



XXXIII Curso de actualización

Ginecología y obstetricia 2025



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

Facultad de Medicina

¿Cuándo y cómo se debe utilizar la terapia de reemplazo hormonal?

Beatriz Eugenia Ossa Montoya

Ginecóloga y obstetra

Entrenamiento avanzado en ginecología endocrinológica
Universidad de Antioquia.

Introducción

La menopausia es una parte natural del proceso de envejecimiento para todas las personas a las que se les asignó el género femenino al nacer, a menos que experimente una transición de género de mujer a hombre antes de la mediana edad. A pesar de que es un proceso fisiológico, muchas mujeres presentan síntomas que alteran su calidad de vida y no reciben un tratamiento óptimo. Para 2025, se estima que 1.100 millones de mujeres experimentarán la menopausia, de ellas, el 85 % experimentará síntomas, entre el 40 y el 60 % buscará tratamiento y el 20 % esperará más de un año para hacerlo.

Por lo tanto, muchas mujeres buscan tratamiento para mejorar los síntomas vasomotores de la menopausia (SVM). La selección de las mujeres con más probabilidades de beneficiarse de la terapia hormonal para la menopausia (THM) es crucial en la práctica clínica. Existe un acuerdo general en que las mujeres menores de 60 años o que inician la THM dentro de los primeros 10 años de la menopausia, sin contraindicaciones, tienen mayores beneficios considerando el alivio sintomático y algunas ventajas adicionales como sería la protección contra la osteoporosis.

La evidencia acumulada apoya la THM para mujeres sintomáticas y es el objetivo de esta revisión, aclarar algunos matices a la hora de prescribir o recomendar la terapia, sus contraindicaciones y sus riesgos, con miras a que todas las mujeres tengan un acceso fácil y equitativo a conocimientos y atención médica basados en evidencia, lo que les permitirá tomar decisiones de salud respecto al momento de la vida que están transitando, pues cada vez tenemos más información a la vista, que a menudo hacen que las mujeres se sientan confundidas y desamparadas en lugar de apoyadas durante su transición a la menopausia y susceptibles a productos comercializados que no han demostrado su eficacia.

Definición de menopausia

La menopausia es un proceso fisiológico normal en la mujer que implica la desaparición de las menstruaciones. El término se deriva de las palabras griegas: *men (mes)* y *pausis (cesación)*, se considera como la fecha del último ciclo menstrual de la mujer, por lo tanto, su diagnóstico se hace en forma retrospectiva, un año posterior a este momento. Aunque la edad media de la menopausia natural se cita a

menudo en algunas regiones como Europa en 51 años, los metaanálisis de datos globales indican que la edad media de la menopausia natural es en realidad 48,8 años (1). La menopausia espontánea entre las edades de 40 y 45 años ocurre en el 5 % de las mujeres y es conocida como menopausia precoz.

Las etapas de la menopausia han sido bien definidas por el grupo del Taller sobre las Etapas del Envejecimiento Reproductivo (STRAW), que se clasifica principalmente según la regularidad menstrual y marcadores hormonales de importancia secundaria.

En esta transición se aprecia disminución del control de la hormona antimülleriana (HAM) en la maduración de los folículos e hiperestimulación de la FSH que desencadena olas de reclutamiento y crecimiento de folículos en forma irregular y asincrónica; también excreción aumentada y errática de estradiol (2), que da lugar a algunas manifestaciones clínicas en el ciclo menstrual de dicha etapa, en el que las mujeres comienzan a experimentar cambios en los patrones de sangrado menstrual, esta fase se conoce como transición menopáusica o perimenopausia y comienza entre los 3 y 7 años antes de la menopausia (3), los síntomas angustiantes suelen comenzar para muchas mujeres en esta etapa de transición, sin embargo, las terapias reguladas por el gobierno están aprobadas para mujeres posmenopáusicas, pero no hay terapias aprobadas específicamente para mujeres perimenopáusicas (4).

Finalmente, la FSH se eleva definitivamente ante la incapacidad de respuesta del ovario, el estradiol cae a niveles tan bajos como menos de 30 pg/ml y aproximadamente el 50 % de la vida de la mujer transcurrirá en este estado posmenopáusico, pues la esperanza de vida de las mujeres ha aumentado casi 10 años durante el último medio siglo y ahora es de aproximadamente 75 a 80 años en la mayoría de los países.

Síntomas

Es bien sabido que, aunque forma parte de la progresión natural del ciclo vital, la menopausia puede estar asociada a síntomas angustiantes que afectan a la calidad de vida personal, social y profesional. Aunque los síntomas clásicos de la menopausia son los síntomas vasomotores (SVM), como los sofocos y los sudores nocturnos, y los síntomas genitourinarios (vulvares, vaginales y urinarios), existen otros numerosos síntomas que

¿Cuándo y cómo se debe utilizar la terapia de reemplazo hormonal?

pueden presentarse en este momento del ciclo vital.

Estos pueden ser causados o exacerbados por la pérdida de estrógeno, pero también pueden depender de otros factores asociados, por ejemplo, genéticos/epigenéticos, al igual que la variación genética en el locus TACR 3 está asociada con los SVM (5). En el caso de las mujeres asiáticas, se reconoce que los síntomas físicos, como dolores corporales y articulares, así como los síntomas psicológicos, son más frecuentes que los SVM (6). Una revisión sistemática reciente y un metaanálisis de datos de prevalencia a nivel mundial encontraron que el malestar articular y muscular eran los síntomas relacionados con la menopausia más prevalentes con un 65,43 % (IC del 95 % = 62,51–68,29) (7).

Ha habido una considerable controversia sobre qué constituye un síntoma genuino de la menopausia, lo que ha dado lugar a una inconsistencia en cuanto a qué resultados y mejores mediciones deberían evaluarse en los ensayos clínicos. Esto ha llevado al desarrollo reciente de un conjunto de resultados básicos para los síntomas vasomotores y genitourinarios asociados con la menopausia en la iniciativa global COMMA con el objetivo de homogeneizar los resultados de los estudios clínicos (8).

También hay una proporción de mujeres que pasarán por la menopausia con pocos o ningún síntoma y, por lo tanto, no necesitarán tratamiento desde esta perspectiva. Revisaremos algunos de los síntomas principales.

Vasomotores

Los síntomas vasomotores (VMS) son a menudo los síntomas informados con más frecuencia de la transición a la menopausia hasta en un 60 a 79 %, y a menudo se desarrollan en la menopausia hasta en el 65 % con una duración promedio de 5,2 años (con un intervalo de 2 a 10 años) (9). Los pacientes suelen describirlos como "sofocos" y "sudores nocturnos", como el inicio repentino de un enrojecimiento en la piel en cabeza, cuello y tórax, acompañado de aumento de frecuencia cardíaca, calor corporal y transpiración profusa que suele durar segundos hasta pocos minutos y pueden ser más frecuentes en la noche o en periodos de estrés. Estos también pueden tener un impacto psicológico significativo en los pacientes, si estos síntomas vasomotores ocurren regularmente en el lugar de trabajo, podrían causar vergüenza y angustia, lo que lleva a una pérdida de confianza en el

trabajo. Los SVM por la noche pueden alterar los patrones de sueño y provocar insomnio, aumento de los episodios de vigilia y fatiga. Sin embargo, cuando la clínica genere dudas debemos realizar diagnóstico diferencial con feocromocitoma, síndromes carcinoides, leucemias, tumores, pancreatitis y anomalías tiroideas.

Urogenitales

Las pacientes a menudo informan estos síntomas como sequedad y picazón vaginal, disuria, poliuria e incontinencia. Esta combinación de síntomas ahora se conoce más comúnmente como síndrome genitourinario de la menopausia (SGM) y su incidencia aumenta con el tiempo del hipostrogenismo (10).

Psicológico y cognitivo

Estos síntomas están bien documentados en pacientes menopáusicas, que a menudo refieren: "niebla mental", dificultades para encontrar palabras, aumento de la falta de memoria junto con un estado de ánimo bajo y un aumento de los síntomas de ansiedad. La fisiopatología exacta de los déficits cognitivos descritos en la menopausia no se comprende por completo y hay evidencia limitada que detalla los efectos protectores de la terapia con estrógenos contra la demencia.

Tabla 1. Principales síntomas en la menopausia

Tabla 1. Algunos de los síntomas de la menopausia más frecuentemente reportados.

Tipo de síntoma	Ejemplos que los pacientes pueden describir:
Psicológico y cognitivo	Estado de ánimo bajo
	Ansiedad
	Patrones de sueño alterados e insomnio
Vasomotor	Niebla mental: problemas de memoria y concentración
	Sudores nocturnos
	Sofocos
Urogenital	Díspareunia
	Baja libido
	Sequedad vaginal
	Picazón genital
	Atrofia vulvovaginal
	Aumento de la frecuencia de infecciones del tracto urinario
	Poliuria, nicturia
Otros	Urgencia e incontinencia
	Niveles de energía reducidos
	Palpitaciones
	Aumento de la frecuencia de migrañas
	Dolores de cabeza
	Mialgia y dolores articulares

Adaptado de *Menopause: Physiology, definitions, and symptoms. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. Volume 38, Issue 1, January 2024, 101855*

Tratamiento: La terapia hormonal de la menopausia (THM)

¿Para quién es la THM?, ¿qué tipos y dosis de THM?, ¿cuándo se debe iniciar y detener la THM?, ¿cuáles son los principales riesgos?

Pocas intervenciones médicas terapéuticas han generado tanta controversia y pocas han experimentado altibajos en su popularidad como la terapia hormonal de la menopausia.

Los estrógenos se consideran el estándar de referencia para el tratamiento de los síntomas vasomotores y vaginales en pacientes sin contraindicaciones, que están interesadas en tomar terapia hormonal.

Sin embargo, la THM conlleva riesgos que son bien conocidos, incluido el riesgo de accidente cerebrovascular, enfermedad cardiovascular, cáncer de mama y tromboembolia venosa, que fueron caracterizados por varios ensayos de referencia publicados a principios de la década de 2000; como La Iniciativa de Salud de la Mujer (*Women's Health Initiative, WHI*) el ensayo controlado aleatorio (ECA) más grande sobre terapia hormonal en mujeres de 50 a 79 años, y por lo tanto, sus hallazgos recibieron una consideración destacada. Sin embargo, es importante señalar que la WHI empleó sólo una vía de administración (oral), una formulación de estrógeno (estrógenos equinos conjugados 0,625 mg) y sólo un progestágeno (acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg), con una inscripción limitada de mujeres con síntomas vasomotores molestos que tenían menos de 60 años o que estaban a menos de 10 años del inicio de la menopausia,

¿Cuándo y cómo se debe utilizar la terapia de reemplazo hormonal?

el grupo de mujeres para las que actualmente está indicada principalmente la terapia hormonal.

Con el pasar del tiempo numerosas publicaciones han surgido, tras el informe inicial, para demostrar que los problemas se daban principalmente en los grupos de mayor edad y probablemente debido a los tipos y dosis particulares de terapia hormonal utilizados en la WHI. Se han considerado las limitaciones del diseño del estudio y su interpretación en el contexto de otros estudios clínicos han contribuido a una apreciación más matizada del perfil riesgo-beneficio de los diferentes regímenes, que han dado otras luces al manejo (11), es así como la NAMS (*North American Menopause Society*) reconoce que los hallazgos de un único ensayo no pueden extrapolarse a **todas** las mujeres y hoy tenemos varias alternativas diferentes a la hora de prescribir THM que pueden hacer que hacerlo sea complejo pero con otra gama de posibilidades que han demostrado más seguridad, estos incluyen la consideración de la administración cíclica frente a la continua, además, el estrógeno está disponible en una variedad de formas de presentación, dosificación, que incluyen estradiol oral combinado con diferentes progestinas y formulaciones transdérmicas que ameritan hacer análisis individualizado de cada paciente para definir cual le favorece y así seleccionar la mejor terapia para cada una.

Otros ensayos clínicos aleatorizados, como el estudio de prevención temprana de estrógenos de Kronos (KEEPS) (12), el ensayo de intervención temprana versus tardía con estradiol (ELITE) (13) y el Estudio Danés de Prevención de la Osteoporosis (DOPS) (14), centrado en el uso de THM en mujeres en la edad habitual de transición a la menopausia con tipos más modernos de THM, mostró que había pocos riesgos en este grupo de edad. Desafortunadamente, estos estudios no fueron de la escala del WHI y, por lo tanto, no pudieron evaluar definitivamente el impacto en las principales medidas de resultados, como eventos cardiovasculares, fracturas y demencia.

Por lo tanto, hoy en día seguimos con la premisa que nos dejó los ensayos clínicos aleatorizados de la WHI que no respaldan la terapia hormonal menopáusica para prevenir enfermedades crónicas, como la cardiopatía coronaria, el accidente cerebrovascular, la demencia u otras enfermedades crónicas en mujeres posmenopáusicas (11). El uso de terapia hormonal no debe considerarse una estrategia antienviejimiento. La terapia es adecuada para tratar los

síntomas vasomotores molestos entre las mujeres en la menopausia sin contraindicaciones, que están interesadas en tomar terapia hormonal.

El tratamiento holístico que adopta un enfoque biopsicosocial durante este hito clave en la vida de una mujer permite optimizar la salud para una mejor calidad de vida. Este enfoque incluye la prevención primaria de enfermedades crónicas mediante una alimentación saludable, un estilo de vida activo y la vacunación preventiva (ej. neumococo, herpes zóster), la detección oportuna y adecuada de enfermedades crónicas y cánceres, evitar sustancias nocivas como el tabaquismo, evitar el consumo excesivo de alcohol, mantenerse socialmente activo y centrarse en el bienestar mental.

¿Para quién es la THM?

La terapia hormonal está indicada para tratar (15-17):

1. Los sofocos o síntomas vasomotores moderados a graves que estén afectando su calidad de vida.
2. El síndrome genitourinario de la menopausia (SGU).
3. Prevención de la osteoporosis cuando los beneficios previstos superan los riesgos individuales.

En ambos ensayos de terapia hormonal del WHI, las mujeres menores de 60 años tuvieron una relación beneficio-riesgo más favorable que las mujeres de 60 a 69 años o de 70 a 79 años. Esto se debió principalmente a menores riesgos absolutos de eventos adversos en mujeres más jóvenes, por lo cual hoy se acepta por las diferentes sociedades académicas la “ventana de oportunidad” de tratar a las mujeres menores de 60 años o en los 10 años consiguientes a su último periodo menstrual.

4. Otra indicación clara de THM es el tratamiento de la IOP (Insuficiencia ovárica prematura) en menores de 40 años, que debe tratarse hasta la edad promedio de la menopausia, pues las mujeres menopáusicas más jóvenes suelen tener riesgos absolutos bajos de la mayoría de estas enfermedades crónicas, con bajos riesgos atribuibles relacionados con la terapia hormonal (generalmente menos de 1 evento adverso adicional por cada 1.000 mujeres por año), y pueden obtener beneficios significativos en la calidad de vida del alivio de los síntomas y prevención de deterioro

óseo precoz y enfermedad cardiovascular prematura (11). menopausia, **Figura 1.**

Guía para el enfoque inicial la paciente con síntomas de

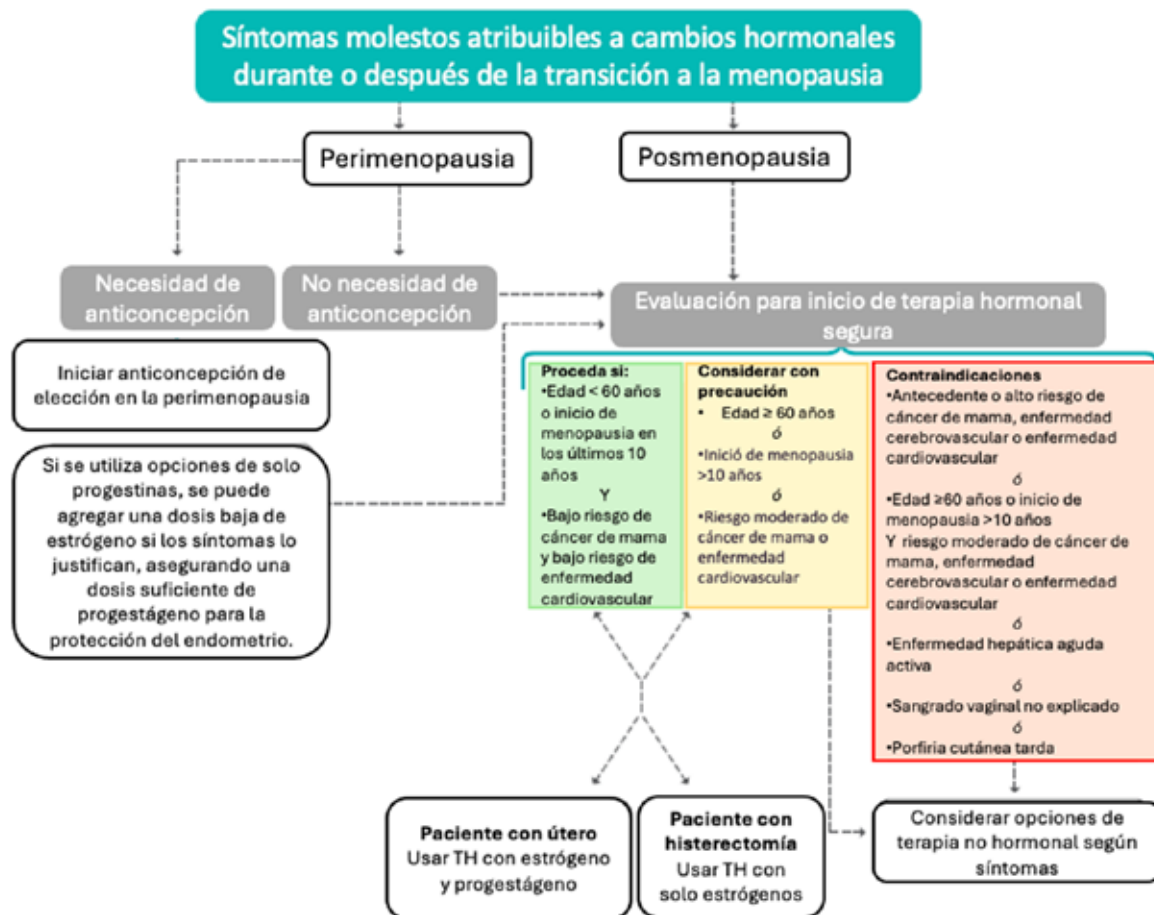


Figura 1. Guía para el enfoque inicial la paciente con síntomas de menopausia.

Adaptado de *BMJ* 2023 Aug 8;382:e072612.

¿Cuándo y cómo se debe utilizar la terapia de reemplazo hormonal?

Tabla 1. Contraindicaciones de la terapia hormonal para la menopausia (THM)

Contraindicaciones	Comorbilidades de análisis
1. Cáncer de mama	Hipertensión no controlada
2. Cáncer de endometrio	Hiperlipidemia
3. Hiperplasia endometrial no tratada	Diabetes
4. Sangrado vaginal inexplicable	Exfumadora
5. Infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebrovascular	Tromboembolismo venoso provocado
6. Hipertensión no controlada	Estados inflamatorios crónicos
7. Enfermedad arterial periférica	VIH
8. Tromboembolia venosa no provocada	Enfermedad de vesícula biliar
9. Trastorno de coagulación conocido	Cáncer de ovario o cérvix con sospecha de respuesta hormonal.
10. Cirrosis	Migraña con Aura
11. Hepatitis activa	
12. Porfiria Cutánea tardía	
13. Hipertrigliceridemia severa para la terapia oral.	

Consideraciones de tratamiento según la fase de la menopausia

Insuficiencia ovárica prematura y menopausia temprana

Se necesitan dosis más altas de estrógeno (1,25 - 2 mg) que las que se usarían para tratar los síntomas en mujeres más

cercanas a la edad promedio de la menopausia, y se deben considerar tanto los anticonceptivos hormonales combinados como la terapia hormonal.

Transición hacia la menopausia

Durante la perimenopausia, las mujeres pueden ovular hasta su última menstruación. La anticoncepción es particularmente

importante porque el embarazo en la perimenopausia se asocia con un mayor riesgo de complicaciones maternas y fetales. La mejor opción anticonceptiva debe tener en cuenta el entorno hormonal de la mujer, los síntomas perimenopáusicos, las comorbilidades, los tratamientos farmacológicos y las preferencias personales.

La terapia hormonal no debe utilizarse como anticoncepción, ya que rara vez suprime la ovulación o altera sustancialmente el moco cervical. Los ACO (Anticonceptivos orales) contienen etinilestradiol, que se asocia con tasas más altas de tromboembolia venosa y accidente cerebrovascular en comparación con el estradiol y los CEE utilizados en la terapia hormonal (18). Las opciones de solo progestina tienen menos contraindicaciones y se puede agregar estradiol en dosis bajas si los síntomas vasomotores son prominentes.

Menopausia

Los médicos deben procurar utilizar la dosis efectiva más baja y la vía administración de menor riesgo según el caso clínico, como la vía transdérmica cuando la paciente lo amerite o intravaginal cuando los síntomas son locales.

Dosis y vías de administración de la THM

Los factores que determinan el tipo y la dosis de THM que suelen recetar los profesionales incluyen los siguientes:

- Preferencia del paciente.
- Presencia o ausencia uterina.
- Necesidades anticonceptivas.
- Tipo y gravedad de los síntomas.
- Comorbilidades.

En general en menopausia se da la menor dosis posible que controle los síntomas. Existen muy pocos estudios comparativos que evalúen si un tipo de estrógeno sistémico, como los estrógenos equinos conjugados (EEC) frente al estradiol, es superior a otro para aliviar los síntomas de la menopausia, en general se aceptan los 2 como terapia muy efectiva.

¿Cuándo y cómo se debe utilizar la terapia de reemplazo hormonal?

Tabla 2. Estrógenos disponibles en Colombia para la terapia hormonal para la menopausia (THM)

Nombre	Ruta	Rango de dosis	Frecuencia	Presentación en Colombia
Estradiol	Oral	1 y 2 mg	A diario	Proginova®
	Transdérmico	1-3 pulverizaciones (1,53 mg por pulverización)	A diario	Lenzetto spray® Estrogel®
Estradiol combinado	Oral	1; 1,5 y 2 mg	A diario	+ Dienogest + Drospirenona + Didrogesterona
Estrógeno equino conjugado	oral	0,3,1, 1,25 mg	A diario	Premarin®
Estrógeno conjugado	oral	0,3-1,25 mg	A diario	Esternax® Eveny®

¿Cuál es la mejor vía de administración para mi paciente?

Los estrógenos orales experimentan un metabolismo de primer paso en el hígado, donde regulan positivamente las proteínas de coagulación, aumentan la globulina transportadora de hormonas sexuales y la globulina transportadora de tiroides, alteran el manejo de los lípidos y pueden interactuar con otros fármacos metabolizados por la enzima CYP3A4 (19). Por lo tanto, en pacientes con algún riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, diabetes o hiperlipidemia, se benefician de las formulaciones transdérmicas e intravaginales que evitan el metabolismo de primer paso hepático.

Dos metaanálisis de estudios principalmente observacionales con algunos ensayos clínicos aleatorizados mostraron que el estradiol transdérmico no está asociado con un mayor riesgo de tromboembolia venosa, mientras que el estrógeno oral (la mayoría de los estudios son de CEE) puede aumentar el riesgo

de 1,5 a cuatro veces, según la dosis (20).

Además, sabemos que los orales se asocian con una reducción del LDL, resistencia a la insulina y un aumento de los niveles de HDL, triglicéridos y proteína C reactiva en comparación con el placebo; por lo cual lo debemos evitar en paciente con hipertrigliceridemia, mientras que la terapia transdérmica reduce el colesterol total, la resistencia a la insulina y los niveles de triglicéridos en comparación con el placebo. A pesar de estas diferencias, la función endotelial no difiere entre los regímenes y los niveles elevados de la proteína C reactiva no parecen ser clínicamente relevantes (29).

¿Cuál progestágeno escojo para mi paciente?

Sabemos que, con el uso adecuado de progestágenos, el riesgo de neoplasia endometrial no aumenta en mujeres con

útero (15) y esta es la razón por lo cual los adicionamos a la THM desde los años 70s.

Pero los progestágenos orales sufren un metabolismo de primer paso, y algunas progestinas sintéticas, incluido el acetato de medroxiprogesterona, se asocian con mayores tasas de accidente cerebrovascular, enfermedad coronaria y tromboembolia venosa cuando se combinan con estrógenos (21), es por esto es un arte el escoger bien cuál progestágeno seleccionar.

Los progestágenos tienen diferente acción biológica según su interacción con otros receptores, para lograr de esa manera resultados estrogénicos, antiestrogénicos, androgénicos o antiandrogénicos, glucocorticoides o mineralocorticoides. Algunos de los progestágenos que se han utilizado en terapia hormonal; por ejemplo, el acetato de medroxiprogesterona, con efecto androgénico y estimulante del receptor de glucocorticoides, ha mostrado al compararlo con otros progestágenos mayor riesgo cardiovascular y mamario, pero otros, como el dienogest tienen efecto neutro a este nivel.

Los estudios muestran un riesgo bajo o nulo con progesterona micronizada oral, acetato de noretindrona en dosis bajas y didrogestrona, por lo cual hoy se tienen como las más seguras tanto a nivel cardiovascular y protección mamaria (22).

La elección entre progestágenos cíclicos y continuos se realiza sopesando los beneficios y los efectos secundarios para cada paciente. El uso continuo de progestágenos minimiza las fluctuaciones hormonales, pero se asocia con sangrado más irregular y manchado en los primeros seis meses de uso. Los progestágenos cíclicos administrados durante 12 a 14 días consecutivos durante las fases lúteas previstas o simuladas producen con mayor frecuencia sangrados por privación predecibles, pero pueden empeorar los efectos secundarios debido a la mayor dosis necesaria. Otra opción para pacientes intolerantes al progestágeno sería un dispositivo intrauterino de levonorgestrel, eficaz además de anticoncepción, aunque no está autorizado para la protección endometrial en todos los países.

¿Cuándo y cómo se debe utilizar la terapia de reemplazo hormonal?

Tabla 3. Progestágenos de la terapia hormonal para la menopausia (THM)

Nombre	Ruta	Rango de dosis	Frecuencia	Efectos adversos
Progesterona micronizada	Oral o vaginal	100 mg 200 mg	Diaria o cíclica	Somnolencia, fatiga, náuseas, mareos.
Acetato de Medroxiprogesterona	Oral	5 mg 10 mg	Diaria cíclica	Dolor abdominal, mareos, fatiga.
Combinados				
Didrogesterona	Oral	5 mg 10 mg	Diaria	Somnolencia, náuseas.
Dienogest	Oral	2 mg	Diaria	Disminución del deseo sexual, náuseas.
Drospirenona	Oral combinado	2 mg	Diaria	Náuseas, dolor de cabeza, sensibilidad en los senos, libido baja, hiperpotasemia

¿Hasta cuándo dar la TRH a mi paciente?

El Colegio Estadounidense de Obstetricia y Ginecología (ACOG) y la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) han afirmado y reafirmado que no existe una edad o años específicos después de la menopausia en los que las pacientes debían dejar de usar la terapia hormonal si persisten las indicaciones para ello. Debemos hacer un seguimiento a las pacientes para buscar que no aparezcan contraindicaciones y seguir su uso; lo cual debe ser evaluado en cada consulta.

Riesgos de la terapia hormonal

Los factores de riesgo no dependen tanto de la terapia, sino de la paciente (20):

Edad: Las mujeres mayores de 60 años o con más de 10 años de menopausia tienen mayor riesgo con el uso de la THM, no por la terapia per se, sino por las condiciones propias de la paciente.

Cáncer de mama: En la **Tabla 4** se muestran algunos factores de riesgo modificables del riesgo de cáncer de mama en la mujer, para llamar la atención en todos los factores que pueden influir para dicho desenlace. En cuanto a la THM depende del tipo y duración de la TH. Las mujeres sin útero que reciben TH sólo con estrógenos no tienen un mayor riesgo clínicamente significativo de cáncer de mama. Las mujeres con útero intacto que reciben TH combinada tienen un mayor riesgo de cáncer de mama invasivo, que aumenta con la duración del tratamiento, pero no conlleva diferencias

en la mortalidad por cáncer de mama en la población general. Este aumento de riesgo también se ha relacionado con el tipo de progestina con la cual se combina la terapia, y es mayor con el acetato de medroxiprogesterona y mucho menor con el uso de progesterona natural micronizada. Los datos del WHI indican un riesgo atribuible de cáncer de mama de aproximadamente 1 caso adicional por cada 1.000 usuarias

de TH combinada durante 1 año (24).

En aquellas pacientes con herencia de primera línea de cáncer de mama, este se constituye un factor de riesgo, mas no en una contraindicación, y en ellas habría que seleccionar muy bien el tipo de terapia y realizar escalas de riesgo previo al inicio.

Tabla 4. Factores de riesgo para cáncer de mama.

Factor de riesgo del estilo de vida	Efecto sobre el riesgo de cáncer de mama /1000
Terapia de reemplazo hormonal con solo estrógeno	-4 casos
THS combinada (estrógeno y progestágeno)	+ 4 casos
Anticonceptivos hormonales combinados (estrógeno y progestágeno)	+ 4 casos
Fumador actual	+ 3 casos
Consumo de alcohol > 2 unidades/día	+ 5 casos
IMC > 30 kg/ m ²	+ 24 casos
Ejercicio regular 2,5 h/semana	-7 casos

Adaptado de Menopause: Physiology, definitions, and symptoms. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. Volume 38, Issue 1, January 2024, 101855

¿Cuándo y cómo se debe utilizar la terapia de reemplazo hormonal?

Riesgo de trombosis venosa profunda: Se debe estar atento a las pacientes que puedan ser protrombóticas como las poliglobúlicas, las obesas, las fumadoras, las que presentan enfermedad varicosa severa, las que tengan antecedente de pérdidas recurrentes del embarazo (en las que habría que estudiar trombofilias).

Enfermedad cerebrovascular: Sabemos que en la menopausia hay una reducción de la función protectora del colesterol HDL y un aumento de la concentración de Lp (a) que contribuyen al aumento del riesgo cardiovascular, además cambios en el metabolismo de la glucosa asociado con el aumento de la adiposidad central que predisponen al desarrollo de diabetes mellitus, es por esto que antes de iniciar la THM se deben realizar las escalas de riesgo cardiovascular, como la de las ACC/AHA. La estratificación del riesgo cardiovascular en la posmenopausia es una herramienta importante para identificar los principales factores de riesgo y marcadores de riesgo e implementar medidas para prevenir y reducir la mortalidad femenina. No existe una escala de riesgo específica para mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas, por lo que se utilizan las escalas tradicionales, que pueden refinarse con la identificación de factores que aumentan el riesgo y marcadores de aterosclerosis subclínica (25).

La enfermedad coronaria arterial (ECA) es la causa más común de muerte en mujeres posmenopáusicas, más frecuente que el cáncer de mama o cualquier otro cáncer ginecológico. Los factores de riesgo tradicionales de la ECA incluyen la edad, el tabaquismo, el sedentarismo, la dieta poco saludable, el índice de masa corporal (IMC) elevado, la hipertensión arterial sistémica, la diabetes mellitus, la dislipidemia y los antecedentes familiares de ECA. La prevalencia de la ECA entre las mujeres premenopáusicas es baja, probablemente debido a los efectos protectores de los estrógenos en las mujeres (26).

Existe un marcado aumento en la incidencia de la ECA en las mujeres después de la menopausia, que generalmente se encuentra 10 años después del último período menstrual (27), es por esto que hablamos de “hipótesis del momento” en donde los primeros 10 años de menopausia y para pacientes de bajo riesgo cardiovascular, la terapia hormonal tiene menos efecto sobre el riesgo de accidente cerebrovascular (26).

Efecto de la THM en el hueso

La osteoporosis se correlaciona con la deficiencia de estrógenos y el incremento del riesgo de fracturas a medida que pasa el tiempo desde la menopausia (10). Este efecto de la THM sobre este fue uno de los aspectos interesantes del ECA WHI que demostró la disminución del riesgo de fracturas tanto de cadera y/o vertebrales en las usuarias de la THM en un 40 %, y aplica tanto para estrógenos solos como combinados con medroxiprogesterona (11).

Bibliografía

1. Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, et al. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol*. 2014;43(5):1542–1562.
2. Randolph Jr JF, Zheng H, Sowers M, Crandall C, Crawford S, Gold EB, Vuga M. Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:746–54.
3. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Abr 2012;97(4):1159–68.
4. Coslov N, Richardson MK, Woods NF. Symptom experience during the late reproductive stage and the menopausal transition: observations from the Women Living Better survey. *Menopause*. 2021;28(9):1012–1025.
5. Ruth KS, Beaumont RN, Locke JM, et al. Insights into the genetics of menopausal vasomotor symptoms: genome-wide analyses of routinely-collected primary care health records. *BMC Med Genomics*. 2023;16(1):231.
6. Islam MR, Gartoulla P, Bell RJ, et al. Prevalence of menopausal symptoms in Asian midlife women: a systematic review. *Climacteric*. 2015;18(2):157–176.

7. Fang Y, Liu F, Zhang X, et al. Mapping global prevalence of menopausal symptoms among middle-aged women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2024;24(1):1767.
8. Jensen S, Archer D, Bell RJ, et al. A core outcome set for vasomotor symptoms associated with menopause: the COMMA (Core Outcomes in Menopause) global initiative. *Menopause*. 2021;28(8):852–858.
9. Charlotte Gatenby 1, Paul Simpson, Menopause: Physiology, definitions, and symptoms, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2024 Jan;38(1):101855.
10. Hand A, Gray T, Simpson P. Diagnosis and management of the menopause. *InnovAiT: Educ Inspir Gen Pract* 2021;14(10):590–8.
11. JoAnn E. Manson, MD, DrPH; Carolyn J. Crandall, MD, The Women's Health Initiative Randomized Trials and Clinical Practice A Review. *JAMA*. 2024;331(20):1748-1760.
12. Miller VM, Taylor HS, Naftolin F, et al. Lessons from KEEPS: the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric*. 2021;24(2):139–145.
13. Karim R, Xu W, Kono N, et al. Effect of menopausal hormone therapy on arterial wall echomorphology: results from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE). *Maturitas*. 2022;162:15–22.
14. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012;345(oct09 2):e6409–e6409.
15. Faubion, Stephanie S. MD, MBA, FACP, NCMP; Crandall, NAMS Position Statement. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 29(7):p 767-794, July 2022.
16. Baber RJ, Panay N, Fenton A, IMS Writing Group 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19:109-50.
17. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, y otros. Tratamiento de los síntomas de la menopausia: guía de práctica clínica de la Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:3975-4011.
18. Jensen JTC, Mitchell D. Speroff & Darney's Clinical Guide to Contraception. Lippincott Williams & Wilkins, 2019.
19. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2019;364:k4810. Erratum in: *BMJ*. 2019 Jan 15;364:1162.
20. Oliver-Williams C, Glisic M, Shahzad S, et al. The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2019;25:257-71.
21. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al., Writing Group for the Women's Health 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.
22. Kaemmler LM, Stadler A, Janka H, von Wolff M, Stute P. The impact of micronized progesterone on cardiovascular e . 2022644 pmid:35112635
23. Rozenberg S, et al. Postmenopausal hormone therapy: risks and benefits. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(4):216-27
24. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. Jul 2002;288(3):321–33.
25. Gláucia Maria Moraes de Oliveira, Maria Cristina. Brazilian Guideline on Menopausal Cardiovascular Health – 2024. *Arq Bras Cardiol*. 2024;121(7):e20240478
26. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case control study. *BMJ*. 2010;340:c2519.

¿Cuándo y cómo se debe utilizar la terapia de reemplazo hormonal?

27. Mosca L, Hammond G, Mochari-Greenberger H, Towfighi A, Albert MA; American Heart Association Cardiovascular Disease and Stroke in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on High Blood Pressure. Fifteen-Year Trends in Awareness of Heart Disease in Women: Results of a 2012 American Heart Association National Survey. *Circulation*. 2013.

28. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen Replacement Therapy and Coronary Heart Disease: A Quantitative Assessment of the Epidemiologic Evidence. *Prev Med*. 1991;20(1):47-63.

29. Manuel García-Sáenz 1 , Raúl Ibarra-Salce. Review Understanding Progestins: From Basics to Clinical Applicability. *J. Clin. Med*. 2023, 12, 3388.

30. Voedisch AJ. Counseling on hormone replacement therapy: the real risks and benefits. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. *Curr Opin Obstet Gynecol*. Abr 2023;35(2):154.