

# Terapia hormonal de la menopausia, año 2019

## John Jairo Zuleta Tobón

Ginecólogo y obstetra, magíster en epidemiología

Docente del Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad de Antioquia

## Definición

La terapia hormonal de la menopausia (THM), previamente denominada terapia de sustitución o de reemplazo hormonal de la menopausia, consiste en la administración de medicamentos sintéticos para reemplazar los niveles hormonales disminuidos de manera natural por la menopausia, con el fin de contrarrestar los signos y síntomas producidos por esa privación. Incluye terapias locales (cremas, pesarios, anillos) o sistémicas (medicamentos orales, parches y geles transdérmicos e implantes). Los productos hormonales disponibles en dichas preparaciones pueden contener estrógeno solo, estrógeno y progestágeno combinados u otros. Lo que se expresa en esta revisión aplica para estos medicamentos. Existen otras terapias hormonales para la menopausia: la tibolona que es una hormona sintética con acciones estrogénicas, progestacionales y androgénicas; los moduladores selectivos de receptores de estrógeno (SERM), que son una clase de medicamentos no hormonales que imitan o antagonizan selectivamente el efecto del estrógeno en varios sitios de órganos blanco como el tamoxifeno, el raloxifeno o el más reciente bazedoxifene, son una alternativa para el tratamiento de la osteoporosis y, el último, para los síntomas vasomotores. Igualmente existen otras alternativas farmacológicas no hormonales para el control de la sintomatología vasomotora de la menopausia.

## Historia

El estrógeno se ha utilizado para tratar los síntomas de la menopausia desde la década de 1950 y, para 1975 se había convertido en uno de los medicamentos más comúnmente recetados en los Estados Unidos. A mediados de la década de 1970, los estudios demostraron que las mujeres posmenopáusicas que usaban la terapia con solo estrógeno tenían un riesgo significativamente mayor de cáncer endometrial, por lo tanto, se agregó progestágeno para contrarrestar tal efecto. Posteriormente, esta terapia se convirtió en un tratamiento popular no solo recomendado para tratar los síntomas de la menopausia, sino también para proporcionar protección a largo plazo contra la osteoporosis y las fracturas relacionadas, las enfermedades cardíacas y la enfermedad de Alzheimer, entre otras. Algunos promotores llegaron incluso a considerarlo un derecho de las mujeres, sin embargo, en 2002, dos de los estudios de la Iniciativa de Salud de la Mujer (*Women's Health Initiative, WHI*), una serie de estudios a gran escala realizados por los Institutos Nacionales de Salud (*National Institutes of Health, NIH*) de Estados Unidos, se tuvieron que interrumpir antes de lo planeado porque los resultados relacionaban el uso de estas hormonas con mayor riesgo de accidente cerebrovascular, enfermedad cardíaca, trombosis y cáncer de mama. A partir de ese momento, se presentó disminución

notable del empleo de estos medicamentos, con la consecuente disminución en ventas de un negocio previamente muy próspero para la empresa farmacéutica, afectación en la reputación académica de muchos expertos académicos en todo el mundo que habían construido su prestigio académico promoviendo su uso para indicaciones probadas y no probadas, además de la preocupación grande y genuina en otros académicos y científicos sinceramente preocupados por los problemas que se asocian a la menopausia, la incertidumbre inmensa en el personal médico que empezó a recibir mensajes contradictorios para sus decisiones clínicas y, posiblemente los más importantes, la incertidumbre, la angustia y los padecimientos en las mujeres, que son en últimas, quienes reciben de manera directa los beneficios y las consecuencias negativas, tanto de usar la terapia como de no usarla.

## Verdades, al menos hoy

[No sabemos si esto cambiará incluso para el momento en que usted esté leyendo este documento].

La THM con estrógeno es el tratamiento más efectivo para el control de los síntomas vasomotores asociados con la menopausia a cualquier edad. Múltiples ensayos clínicos controlados reunidos en metaanálisis respaldan esta conclusión. Cuando se emplean con esta finalidad en mujeres menores de 60 años y con menos de 10 años de menopausia, posiblemente los beneficios superan los riesgos. Para las mujeres con antecedente de histerectomía se debe emplear estrógeno solo, en las mujeres con útero se debe combinar el estrógeno con algún esquema de progestágeno para anular el riesgo de cáncer de endometrio.

Para las mujeres que solo presentan sintomatología genitourinaria se deben preferir las presentaciones tópicas de estrógeno.

La TMH para la prevención primaria de enfermedades crónicas en las mujeres menopáusicas se asocia con algunos beneficios, pero también con incremento importante del riesgo de algunos daños:

- La THM con solo estrógeno disminuye el riesgo de fracturas de la posmenopausia y de diabetes mellitus 2.
- La combinación con progestágeno adiciona la disminución del riesgo de cáncer de colon a los beneficios de la THM con solo estrógeno.
- La THM con solo estrógeno incrementa el riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, enfermedad cerebrovascular isquémica, enfermedades de la vesícula biliar e incontinencia urinaria, que no persisten después de suspenderla.
- La combinación con progestágeno adiciona el incremento del riesgo de cáncer de mama y de probable demencia a los riesgos de la THM con solo estrógeno.
- La THM con solo estrógeno parece no incrementar el riesgo de cáncer de mama.

No se debe iniciar TMH sin una clara indicación para su uso (esto parece obvio, sin embargo, existen bastantes y grandes conflictos de interés con el tema que generan estrategias para hacerlo parecer no tan obvio).

No se debe iniciar THM con la única indicación de hacer prevención primaria de condiciones crónicas.

El empleo de la TMH debe ser una decisión personal e individual tomada por la mujer después de una presentación imparcial de los riesgos y los beneficios en su contexto particular.

En las mujeres con menopausia precoz y falla ovárica temprana, los juicios con respecto al perfil de riesgos y beneficios difiere del de las mujeres con menopausia fisiológica.

## Hipótesis del tiempo

Posiblemente el aspecto más controvertido en la actualidad es la hipótesis del tiempo, que plantea que los beneficios en eventos cardiovasculares y en mortalidad total ocurren cuando la THM se inicia en mujeres más jóvenes (<60 años) en estrecha proximidad a la menopausia (<10

años desde la menopausia) y un efecto nulo y posiblemente adverso cuando se inicia en mujeres de edad avanzada (>60 años) alejadas de la menopausia (>20 años desde la menopausia). Los defensores sustentan la hipótesis en los análisis de subgrupos realizados dentro de los ensayos clínicos de la iniciativa WHI, algunos hallazgos en animales y algunos intentos prospectivos de probar la cadena fisiopatológica que explicaría el resultado diferencial encontrado.

Con respecto a los análisis de subgrupo de los ensayos clínicos controlados, existe acuerdo entre los expertos en metodología de investigación de que se les debe asumir únicamente como generadores de hipótesis para realizar un estudio prospectivo confirmatorio. Existe una serie de recomendaciones para considerarlos válidos, varias de las cuales no se cumplen en este caso, lo que lleva a que no se pueda descartar que el hallazgo sea un falso positivo producto del simple azar de las múltiples comparaciones o de potenciales sesgos de confusión porque los subgrupos no recogen completamente la aleatoriedad de la distribución de los grupos de comparación originales.

El estudio KEEPS (*Kronos Early Estrogen Prevention Study*) evaluó el efecto de 17 estradiol transdérmico o de estrógenos equinos conjugados orales durante los primeros 36 meses de menopausia de mujeres de bajo riesgo de enfermedad cardiovascular, en el cambio en el espesor de las capas media e íntima de la arteria carótida como un indicador de la progresión de la aterosclerosis. El incremento en el espesor fue similar entre las 452 mujeres con THM y las 275 con el placebo y, no hubo diferencias en el calcio arterial coronario medido mediante tomografía, otro marcador de enfermedad coronaria. De manera extraña, la mayoría de los autores que defienden la hipótesis del tiempo incluyen este estudio dentro de la evidencia para apoyarla, posiblemente porque encuentra diferencias en algunos desenlaces secundarios como las concentraciones de lípidos, lo cual no es válido. En últimas, este estudio apoyaría la ausencia de riesgo, pero no los potenciales beneficios propuestos cuando se utiliza la THM de manera temprana.

El estudio ELITE (*Early Versus Late Intervention Trial With Estradiol*) evaluó 17 estradiol oral, combinado con gel vaginal de progesterona micronizada cuando se requería, en

271 mujeres con menos de 6 años y 372 con más de 10 años de menopausia. Después de cinco años se encontró menor incremento en la tasa de progresión del espesor de las capas media e íntima de la arteria carótida en las mujeres que usaron THM que en las expuestas a placebo antes de los 6 años y, en cambio, no se presentaron diferencias entre los grupos en las mujeres con más de 10 años de menopausia. No hubo diferencias en el calcio arterial coronario medido mediante tomografía. Llama la atención que, aunque se encontró diferencia estadísticamente significativa en el espesor de las capas, esta fue bastante inferior a la diferencia esperada por los investigadores en sus cálculos del tamaño de la muestra. Esto es importante porque se espera que el supuesto incluido en el tamaño de la muestra sea el que corresponda a una diferencia clínicamente significativa, el cual es declarado antes de que se conozcan los resultados del estudio. Proponen que lo que logró el efecto en este estudio y no en el KEEPS fue la dosis superior de estrógeno.

El tercer ensayo clínico en que se apoya la hipótesis del tiempo es el estudio DOPS (*Danish Osteoporosis Prevention Study*). Comparó 17-estradiol en 502 mujeres, combinado con acetato de noretisterona si tenían útero intacto, con 504 como controles en un grupo abierto, todas en los primeros 24 meses de menopausia. El objetivo primario del estudio fue evaluar la osteoporosis. En un análisis secundario se encontró disminución en el riesgo del desenlace compuesto por hospitalización por muerte, infarto de miocardio y falla cardíaca. Este estudio se debe evaluar con cautela porque no fue diseñado para evaluar objetivos cardiovasculares, lo que incluso llevó a que dependieran de búsqueda en fuentes diferentes a las primarias del ensayo clínico original para poder obtener la información (registros vitales). Los análisis se hicieron a posteriori con la intención de probar una hipótesis con conocimiento previo de los datos, lo cual puede influir al momento de seleccionar o reunir los desenlaces, por ejemplo, no es claro el motivo para adicionar la falla cardíaca al desenlace primario, cuando no es un desenlace tradicionalmente evaluado en los estudios de THM.

El grupo que dicta recomendaciones oficiales a los Estados Unidos en materia de prevención (*US Preventive*

*Services Task Force, USPSTF*), después de realizar actualización y análisis crítica de la información existente en el año 2017, consideró que la evidencia para sustentar la veracidad de la hipótesis del tiempo no es concluyente y que aún no está demostrada, por lo tanto, no discrimina recomendaciones específicas para las mujeres en menopausia reciente y de corta duración sino que considera que para ellas son vigentes las recomendaciones generales. Esta situación no se ha modificado al momento de escribir este documento.

### Adicional a la investigación científica ¿qué otros determinantes importantes existen?

Los resultados inesperados de los estudios WHI, generaron reacciones inmediatas en todas las instancias involucradas en el tema de la menopausia. En estos 17 años, la literatura médica se ha visto invadida por intentos de explicar los hallazgos, de profundizar en el tema, de buscar excepciones o matices a los hallazgos y de convencer a los médicos y a las mujeres tanto a favor como en contra de la THM. Los escenarios de discusión han trascendido la academia y se han trasladado a las revistas populares de farándula, a la televisión, a la radio, a los periódicos e incluso a los estrados judiciales. Uno de los aspectos más oscuros del asunto ha sido el intento de la empresa farmacéutica por reivindicar sus productos y recuperar sus fabulosas ventas pasadas. A raíz del reconocimiento de que la THM estaba causalmente asociada a daños como el cáncer de mama, las demandas de las mujeres no se hicieron esperar. Esto permitió tener acceso a información confidencial de los departamentos de mercadeo de una de estas multinacionales, con lo cual quedó al descubierto una estrategia que ha corrompido o involucrado de manera inocente, a gran cantidad de profesores, académicos, investigadores, asociaciones de médicos y de pacientes, e incluso a las mujeres.

*Wyeth* era la empresa farmacéutica propietaria de la THM más utilizada en Estados Unidos y en muchos otros países. *DesignWrite* es una compañía que, entre otras funciones,

diseña programas para educación médica, comunicaciones y mercadeo de medicamentos. A pesar de que en la propuesta que *DesignWrite* presentó a *Wyeth* en el año 1997 admitía que la *Terapia de Reemplazo Hormonal era un tratamiento en busca de enfermedad*, no tuvo impedimento para diseñar estrategias para promulgar numerosos mensajes de mercadeo para posicionar la THM como una panacea, y cuando se conocieron los resultados negativos de los estudios WHI, una modificación del convenio en el año 2003 redireccionó el plan hacia mensajes que destacan la importancia de la mejoría en la calidad de vida, la piel o la salud sexual y minimizan los riesgos.

Se sabe que esto no es nuevo. El libro *Femenina por siempre (Feminine for ever)*, escrito por el ginecólogo *Robert Wilson* y dirigido a las mujeres, tuvo bastante influencia en los años sesenta. Durante años se creyó que se trataba de un escrito sincero de un académico. Al cabo de los años, se supo que había sido escrito por encargo de laboratorios *Wyeth*. En él se prometía que, si las mujeres utilizaban estrógenos se restauraba la juventud, la salud y la belleza y muchísimos otros beneficios y, categóricamente descartaba cualquier relación con el cáncer.

Entre los 1.500 documentos revelados en el juicio, y ahora de dominio público, se encuentran artículos escritos por empleados de *DesignWrite* (autores fantasmas) que aparecen en las revistas y suplementos médicos con la autoría de reconocidos investigadores o académicos. Estos artículos tienen la finalidad de promover beneficios no comprobados, minimizar los daños de la THM y presentar una visión negativa de potenciales medicamentos competidores, como el raloxifeno. Específicamente, *Wyeth* usó estos artículos escritos por autores fantasma para mitigar los riesgos percibidos de cáncer de mama, defender los beneficios cardiovasculares no probados y promover usos no comprobados de la THM como la prevención de la demencia, la enfermedad de Parkinson, los problemas de la visión y las arrugas. El resultado exitoso de esta estrategia se evidencia en varios estudios.

Un estudio identificó editoriales, revisiones no sistemáticas, directrices y declaraciones de consenso que tratan la THM con un tono promotor o defensor. Identificó que cua-

tro revistas aportaron la mayor parte de esta literatura y se confirmó que tanto los prolíficos autores editorialistas como las sociedades profesionales que publicaban estas revistas tenían relaciones con la industria farmacéutica, sin embargo, solo 6 de los 110 artículos analizados mencionan específicamente dicha financiación o conflictos de intereses. Para el momento en que se realizó este estudio, 2010, la Sociedad Internacional de Menopausia organizaba talleres patrocinados por varias compañías farmacéuticas, la Sociedad Europea de Menopausia y Andropausia era patrocinada por *Wyeth*, que incluso era mencionada como miembro corporativo en el sitio web de la sociedad, la Sociedad Internacional de Endocrinología Ginecológica organizaba el congreso mundial de endocrinología ginecológica con el apoyo de varias empresas. Otro hallazgo fue la utilización de una colección estándar de argumentos para apoyar la THM y para criticar los grandes estudios que demostraron sus problemas. Los mismos argumentos, en ocasiones redactados de manera idéntica, se repiten en diferentes artículos o un autor repite casi la totalidad del contenido en dos o más revistas sin referenciar la existencia de los previos.

Otros autores centraron su estudio en diez autores que habían publicado de cuatro a seis artículos de revisión calificables como promocionales. Estos artículos eran una quinta parte de las revisiones del tema publicadas durante el período de cuatro años analizado. De los diez autores, ocho habían recibido pago de los fabricantes de THM por investigación, dictar conferencias o realizar consultorías. Los temas comunes entre los artículos promocionales fueron: el WHI tenía fallas, el WHI fue un estudio controvertido, la población estudiada en el WHI fue inapropiada o no era representativa de la población general de mujeres menopáusicas, los resultados de los ensayos clínicos no deben guiar el tratamiento de las personas, los estudios observacionales son tan buenos o mejores que los ensayos clínicos aleatorios, los estudios en animales pueden guiar la toma de decisiones clínicas, los riesgos asociados con la terapia hormonal han sido exagerados, los beneficios de la terapia hormonal han sido o serán probados, estudios recientes son una aberración.

Cuando un especialista lee de manera repetida estos mensajes en las revistas de su especialidad, *Climateric*,

*Maturitas, Gynecological endocrinology*, dicho por diferentes autores o de manera repetida por autores reconocidos como *León Speroff, Rogeiro Lobo* (académicos identificados como autores fantasma en las evidencias presentadas en los juicios), cuando estas mismas personas recorren el mundo difundiendo el mensaje aprendido en múltiples eventos, no es difícil entender por qué *hoy en día, a pesar de los datos científicos definitivos que indican lo contrario, muchos ginecólogos todavía creen que los beneficios de la TH superan los riesgos en las mujeres asintomáticas. Esta percepción no basada en evidencia puede ser el resultado de décadas de influencia corporativa cuidadosamente orquestada en la literatura médica como lo expresa Aderiane J Fugh-Berman*, del departamento de Fisiología y biofísica del Centro Médico de la Universidad de Georgetown y perita en los juicios mencionados.

En este momento, vale la pena llamar la atención a que este no es un fenómeno aislado de la THM. Es público lo descubierto con rofecoxib (Vioxx), gabapentina (Neurontin) y sertralina (Zoloft), entre otros.

[Drug Industry Document Archive: <http://dida.library.ucsf.edu/> o <https://www.industrydocumentslibrary.ucsf.edu/drug/>

## Indicaciones y contraindicaciones de la THM

Después de todo esto, se puede afirmar que las indicaciones clínicas aceptadas en la actualidad para la THM son aliviar los síntomas vasomotores y mejorar los síntomas urogenitales. Aunque es útil para prevenir la osteoporosis, estaría indicada solo en mujeres que lo requieran por los síntomas, porque en caso contrario, existen alternativas con menos riesgo. Existen contraindicaciones para el uso de la THM como los antecedentes de cáncer de mama o de endometrio, porfiria, enfermedad hepática activa grave, hipertrigliceridemia, trombosis, trombofilias, sangrado vaginal no diagnosticado y endometriosis.

Si una mujer presenta síntomas vasomotores que afectan su calidad de vida, tiene indicación de usar THM, que has-

ta el momento ha demostrado mayor eficacia que todas las alternativas. Adecuadamente informadas y seleccionadas, muy posiblemente en estas mujeres los beneficios superan los riesgos y no tendría sentido privarlas de ese beneficio por el miedo a unos riesgos que, aunque importantes, realmente son infrecuentes (riesgos absolutos bajos). Para las mujeres asintomáticas, esos riesgos infrecuentes superan los beneficios, porque para ellas los beneficios igualmente son infrecuentes o se pueden lograr con otras medidas.

### Valoración específica previa al inicio

Adicional a una adecuada anamnesis y examen físico para identificar potenciales contraindicaciones o condiciones que ameriten un seguimiento especial, la evaluación específica para el uso de la THM requiere la realización de perfil lipídico y mamografía en todos los casos y, evaluación del endometrio con ecografía o con biopsia en casos especiales que lo ameritan.

### Efectos secundarios

Los posibles efectos adversos transitorios son: náusea, sensación de distensión abdominal, aumento de peso, retención de líquidos, cambios de humor, asociados especialmente con el uso de progestágenos relativamente androgénicos, sangrado vaginal anormal, sensibilidad en los senos.

### Esquemas terapéuticos

En mujeres sintomáticas sin contraindicaciones, se utiliza estrógeno oral (valerato de estradiol 1 mg al día, 17-estradiol micronizado 1 mg al día, o estrógenos conjugados 0,3 mg al día). La vía transdérmica utiliza estradiol en gel 0,5 a 1,5 mg al día o parche 0,5 mg al día y estudios de ciencias básicas y algunos observacionales proponen que induce menos riesgo de trombosis, por lo tanto, desde el punto de vista teórico, no confirmado aún con ensayos

clínicos, podría ser primera elección para mujeres con obesidad (IMC mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>), hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia o antecedentes de enfermedad hepática. Algunos la recomiendan para mujeres con antecedente de trombosis, pero en estos casos su uso debería ser la excepción, posiblemente si otras alternativas no han logrado su efecto y la mujer sigue muy sintomática.

En la mujer con útero es imprescindible la adición de una progestina. La administración cíclica se aconseja al inicio de la posmenopausia y la continúa en la posmenopausia. Como opciones orales se cuenta con el acetato de medroxiprogesterona que se utiliza en dosis de 5 mg al día, en la perimenopausia durante 10 días cada mes y en la posmenopausia 10 días cada 3 meses o continuo. También se cuenta con la progesterona micronizada, considerada por hallazgos farmacológicos como la menos deletérea: 100 mg en el uso continuo y 200 mg por 10 a 14 días para el uso cíclico. Existen alternativas como: noretisterona dihidroprogesterona, didrogesterona, trimegestona, nomegestrol, drospirenona, dienogest, clormadinona. El dispositivo intrauterino que se utiliza para anticoncepción y que libera levonorgestrel 20 µg en 24 horas (endoceptivo) es una buena alternativa. Existe progesterona micronizada vaginal, para administrar 100 mg por 10 días al mes o 100 mg al día de manera continua y, como opciones transdérmicas, el levonorgestrel 10 µg de liberación por día o noretisterona 250 µg de liberación por día.

Existen múltiples preparados comerciales que contienen combinaciones variables de estos compuestos. Es importante familiarizarse con ellos para elegir las dosis y esquemas adecuados. La información científica más sólida la tiene la combinación de estrógenos equinos conjugados con acetato de medroxiprogesterona, de la cual se conoce casi todo lo bueno y lo malo. Los otros compuestos tienen información desde las ciencias básicas, los estudios observacionales o ensayos clínicos con desenlaces subrogados, no con desenlaces clínicamente relevantes y a largo plazo. En estas condiciones, se está trabajando en terrenos de incertidumbre, no se conoce si sus consecuencias son iguales, inferiores o superiores a los de los que sí han sido sometidos al rigor científico del ensayo clínico controlado

y los simples hallazgos farmacológicos no siempre tienen la repercusión clínica esperada. Se invita a la prudencia, no se puede repetir un error histórico de que por falta de información se asuman beneficios a partir de información no muy sólida y que, posteriormente, la evidencia termine demostrando lo contrario.

## Conclusión

La THM se recomienda única y exclusivamente para el control de la sintomatología vasomotora y el síndrome genitourinario de la menopausia.

## Referencias bibliográficas

1. Gartlehner G, Patel SV, Feltner C, Weber RP, Long R, Mullican K, Bolland E, Lux L, Viswanathan M. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2017 Dec 12;318(22):2234-2249.
2. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 1. Art. No.: CD004143.
3. Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, Gabriel Sanchez R, Knight B. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 3. Art. No.: CD002229.
4. Oliver-Williams C, Glisic M, Shahzad S, Brown E, Pellegrino Baena C, Chadni M, Chowdhury R, Franco OH, Muka T. The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2018 Dec 1. doi: 10.1093/humupd/dmy039. [Epub ahead of print]
5. Fugh-Berman AJ. The Haunting of Medical Journals: How Ghostwriting Sold "HRT". *PLoS Med*. 2010; 7(9): e1000335. doi:10.1371/journal.pmed.1000335
6. Fugh-Berman A, McDonald CP, Bell AM, Bethards EC, Scialli AR. Promotional Tone in Reviews of Menopausal Hormone Therapy After the Women's Health Initiative: An Analysis of Published Articles. *PLoS Med*. 2011; 8(3): e1000425. doi:10.1371/journal.pmed.1000425
7. Tatsioni A, Siontis GC, Ioannidis JP. Partisan perspectives in the medical literature: a study of high frequency editorialists favoring hormone replacement therapy. *J Gen Intern Med*. 2010 Sep;25(9):914-9. doi: 10.1007/s11606-010-1360-7. Epub 2010 Apr 28. han sido exagerados, los beneficios de la terapia hormonal han sido o serán probados, estudios recientes son una aberración.