

# Guía de práctica clínica sobre menopausia y posmenopausia: riesgos y beneficios del tratamiento hormonal (parte 3)

M. Marzo-Castillejo<sup>a,b,c</sup>, E. Bailón-Coello<sup>c,d,e</sup>, P. Alonso<sup>c,f</sup>, B. Marcos<sup>e,g</sup>, J. Calaf<sup>h</sup> y X. Bonfill<sup>f,h</sup>

## Introducción

La Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC), la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM), con el apoyo metodológico del Centro Cochrane Iberoamericano (CCIB), han elaborado una guía de práctica clínica (GPC) sobre la menopausia y la posmenopausia<sup>1</sup>. La versión en formato electrónico de la guía completa puede consultarse en la web de semFYC (<http://www.semfy.com>) y en las respectivas webs de las instituciones participantes. Asimismo, la GPC se presenta en 3 artículos, siendo éste el tercero de ellos.

En el primer artículo de esta serie se han revisado los beneficios del tratamiento hormonal (TH) para los síntomas vasomotores y vaginales, así como las posibles alternativas, farmacológicas y no farmacológicas, al TH<sup>2</sup>. A partir de las

evidencias disponibles se puede concluir que el TH, sólo con estrógenos o combinado con progestágenos, es efectivo para el tratamiento de los síntomas vasomotores intensos y se debe recomendar en la mínima dosis eficaz y durante el mínimo tiempo posible. En el segundo artículo se ha abordado la evaluación del riesgo de fractura y el cribado de la osteoporosis en la mujer posmenopáusica<sup>3</sup>. Asimismo, en la GPC se han evaluado las intervenciones preventivas, de modificación de estilos de vida y farmacológicas, incluido el TH, dirigidas hacia la prevención de fracturas en mujeres posmenopáusicas sanas y/o con criterios densitométricos de osteoporosis (prevención primaria), y las intervenciones dirigidas a las mujeres con fracturas (prevención secundaria)<sup>1</sup>. En este artículo se presenta la parte de la GPC que evalúa, a partir de una revisión exhaustiva de los estudios de TH en la prevención primaria y secundaria de las enfermedades crónicas, los riesgos y beneficios del TH a medio y largo plazo. Durante las últimas décadas se ha sugerido que el uso del TH podría ser beneficioso para la prevención de diversas afecciones en las mujeres posmenopáusicas, entre ellas la enfermedad cardiovascular y la osteoporosis. Actualmente, y a partir de los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) iniciados en la segunda mitad de la década de los noventa, se considera que el riesgo del TH a largo plazo es superior al beneficio esperado, lo que ha originado un cambio profundo en la práctica clínica de la menopausia.

## Descripción de los estudios sobre el tratamiento hormonal en la prevención de enfermedades crónicas

En la tabla 1 se describen los principales estudios sobre el TH en la prevención de algunas afecciones crónicas en las mujeres posmenopáusicas con enfermedad cardiovascular (prevención secundaria)<sup>4-11</sup> y en mujeres sanas (prevención primaria)<sup>12-14</sup>. El estudio más importante de prevención secundaria es el Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)<sup>4</sup>, un ECA realizado en mujeres con enfermedad coronaria, y su cohorte de seguimiento HERS II<sup>5,6</sup>. Otros ECA de prevención secundaria presentan un tamaño muestral más pequeño. Los dos ECA de prevención primaria son el Women's Health Initiative (WHI)<sup>12,13</sup>, y el Women's International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause (WISDOM)<sup>14</sup>. En ambos ECA se ha evaluado el tratamiento con estró-

<sup>a</sup>Divisió d'Atenció Primària de l'Institut Català de la Salut. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Programa de Guías de Práctica Clínica de semFYC.

<sup>c</sup>Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS) de semFYC. Barcelona. España.

<sup>d</sup>Unidad Docente Provincial de Medicina Familiar y Comunitaria. Granada. España.

<sup>e</sup>Grupo Trabajo de la mujer semFYC

<sup>f</sup>Centro Cochrane Iberoamericano. Barcelona. España.

<sup>g</sup>Centro de Salud Almanjajar. Granada. España.

<sup>h</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

### Conflictos de interés

Esta guía de práctica clínica sobre la menopausia y la posmenopausia ha sido financiada por:

- El Grupo Novartis de España (<http://www.novartis.es/>).
- Red temática de grupos de investigación (exp. G03/090) «Desarrollo de metodologías para la aplicación y gestión del conocimiento en la práctica clínica» (Red Temática de Medicina Basada en la Evidencia). Instituto de Salud Carlos III.
- Red temática de «Medicina basada en la evidencia: la Colaboración Cochrane Iberoamericana» (exp. 2003/XT/00087). Departament d'Universitats, Recerca i Societat de la Informació, Generalitat de Catalunya.

Correspondencia:  
Mercè Marzo-Castillejo  
Divisió d'Atenció Primària  
Gran Via de les Corts Catalanes, 587. 08007 Barcelona. España.  
Correo electrónico: mmarzo@ics.scs.es

**TABLA 1** Estudios sobre el tratamiento hormonal en la prevención de las enfermedades crónicas

Estudio	Tipo de estudio	País y fecha de inicio estudio	Sujetos (n)	Tratamiento	Duración media (años)	Variables de resultado principal
<i>Estudios de prevención secundaria</i>						
HERS <sup>4</sup>	ECA multicéntrico	Estados Unidos, febrero 1993-septiembre 1994	2.763 mujeres con EC, < de 80 años, con útero	1) 0,625 mg EEC + 2,5 mg MPA 2) Placebo	4,1	IM no fatal y muertes relacionadas con EC
HERS II <sup>5,6</sup>	Cohorte de seguimiento del ECA HERS	Estados Unidos, agosto, 1998	2.321 mujeres con EC supervivientes al finalizar el HERS	Igual HERS: el % de mujeres con TH pasó de 81 a 45 en el grupo de estudio y de 0 a 8 en el grupo placebo	6,8 (2,7 de seguimiento)	IM no fatal y muertes relacionadas con EC
ERA <sup>7</sup>	ECA multicéntrico	Estados Unidos, enero 1995-diciembre 1994	309 mujeres posmenopáusicas con EC verificada por angiografía	1) 0,625 mg EEC 2) 0,625 mg EEC + 2,5 mg MPA 3) Placebo	3,2	Progresión lenta y/o regresión de la aterosclerosis coronaria
ESPRIT <sup>8</sup>	ECA multicéntrico	Canadá, julio 1996-febrero 2000	1.017 mujeres de 50-64 años con IAM	1) Valerato de estradiol 2) Placebo	2	Nuevo IM, muertes relacionadas con EC
PHASE <sup>9</sup>	EC	Reino Unido	255 mujeres posmenopáusicas con EC verificada por angiografía	1) TH en parche 2) Placebo	2,7 (TAP)	Angina inestable, nuevo IM y muertes relacionadas con EC
Viscoli CM <sup>10</sup>	ECA multicéntrico	Estados Unidos, diciembre 1993-mayo 1998	664 mujeres posmenopáusicas (edad media, 71 años) con ACV o AIT	1) 1 mg de 17 $\beta$ estradiol 2) Placebo	2,8	Nuevos ACV o AIT y mortalidad
EVTET <sup>11</sup>	ECA	Noruega 1996-1998	140 mujeres con tromboembolia venoso	1) 2 mg estradiol + 1 mg norethisterone acetate 2) Placebo	2 (TAP)	Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar
<i>Estudios de prevención primaria</i>						
WHI <sup>12</sup> (grupo I)	ECA multicéntrico	Estados Unidos 1993-1998	16.608 mujeres sanas con útero (50-69 años)	1) 0,625 mg EEC + 2,5 mg MPA 2) Placebo	5,2 (TAP)	IM, muertes relacionadas con EC y cáncer de mama
WHI <sup>13</sup> (grupo II)	ECA multicéntrico	Estados Unidos 1993-febrero 2004	10.739 mujeres sanas sin útero (50-69 años)	1) 0,625 mg EEC 2) Placebo	6,8 (TAP)	IM, muertes relacionadas con EC y cáncer de mama
WISDOM <sup>14</sup>	ECA multicéntrico	Reino Unido, Australia y Nueva Zelanda octubre 1996	5.700 (22.000 previstas) mujeres sanas (50-69 años)	1) Estrógenos + progestágenos 2) Estrógenos 3) Placebo	(TAP)	IM y muerte relacionadas con EC, fractura osteoporótica y cáncer de mama
Million Women Study <sup>15</sup>	Cohortes	Reino Unido, mayo, 1996	1.084.110 mujeres sanas (50-64 años)	TH (incluida tibolona)	5	Cáncer de mama

AIT: accidente isquémico transitorio; ACV: accidente cerebrovascular; EC: enfermedad coronaria; ECA: ensayo clínico aleatorizado; EEC: estrógeno equino conjugado; ERA: Estrogen Replacement and Atherosclerosis; EVTET: Estrogen in Venous Thromboembolism Trial; IM: infarto de miocardio; MPA: medroxiprogesterona; TAP: terminado antes de lo previsto.

genos y progestágenos combinados en mujeres con útero (grupo I) y los estrógenos administrados de forma aislada en mujeres sin útero (grupo II), frente a placebo, finalizando ambos antes de lo previsto porque los riesgos superaban a los beneficios<sup>12-14</sup>. El Million Women Study es un estudio de cohortes en el que se describe la relación entre el uso de las distintas formas de TH, incluida la tibolona, y el riesgo de diversas afecciones, en especial el cáncer de mama<sup>15</sup>.

### Riesgos del tratamiento hormonal a medio-largo plazo

A continuación se presentan los principales riesgos del TH, incluida la tibolona. En la tabla 2 se describen los resultados más significativos:

*Enfermedad coronaria (EC)*. Diversas revisiones sistemáticas (RS) de los estudios observacionales realizados a principios de los años noventa mostraron que el TH presentaba un efecto protector del riesgo global de incidencia y mortalidad por EC. Este efecto no pudo ser confirmado

**TABLA 2**  
**Riesgos y beneficios del tratamiento hormonal**

	<b>Estrógenos + progestágenos</b>	<b>Estrógenos</b>	<b>Tibolona</b>
Enfermedad coronaria	RS de EO: efecto protector (RS reciente no lo confirma) HERS I y II: sin efecto protector WHI brazo I: ↑ riesgo del 24% (37 frente a 30 por 10.000 mujeres/año). Mayoría IAM y a partir del primer año de tratamiento	RS de EO: efecto protector (RS reciente no lo confirma) WHI grupo II: sin efecto protector	ECA: efecto beneficioso sobre el perfil lipídico (excepto ↓ HDL), cascada de la coagulación y otros marcadores cardiovasculares
Accidente cerebrovascular	HERS I y II: sin efecto protector WHI grupo I: ↑ riesgo del 31% (31 frente a 24 por 10.000 mujeres/año)	ECA WHI grupo II: ↑ riesgo del 39% ECA Viscoli et al: no reducción ACV (158 frente a 118 por 10.000 mujeres/año)	
Riesgo de tromboembolia	RS de ECA y EO: ↑ riesgo HERS I y II: ↑ riesgo EVTET: ↑ riesgo WHI grupo I: ↑ riesgo del 100% (115 frente a 52 por 10.000 mujeres/año)	WHI grupo II: ↑ riesgo del 47% (77 frente a 54 por 10.000 mujeres/año)	
Capacidad cognitiva y demencia	RS de ECA: capacidad cognitiva no mejora ni en mujeres sanas ni con demencia previa WHIMS: función cognitiva sin diferencias significativas. ↑ del 100% del riesgo de demencia a partir del segundo año (efecto más importante > 75 años)		
Vesícula biliar	Cohortes: ↑ riesgo de colecistectomía HERS I: ↑ riesgo de litiasis. HERS II: ↑ tasa de cirugía		
Cáncer de mama	RS de EO: ↑ riesgo proporcional a la duración del tratamiento (tratamiento en el momento del estudio) HERS II: ↑ riesgo sin significación estadística WHI grupo I: ↑ riesgo de cáncer invasivo (38 frente a 30 por 10.000 mujeres/año), a partir del cuarto año Million Women Study: ↑ riesgo	WHI grupo II: ↑ riesgo sin significación estadística Million Women Study: ↑ riesgo	Million Women Study: ↑ riesgo
Cáncer de endometrio	RS de EO: ↓ riesgo HERS II: ↓ riesgo WHI grupo I: ↓ riesgo	RS de EO: ↑ riesgo	
Cáncer de ovario	RS de EO: ↑ riesgo	WHI grupo II: ↑ riesgo	
Fracturas	EO: ↓ riesgo fracturas vertebrales y antebrazo (cadera sin significación estadística) ECA: ↓ riesgo sin significación estadística HERS I y II: sin efecto WHI grupo I: ↓ riesgo	WHI grupo II: ↓ riesgo	
Cáncer de colon	Observacionales: ↓ riesgo HERS II: ↓ riesgo, no significativa WHI grupo I: ↓ riesgo, no significativa		

RS: revisión sistemática; EO: estudios observacionales; ECA: ensayo clínico aleatorizado.

HERS I<sup>4</sup>; HERS II<sup>5,6</sup>, WHI grupo I<sup>12</sup>, WHI grupo II<sup>13</sup>, WHIMS<sup>22</sup>, Million Women Study<sup>15</sup>, Viscoli<sup>10</sup>.

en el ECA HERS<sup>4</sup>, en su cohorte de seguimiento HERS II<sup>5</sup>, ni a través de otros ECA de prevención secundaria<sup>7-9</sup>. Este potencial beneficio tampoco se ha podido demostrar en ninguno de los grupos del ECA WHI donde, al contrario de lo esperado, el grupo I (TH combinado) ha mostrado un aumento del riesgo del 24% en el grupo de tratamiento<sup>12</sup>. Una RS posterior en la que se han evaluado de

nuevo los estudios observacionales disponibles teniendo en cuenta en su análisis los diversos sesgos de selección, inclusión y análisis, no mostró, al contrario que las originales, ningún efecto protector del TH sobre la incidencia y la mortalidad por EC<sup>17</sup>.

Los estudios con tibolona presentan un efecto beneficioso sobre los marcadores de las enfermedad cardiovascu-

lar, pero los datos de eventos cardiovasculares son escasos<sup>18</sup>.

**Enfermedad cerebrovascular (ECV).** En las RS de estudios observacionales se han observado resultados contradictorios sobre el efecto del TH en la ECV<sup>19</sup>. El ECA HERS y su cohorte de seguimiento HERS II no han mostrado diferencias en la incidencia de accidentes cerebrovasculares (ACV) fatales y de accidentes isquémicos transitorios (AIT)<sup>4,5</sup>. Otro ECA de prevención secundaria con estrógenos administrados de forma aislada tampoco ha mostrado ningún beneficio sobre la ECV<sup>10</sup>. Por el contrario, los 2 grupos del ECA WHI han mostrado un incremento significativo del riesgo de ACV<sup>12,13</sup>.

**Tromboembolia.** Una RS sobre los efectos del TH en mujeres sanas ha mostrado un aumento del riesgo de tromboembolia (RR = 2,14; IC del 95%, 1,64-2,81)<sup>20</sup>. Este riesgo es mayor en los primeros 2 años de tratamiento y se correlaciona directamente con la dosis utilizada. Asimismo, el estudio HERS<sup>4,5</sup> y otros ECA de prevención<sup>11</sup> han mostrado un aumento del riesgo de tromboembolia en mujeres con enfermedad cardiovascular. Este aumento del riesgo tromboembólico también ha sido objetivado en los 2 grupos del estudio WHI<sup>12,13</sup>.

**Capacidad cognitiva y demencia.** Los resultados de las RS son contradictorios y se puede concluir que la evidencia del efecto del TH sobre la función cognitiva en la mujer posmenopáusica no es concluyente<sup>16,21</sup>. Los resultados del estudio WHIMS (Women's Health Initiative Memory Study), subestudio del WHI en mujeres > 65 años sin demencia, no han mostrado diferencias en la función cognitiva<sup>22</sup> y, de hecho, el TH combinado duplicó el riesgo de presentar demencia (RR = 2,05; IC del 95%, 1,21-3,48)<sup>23</sup>. Este riesgo fue más acentuado en mujeres > 75 años y a partir del segundo año de tratamiento, y persistió durante todo el estudio<sup>23</sup>.

**Alteraciones de la vesícula biliar.** El ECA de prevención secundaria HERS mostró un aumento entre 1,5 y 2 veces en el riesgo de litiasis biliar<sup>4</sup>. La cohorte de seguimiento HERS II mostró un incremento de la tasa de cirugía de vesícula biliar (RR = 1,44; IC del 95%, 1,10-1,90)<sup>6</sup>.

**Cáncer de mama.** Las RS de estudios observacionales han mostrado un incremento del riesgo de cáncer de mama en las mujeres que utilizaban el tratamiento en el momento del estudio, el cual es proporcional a la duración del tratamiento<sup>16</sup>. No obstante, las mujeres que habían utilizado el TH en algún momento no mostraron un incremento del riesgo. La cohorte HERS II ha mostrado un aumento del riesgo sin alcanzar significación estadística (RR = 1,27; IC del 95%, 0,84-1,94)<sup>6</sup>. En el grupo I del WHI se ha observado un incremento del riesgo de cáncer de mama invasivo a partir del cuarto año en las mujeres del grupo de tra-

tamiento, con una tendencia hacia el aumento ante un mayor tiempo de tratamiento<sup>12</sup>. Los cánceres de mama fueron diagnosticados en estadios más avanzados en el grupo de tratamiento, sin que se observaran diferencias significativas para los cánceres *in situ*. Este aumento del riesgo de cáncer de mama ocurre tanto con la administración de progestágenos secuencial como con su uso continuo. Contrariamente a lo esperado, en el grupo II del estudio WHI se ha observado una disminución no significativa del riesgo de cáncer de mama<sup>13</sup>.

En el estudio Million Women Study se ha obtenido un mayor riesgo de cáncer en las mujeres que recibían TH (RR = 1,66; IC del 95%, 1,58-1,75), así como un aumento de la mortalidad por esta causa (RR = 1,22; IC del 95%, 1,0-1,48)<sup>15</sup>; la magnitud de la asociación fue mayor para el tratamiento combinado que para los diferentes tipos de estrógenos de forma aislada o la tibolona. Sin embargo, las mujeres que tenían antecedentes de haber utilizado el tratamiento en algún momento, pero no en el momento del estudio, no presentaron un aumento del riesgo. La tibolona también ha mostrado un incremento significativo de la incidencia de cáncer de mama (RR = 1,45; IC del 95%, 1,25-1,68); este riesgo es más elevado en relación con la duración del tratamiento<sup>15</sup>.

**Cáncer de endometrio.** La administración de estrógenos de forma aislada aumenta el riesgo de hiperplasia y cáncer de endometrio<sup>16</sup>. Este riesgo es 2,3 veces mayor (IC del 95%, 2,1-2,5) y se asocia directamente con la duración del tratamiento, permaneciendo elevado hasta 5 o más años tras su retirada. Los primeros estudios de cohortes ya mostraron que los progestágenos asociados con los estrógenos disminuían el riesgo de cáncer de endometrio (RR = 0,4; IC del 95%, 0,2-0,6)<sup>16</sup>. Este efecto protector de los progestágenos ha sido confirmado en la cohorte de seguimiento de los estudio HERS II<sup>4</sup> y WHI (grupo I)<sup>13</sup>.

**Cáncer de ovario.** Diversas RS de estudios observacionales y posteriores estudios de cohortes con mujeres posmenopáusicas que recibieron el tratamiento durante más de 10 años han mostrado un aumento de la incidencia y la mortalidad por cáncer de ovario, con un gradiente de riesgo relacionado con la duración del tratamiento<sup>16</sup>. En el grupo II del WHI también se ha observado un incremento, aunque no significativo, del riesgo de cáncer de ovario (RR = 1,58; IC del 95%, 0,77-3,24)<sup>13</sup>.

### **Beneficios del tratamiento hormonal a medio y largo plazo**

**Osteoporosis y riesgo de fractura.** Las diferentes RS muestran que el TH aumenta la densidad mineral ósea (DMO) y el porcentaje de recambio de ésta después de 1 año de tratamiento (el 5,4% en la columna lumbar, el 3,0% en el antebrazo y el 2,5% en el cuello femoral). Estos porcentajes se incrementaron a los 2 años de tratamiento<sup>16,25</sup>.

A partir de los principales estudios de cohortes de mujeres que utilizaron TH y que fueron seguidas durante períodos prolongados se objetiva una reducción significativa de las fracturas vertebrales y de antebrazo, y una disminución no significativa de las fracturas de cadera. Los primeros ECA disponibles habían mostrado una mayor reducción de fracturas vertebrales frente a las no vertebrales (RR = 0,87; IC del 95%, 0,71-1,08), aunque en ninguno de los casos era significativa<sup>25</sup>. Los resultados de los estudios HERS I y II no han mostrado una reducción del riesgo de fractura de cadera o de otras localizaciones en mujeres con antecedentes de enfermedad cardiovascular<sup>4,6</sup>. En el grupo I del WHI se han obtenido los datos más consistentes, con una reducción del riesgo para cualquier fractura (RR = 0,76; IC del 95%, 0,69-0,83) y para la fractura de cadera (RR = 0,67; IC del 95%, 0,47-0,96) en mujeres sanas con TH combinado<sup>12</sup>. En el grupo II del WHI se han obtenido resultados similares<sup>13</sup>.

En relación con el mantenimiento del efecto una vez retirado el tratamiento, las mujeres que habían suspendido el TH hacía más de 5 años presentaron valores de DMO similares a los de las mujeres que nunca habían sido tratadas<sup>26</sup>. Estos hallazgos son independientes de la edad, el índice de masa corporal, el estilo de vida o los años transcurridos tras la menopausia y el lugar de evaluación de la DMO.

**Cáncer de colon.** En 2 RS de estudios observacionales se ha observado una disminución del riesgo de cáncer de colon en las mujeres que utilizaron o estaban utilizando TH<sup>16</sup>. Tanto la cohorte de seguimiento del HERS II como el grupo I del WHI muestran un efecto protector<sup>6,13</sup>. No obstante, este efecto beneficioso sólo fue estadísticamente significativo en el grupo II del estudio WHI (RR = 0,56; IC del 95%, 0,38-0,81), aunque los cánceres diagnosticados en el grupo de tratamiento se encontraban en un estadio más avanzado<sup>13</sup>.

### Conclusiones y aplicación práctica

Las evidencias disponibles a partir de los diferentes ECA y los distintos regímenes de TH no han permitido demostrar una protección cardiovascular en mujeres con enfermedad cardiovascular ni en mujeres sanas. La prevención cardiovascular requiere la intervención sobre los factores de riesgo y los hábitos de vida y, cuando esté indicado, el tratamientos para el control lipídico y las cifras de presión arterial.

El TH, a medio y largo plazo, aumenta el riesgo de tromboembolia venosa, accidentes cerebrovasculares, demencia, litiasis biliar y cirugía de vesícula biliar, cáncer de mama y cáncer de ovario. Los progestágenos asociados a la toma de estrógenos tienen un efecto protector sobre el cáncer de endometrio. A pesar de los resultados disponibles, el tratamiento sólo con estrógenos no ha mostrado incrementar el cáncer de mama. El TH protege frente al cáncer de colon. El TH aumenta la DMO y disminuye el riesgo de fractu-

### Puntos clave

- Los resultados de los diferentes ECA han planteado un cambio profundo en la práctica clínica en la menopausia. Actualmente, el TH sólo está justificado para el control de los síntomas vasomotores intensos y se recomienda utilizar la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible.
- El TH no ha demostrado ningún efecto de protección cardiovascular en mujeres con enfermedad cardiovascular previa ni en mujeres sanas.
- Los potenciales riesgos asociados al TH son: tromboembolia venosa, accidentes cerebrovasculares, cáncer de mama, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, demencias, litiasis biliar y aumento de cirugía de la vesícula biliar.
- El TH disminuye el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales pero, debido al limitado mantenimiento de su efecto en el tiempo y al desfavorable balance riesgo-beneficio, no se recomienda como tratamiento de primera línea.

ra, tanto vertebrales como no vertebrales. No obstante, el balance riesgo-beneficio del TH a medio y largo plazo es desfavorable, por lo que éste no se puede considerar como tratamiento de primera línea en el manejo de la osteoporosis.

A partir de la información derivada de estos estudios, las diferentes agencias internacionales y la Agencia Española del Medicamento no recomiendan el TH en mujeres asintomáticas debido a este balance riesgo-beneficio desfavorable. Esta recomendación sobre el TH afecta a todas las especialidades farmacéuticas que contienen estrógenos con o sin progesterona y a la tibolona. Cuando se requiera un TH para el control de los síntomas vasomotores intensos, éste se debe recomendar, en la mínima dosis eficaz y durante el mínimo tiempo posible, con el objetivo de minimizar los riesgos.

### Bibliografía

1. Grupo de trabajo de menopausia y postmenopausia. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia. Barcelona: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2004.

2. Alonso-Coello P, Marzo-Castillejo M, Ribes M, Delgado A, Coutado A, Gutiérrez B. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y la posmenopausia: tratamiento de los síntomas vasomotores y vaginales (parte 1). *Aten Primaria*. 2005;36(5):e1-8.
3. Alonso Coello P, Marzo Castillejo M, López García-Franco A, Isasi Zaragoza C, Landa Goñi María J, Nishishinya Aquino B. Guía de práctica clínica sobre menopausia y posmenopausia: evaluación del riesgo de fractura y cribado de la osteoporosis (parte 2). *Aten Primaria*. 2005;36(5):e9-15.
4. 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;280:605-13.
5. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002;288:49-57.
6. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002;288:58-66.
7. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343:522-9.
8. Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, Heagerty A, Khan MA, Kitchener H, et al, ESPRIT team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet*. 2002;360:2001-8.
9. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield PM. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJOG*. 2002;109:1056-62.
10. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RJ. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001;345:1243-9.
11. Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrom E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy — results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb Haemost*. 2000;84:961-7.
12. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-33.
13. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA*. 2004;291:1701-12.
14. White C. Second long term HRT trial stopped early. *BMJ*. 2002;325:987.
15. Beral V. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362:419-27.
16. Nelson HD, Humphrey LL, LeBlanc E, Miller J, Takano L, Chan BKS, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy for primary prevention of chronic conditions. Summary of the Evidence for the US Preventive Services Task Force. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/hrt/hrtsu1.htm>
17. Humphrey LL, Chan BK, Sox HC. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2002;137:273-84.
18. Modelski K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:16-23.
19. Teede HJ. The menopause and HRT. Hormone replacement therapy, cardiovascular and cerebrovascular disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2003;17:73-90.
20. Miller J, Chan BK, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002;136:680-90.
21. Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert F. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library, Issue 4*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.; 2003.
22. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, et al. WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA*. 2003;289:2673-84.
23. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al, WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289:2651-62.
24. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al, WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*. 2003;289:3243-53.
25. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, et al. Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev*. 2002;23:529-39.
26. Barrett-Connor E, Wehren LE, Siris ES, Miller P, Chen YT, Abbott TA 3rd, et al. Recency and duration of postmenopausal hormone therapy: effects on bone mineral density and fracture risk in the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) study. *Menopause*. 2003;10:412-9.
27. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, Hubbell FA, Ascensao J, Rodabough RJ, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004;350:991-1004.