios prospectivos aleatorios en marcha que reúnen las condiciones señaladas con anterioridad: el WHI (The Women's Health Initiative Study Group) es un estudio aleatorizado que estudia 3 distintas situaciones, entre ellas el posible incremento de riesgo del THS de padecer cáncer de mama, que se realiza en los EE.UU., y el WISDOM (Estudio Europeo Internacional de administración de estrógenos largo tiempo en mujeres después de la menopausia) en marcha en Europa.

Un aspecto muy debatido es si una mujer con antecedentes de cáncer de mama aparentemente curada puede recibir THS. Durante algún tiempo se consideró una contraindicación absoluta; basándose en la acción biológica de los estrógenos sobre la mama se mantuvo que el THS con estrógenos podría despertar e inducir el crecimiento de un cáncer mamario "durmiente" o favorecer el desarrollo de otro cáncer en la mama contralateral.

Es necesario, sin embargo, considerar que el cáncer de mama es el tumor maligno genital con una

Tabla 1

Causa del sesgo	Efecto sobre el riesgo de cáncer de mama
Selección de las mujeres	
Sin historia familiar de cáncer de mama	Disminuye
Mamografía negativa previa al comienzo de la toma	Disminuye
Menopausia prematura u ooforectomía	Disminuye
Osteoporosis	Disminuye
Clase social alta	
Delgada	Decrece
Retardo en el primer hijo	Aumenta
Sesgo en el diagnóstico	
Más mamografías y control	Aumenta
Tomada de Barret-Connor ⁴⁴ .	

mayor incidencia (representa el 30% de todos los cánceres de la mujer), que un porcentaje relativamente alto aparecen después de la menopausia y que un porcentaje relativamente alto sobreviven al tratamiento (entre 68-88% en los estadios I y II), según las condiciones⁴⁸. No será raro, por tanto, encontrar a mujeres posmenopáusicas que requieren THS y que tienen antecedentes de haber padecido cáncer de mama.

En la última década se han publicado varios estudios observacionales⁴⁹⁻⁵⁴ que han analizado la repercusión del THS en mujeres con antecedentes de cáncer de mama en apariencia curados. En ninguno de estos estudios se ha detectado que el THS empeore el pronóstico (incremente el riesgo de recidiva y/o eleve la mortalidad), aunque tanto el número de casos como el tiempo de control de estos ensayos son reducidos. Se necesitan estudios aleatorizados con suficiente número de mujeres controladas durante un período largo de tiempo para disponer de evidencias sobre este importante aspecto. Existe en marcha un estudio aleatorizado que intenta reunir estas condiciones y dar respuesta con fuerza científica a este tema.

En la Conferencia de Consenso celebrada en Charlottesville, Virginia, entre el 21-23 de septiembre de 1997⁵⁵ se recomendó hacer THS a las mujeres con antecedentes de cáncer de mama que reúnan estas condiciones: tumores pequeños, con ganglios negativos y bajo grado histológico, receptores negativos, largo tiempo de supervivencia libre de enfermedad (mínimo 2 años), y realizarlo sólo como tratamiento

- 0 de la sintomatología, durante un período corto de tiempo y empleando estrógenos asociados con gestágenos. Se aconseja el uso de una pauta continua, particularmente el gestágeno⁵² y también asociado con tamoxifeno⁵⁵.

Cáncer de ovario

Se ha estudiado también si el THS podría incrementar el riesgo de padecer cáncer epitelial del ovario. Existe en la bibliografía alrededor de una treintena de ensayos, todos observacionales, con resultados discordantes. En un metaanálisis reciente⁵⁶ que recoge todas las publicaciones en inglés habidas entre 1966 y 1997 (nueve en total) sobre THS y cáncer epitelial del ovario, se encontró una *odds ratio* (OR) de 1,15 (IC del 95%: 1,05-1,27) entre las mujeres que utilizaron alguna vez THS y este riesgo se incrementó a 1,27 (IC del 95%: 1,01-1,61) en las mujeres que hicieron tratamiento durante más de 10 años. Los autores concluyen que el uso prolongado de THS puede asociarse a un incremento del riesgo de padecer cáncer epitelial del ovario. Sin embargo, las cifras obtenidas son poco significativas. En un reciente estudio prospectivo de cohortes⁵⁷ se concluye que la toma de estrógenos como tratamiento sustitutivo de la posmenopausia durante 10 años o más se asocia con un incremento del riesgo de mortalidad por cáncer de ovario. Es necesaria la práctica de estudios aleatorizados para obtener conclusiones definitivas que aporten evidencia científica.

Otros

Algunos estudios⁵⁸ han comunicado un incremento del riesgo de colecistectomía en mujeres que realizan THS, aunque estos datos precisan confirmación con ensayos aleatorizados. En el estudio PEPI¹⁴ se ha encontrado también un significativo incremento de histerectomías durante el THS.

BENEFICIOS DEL THS

El THS es potencialmente beneficioso en caso de síntomas vasomotores, atrofia genitourinaria, osteoporosis, enfermedad cardiovascular, sistema nervioso central y cáncer de colon.

A continuación examinaremos brevemente los principales beneficios del THS.

Síntomas vasomotores

Probablemente, el síntoma más frecuente y precoz de la posmenopausia sean las sofocaciones, que padecen entre el 58 y 93% de las mujeres en los primeros 2 años⁵⁹. Existe evidencia de que el tratamiento con estrógenos solos o asociados con progestágenos es eficaz para curar o prevenir los síntomas vasomotores^{60,61}.

Atrofia genitourinaria

También existe evidencia de que el tratamiento con estrógenos es eficaz para corregir y prevenir la atrofia genitourinaria⁶². En un estudio aleatorizado⁶³ se demostró que el empleo de estrógenos intravaginales (estriol) podría prevenir las infecciones urinarias de repetición en mujeres posmenopáusicas. Parece evidente que los estrógenos tienen una acción beneficiosa sobre la prevención de infección urinaria. No existe, sin embargo, ninguna evidencia científica que demuestre que el THS pueda curar o prevenir la incontinencia urinaria.

Osteoporosis

La pérdida de masa ósea se acelera al comienzo de la menopausia y alcanza aproximadamente el 3% por año, en los primeros 5 años, y con posterioridad se reduce al 1% anual. Se calcula que el 40% de las mujeres mayores de 60 años padece osteoporosis y que esta pérdida de la masa ósea es el más importante factor productor de fracturas en la mujer posmenopáusica.

Existe evidencia de que los estrógenos reducen la pérdida de la masa ósea que ocurre en la posmenopausia y que pueden prevenir la osteoporosis, por inhibición de la actividad osteoclástica e incremento de la formación de hueso. Esta actividad se incrementa si se asocian con progestágenos androgénicos y calcio^{44,64,65}. Sin embargo, debe destacarse que cuando se suspende la toma de estrógenos, la masa ósea, a los 10 años, es semejante a la de una mujer que no hubiera realizado tratamiento hormonal.

En algunos estudios observacionales se comunica también que los estrógenos producen una reducción de riesgo de fracturas, tanto vertebrales (50%) como de cadera (35%)⁴⁴. Estos datos han sido criticados recientemente^{66,67}, afirmando que son todos ellos estudios retrospectivos, a excepción del trabajo de Lufkin et al, en 1992⁶⁸, que es un estudio prospectivo aleatorizado basado en sólo 75 mujeres controladas durante un período corto de tiempo (un año) y en el que encuentran un riesgo relativo de 0,39. Parece prudente concluir, como hacen estos autores, que no existe evidencia científica de que los estrógenos reduzcan el riesgo de fractura, aunque tampoco puede negarse. Se necesitan estudios prospectivos aleatorizados bien diseñados, con un número suficiente de mujeres y durante un período de control no inferior a 3 años. En el estudio aleatorizado WHI, al que ya hemos hecho referencia, se está analizando esta situación.

Enfermedad cardiovascular

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte, en orden de frecuencia, en la mujer posmenopásica^{69,70}. En los últimos años se mantiene que el riesgo de enfermedad coronaria en la mujer aumenta con la edad, al igual que en el varón, manteniéndose siempre por debajo al de éste, y que depende fundamentalmente de la edad y es independiente de la aparición de la menopausia⁷¹⁻⁷⁴. Por todo ello resulta de extraordinario interés analizar si realmente el THS disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular, como se ha afirmado.

Se ha defendido que el tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos reduce el riesgo de enfermedad coronaria. Los estrógenos tienen una serie de acciones biológicas que apoyan esta afirmación, como: *a)* modifican favorablemente el perfil de los lípidos, disminuyen las lipoproteínas de baja densidad e incrementan las de alta densidad, tanto si se administran solos como asociados con progestágenos, lo que es concordante con una disminución del riesgo coronario, aunque pueden aumentar las concentraciones de triglicéridos; *b)* incrementan la producción local de prostaciclinas de la pared de los vasos por acción sobre las fibras musculares lisas de las arterias, induciendo vasodilatación, y *c)* otros posibles efectos beneficiosos podrían ser aumento de las

concentraciones de fibrinógeno, antagonismo del calcio, inhibición de la oxidación del LDL.

Diversos estudios epidemiológicos observacionales coinciden en concluir que el THS, realizado con estrógenos solos o asociados con progestágenos, pueden disminuir significativamente el riesgo de enfermedad coronaria. Entre ellos citaremos el estudio de Gorsky et al, de 1994⁷⁵, en el que, en una cohorte de 10.000 mujeres, tras 25 años de uso se calculó una disminución del riesgo de enfermedad coronaria de un 48%; el estudio prospectivo de las Enfermeras Norteamericanas⁷⁶, sobre una cohorte de 120.000 enfermeras, en el que se obtuvo un RR = 0,39 en aquellas mujeres que recibían en la actualidad estrógenos y progestrona y un RR = 0,60 cuando sólo usaban estrógenos. En un metaanálisis reciente²¹, realizado sobre 25 estudios publicados, se halló un RR de 0,70 (IC del 95% = 0,65-0,75) para enfermedades coronarias entre mujeres que usaron estrógenos solos, y sobre 7 estudios, valorados separadamente y que emplearon estrógenos asociados con gestágenos, en la que se halló un RR de 0,66 (IC del 95% = 0,53-0,84).

Hemminki y McPherson, en 1997⁷⁷, en un metaanálisis realizado sobre 22 estudios y 4.124 mujeres, analizaron la incidencia de enfermedad cardiovascular en el THS, encontrando una *odds ratio* de 1,39 (IC del 95%, 0,48 a 3,95) frente a mujeres que no recibían tratamiento. En resumen, según estos autores, el THS no previene la enfermedad cardiovascular.

En los últimos años se han criticado todos estos trabajos, tanto los observacionales como los metaanálisis, destacando que tienen una serie de sesgos que se recogen en la tabla 2 y que pueden invalidar total o parcialmente las conclusiones señaladas.

Para contestar definitivamente a la importante pregunta sobre si el THS puede tener una preventión primaria de la enfermedad cardiovascular se hace necesario disponer de estudios prospectivos aleatorizados bien controlados con un número suficiente de mujeres y durante un tiempo suficiente.

El estudio HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study)⁷⁸ es un ensayo prospectivo aleatorizado, controlado con placebo, con un amplio número de mujeres, 2.763 en total (1.380 en tratamiento y 1.383 en placebo) y durante un tiempo suficiente de 4-5 años), en el que se calcula el riesgo de padecer un infarto de miocardio o muerte en mujeres que ya habían padecido previamente enferme-

Tabla 2

	Efecto sobre el riesgo coronario
Selección de las pacientes. El tratamiento se realiza fundamentalmente en mujeres:	
Con mayor nivel cultural	Disminuye
Clase social más elevada	Disminuye
Sin enfermedades, diabetes, hipertensión o trombosis	Disminuye
Más sanas	Disminuye
Más delgadas (donde hay más riesgo de osteoporosis)	Disminuye
Más cumplidoras y responsables	Disminuye
El control a que se somete a estas pacientes permite un diagnóstico precoz de ciertas enfermedades, como la arteriosclerosis, y un tratamiento adecuado en la prevención de infartos	Disminuye

Modificada de Barrett-Connor, 1998⁴⁴.

dad coronaria, es decir, se calcula la posibilidad de prevención secundaria del THS con estrógenos y progestágenos. El RR para padecer enfermedad coronaria o muerte fue de 0,99 (IC del 95%, 0,80-1,22), con lo que se concluye que el THS proporcione una prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular. Este ensayo, aunque sólo analiza una pauta de tratamiento, estrógenos conjugados asociados a acetato de medroxiprogesterona, no contiene la mayoría de los sesgos señalados anteriormente, por lo que tiene un mayor valor que otros estudios observacionales, que mantenían que con el THS se podía obtener una eficaz prevención secundaria de la enfermedad coronaria.

Si admitimos, apoyados por el estudio HERS, que el THS con estrógenos y gestágenos no proporciona una prevención secundaria de la enfermedad coronaria, es de gran importancia conocer si realmente el THS podría conllevar una prevención primaria, es decir, en mujeres sin antecedentes previos de enfermedad, apoyándose en estudios que reúnan las condiciones anteriormente señaladas.

En la actualidad existen 2 estudios aleatorizados controlados en marcha que investigan la posibilidad de prevención primaria de la enfermedad coronaria. Uno de ellos, el WHI (Women's Health Initiative Study Group, 1998), al que ya hemos hecho referencia, investiga en los EE.UU. el efecto de estróge-

nos solos y asociados con progesterona sobre 25.000 mujeres y no estará disponible hasta el año 2007. Del otro, el WISDOM (estudio internacional de estrógenos a largo plazo en mujeres después de la menopausia), realizado en Europa sobre 34.000 mujeres, no tendremos datos hasta el año 2012.

Podemos concluir que en la actualidad no hay evidencia de que el THS con estrógenos solos o combinando estrógenos con gestágenos sea capaz de proporcionar ni prevención primaria ni secundaria de la enfermedad cardiovascular.

Sistema nervioso central

En algunos estudios observacionales se ha señalado que el THS mejoraría las funciones cognoscitivas y afectivas⁷⁹⁻⁸⁸.

En un estudio aleatorizado y controlado (estudio PEPI)⁶⁰ no han encontrado diferencias significativas entre los grupos tratado y placebo en una serie de síntomas relacionados con la función cognoscitiva y afectiva.

Paganini-Hill y Henderson, en 1994⁸⁹, fueron los primeros en comunicar una reducción del riesgo de enfermedad de Alzheimer con el tratamiento sustitutivo con estrógenos. Posteriormente, en varios estudios observacionales se comunicó una disminución del riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer de un 50%, aproximadamente, en la mujer sometida a tratamiento con estrógenos⁹⁰⁻⁹⁸. Yaffe et al, en 1998⁹⁹, en un metaanálisis sobre 10 estudios observacionales encontraron una disminución del riesgo de enfermedad de Alzheimer (RR = 0,71). Sin embargo, todos estos estudios no están exentos de algún sesgo. Hasta el momento no existe ningún trabajo aleatorizado controlado con suficiente número de casos y controlado el suficiente período de tiempo que aporte evidencia científica de que los estrógenos prevengan y/o mejoren la enfermedad de Alzheimer.

Cáncer de colon

En estudios epidemiológicos observacionales se ha comunicado una disminución del riesgo de padecer cáncer de colon en mujeres que realizan THS. Se necesita la confirmación de estos datos en estudios aleatorizados controlados¹⁰⁰⁻¹⁰².

Mortalidad

En una serie de estudios, alrededor de una docena¹⁰³⁻¹⁰⁵, se ha comunicado un descenso del riesgo de muerte en mujeres que reciben tratamiento con estrógenos en comparación con las que no reciben esta terapia. En el estudio de las Enfermeras Norteamericanas¹⁰⁶, entre 1976 y 1994 se documentaron 3.637 casos, con un RR = 0,63 (IC del 95%, 0,56-0,70) de disminución del riesgo de muerte en las mujeres que recibían THS frente a las que no lo hicieron nunca. Este aparente beneficio de la supervivencia disminuía con uso prolongado y era menor en mujeres con bajo riesgo de enfermedad coronaria; aunque esta reducción de los casos de muerte no queda totalmente explicada por la disminución del riesgo cardiovascular; podría deberse a diversas acciones biológicas de los estrógenos o simplemente al uso de estrógenos en mujeres más sanas^{44,107}.

Estos resultados sobre mortalidad y THS necesitan confirmación en estudios aleatorizados que reúnan las condiciones repetidamente enumeradas.

CONCLUSIONES

Antes de iniciar cualquier tratamiento es fundamental informar con la mayor objetividad posible a la mujer, tanto sobre los riesgos y beneficios de la THS, como sobre los estilos de vida y hábitos saludables: dieta, ejercicio, tabaquismo, etc., que tienen una gran importancia sobre su bienestar. En todo caso, la mujer debe siempre implicarse y asumir conjuntamente con el médico la decisión de seguir o no un THS.

Después de los datos expuestos podemos concluir que existen fundamentos suficientes para considerar indicado:

1. Realizar THS con estrógenos asociados a gestágenos a toda mujer menopáusica aparentemente sana con síntomas vasomotores (sofocos y sudores) durante todo el tiempo que duren los síntomas.
2. Realizar THS a toda mujer menopáusica en apariencia sana con atrofia urogenital sintomática o para prevenir infecciones urinarias bajas de repetición.

3. Administrar THS a toda mujer menopáusica aparentemente sana para prevenir la osteoporosis.
4. Prescribir THS en mujeres con antecedentes de adenocarcinoma en apariencia curado en estadio I y grado I, para tratar síntomas vasomotores.

Resulta de indicación dudosa:

1. Administrar de por vida THS a una mujer aparentemente sana, con la finalidad de prevenir las fracturas.
2. Administrar THS a una mujer aparentemente sana con la finalidad de prevenir la enfermedad cardiovascular primaria.
3. Prescribir THS en mujeres con antecedentes de adenocarcinoma de endometrio en apariencia curado en estadio y grado superior al anteriormente señalado (estadio I y grado I).
4. Prescribir THS para mejorar síntomas psíquicos, funciones cognoscitivas, enfermedad de Alzheimer o depresión.
5. Administrar THS en mujeres con antecedentes de cáncer de mama aparentemente curado para tratar síntomas vasomotores severos, siempre que se trate de tumores pequeños, con ganglios negativos, receptores negativos, bajo grado histológico y un mínimo de 2 años de supervivencia libre de enfermedad.

No consideramos adecuado:

1. Negar THS a una mujer menopáusica aparentemente sana, durante todo el tiempo que duren los síntomas (trastornos vasomotores), por temor a posibles riesgos inducidos por el tratamiento.
2. Administrar THS a una mujer menopáusica en apariencia sana, con la única finalidad de curar una incontinencia de orina.
3. Administrar THS con la finalidad de prevenir la enfermedad cardiovascular secundaria.
4. Emplear THS como preventivo de osteoporosis o enfermedad cardiovascular en casos con antecedentes de cáncer de endometrio o de mama.

BIBLIOGRAFÍA

1. Le Lorier J, Gregoire G, Benhaddad A, Lapierre J, Derderian F. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 1997; 337: 536-542.
2. Editorial. Meta-analyses under scrutiny. *Lancet* 1997; 350: 675.
3. Tramer MR, Reynolds DJM, Moore RA, McQuay HJ. Impact of covert duplicate publication on meta-analysis: a case study. *BMJ* 1997; 315: 635-640.
4. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Oral contraception. En: Speroff L, Glass RH, Kase NG, editores. *Clinical Gynecologic endocrinology and infertility*. (6.^a ed.). Baltimore: Lippincott William Wilkins, 1999; 867-945.
5. Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996; 348: 981-983.
6. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977-980.
7. Lowe G. Effects of estrogen on thromboembolism. En: Sturdee D, editor. *HRT and thromboembolism. Round Table Series 50*. Royal Society of Medicine. Londres: Press Limited for the British Menopause, 1997; 3-16.
8. Pérez Guttham S, García Rodríguez LA, Castellsague J, Duque A. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ* 1997; 314: 796-800.
9. Grady D, Hulley SB, Furberg C. Venous thromboembolic events associated with hormone replacement therapy. *JAMA* 1997; 278: 477-483.
10. Falkeborn M, Persson I, Terent A, Adami HO, Lithell H, Bergström R. Hormone replacement therapy and the risk of stroke. Follow-up of a population-based cohort in Sweden. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1201-1209.
11. Finucane FF, Madans JH, Bush TL, Wolf PH, Kleinman JC. Decreased risk of stroke among postmenopausal hormone users. Results from a National Cohort. *Arch Intern Med* 1993; 153: 73-79.
12. Grady D, Rubin SM, Petitti DB et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016-1037.
13. Pedersen AT, Lidegaard O, Kreiner S, Ottesen B. Hormone replacement therapy and risk of non fatal stroke. *Lancet* 1997; 350: 1277-1283.
14. 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.
15. Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrmann WL Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1975; 293: 1164-1167.
16. Conferencia de Consenso. Criterios de administración de la THS. Sitges: Sociedad Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM), 1994.
17. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone Replacement Therapy and Endometrial Cancer Risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 304-313.
18. Gambrell RD Jr. The prevention of endometrial cancer in postmenopausal women with progestagens. *Maturitas* 1978; 1: 107-112.
19. Archer D, Pickar J, Bottiglioni F. Bleeding patterns in postmenopausal women taking continuous combined or sequential regimens of conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 686-692.
20. Beresford SA, Weiss NS, Voigt LF, McKnight B. Risk of endometrial cancer in relation to use of estrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet* 1997; 349: 458-461.
21. Barrett-Connor E, Grady D. Hormone replacement therapy, heart disease and other considerations. *Ann Rev Public Health* 1998; 19: 55-72.
22. Creasman WT, Henderson D, Hinshaw W, Clarke-Pearson DL. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 326-330.
23. Lee RB, Burke TW, Park RC. Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 189-191.
24. Chapman JA, Di Saia P, Osann K, Roth PD, Gillote DL, Berman ML. Estrogen replacement in surgical stage I and II endometrial cancer survivors. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1195-1200.
25. Mahavni V, Buller RE. Estrogen replacement therapy in endometrial and breast cancer survivors. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 863-875.
26. American College of Obstetricians and Gynecologists ACOG. Educational Bulletin 247. Hormone therapy, mayo de 1998.
27. Physicians' Desk Reference. Montvale NJ: Medical Economics Company Inc., 1999.
28. Balasch J, González-Merlo J. Gestágenos, terapéutica hormonal sustitutiva y cáncer de mama. *Prog Obstet Ginecol* 1994; 37: 595-599.
29. Comino R, Fernández JJ, Lubian D. Tratamiento hormonal sustitutivo y cáncer de mama. *Prog Obstet Ginecol* 1997; 40: 303-330.
30. Armstrongs B. Oestrogen therapy after the menopause, boon or bane? *Med J Aust* 1998; 148: 213-214.
31. Dupont WD, Page DL. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med* 1991; 151: 67-72.

32. Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, Stroup DF, Zack MM, Flanders D et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 1985-1990.
33. Grady D, Rubin SM, Petitti DB et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Am Intern Med* 1992; 117: 1016-1037.
34. Sillero-Arenas M, Delgado M, Rodríguez R, Bueno A, Gálvez R. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: a metaanalysis. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 286-294.
35. Colditz GA, Egan KM, Stamfer MJ. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: results from epidemiologic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1473-1480.
36. Delgado M, Sillero-Arenas M, Sánchez R. Terapia hormonal sustitutiva en la menopausia y riesgo de cáncer de mama. Un metaanálisis. *Prog Obstet Gynecol* 1994; 37: 601-614.
37. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willet WC, Manson JE, Stampfer MJ et al. The use of estrogen and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589-1593.
38. Stanford JL, Weiss NS, Voigt LF, Daling JR, Habel LA, Rossing MA. Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA* 1996; 274: 137-142.
39. Collaborative Group on Hormonal Factor in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-1059.
40. Colditz GA, Rosner B, For de Nurses' Health Study Research Group. Use of estrogen plus progestin is associated with greater increase in breast cancer risk than estrogen alone. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 645.
41. Persson I, Weiderpass E, Bergkvist L et al. Risk's of breast and endometrial cancer after estrogen and progestin replacement. *Cancer Causes Control* 1999; 10: 253-260.
42. Schairer C, Lubin J, Sturgeon S et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283: 485-491.
43. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC et al. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 328-332.
44. Barret-Connor E. Hormone replacement therapy *BMJ* 1998; 317: 457-461.
45. Laya MB, Larson EB, Taplin SH, White E. Effect of estrogen replacement therapy on the specificity and sensibility of screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 43-49.
46. Moreno E, Escudero F, Dueñas JL. Modificaciones de los patrones radiológicos mamarios en usuarias de THS a largo plazo. *Prog Obstet Gynecol* 1999; 42: 113-119.
47. Boyd NF, Byng JW, Jong RA, Fishell EK, Little LE, Miller AB et al. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 670-675.
48. Solin LJ, Fox K, August D et al. Breast cancer. En: Hoskins WJ, Pérez WJ, Young RC, editores. *Principles and practice of gynecologic oncology*. Filadelfia, Nueva York: Lippincott-Raven, 1997; 1079-1142.
49. Stoll BA, Parbhoo S. Treatment of menopausal symptoms in breast cancer patients. *Lancet* 1988; 1: 1278-1279.
50. Powles TJ, Hickish T, Casey O, O'Brien M. Hormone replacement after breast cancer. *Lancet* 1993; 342: 60-61.
51. Wile AG, Opfell RW, Margileth DA. Hormone replacement therapy in previously treated breast patients. *Am J Surg* 1993; 165: 372-375.
52. Eden JA, Bush T, Nand S, Wren BG. A case-control study of combined continuous estrogen progestin replacement therapy among women with a personal history of breast cancer. *Menopause* 1995; 2: 67-72.
53. Di Saia PI, Grosen EA, Kurosaki T, Gildea M, Cowan B, Anton-Cuiver H. Hormone replacement therapy in breast cancer survivors: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1494-1498.
54. Vassilopoulou-Selini R, Theriault R. Randomized prospective trial of estrogen replacement therapy in women with history of breast cancer. *Monogr Natl Cancer Inst* 1994; 16: 153-159.
55. Santen R, Pritchard K, Burger H. The consensus conference on treatment of estrogen deficiency symptoms in women surviving breast cancer. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53 (Supl 10): 1-83.
56. Garg PP, Kerlikowske K, Subak L, Grady D. Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 22: 472-479.
57. Rodríguez C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun MJ. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in large prospective study of US women. *JAMA* 2001; 285: 1460-1465.
58. Petitti DB, Sidney SP, Perlman JA. Increased risk of cholecystectomy in users supplemental estrogen. *Gastroenterol* 1988; 94: 91-95.
59. Lobo RA. Treatment of the postmenopausal woman. Nueva York Raven Press, 1994.
60. Coope J, Thompson JM, Oller L. Effects of "natural oestrogen" replacement therapy on menopausal symptoms and blood clotting. *BMJ* 1975; 4: 139-143.
61. Gleendale GA, Rebousin BA, Hogan P, Barnebei VM, Shumaker S et al. Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions trial. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 982-988.
62. Cardozo L, Bachmann G, MacLish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the hormones and urogenital therapy committee. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 722-727.

6

63. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993; 329: 753-756.
64. Writing Group the PEPI Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density *JAMA* 1996; 276: 1389-1396.
65. Speroff L, Rowan J, Symons J, Genant H, Wilborn W. The comparative effect on bone density, endometrium, and lipids of continuous hormones as replacement therapy (CHART study). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276: 1397-1403.
66. Meunier PJ. Medicina basada en la evidencia y osteoporosis: comparación de los datos sobre reducción del riesgo de fractura procedentes de estudios clínicos aleatorios en osteoporosis. *Int J Clin Pract* 1999; 53: 122-129.
67. Dueñas Díez JL, Albert Matea A, La Calle Marcos M. Riesgos y beneficios de la terapia hormonal sustitutiva desde la perspectiva de la medicina basada en la evidencia. *Clin Invest Ginecol Obstet* 1999; 26: 358-372.
68. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, Hodgson SF, Kotowicz MA, Lane AW et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1-9.
69. Cummings SR, Black DM, Rubin SM. Lifetime risks of hip, Colles or vertebral fracture and coronary heart disease among white postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2445-2448.
70. Mosca L, Manson ChJE, Sutherland SE, Langer RD, Manolio T, Barret-Connor E. Cardiovascular disease in women. A statement for health care professionals from amearica heart association. *Circulation* 1997; 96: 2468-2482.
71. Tunstall-Pedoe H. Myth and paradox of coronary risk and the menopause. *Lancet* 1998; 351: 1425-1427.
72. Barret-Connor E. Sex differences in coronary heart disease. Why are women so superior? The 1995 ancil keys lecture. *Circulation* 1997; 95: 252-264.
73. McKinlay JB. Some contributions from the social system to gender inequalites in heart disease. *J Health Soc Behav* 1996; 37: 1-26.
74. Pascual R, Gil V, Marino J. Menopausia y riesgo cardiovascular. Alcance y limitaciones del tratamiento hormonal sustitutivo. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1998; 10: 247-257.
75. Gorsky RD, Koplan JP, Peterson HB, Tacker SB. Relative risks and benefits of long-term estrogen replacement therapy: a decision analysis. *Obstet Gynecol* 1994; 82: 161-166.
76. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willet WC, Rosner B et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 453-461.
77. Hemminki E, MacPherson K. Impact of menopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *BMJ* 1997; 315: 149-153.
78. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-613.
79. Robinson D, Friedman L, Marcus R et al. estrogen replacement therapy and memory in older women. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42: 219-222.
80. Sherwin BB. Estrogen effects on cognition in menopausal women. *Neurology* 1997; 48 (Supl 7): 521-566.
81. Barret-Connor E, Kritz-Silverstein D. Estrogen replacement therapy and cognitive function in older women. *JAMA* 1993; 269: 2637-2641.
82. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998; 279: 688-695.
83. Zweifel JE, O'Brien WH. A meta-analysis of the effect of HRT upon depressed mood. *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22: 189-212.
84. Ditkoff EC, Crary WG, Cristo M, Lobo RA. Estrogen improves psychological functioning in asymptomatic postmenopausal women. *Obstet Gynaecol* 1991; 78: 991-995.
85. Best N, Rees M, Barlow D et al. Effect of estradiol implant on noradrenergic funtion and mood in menopausal patients. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17: 87-93.
86. Gramegna G, Blumel JE, Jara S, Schiattino I, Lolas F. Effects of estrogen supplementation on psychological variables in climacteric women. *Rev Med Chil* 1996; 124: 1240-1244.
87. Sherwin B, Surany-Cadotte BE. Up regulatory effect of estrogen on platelet 3H-imipramine binding sites in surgically menopausal women. *Biol Psych* 1990; 28: 339-348.
88. Klaiber EL, Broverman DM, Vogel W et al. Estrogen replacement therapy for severe persistent depression in women. *Arch Gen Psych* 1979; 36: 550-554.
89. Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 256-261.
90. Brenner DE, Kukull WA, Stergachis A et al. Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer's disease: A population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 262-267.
91. Birge SJ. The role of estrogen in the treatment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1997; 48 (Supl 7): 36-41.
92. Henderson VW, Paganini-Hill A, Emanuel CK et al. Estrogen replacement therapy in older women. Comparison between Alzheimer's disease cases and nondemented control subject. *Arch Neurol* 1994; 51: 896-900.
93. Mortel KF, Meyer JS. Lack of postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of dementia. *J Neuropsychiatry*. *Clin Neurosci* 1995; 7: 334-337.
94. Lerner A, Cole R, Debanne S et al. Immunological and endocrine conditions in an Alzheimer's disease case-control study. *Neuroepidemiology* 1995; 14: 307.

95. Baldereschi M, Di Carlo A, Maggi S et al. Estrogen replacement therapy and the risk of dementia in the Italian Longitudinal Study on Aging. *Eur J Neurol* 1996; 3 (Supl 5): 85-86.
96. Tang MX, Jacobs D, Stern et al. Effect of estrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 348: 429-432.
97. Waring SC, Rocca WA, Petersen RC, Kokmen E. Postmenopausal estrogen replacement therapy and Alzheimer's disease: A population-based study in Rochester, Minnesota. *Neurology* 1997; 48 (Supl 2): 79.
98. Kawas C, Resnick S, Morrison A et al. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 1997; 48: 1517-1521.
99. Yaffe K, Sawwaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998; 279: 688-695.
100. Jacobs EJ, White E, Weiss NS. Exogenous hormones, reproductive history and colon cancer (Seattle, Washington, USA). *Cancer Causes and Control* 1994; 5: 359-366.
101. Calle EE, Miracle-MacHill L, Thun MJ, Heath CW. Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 517-523.
102. Newcomb BA, Storer BE. Postmenopausal hormone use and risk of large bowel cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1067-1071.
103. Cauley JA, Seeley DG, Browner WS, Ensink K, Kuller LH, Lipschutz RC et al. Estrogen replacement therapy and mortality among older women. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2181-2187.
104. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991; 151: 75-78.
105. Grady D, Rubin S, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016-1037.
106. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC, Manson JE et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769-1775.
107. Posthuma WF, Westendorp RC, Vandenbroucke JP. Cardio-protective effect of hormone replacement therapy in postmenopausal women: Is the evidence biased? *BMJ* 1994; 308: 1268-1269.