



Población y Salud en Mesoamérica

Revista electrónica publicada por el
Centro Centroamericano de Población,
Universidad de Costa Rica, 2060 San José, Costa Rica
<http://ccp.ucr.ac.cr>

Población y Salud en Mesoamérica

Revista electrónica semestral, ISSN-1659-0201

Volumen 6, número 1, artículo 1

Julio - diciembre, 2008

Publicado 1 de julio, 2008

<http://ccp.ucr.ac.cr/revista/>

La terapia hormonal de reemplazo en la pre y pos menopausia: tendencias y controversias

Georgina Sánchez-Ramírez

Guadalupe del Carmen Alvarez-Gordillo

La terapia hormonal de reemplazo en la pre y pos menopausia: tendencias y controversias

The hormone replacement therapy in the pre and post menopause: trends and controversies

Georgina Sánchez-Ramírez, Guadalupe del Carmen Alvarez-Gordillo¹

RESUMEN

Con la finalidad de contribuir a una actualización del estado del arte y bajo una perspectiva crítica, se realizó una revisión bibliográfica sobre las indicaciones terapéuticas de la Terapia de Reemplazo Hormonal, así como las diferentes controversias, usos y beneficios durante la pre y la posmenopausia. Los beneficios demostrados hasta el momento de la THR, son la corrección de la atrofia urogenital y/o vaginal y la disminución de las molestias de los síntomas vasomotores (los sofocos o bochornos, los vértigos, las sensaciones de hormigueo en las extremidades y palpitaciones) y el aumento de la DMO que puede prevenir las fracturas de cadera y vértebras. Las dosis recomendadas para la administración de THR han variado con el tiempo, cobrando fuerza últimamente la corriente clínica que recomienda dosis menores que las utilizadas en años anteriores, ya que se están demostrando los mismos beneficios, disminuyendo los riesgos asociados a su uso, lo cual requiere una actualización en la información que manejan tanto los médicos como las usuarias. Existe además la necesidad de ampliar las investigaciones sobre el uso de otro tipo de terapias para aliviar la sintomatología climatérica diferente a la THR.

Palabras clave: Menopausia, Climaterio, Terapia de Reemplazo Hormonal

ABSTRACT

With the aim of bringing up to date the critical discussion on the subject, a literature review focused on the indications of the Hormonal Replacement Therapy and controversies associated to its use and benefits in relation to pre and post menopause, was carried out. The currently proved benefits of HRT are the amendment of **urogenital** and/or vaginal atrophy and the reduction of disturbances caused by vasomotor symptoms (suffocation or **hot flashes**, vertigo, **tingling** of arms and legs, and palpitations) and the increase of Osseus Mineral Density which can prevent hips and spine bones fractures. The recommended doses of HRT has differed through time although a recent clinical tendency recommending reduced doses has become dominant in so far as these doses, besides delivering the same benefits, are reducing the risks associated to the use of the therapy, what demands updating the information managed both by doctors and users. There is also a need of amplifying research related to the use of other kinds of therapies aimed at alleviating the climacteric symptoms, different from HRT.

Key words: Menopause, Climacteric, Hormonal Replacement Therapy

Recibido: 13 mar. 2008

Aprobado: 15 may. 2008

¹ Investigadoras del Colegio de la Frontera Sur, Unidad San Cristóbal de Las Casas, Chiapas. MEXICO
gsanchez@ecosur.mx, galvarez@ecosur.mx

1. INTRODUCCIÓN

La menopausia constituye un evento natural y único en la vida de las mujeres y corresponde al último sangrado uterino que se presenta debido a la disminución y posterior cese de las funciones tanto gametogénicas como hormonales de los ovarios y marca la transición entre la etapa reproductiva y la no reproductiva. En las mujeres mexicanas la menopausia ocurre alrededor de los 49 años de edad.

A través de la historia, las actitudes y creencias respecto a la menopausia han variado ampliamente. La menopausia se ha considerado desde una enfermedad y un signo de decadencia en el siglo XIX, hasta una etapa de liberación en la que finaliza la etapa fértil. Diversos estudios muestran que las diferentes actitudes y creencias hacia la menopausia se explican por la combinación de factores personales y culturales (SEGO/AEEM/Centro Cochrane Iberoamericano/SEMFYC, 2004; Cravioto, 2000; The Boston Women's Health Book Collective, 2000; Almeida, 1999; Berger, 1999; Carranza, 1998; Komesaroff, Rothfield & Daly, 1996; entre otros).

Como consecuencia de los cambios hormonales y el proceso de envejecimiento que ocurren durante la menopausia, algunas mujeres presentan síntomas que afectan a su calidad de vida. Asimismo, la menopausia y posmenopausia se han relacionado, con diversos síntomas y procesos crónicos, sin establecerse con claridad hasta qué punto son intrínsecos al climaterio o al proceso de envejecimiento. Esta situación ha llevado a que algunas mujeres y profesionales tengan una visión negativa de la menopausia tendiéndose a medicar en exceso esta etapa de la vida.

El aumento de la esperanza de vida junto a los avances terapéuticos nos sitúa ante un nuevo perfil epidemiológico de las personas de este grupo de etario (entre los 45 y los 64 años de edad), el cual se caracteriza por la mayor prevalencia de los procesos crónicos. En esta etapa de la vida de las mujeres es importante diferenciar los síntomas y problemas de salud que están asociados con el cese de la función ovárica y cuáles no. Así mismo, es importante conocer qué tratamientos e intervenciones son eficaces y seguras, y en qué casos es recomendable determinado tipo de intervención.

La terapia hormonal es una de las prescripciones indicadas con más frecuencia en los países latinoamericanos. Se considera que anualmente se realizan más de 100 millones de prescripciones, sin tener una medición adecuada de las efectuadas de manera empírica que quizá alcancen una cifra similar. Se define a la terapia hormonal como la administración de hormonas a mujeres con deficiencia estrogénica, sintomáticas, durante la transición a la menopausia y la posmenopausia (Posición Latinoamericana en Relación con el Estado Actual de la Terapia Hormonal, 2005)

La Terapia Hormonal de Reemplazo ó Reposición (THR), basada en la sustitución de los estrógenos y progestágenos para evitar síntomas y signos del climaterio, es el tratamiento ginecológico que más investigaciones y controversias ha generado en las últimas cuatro décadas; en un principio como remedio durante la perimenopausia para reponer los estrógenos perdidos y mejorar la clínica subjetiva (sudoraciones, sofocos, ansiedad, etc.) y actualmente, para prevenir las complicaciones ocasionadas por la osteoporosis, una vez que las mujeres han cruzado el

umbral de la menopausia, siendo la osteoporosis, la causa que impulsa masivamente las investigaciones contemporáneas, motivadas por dos factores: el envejecimiento de la población y el interés comercial de las compañías farmacéuticas.

No obstante la indicación principal y más importante para prescribir estrógenos solos o estrógenos más progestina es el alivio de los síntomas vasomotores que sufren muchas mujeres durante la perimenopausia, resultado controversial el uso de la THR para el alivio de otros padecimientos asociados a la peri y pos menopausia.

Se han encontrado numerosas investigaciones realizadas a lo largo de los últimos diez años, sobre la utilidad de las hormonas sintéticas; principalmente estrógenos y progestágenos (Dueñas, Albert, Miñano & Hernández, 2001).

Algunos de estos estudios, han corroborado que el uso de las hormonas, se basan en propiciar sangrados controlados y provocar más pronto la menopausia, “evitando” la prolongación de la etapa de la perimenopausia, evaluando la frecuencia de sangrado durante la terapia combinada de estrógenos con progestágenos, pero al parecer, se ha tenido un gran abandono de casos, debido a que no desaparecen los sangrados en los tiempos previstos (Dueñas, Cañada y De Pablo, 2001).

Antes de la década de los 80's se pensaba que esta combinación de estrógenos con progestágenos protegía contra el cáncer de seno, pero actualmente, esta combinación se asocia con un aumento de riesgo de esta enfermedad (Million Women Study Collaborators, 2003; Schairer, Lubin, Troisi, Surtgeon, Brinton & Hoover, 2000). La controversia no ha cesado, y se debe en parte a que la mayoría de los estudios financiados por compañías farmacéuticas son realizados en mujeres que presentan algún tipo de padecimiento relacionado con la edad, de sectores urbanos de clase media, por lo que el extrapolar los resultados de las investigaciones sobre el uso de la THR a toda la población de mujeres en la madurez puede resultar cuando menos atrevido.

2. MATERIALES Y PROCEDIMIENTOS

Este trabajo es el resultado de tres años de búsqueda de información y formó parte del marco teórico de una tesis doctoral² financiada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México y la Agencia Española de Cooperación Internacional. La compilación de la información se realizó a través de búsqueda de revistas especializadas por medio de la base Elsevier, Medline y Psyclit, Tesauro y bibliotecas de la Universidad de Salamanca (principalmente de la facultad de medicina y gineco-obstetricia); además de material recopilado en eventos relacionados con el tema de la Menopausia durante los años de 2002 al 2006 en México, España y Argentina.

El criterio de selección de la búsqueda bibliográfica, fueron las investigaciones con resultados de eficacia de la THR, con énfasis crítico en la sobreestimación de los acontecimientos derivados de la menopausia en las mujeres y las posibilidades de alivio de los tratamientos hormonales

² “Incidencia de la información en salud y sexualidad desde el enfoque de género en la calidad de vida en el climaterio, en tres regiones de México (Estado de México, Veracruz y Chiapas)” defendida por Georgina Sánchez Ramírez en la Universidad de Salamanca, España el 12 de Enero de 2007.

femeninos, derivados del mito de que las mujeres rigen su salud y sus estados de ánimo exclusivamente por ciclos hormonales (The Boston Women's Health Book Collective, 2000).

Se analizaron estudios de intervención con diferentes grupos de mujeres para aliviar o prevenir un padecimiento específico relacionado con la peri y pos menopausia a través del suministro de algún tipo de THR. Se trató de integrar investigaciones con muestras representativas, contrastando resultados positivos versus efectos adversos, respecto a la prevención o mejora de padecimientos que se relacionan más comúnmente con la pre y posmenopausia tales como: la osteoporosis, las enfermedades cardiovasculares, los problemas de cognición y la incontinencia urinaria, así como el incremento de riesgo de cáncer de ovario y de seno, como resultados del uso de hormonas sintéticas o vegetales.

3. LA OSTEOPOROSIS Y LA THR

Se ha demostrado que los estrógenos sintéticos incrementan la densidad mineral ósea (DMO) (The Women's Health Initiative, 2004), no obstante en un metaanálisis realizado por Dueñas, Albert, Miñano y Hernández (2001), se encontró que después de 10 años de haber suspendido el tratamiento de THR, tanto la DMO como el riesgo de fracturas fueron similares a los de las mujeres que nunca habían sido tratadas con hormonas sustitutivas.

Dada la relevancia que ha cobrado la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en todo el mundo, la THR se sugiere de manera generalizada para evitar el desarrollo y complicación de la osteoporosis, etiquetada como la epidemia silenciosa del siglo XXI. Sin embargo, a pesar de que los criterios para la prevención de este padecimiento están consensuados, no hay parámetros estandarizados para su detección, prevalencia y tratamiento en todas las regiones.

La guía clínica para el manejo de la menopausia y postmenopausia de la SEGO/AEEM/Centro Cochrane Iberoamericano/SEFYC menciona que la THR disminuye el riesgo de fracturas tanto vertebrales como no vertebrales, sin embargo debido a su efecto en el tiempo y a su desfavorable balance riesgo-beneficio, no se recomienda como tratamiento de primera línea.

Las recomendaciones para la prevención contempla de manera general, hábitos de vida saludables desde edades tempranas hasta la adultez avanzada, como: dietas equilibradas ricas en calcio y vitamina D, ejercicio y toma de sol moderados, peso corporal adecuado a la talla y raza de las personas, disminución del uso excesivo de la cafeína y el alcohol, y evitar en la medida de lo posible el tabaco (SEGO/AEEM/Centro Cochrane Iberoamericano/SEFYC, Haya, Casteló & Fernández, 2003; Ribeiro, Blakeley & Larrea, 2000). El diagnóstico precoz y el tratamiento siguen siendo motivo de discusiones científicas y debates.

Al parecer, la única manifestación clínica de la osteoporosis es la fractura que aparece en la fase más avanzada de la enfermedad, por lo tanto, la detección oportuna del padecimiento es primordial. Hay algunos autores que mencionan que si bien la radiología (rayos X) ha sido el método de detección más tradicional (principalmente a partir de radiologías de columna), no está exento de ser un método poco preciso, que depende de numerosas variables técnicas y que puede resultar tardío en el diagnóstico de la osteoporosis (Del Pino J, Montilla C, Corral L, 2003). Lo

que se considera mejor para el diagnóstico temprano hoy en día es la medición de la Densidad Mineral Ósea (DMO), que permite evaluar la calidad del hueso y el riesgo de fractura. La medición de la DMO se considera el “marcador de oro” y para obtenerlo, se sugiere el método de densitometría (o medición de la densidad de los huesos) llamado absorción radiológica dual (DXA) ya que se puede reproducir fácilmente, tiene baja radiación y permite medir zonas del esqueleto (columna vertebral y cadera) donde suelen localizarse con más frecuencia las fracturas causadas por la osteoporosis (Moreno, García & Cano, 2003).

Los estándares de medición de la DMO han sido determinados por la OMS, basándose en diversos estudios epidemiológicos. Generalmente la expresión en número de desviaciones estándar ó T-score, establece como punto de corte el valor T menor que -2,5 lo que significa que existe osteoporosis, pero sólo se aconsejan aplicables a mujeres de raza blanca postmenopáusicas o para varones de la misma raza, ya que no se ha comprobado su utilidad en otras razas (Lunt , Felsenberg, Reeve, Benevolenskaya, Cannata, Dequeker et al, 2003).

Las mujeres premenopáusicas “sanas”, sin déficit de estrógenos, no suelen perder masa ósea, por tanto el riesgo de fractura no es mayor que el de mujeres más jóvenes por lo que ni siquiera es recomendable, en ausencia de fracturas, el diagnóstico de osteoporosis basado en la aparente pérdida de la densidad radiológica del hueso (Riis, 1994).

Palacios (2003) propone que antes de hacer cualquier densitometría es aconsejable y económico valorar los factores de riesgo que se resumen como: generales, historia ginecológica y específicos. Posteriormente, sugiere proceder con la DXA. Al parecer en mujeres con osteoporosis con o sin fractura de cadera, el uso de fármacos específicos reducen el riesgo de fractura, pero ello dependerá también de la calidad de los huesos de cada paciente. Según este autor, no se ha recomendado aplicar la prueba de DXA de manera masiva a la población y que tampoco existe un consenso sobre qué grupos deberían ser sometidos a la prueba de DXA, sin embargo sí se sugiere utilizarla para grupos de alto riesgo, para diagnosticar y tratar oportunamente la osteoporosis. No obstante, menciona que a pesar de que se han publicado un sinnúmero de escalas y algoritmos para identificar pacientes con alto riesgo, no siempre son claros, ni están debidamente evaluados, por lo que hay divergencias en la lista de factores de riesgo a considerar antes de aplicar o no una DXA.

Por tanto, se recomienda medir el riesgo de padecer osteoporosis en las mujeres postmenopáusicas cada dos años si hay factores de riesgo (igual que la mamografía) y en todos los casos en mujeres mayores de 65 años con fractura no vertebral y bajo peso y de acuerdo a los resultados del test de DMO, se sugiere o no el tratamiento para prevenir o controlar la osteoporosis.

Existen otros métodos de medición de la DMO como la absorción radiológica de doble energía periférica (pDEXA) a partir de medir el radio, el dedo o el calcáneo o muñeca, muy utilizado en países como México, pero en desuso cada vez mayor, en países industrializados (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2000; Osteoporosis, prevention, diagnosis and treatment, 2003; Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral. Osteoporosis menopáusica, 2003), ultrasonidos y tomografías, así como marcadores bioquímicos en sangre y orina, pero aún no se han encontrado recomendaciones consensuadas o

concluyentes para su uso generalizado (SEGO/AEEM/Centro Cochrane Iberoamericano /SEFYC).

Respecto a los tratamientos farmacológicos de la osteoporosis, la controversia es aún mayor. Por lo que se inclinan de forma más unánime los y las profesionales en medicina es por la individualización del tratamiento según las características y factores de riesgo de las pacientes en todos los casos en que se sugiera el uso terapéutico de algún fármaco (calcio+calciferol, tibolona, bifosfanatos como Alendronato, Risedronato, Oseina Hidroxiapatita, moduladores selectivos de receptores estrogénicos para remodelado del hueso como Raloxifeno, etc.)

Hay dos factores que llaman particularmente la atención en cuanto al tema de los tratamientos farmacológicos para la osteoporosis, el primero es que en todos los casos se sugiere su uso sin dejar de lado los hábitos saludables antes mencionados (dieta, ejercicio moderado, etc.) y lo segundo es la sinceridad con la que varios autores hablan respecto a la factibilidad y/o eficacia de algunos medicamentos.

Por citar sólo algunos efectos secundarios (González, Flores y Garay, 2003), el Calcitriol (útil en la prevención de la osteoporosis en mujeres con alto riesgo) es muy eficaz en la absorción del calcio y regulación de la mineralización ósea.

La tibolona (esteroide sintético derivado de la noresterona) se recomienda ampliamente para el control del síndrome neurovegetativo y la atrofia urogenital en mujeres perimenopáusicas, y postmenopáusicas que tienen osteoporosis, para inhibir la pérdida de masa ósea, sin embargo, algunas investigaciones advierten que en la actualidad no se ha concluido ningún estudio que analice el efecto de la tibolona sobre la tasa de fracturas y que tampoco se conocen suficientemente los efectos a largo plazo de este fármaco en la prevalencia de cáncer de mama, (SEGO/AEEM/Centro Cochrane Iberoamericano/SEFYC, Op cit; Parrilla y Delgado, 2003). La Women's Health Initiative (WHI) menciona que su efecto sobre este padecimiento es nulo (The Women's Health Initiative Steering Committee) en la enfermedad cardiovascular.

Otros fármacos sugeridos para disminuir el riesgo de fracturas en mujeres con osteoporosis o en mujeres que ya habían sufrido fractura de cadera son los llamados moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM); los más probados son el tamoxifeno y el raloxifeno (éste último más estudiado) encontrándose que ejercen una acción similar a la de los estrógenos, por lo que se pueden considerar como eficaces en la prevención de riesgos de fractura en mujeres con osteopenia o con osteoporosis (Ferrer, 2003).

Un último ejemplo que se citará aquí es el de los bifosfanatos (compuestos químicos que intentan frenar la disminución del hueso, de los llamados fármacos anti-resortivos). Hay estudios como los de la SEGO/AEEM/Centro Cochrane Iberoamericano/SEFYC (2004) y de Sánchez y Cuadros (2003), que mencionan que los bifosfanatos aprobados actualmente para el tratamiento de la osteoporosis son: el alendronato (beneficioso en la prevención de fracturas de cadera, vertebrales y no vertebrales en mujeres postmenopáusicas), el risedronato (que reduce la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres postmenopáusicas), y el etidronato que reduce el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas y está indicado en mujeres con osteoporosis densitométrica menor a -2.5 DE y/o fracturas previas. Además, argumentan que las terapias que combinan algún bifosfanato con hormonas sintéticas (principalmente estrógenos)

han demostrado que si bien la DMO aumenta, no existe ninguna evidencia directa de reducción de la tasa de fracturas (Bone, Greenspan, McKeever, Bell, Davidson, Down et al, 2000; Lindsay, Cosman, Lobo, Walsh, Harris, Reagan, et al, 1999; Wimalawansa, 1998), además son medicamentos más caros que las THR y sus efectos secundarios pueden generar intolerancia (Harris, 2003).

4. ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y THR

Respecto a las enfermedades cardiovasculares, algunos autores (Dueñas, Albert, Miñano & Hernández; Barrett-Connor, 1995; Cummings, Black & Rubin, 1989) consideran que cualquier mujer postclimatérica tiene un riesgo 10 veces superior de morir por padecimientos cardíacos que por cáncer de seno o de sufrir una fractura de cadera. Dicho riesgo se incrementa con la edad, lo que ha motivado la investigación de medicamentos que prevengan el riesgo de padecimientos cardíacos.

Uno de los estudios que más exhaustivamente han investigado este tema es el llamado Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) (Grady, Harrington, Bittner, Blumenthal, Davidson, Hlatky et al, 2002) en el que durante 6,8 años, se observaron a 2,763 mujeres norteamericanas postmenopáusicas con antecedentes de padecimientos coronarios, administrando a unas mujeres hormonas (0,625 mg/d de estrógenos conjugados con 2,5 mg de acetato de medroxyprogesterona) y a otras un placebo. Los resultados a los que llegó el grupo de estudio indican que las mujeres tratadas con hormonas, no manifestaron una disminución significativa de enfermedades coronarias, comparadas con quienes habían recibido un placebo. Incluso mencionan que otros datos observacionales recientes sugieren un incremento del riesgo de padecimientos coronarios en mujeres postmenopáusicas que han iniciado una THR (Alexander, Newby & Helikamp, 2001).

Una de las recomendaciones del grupo HERS es que no se sugiera el uso de la THR, con el único fin de disminuir el riesgo de padecimientos coronarios en mujeres postmenopáusicas que hayan tenido este problema de salud (Grady, Harrington, Bittner, Blumenthal, Davidson, Hlatky et al, 2002).

A su vez, otros autores (Carlsson & Stein, 2003; Hulley, Grady & Bush T., 1998) destacan la importancia de los cambios en los estilos de vida para prevenir las enfermedades cardiovasculares, ya que como se ha mencionado, actualmente no hay indicios de que los suplementos de estrógenos (principalmente la combinación de estrógenos conjugados con acetato de medroxyprogesterona) reduzcan el riesgo de episodios coronarios en mujeres postmenopáusicas.

Estos mismos autores hacen una comparación entre varones y mujeres y mencionan que en términos generales, dada la función vascular, hay un retraso en la aparición de los síntomas de cardiopatías coronarias en las mujeres respecto a los varones, en una media de 10 años, lo que se atribuye al efecto de los estrógenos naturales en el cuerpo femenino. Conforme las mujeres envejecen, aumentan las probabilidades de desarrollar factores de riesgos vasculares que

incrementen las cardiopatías coronarias (Barrett-Connor, 1998), además de que en muchas ocasiones no se diferencian por sexo los síntomas de infarto.

Al pasar el umbral de la menopausia, las mujeres aumentan paulatinamente de peso (cerca de medio kilo al año, generalmente de grasa abdominal) lo que se asocia al deterioro de la disminución de las hormonas tiroideas) Además se considera que la hipertensión arterial aumenta con el envejecimiento femenino de una forma más rápida que en los varones, por lo cual se estima que aproximadamente un 70% de mujeres mayores de 65 años de edad la padecen (Wimalawansa, 1998).

Uno de los factores de riesgo más importantes en las cardiopatías coronarias de las mujeres es la adicción al tabaco, y es uno de los factores de prevención más modificables, sin embargo, algunos estudios señalan que las mujeres tienen menos probabilidades de dejar de fumar que los varones, debido a factores como la depresión, el estrés, la preocupación por el aumento de peso y las diferencias educativas (Carlsson y Stein; Wetter, Kenford y Smith, 1999).

Otro factor de riesgo en las cardiopatías coronarias es la obesidad o aumento en el Índice de Masa Corporal (IMC), que además de ser un pronóstico de la Diabetes Mellitus, se relaciona con la aparición de dislipidemia, hipertensión arterial y disfunción endotelial. La obesidad es uno de los problemas de salud más preocupantes en la época contemporánea, ya que se considera una epidemia en ascenso (American Heart Association, 2002) y solamente se podrá frenar con la expansión y recuperación de hábitos de vida saludable.

Autores como Mosca, McGuillen y Rubenfire (1998) hablan acerca de las diferencias de género en la aplicación de cambios de vida favorables para la prevención de cardiopatías, mencionando que la barrera más importante que las mujeres tienen para su autocuidado es el tiempo que dedican al cuidado de los demás, ya que esta dedicación casi exclusiva, les restaba tiempo para ocuparse de su dieta alimenticia o para realizar ejercicio aeróbico moderado y a la larga acababa afectando también su autoestima.

Por ello se sugiere que a la hora de desarrollar estrategias para prevenir padecimientos coronarios deben de tomarse en cuenta factores como la educación y los recursos económicos para modificar de manera pertinente los hábitos de consumo de alimentos en beneficio de la salud (Gates y McDonald, 1997).

La actividad física también es de suma importancia para prevenir las cardiopatías coronarias, ya que incluso en mujeres que habían llevado una vida sedentaria, al comenzar a caminar tres o cuatro veces a la semana durante 30 minutos al día y de manera enérgica, redujeron significativamente el riesgo de cardiopatías (Carlsson & Stein, 2003).

En cuanto a la hipertensión arterial, los autores mencionan que puede reducirse mediante ejercicio -como el anteriormente mencionado- y una ingesta de ocho a diez raciones diarias de frutas y verduras cada día (Appell, Moore y Orbarzanek, 1997) pero en general se sugiere acompañar esas recomendaciones con el uso de algún fármaco que controle la tensión arterial.

En términos generales, las recomendaciones que se sugieren como estrategias de prevención primaria de las cardiopatías coronarias de mujeres en edad avanzada, se pueden extender hacia la

prevención de riesgos en las condiciones de salud general de las mujeres que ya no son tan jóvenes, tales como el abandono completo del tabaquismo, caminatas rápidas de 30 minutos al día, consumo de pescado de dos a tres raciones a la semana, aumento del aporte diario de fibra, consumo de ocho a diez raciones de frutas y verduras diarias, mayor consumo de frutos secos y semillas, medición anual de la circunferencia de la cintura, valoración periódica de los factores estresantes psicosociales y del apoyo social, y un seguimiento estrecho por un médico o médica para controlar la tensión arterial, el colesterol, la diabetes y el peso (Carlsson & Stein, Op cit).

5. THR Y COGNICIÓN

En cuanto al uso de la THR para el tratamiento de padecimientos que se relacionan con la cognición, como el Alzheimer, son muy variados los datos encontrados al respecto, y a pesar de que ningún estudio ha demostrado hasta ahora los efectos adversos del uso de estrógenos sobre la memoria, no hay datos concluyentes que permitan afirmar que la THR sirva para prevenir o mejorar la cognición tampoco se recomienda para el tratamiento de la depresión o la ansiedad (Dueñas, Albert, Miñano y Hernández, 2001; SEGO/AEEM/Centro Cochrane Iberoamericano/SEMFYC, 2004; Harris, 2003; Asthana, Baker & Craft, 2001; Henderson, Paganini-Hill & Millar, 2000).

6. THR E INCONTINENCIA URINARIA

Respecto a la utilidad de la THR en cuanto a la mejora de los síntomas de incontinencia urinaria, en oposición a lo que se encontró en 1994 (Fanal, J., Cardozo, L., McClish, 1994) por medio del cual se sostenía que el 49% de las mujeres que habían recibido una THR mejoraban dichos síntomas, el estudio HERS en el 2001, encontró que las mujeres que habían recibido un placebo, manifestaron una mejoría en la sintomatología en mayor proporción que las mujeres que habían recibido THR (Grady, Brown & Vittinghoff, 2001).

De cualquier manera, la forma en la que se sugiere últimamente el uso de hormonas de reemplazo para corregir la sintomatología de la atrofia urogenital, es por medio de cremas y geles de aplicación local, algunas a base de estrógenos y otras solamente con gelatinas lubricantes para aquellas mujeres a quienes favorezca su uso, destacando nuevamente la importancia de individualizar los tratamientos (Keil, 2003).

7. ¿INFLUYE LA THR EN EL INCREMENTO DE RIESGO DE CÁNCERES?

Se puede decir que afortunadamente se siguen ampliando los estudios en torno al uso de la TRH (por períodos breves o prolongados) como tratamiento de otros padecimientos y malestares en el climaterio y postclimaterio, evaluando exhaustivamente sus riesgos y beneficios ya que posiblemente el riesgo de desarrollar cáncer de seno, ha sido uno de los temas que mayor controversia han suscitado en cuanto al uso de hormonas sustitutivas.

Diversos autores como Barrett-Connor (1998), Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1997), Grady, Gebretsadik, Kerlikowske, Ernster y Petitti (1995) y Lee, Burke y Park (1990), ya habían advertido que no era recomendable el uso de THR si las mujeres tenían riesgo de padecer cáncer de ovario o si había riesgo de cáncer endometrial o de seno.

7.1 La THR y el riesgo de desarrollar cáncer de ovario

Respecto a la THR y el riesgo de desarrollar algunos tipos de cáncer, se han hecho estudios principalmente para todos aquellos relacionados con el aparato reproductor femenino y la mama, encontrándose resultados poco concluyentes. Para el cáncer de ovario por ejemplo, han surgido resultados controversiales, a partir de los datos preliminares arrojados por el “Million Women Study” realizado en el Reino Unido en donde reclutaron a un millón de mujeres de 50 años y más de edad que procedían de 66 centros sanitarios incluidos en el estudio (la población femenina considerada procedía de la campaña de screening mamográfico y se hizo entre los años de 1996 y 2001). El objetivo del estudio fue medir el impacto del uso de la THR y otra serie de indicadores sobre la salud en la madurez y el envejecimiento femenino, contando con el financiamiento del Cancer Research de Reino Unido (Beral, 2007). Mediante un cuestionario escrito, durante la mamografía, se reseñaban sus datos epidemiológicos, así como la utilización de diferentes pautas de tratamiento hormonal. A los 3 años se les enviaba por correo de nuevo otro cuestionario para actualizar la información.

Sólo se consiguió en este estudio mencionado, la respuesta del 64% de las mujeres, y según los resultados que obtuvieron en el 2006 detectaron que en pacientes que utilizaron alguna THR durante más de cinco años hubo un incremento ligero del riesgo relativo de padecer cáncer de ovario del 1.24. No hay ningún aumento del riesgo detectado en quienes usaron la THR por menos de cinco años (Beral, 2007). Ha sido un estudio fuertemente criticado en el ámbito científico por su diseño epidemiológico, por la altísima tasa de pérdida de casos y por la incongruencia de algunas respuestas sobre los fármacos utilizados ya que en ocasiones las mujeres confundían el tratamiento que recibían determinándose que los datos sobre la posible relación entre el riesgo de cáncer de ovario y el uso de tratamiento hormonal es no concluyente ya que en otras publicaciones se estima que no han encontrado relación entre el aumento del riesgo de cáncer de ovario y el tratamiento hormonal en la menopausia (Anderson, Judd & Kaunitz, 2003).

En otro gran estudio se detectó un ligero incremento del riesgo, similar al referido en el “Million Women Study” como es el caso del Nurses Health Study I, (realizado en Estados Unidos de Norteamérica desde 1976, financiado por el Instituto Nacional de Salud, con enfermeras cuyas edades oscilaban entre los 30 y 55 años, participando 122,000 mujeres por medio de cuestionarios escritos enviados y devueltos por correo, además cada dos años la cohorte de estudio recibe un nuevo cuestionario para saber acerca de sus padecimientos relacionados con la madurez, tales como el efecto del uso de hormonas, de fumar, etc. Así como sus síntomas climatéricos, y su dieta en donde el incremento del riesgo sólo se detectó tras más de cinco años de utilización y únicamente con la utilización de estrógenos solos lo que es habitual en pacientes histerectomizadas. Por el contrario, en pacientes que conservando su útero y que recibían estrógenos y progesterona no se detectó ningún incremento de riesgo (Bakken, Alsaker, Eggen & Luna, 2004).

Respecto al peso corporal de las pacientes y el incremento de riesgo de cáncer de ovario al usar algún tipo de THR, los resultados del Million Women Study se han considerado controvertidos ya que por ejemplo, el riesgo no existe en pacientes con peso normal u obesidad que recibían tratamiento hormonal. Sin embargo mencionan que en las pacientes con sobrepeso, cuyo índice de masa corporal oscilaba entre 25 y 30 se detectó un aumento de riesgo relativo de cáncer de ovario de 1.28.

De igual manera, el incremento del riesgo no se demostró en las pacientes fumadoras. Sólo en el subgrupo de mujeres que no fumaban se elevó ligeramente el riesgo relativo de cáncer de ovario. De cualquier manera el uso de una THR no se recomienda por más de cinco años, ya que es la única manera en la que se puede garantizar que no habrá un incremento en el riesgo de cáncer de ovario para las usuarias que desean mejorar su sintomatología durante la perimenopausia (Beral, 2007; Anderson, Judd, Kaunitz, 2003; Bakken, Alsaker, Eggen & Luna, 2004).

7.2 Cáncer y Terapias de reemplazo hormonal vegetal

Debido a que la THR esta contraindicada para las mujeres que tienen riesgo de desarrollar algún tipo de cáncer hormona-dependiente (como cáncer de seno, cervix, endometrio, ovario, etc.) o para aquellas que han padecido o tienen propensión a algún tipo de padecimiento cardiaco, y que sin embargo, quieren disminuir los malestares neurovegetativos o de atrofia urogenital durante la pre y post menopausia, se está investigando el uso de otro tipo de sustancias alternativas a los estrógenos sintéticos, siendo, probablemente los llamados fitoestrógenos, los más conocidos actualmente.

Los fitoestrógenos son derivados de algunas plantas, que al ser ingeridos efectúan las funciones similares a los estrógenos humanos, y su estudio se deriva de recientes investigaciones epidemiológicas realizadas en Asia, donde la población femenina presenta menor sintomatología climática y menor incidencia de ciertos tipos de cánceres, y en cuya dieta ingieren grandes cantidades de soja (soya), que contiene un tipo de fitoestrógeno denominado isoflavona, además de la ingesta de otros alimentos que no son habituales en la dieta occidental.

En un estudio del 2003 (Canceló, Casteló, Haya, Bayo, Martínez & Lanchares, 2003) se evaluó el efecto de un compuesto de isoflavonas con aceite de onagra y vitamina E, (refiriendo que el aceite de onagra, es bueno para sintetizar el colesterol, además de que puede aumentar la absorción de calcio y que tiene efectos antioxidantes al igual que la vitamina E) en cápsulas, con 1 080 mujeres españolas que presentaban sintomatología climática, cuya edad era superior a los 45 años, y con menopausia comprobada de al menos un año sin sangrado menstrual, y que presentaban más de cinco sofocos al día.

La principal variable a evaluar en este estudio era la modificación de número de sofocos al día, para lo cual se administraron dos dosis diferentes. A un grupo de mujeres se les administró una cápsula al día, y a otro grupo se le administraron dos. Los resultados después de seis meses de tratamiento demostraron que los sofocos se redujeron en ambos grupos de mujeres por igual, así como una alta tolerancia al tratamiento con efectos secundarios de baja relevancia coincidiendo con los resultados de otros estudios similares (Seibel, 2003; Albert, 2002; Chenoy, Husain, Tayob, O'Brien, Moss & Morse, 1994).

En algunos países como Alemania, se están utilizando fitoestrógenos derivados de la planta cimicífuga, con buenos resultados como terapia alternativa para el tratamiento de los sofocos o inestabilidad vasomotora, sin la necesidad de utilizar estrógenos sintéticos (Secretaría de Salud, 2000). Sin embargo algunos autores (Santos, 2003) advierten sobre los beneficios y riesgos del uso de los fitoestrógenos de manera terapéutica, argumentando que no se puede hablar todavía de resultados concluyentes, ya que es necesario realizar más investigaciones al respecto. Mencionan que las isoflavonas actúan en tejidos como el hipotálamo, la glándula pituitaria, el pulmón y el timo, y que es posible que actúe directamente sobre el centro termorregulador del hipotálamo, por ello su incidencia sobre los sofocos, y que una dieta alimenticia que incluya más proteínas derivadas de la soja y menos proteínas de origen animal, puede prevenir la pérdida de calcio a través de la orina, además disminuye las concentraciones de colesterol y triglicéridos, lo que reduce el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares siempre y cuando, la ingesta de soja se acompañe de una dieta equilibrada, como ya se mencionó anteriormente.

Existen contraindicaciones ya que hay indicios de que una ingesta elevada de isoflavonas durante el embarazo puede afectar la diferenciación sexual del producto in útero, y que se ha cuestionado últimamente la falta de evaluación de las consecuencias a largo plazo en la ingesta de fórmulas infantiles que contienen soja. (Setchell, Zimmer, Cai & Heubi, 1997).

Otras de las contraindicaciones y que más interesa al tema de este trabajo, es la que se refiere al de la prevención de cáncer, ya que hay resultados muy contradictorios. Algunos estudios mencionan que el uso de fitoestrógenos es un factor de protección frente a cánceres hormona-dependientes (pulmón, próstata, mama), no obstante, para el cáncer de mama, se pueden asociar efectos cancerígenos de las isoflavonas en mujeres susceptibles a cáncer de mama, para quienes ni siquiera se recomienda su ingesta elevada a través de vegetales ricos en fitoestrógenos. Sin embargo, son pocas las investigaciones realizadas hasta ahora, por lo que éstos resultados no se deben considerar definitivos (Santos, 2003; Messina & Loprinzi, 2001; Setchell et al, 1997).

7.3 Cáncer y THR a la luz del polémico estudio norteamericano llamado “Women’s Health Initiative” (WHI)

Probablemente, el artículo publicado por Journal American Medical Association (JAMA) en Julio del 2002, respecto a los primeros resultados del estudio Norteamericano llamado Women’s Health Initiative (WHI) -se estima un valor de 625 millones de dólares, sufragados por costos gubernamentales (Dueñas, Albert, Miñano y Hernández, 2001)- ha marcado un hito en la investigación sobre los riesgos y beneficios de la THR en la época contemporánea (Writing Group for the Women’s Health Initiative, 2002), debido a que se planteó como un ambicioso proyecto que mediría el impacto del uso de una determinada combinación de THR sobre diversos padecimientos relacionados con la etapa de la madurez de las mujeres.

El WHI inició en 1993 y que en principio se pensaba culminar en el 2005, pero se ha concluido antes como se verá más adelante. Contó con una muestra captada en 40 clínicas de los Estados Unidos de Norteamérica, compuesta por 161 809 mujeres cuyas edades oscilan entre los 50 y los 79 años de edad. El artículo describe los resultados preliminares de esta investigación, correspondiente a un periodo de observación de 5,2 años, con 16 608 mujeres (cuyos úteros estaban intactos) y que fueron sometidas a un tratamiento de hormonas, (0,625 mg./día de

estrógenos equinos conjugados y 2,5 mg./día de acetato de medroxyprogesterona), 8 506 mujeres con medicación y 8 102 con placebo.

Lo que pretendían evaluar en esta etapa de la investigación era, básicamente, el riesgo-beneficio en la salud de mujeres postmenopáusicas a partir del uso de THR, observando el impacto en las enfermedades cardíacas, el cáncer de seno, de endometrio y de colón y la prevalencia de fracturas en vértebras y cadera.

A pesar de encontrar que el uso de la THR disminuye el riesgo de cáncer colorrectal, y determinar que esa dosis aumenta la densidad mineral ósea y puede prevenir la fractura de cadera, vértebras y otros huesos, los autores son muy enfáticos al mencionar que se observó un incremento en el riesgo de padecimientos cardíacos y en el riesgo de desarrollo de cáncer de mama, -riesgo que se incrementó conforme se prolongó el uso de la THR.

Con ello, los resultados preliminares del WHI coinciden con la bibliografía antes citada, ya que no sugieren el uso de la THR para la prevención o tratamiento de enfermedades cardíacas y de momento, dado los resultados de incremento de cáncer de mama y valorando los riesgos-beneficios, la investigación con éstas mujeres se ha detenido.

La parte del estudio WHI con 10 739 mujeres estadounidenses (entre 50 y 79 años de edad) histerectomizadas (con extirpación quirúrgica del útero), se continuó realizando hasta febrero del 2004, momento en que el Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos (National Institutes of Health-NIH) decidió interrumpir esta línea de investigación del WHI –realizado con estrógenos solos- debido a que consideraron que ya se había obtenido la información suficiente sobre las variables de interés, sin probabilidad de cambiar los resultados si esta parte del estudio se prolongaba hasta el 2005 como se había planeado originalmente.

Este último informe del WHI menciona que después de 7 años de observación, los resultados más relevantes del estudio muestran que hay un decremento del riesgo de fractura de cadera, que el uso de estrógenos solos en mujeres histerectomizadas no afecta la incidencia de padecimientos coronarios en mujeres posmenopáusicas, que el riesgo de cáncer de seno fue moderado y que se presume un incremento en el riesgo de la aparición de derrames cerebrales (The Women's Health Initiative Steering Comitee, 2002).

Así mismo los investigadores del WHI observaron que la incidencia de diversos padecimientos era similar entre las mujeres que estaban tomando estrógenos solos y entre quienes se encontraban tomando un placebo; por lo tanto no recomiendan el uso de esta hormona de reemplazo (estrógenos equinos conjugados) para prevenir padecimientos crónicos en mujeres posmenopáusicas.

En otro análisis sobre el WHI (Hulley y Grady, 2004) se menciona que tampoco se encontró evidencia de que el uso de estrógenos conjugados prevenga la aparición de padecimientos crónicos en las mujeres posmenopáusicas.

Existen también críticas respecto a los resultados preliminares del WHI y el incremento del riesgo de cáncer de mama (Quereda, 2003), mencionándose que se ha valorado sólo un tipo de fármaco y que ya hacía tiempo que se manejaba la posibilidad de un incremento de este riesgo al

usar dosis inadecuadas de hormonas, o por períodos de uso que sobrepasen los tres años consecutivos, indicando que lo más pertinente es individualizar los tratamientos, e informar a las mujeres adecuadamente de todos los riesgos y beneficios de la THR.

8. CONCLUSIONES

Los beneficios demostrados hasta el momento de la THR, son la corrección de la atrofia urogenital y/o vaginal y la disminución de las molestias de los síntomas vasomotores (los sofocos o bochornos, los vértigos, las sensaciones de hormigueo en las extremidades, palpitaciones, etc.) y el aumento de la DMO que puede prevenir las fracturas de cadera y vértebras.

Las dosis recomendadas para la administración de THR han variado con el tiempo, cobrando fuerza últimamente la corriente clínica que recomienda dosis menores que las utilizadas en años anteriores, ya que se están demostrando los mismos beneficios, disminuyendo los riesgos asociados a su uso, a la vez que las terapias con dosis menores pueden resultar mejor toleradas por las mujeres, lo que conduce a un mayor cumplimiento de los tratamientos. También se está sugiriendo la posibilidad de reducir la duración de los tratamientos para evitar efectos colaterales (Danforth, Tworoger, Hecht, et al, 2007; Harris, 2003; Hulley & Grady, 2004; Anderson, Judd, Kaunitz, et al, 2003; Bakken, Alsaker, Eggen, & Luna, 2004; Lanchares & González, 2003). En México se evalúa que su uso vía intranasal es seguro, cómodo y eficaz. Sin embargo, los autores mencionan la necesidad de seguimiento de las pacientes y complementar el estudio a otros niveles como el de coagulación y cambios histológicos en el endometrio (Hernández-Valencia, Ángeles, Saucedo et al, 2003).

En todos y cada uno de los casos en los que se administre dicha terapia, los y las especialistas recomiendan considerar los antecedentes y factores de riesgo de cada mujer que acuda a la consulta (SEGO/AEEM/Centro Cochrane Iberoamericano/SEMFYC, ; Velasco-Murilla, 2003) antes de determinar si es o no candidata a uso de alguna THR, lo cual es también de suma importancia en el diseño de políticas de salud, por la simple razón de costo para el sector y beneficio para las usuarias.

Sobre el momento en que es apropiado utilizar una THR, la National Women's Health Network (2002) menciona que lo recomendable es que sean las propias mujeres quienes decidan cuando es apropiado utilizar una THR o si quieren utilizarla o no, y se sugiere su administración cuando la sintomatología asociada al climaterio afecta severamente la calidad de vida de las mujeres, cuando existe un elevado riesgo de fracturas o si es que ya ha existido alguna fractura producto de una osteoporosis severa, y también en los casos de mujeres a quienes se les hayan extirpado los ovarios cuando eran jóvenes.

La valoración de los riesgos beneficios se debe de realizar con base al manejo de una buena cantidad de información sobre los efectos de las diversas THR que están al alcance de las mujeres de cada región, -esto depende por un lado de la existencia de programas informativos sobre el tema y por el otro del nivel adquisitivo de las consumidoras- y que las interesadas conozcan su propia historia de salud-enfermedad (antecedentes genéticos, padecimientos, propensiones, etc.), teniendo en cuenta que en aquellas mujeres que han tenido cáncer de mama, embolias,

padecimientos del hígado, migrañas o convulsiones, así como sangrados vaginales inexplicables, pueden incrementarse los resultados adversos al utilizar alguna THR.

A lo largo de esta revisión se encuentra que la mayoría de los autores tienen perspectivas médicas un tanto parciales, incluida la posición médica latinoamericana que recomiendan la THR -estrógeno solo o estrógeno más progestina, 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 mejorar la calidad de vida” (Posición Latinoamericana en Relación con el Estado Actual de la Terapia Hormonal, 2005), aunque se menciona un manejo integral y en consenso con la usuaria, poco se investiga y evalúan otras posibilidades de tratamiento y otros factores que favorecen la disminución de los signos y síntomas de la menopausia.

Nos parece que existen pocos estudios sobre alternativas no médicas para atender el climaterio, así como una carencia de estudios sobre las percepciones y experiencias que denotan los diferentes contextos socioculturales de los países y dentro de los mismos, que permitirían otros enfoques, tanto en las formas como se vive el climaterio, como en las necesidades de tratamiento médico y no médico. Así, podríamos permitirnos repensar una real participación de las usuarias en la toma de decisiones al tomar o no una TRH, incluido el costo económico diferencial que representa el consumo de fármacos en las mujeres de países ricos versus las posibilidades de las mujeres de países pobres.

9. BIBLIOGRAFIA

- Albert, A. (2002). Efficacy and safety of a phytoestrogen preparation derived from *Glycine max* in climacteric symptomatology: a multicentric, open, prospective and non randomized trial. *Phytomedicine*, 9, 85-92.
- Alexander, K., Newby, L. & Helikamp A. (2001). Initiation of hormone replacement therapy after acute myocardial infarction is associated with more cardiac events during follow-up. *J Am Coll Cardiol*, 38, 1-7.
- Almeida De, M. (1999). Menopausia. Develando los tabúes. En: Gómez (Comp.) *La revolución de las canas. Reflexiones y experiencias sobre el envejecer de las mujeres*. Chile: Cuadernos mujer salud/4. Red de Salud de las Mujeres Latinoamericanas y del Caribe, p.45-52.
- American Heart Association. (2002). Heart and Stroke Statistical Update. Dallas. *American Heart Association*, [Disponible también en URL: <http://www.americanheart.org>].
- Anderson, G.L., Judd H.L., Kaunitz, et al. (2003). Effect of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures. *JAMA*, 290, 1739-44.

- Appell, L., Moore, T., Orbarzanek E. (1997). A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med*, 336, 1117-1124.
- Asthana, S., Baker, L., & Craft, S. (2001). High-dose estradiol improves cognition for women with AD: results of randomized study. *Neurology*, 57, 605-612.
- Bakken, K., Alsaker, E., Eggen, A.E., & Luna, E. (2004). Hormone replacement therapy and incidence of hormone-dependent cancers in the Norwegian women and cancer study. *Int J Cancer*, 112:130.
- Barrett-Connor, E. (1997). Sex differences in coronary heart disease. Why are women so superior? The 1995 Ancel Key lecture. *Circulation*, 95, 252-264.
- Barrett-Connor, E. (1998) Hormone replacement therapy. *Br Med J*, 317, 457-461.
- Beral, V. (2007). Ovarian Cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*, published on line April 19.
- Berger, G. (1999). Menopause across cultures. En: Berger G. *Menopause and culture*. (UK): Pluto-Press; p.36-86.
- Bone, H., Greenspan, S., McKeever, C., Bell, N., Davidson, M., Down, R., et al. (2000). Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate Estrogen Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*, 85, 720-726.
- Canceló, M., Casteló, C., Haya, J., Bayo, A., Martínez, M., & Lanchares, J. (2003). Efecto de la administración de un compuesto de isoflavonas, aceite de onagra y vitamina E, en dosis diferentes, sobre sintomatología climatérica. *Toko Gin Pract*, Separata 62(1), 1-7.
- Carlsson, C., & Stein, J. (2003). Enfermedad cardiovascular y mujeres ancianas: cómo superar las barreras relacionadas con los cambios del estilo de vida (edición en español). *Current Women's Health Reports*, (edición en español) I, 10-18.
- Carranza, L. (1998). *Atención Integral del Climaterio*. México: Ed. McGraw-Hill-Interamericana.
- Chenoy, R., Husain, S., Tayob, Y., O'Brien, P.M., Moss, M.Y., Morse, P.F. (1994). Effect of oral gamma-linolenic acid from evening primrose oil on menopausal flushing. *BMJ*, 308, 501-503.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. (1997). Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 57 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer. *Lancet*, 350, 1047-1059.
- Cravioto, M. (2000). El climaterio y la condición postmenopáusica. Un nuevo reto en salud reproductiva. *Gaceta Médica*, 136(supl 3), 69-73.

- Cummings, S., Black, D., Rubin, S. (1989). Lifetime risks of hip. Colles or vertebral fracture and coronary heart disease among white postmenopausal women. *Arch Intern Med*, 149, 2445-2448.
- Danforth, K.N., Tworoger, S.S., Hecht, J.L., Rosner, B.A., Colditz, G.A., Hankinson, S.E. (2007). A prospective study of postmenopausal hormone use and ovarian cancer risk. *Br J Cancer*, 96, 151-6.
- Del Pino, J., Montilla, C., Corral, L. (2003). Osteodesintometría vs. radiografía de la columna. Semana Académica de La Real Academia de Medicina de Salamanca. *La menopausia en los albores del siglo XXI. Libro de Abstracts*. Salamanca, España. pp.19-20.
- Dueñas, J., Albert, A., Miñano, A., Hernández, F. (2001). Riesgos y beneficios de la terapia hormonal sustitutiva. En: Dueñas J. ed. *Climaterio y Calidad de Vida*. España: Masson. pp. 29-56.
- Dueñas, J., Cañada, E., De Pablo J. (2001). Cuando es necesario tratar con estrógenos y gestágenos, ¿cómo hacerlo? En: Dueñas, J. ed. *Climaterio y Calidad de Vida*. España, Masson, pp. 11-27.
- Fanal, J., Cardozo, L., McClish, D. (1994) Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women: a meta-analysis. *First report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. Obstet Gynecol*, 83, 12-18.
- Ferrer, J. (2003). *Raloxifeno* y otros SERMS. Semana Académica de La Real Academia de Medicina de Salamanca. *La menopausia en los albores del siglo XXI. Libro de Abstracts*. Mayo 29-31; Salamanca, España. pp.34-35.
- Gates, G., McDonald M. (1997). Comparison of dietary risk factors for cardiovascular disease in African-American and white women. *J Am Diet Assoc*, 97:1394-1400.
- González, J., Flores, F., Garay, J. (2003). Prevención de la osteoporosis con calcio y calcio +calcifediol. Semana Académica de La Real Academia de Medicina de Salamanca. *La menopausia en los albores del siglo XXI. Libro de Abstracts*. Mayo 29-31; Salamanca, España. pp. 28-29.
- Grady, D., Harrington, D., Bittner, V., Blumenthal, R., Davidson, M., Hlatky, M. et al. (2002). Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). *JAMA*, 288(1), 49-57.
- Grady, D., Gebretsadik, T., Kerlikowske, K., Ernster, V., Petitti, D. (1995). Hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk: a meta-análisis. *Obstet Gynecol*, 85, 304-313.
- Grady, D., Brown, J., Vittinghoff, E. (2001). Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol*, 97, 116-120.

- Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral. (2003). Osteoporosis menopáusica. Guía de la práctica clínica. *Rev clin Esp*, 203, 496-506.
- Harris, P. (2003). Problemas médicos relacionados con el tratamiento hormonal sustitutivo. *Current Women's Health Reports* (edición en español) I, 19-29.
- Haya, J., Casteló, C., Fernández, J. (2003). *Se puede prevenir y tratar la osteoporosis ¿cómo?* Semana Académica de La Real Academia de Medicina de Salamanca. *La menopausia en los albores del siglo XXI. Libro de Abstracts*. Mayo 29-31; Salamanca, España, pp. 23-24.
- Henderson, V., Paganini-Hill, A., Millar, B. (2000). Estrogen for Alzheimer's disease in women: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*, 54, 295-301.
- Hernández-Valencia, M., Ángeles, L., Saucedo, R., Mora, C., Zárate, A. (2003). Efectividad del estradiol por vía nasal como terapia de reemplazo hormonal. *Acta Médica*, 1(2), 77-80.
- Hulley, S., Grady, D., Bush, T. (1998). Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS) Research Group. *JAMA*, 280, 605-613.
- Hulley, S., Grady, D. (2004). The WHI Estrogen-Alone-Trial- Do things look any better? *JAMA* 291, 1769-1771.
- Keil, K. (2003). Atrofia urogenital: diagnóstico, secuelas y tratamiento. *Current Women's Health Reports* (edición en español), 1, 30-38.
- Komesaroff, P., Rothfield, P., & Daly, J. (1996). *Reinterpreting menopause*. Cultural and philosophical issues. (USA): Routledge.
- Lanchares, J., & González, P. (2003). *¿Son de utilidad las dosis bajas de terapia hormonal sustitutiva?* Semana Académica de La Real Academia de Medicina de Salamanca. *La menopausia en los albores del siglo XXI. Libro de Abstracts*. Mayo 29-31; Salamanca, España. pp.12-14.
- Lee, R., Burke, T., & Park, R. (1990). Estrogen replacement therapy following treatment for stage endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 36, 189-191.
- Lindsay, R., Cosman, F., Lobo, R., Walsh, B., Harris, S., Reagan, J., et al. (1999). Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 3076-3081.
- Lunt, M., Felsenberg, D., Reeve, J., Benevolenskaya, L., Cannata, J., Dequeker, J. et al. (1997). Bone density variation and its effects on risk of vertebral deformity in men and women studied in thirteen European centers: the EVOS Study. *J Bone Miner Res*, 12, 1883-1894.

- Messina, M., & Loprinzi, C. (2001). Soy for breast cancer survivors: a critical review of the literature. *J Nutr*, 131, 30955-31085.
- Million Women Study Collaborators. (2003). Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 362:419-427.
- Moreno, J., García, M., & Cano, A. (2003). Marcadores bioquímicos de la remodelación ósea. Semana Académica de La Real Academia de Medicina de Salamanca. *La menopausia en los albores del siglo XXI. Libro de Abstracts*. Mayo 29-31; Salamanca, España. pp. 21-22.
- Mosca, L., McGuillen, C., & Rubenfire, M. (1998). Gender differences in barriers to lifestyle change for cardiovascular disease prevention. *J Women Health*, 7, 711-715.
- National Women's Health Network. (2002). The truth about hormone replacement therapy. (USA): Prima Publishing.
- Palacios, S. (2003). Chequeo de la osteoporosis posmenopáusica. Semana Académica de La Real Academia de Medicina de Salamanca. *La menopausia en los albores del siglo XXI. Libro de Abstracts*. Mayo 29-31; Salamanca, España. pp.25-27.
- Quereda, F. (2003). Terapia hormonal sustitutiva y cáncer de mama. Semana Académica de La Real Academia de Medicina de Salamanca. *La menopausia en los albores del siglo XXI. Libro de Abstracts*. Mayo 29-31; Salamanca, España. Pp.15-16.
- Osteoporosis, prevention, diagnosis and treatment. (2003) A Systematic Literature Review. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care.
- Parrilla, J., & Delgado, J. (2003). Tibolona. Semana Académica de La Real Academia de Medicina de Salamanca. *La menopausia en los albores del siglo XXI. Libro de Abstracts*. Mayo 29-31; Salamanca, España. pp.30-31.
- Posición Latinoamericana en Relación con el Estado Actual de la Terapia Hormonal. (2005). *Ginecol Obstet Mex*, 73, 205-11.
- Ribeiro, V., Blakeley, J., & Larrea, M. (2000). Women's knowledge and practice regarding the prevention and treatment of osteoporosis. *Health Care Women Int*, 21(4), 347-353.
- Riis, B. (1994) Premenopausal bone loss: Fac. o artifact? *Osteoporosis Inter*, 4, S35-37.
- Sánchez, R., & Cuadros, M. (2003). Papel de los bifosfanatos en la prevención y tratamiento de la osteoporosis menopáusica. Semana Académica de La Real Academia de Medicina de Salamanca. *La menopausia en los albores del siglo XXI. Libro de Abstracts*. Mayo29-31; Salamanca, España. pp.36-38.
- Santos, C. (2003) Fitoestrógenos y salud. Semana Académica de La Real Academia de Medicina de Salamanca. *La menopausia en los albores del siglo XXI. Libro de Abstracts*. Mayo 29-31; Salamanca, España. pp.39-41.

- Schairer, C., Lubin, J., Troisi, R., Surtgeon, S., Brinton, L., & Hoover, R. (2004). Estrogen-progestin replacement and risk of breast cancer. *JAMA* 284(6):691-694.
- Setchell, K., Zimmer, L., Cai, J., & Heubi, J. (1997). Exposure of infants to phyto-estrogens from soy based infant formula. *Lancet*, 350, 23-27.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. (2002). Prevention and Management of Hip Fracture in Older People. A Nacional Clinical Guideline.
- Secretaría de Salud. (2000). *Menopausia: un nuevo inicio... con vida saludable*. México: SSA.
- SEGO/AEEM/Centro Cochrane Iberoamericano/SEMFYC. (2004). *Menopausia y Postmenopausia*. Guía de la práctica médica. España: SEGO/AEEM/Centro Cochrane Iberoamericano/SEMFYC.
- The Boston Women's Health Book Collective. (2000). *Nuestros cuerpos, nuestras vidas*. España: Plaza & Janés.
- Seibel, M. (2003). Treating hot flushes hormone without hormone replacement therapy. *J Fam Pract*, 52, 201-216.
- Velasco-Murilla, V. (2003) Terapia hormonal de reemplazo. Consideraciones sobre los hallazgos de 2002. *Rev Med IMSS*, 41(4), 321-327
- The Women's Health Initiative Steering Committee. (2004). Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 219:1701-1712.
- Wenger, N. (1995). Hypertension and other cardiovascular risk factor in women. *Am J Hypertens*, 8, 948-998.
- Wetter, D., Kenford, S., & Smith, S. (1999). Gender differences in smoking cessation. *J Consult Clin Psychol*, 67, 555-562.
- Wimalawansa, S. (1998). A four-year randomized controlled trial of hormone replacement and bisphosphonate, alone or in combination, in women with postmenopausal osteoporosis. *Am J Med*, 104, 219-226.
- Writing Group for the Women's Health Initiative. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 3, 321:333.