

SUMARIO

- Terapia hormonal sustitutiva en la menopausia.
- La calidad en la prescripción de medicamentos.
- Nuevos principios activos: revisión 1998 (2ª parte).

del Sistema Nacional de Salud

Vol. 23–N.º 2- 1999

Dirección Internet: <http://www.msc.es/farmacologia/infmedic>

Terapia hormonal sustitutiva en la menopausia

Martín Azaña MJ *
Iglesias Goy E **

RESUMEN

■ Durante los últimos 30 años, la Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) ha sido analizada. La THS ha demostrado que reduce significativamente el riesgo de enfermedades cardiovasculares y de fracturas osteoporóticas. Todavía algunas de las controversias sobre la asociación de THS y aumento del riesgo de cáncer de mama están por resolver. Se requieren estudios prospectivos randomizados para evaluar los efectos de la THS.

PALABRAS CLAVE: Menopausia. Estrógenos. Cáncer de Mama.

Inf Ter Sist Nac Salud 1998; 23:33-44

ABSTRACT

■ During the last 30 years, the question of hormone replacement therapy (HRT) has been evaluated. HRT has proved to reduce the risk of cardiovascular diseases and osteoporotic fractures substantially. Until some of the controversies about the association of HRT and increased risk of breast cancer are resolved. Prospective randomised trials are required to test the effect of HRT.

KEY WORDS: Menopause. Estrogens. Breast cancer.

1. INTRODUCCIÓN

El climaterio es en el momento actual uno de los aspectos de la salud pública que suscita mayor debate, tanto entre los profesionales sanitarios como en la sociedad en general. Parece obvio que si se ha logrado que las mujeres vivan más años, el objetivo a alcanzar es que los vivan mejor.

Para aproximarnos a la magnitud del problema, citaremos que en España se ha calculado que existen aproximadamente seis millones de mujeres mayores de 50 años (1). Un 40% de ellas tendrán una sintomatología que afectará significativamente a su calidad de vida (Studd y Whitehead). Ante esta perspectiva, la adopción de una actitud terapéutica, será en los próximos años una prioridad de salud pública, con gran repercusión médico-social y económica, debido

al número progresivamente mayor de mujeres que vivirán en período postmenopáusicas.

2. CONCEPTOS BÁSICOS. DEFINICIÓN

De forma habitual, para definir esta etapa, se utilizan indistintamente términos como menopausia y climaterio. El Comité Científico de la OMS, aconseja las siguientes definiciones terminológicas:

- **MENOPAUSIA:** Es el cese permanente de las menstruaciones como consecuencia de la pérdida de la función ovárica. Es la última regla y ocurre aproximadamente a los 50 años. Se trata de un concepto meramente clínico y puntual.

- **PERIMENOPAUSIA O CLIMATERIO:** Es un término que abarca desde el período inmediatamente anterior a la menopausia, cuando comienzan las manifestaciones endocrinológicas, biológicas y clínicas, orientativas de que se aproxima la menopausia, y dura como mínimo

(*) Facultativo Especialista de Área.

(**) Jefe de Servicio.

Hospital «Puerta de Hierro». Madrid.

hasta el primer año siguiente a la menopausia. Es un concepto que abarca la transición de la edad fértil a la no fértil.

- **POSTMENOPAUSIA ESTABLECIDA:** Es el período que comienza a partir de la menopausia, pero no puede confirmarse hasta cumplir los siguientes 12 meses de amenorrea. Es un concepto que sólo puede delimitarse retrospectivamente.

Otras definiciones terminológicas a tener en cuenta, son:

- **MENOPAUSIA NATURAL:** Es la que ocurre de forma espontánea, por el envejecimiento gradual del ovario.

- **MENOPAUSIA ARTIFICIAL:** Es la provocada por la extirpación quirúrgica de los ovarios o por su destrucción secundaria a mecanismos físicos o químicos.

- **MENOPAUSIA PRECOZ:** La que ocurre antes de los 45 años.

- **MENOPAUSIA TARDÍA:** La que ocurre después de los 55 años.

- **MUJER ANCIANA:** Es un concepto difícil de definir y actualmente importante, ya que el elevado número de pacientes potenciales y las terapias de que se dispone, hace que sean susceptibles de tratamiento en un momento determinado. El inicio de esta etapa puede variar según la situación socio-económica y sanitaria de cada país, pero puede considerarse a partir de los 65-70 años de edad.

3. FISIOPATOLOGÍA DEL CLIMATERIO

El climaterio, del griego Klimakteer (escalón, cambio drástico), está producido por el cese de la función ovárica, con brusca reducción de la producción de estrógenos.

Aunque se ha definido la menopausia como un fenómeno puntual relacionado con el cese de la función ovárica, éste es un proceso progresivo que se inicia mucho antes de que se evidencien manifestaciones clínicas. Así podemos establecer una serie de períodos caracterizados por:

■ **PREMENOPAUSIA:**

— Ciclos regulares y acortados a expensas de la fase folicular que se producen alrededor de los 40 años.

— Cambios endocrinos, iniciándose un aumento de la hormona foliculo estimulante (FSH) primero en la fase folicular temprana y posteriormente a lo largo de toda la fase folicular. La hormona luteinizante (LH) aumenta en fase más próxima a la menopausia.

No existe todavía una afectación del nivel de estrógenos, pero sí comienzan a disminuir los péptidos ováricos como la inhibina (2).

■ **PERIMENOPAUSIA:**

— Desciende el número de ciclos ovulatorios, que se hacen irregulares, alternando ciclos ovulatorios con otros que son anovulatorios.

— Hay aumento de gonadotrofinas, persistiendo más alta la FHS que la LH.

Los niveles de estrógenos son muy variables. La inhibina va descendiendo en esta etapa y se puede considerar como uno de los marcadores más fiables del número de folículos restantes (3).

■ **POSTMENOPAUSIA:**

— No hay producción hormonal por parte de los folículos, por lo que los niveles de estradiol y progesterona son casi inapreciables. También disminuye mucho la androstendiona de origen folicular; pero en el estroma ovárico se sigue produciendo la misma cantidad de testosterona y parte de la androstendiona circulante, por lo que se modifica el cociente entre estrógenos/ andrógenos y se pueden manifestar signos de hirsutismo (4).

— Los niveles de FSH, que han ido aumentando en la premenopausia, ascienden tras el agotamiento folicular, y se estabilizan al año de la postmenopausia. La LH aunque en las fases previas podía estar elevada, su ascenso significativo coincide con el cese de la función ovárica y se estabiliza en los primeros meses tras la menopausia (4).

■ **MANIFESTACIONES CLÍNICAS:**

Este déficit estrogénico ocasiona una serie de síntomas y signos a corto, medio y largo plazo.

— A **corto plazo**, el hipoestrogenismo va a provocar:

- * *Alteraciones neurovegetativas* con síntomas vasomotores de sofocos, sudoración, insomnio y parestesias. Esta sintomatología aparece, en nuestro medio, en el 75% de las mujeres (5). A la tercera parte de ellas les impide realizar una vida normal.
- * *Alteraciones psicológicas*, con disminución del estado de ánimo, tendencia a la depresión y pérdida de memoria (6).

La valoración de la sintomatología se realiza mediante el Índice de Blatt (Blatt's Menopausal Index), introducido por Kupperman en 1953. Aplica una constante a cada síntoma, que se

multiplica por un valor asignado según la intensidad. Con ello se obtiene una puntuación útil para la valoración de la sintomatología climatérica (Tabla I).

**TABLA I
ÍNDICE DE BLATT**

SÍNTOMA	CONSTANTE		INTENSIDAD
<i>Sofocos, sudoración</i>	4	X	0=Ausente 1=Ligera 2=Moderada 3=Severa
<i>Parestesias</i>	2		
<i>Insomnio</i>	2		
<i>Irritabilidad, Nerviosismo</i>	2		
<i>Depresión</i>	1		
<i>Cefaleas</i>	1		
<i>Vértigos, mareos</i>	1		
<i>Artralgias, mialgias</i>	1		
<i>Palpitaciones</i>	1		
<i>Hormigueos</i>	1		
<i>Fatiga</i>	1		
VALORACIÓN GLOBAL: 15-20= Leve. 20-35= Moderada. >35= Severa			

— **A medio plazo**, el hipopostrogenismo, se va a reflejar en los órganos y tejidos estrógeno-dependientes, el mas significativo es:

- * **Alteraciones en el aparato genito-urinario:** El estradiol, interviene en la producción de colágeno por los fibroblastos a nivel de la piel, mucosas y tejido conectivo, además del hueso. Su déficit va a provocar una disminución de la turgencia tisular y de la resistencia a la tracción. Existen receptores de estrógenos (RE) en la vejiga, trigono y uretra, así como en los músculos del suelo pélvico y en la vagina. La sintomatología que se va a producir por el déficit estrogénico es: incontinencia de orina, urgencia miccional, infecciones de orina de repetición, además de la dispareunia por vaginitis atrofica. Estos síntomas van a deteriorar en gran medida la calidad de vida de la mujer, todavía joven y generalmente con responsabilidades sociales.

— **A largo plazo**, las consecuencias del hipopostrogenismo van a ser muy importantes para la mujer, y con gran repercusión sobre la salud pública. Las patologías más representativas son:

- * **Osteoporosis, enfermedades cardiovasculares, y alteraciones sobre el Sistema Nervioso Central**, como disminución de las funciones cognitivas y posible relación con la enfermedad de Alzheimer.

■ **OSTEOPOROSIS:**

Se define, según la Conferencia de Consenso de 1993, como una disminución de la masa ósea, con adelgazamiento de la cortical y disminución del número y espesor de las trabéculas.

Actualmente se clasifica en primaria y secundaria, siendo dividida la primaria por Riggs y Melton en subtipos I y II. El tipo I o postmenopáusica es la que está directamente relacionada con el déficit estrogénico, aparece en la mujer antes de los 70 años, y afecta preferentemente al hueso trabecular. El tipo II o senil, entre otras causas parece relacionada con el déficit de vitamina D, aparece a partir de los 70 años, y afecta por igual a ambos sexos.

La acción de los estrógenos sobre el hueso se establece a varios niveles (7):

- * Favorece la absorción de calcio a nivel intestinal.
- * Disminuye la sensibilidad de la parathormona.
- * Estimula los receptores específicos en el osteoblasto, activando la producción de la matriz ósea y el depósito de calcio en el hueso.
- * Actúa favorablemente sobre las interleukinas 1 y 6.

Es en los primeros cinco años tras el cese de la función ovárica, cuando se produce la mayor pérdida de masa ósea, por lo que para poder prevenirla, la THS debería ser iniciada lo más precozmente posible. Además para evitar que la pérdida de masa ósea vuelva a su ritmo anterior, sería necesario mantener el nivel adecuado de estrógenos mediante un tratamiento suficientemente prolongado.

Se deberá evitar el tratamiento preventivo generalizado, ya que no todas llegarán a padecer osteoporosis, habiéndose podido identificar múltiples factores endógenos y externos que lo determinan. Para ello será necesaria la evaluación de los factores de riesgo y, siempre que sea posible, la realización de pruebas diagnósticas y predictivas.

■ **ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR:**

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la primera causa de muerte en mujeres postmenopáusicas. Los estrógenos actúan en la patogenia de la ECV a varios niveles:

- * **Metabolismo de los lípidos:** Los estrógenos aumentan el HDL-colesterol, (subfracción HDL-2) y disminuyen el LDL-colesterol. Este efecto supone un 25% de reducción del riesgo cardiovascular (8).
- * **Efecto antiaterogénico:** El estradiol, está involucrado en todos los pasos de inhibición de la placa ateromatosa.
- * Es especialmente significativa la presencia de RE en las arterias coronarias sanas, mientras que son muy escasos en las afectadas por placas de ateroma (9).
- * Aumento del flujo vascular a través del metabolismo del óxido nítrico (10).

- * Los estrógenos no modifican de forma significativa la coagulación.

Ante todos estos datos, se puede concluir el efecto beneficioso de la THS sobre la prevención de la ECV, que no se modifica de forma significativamente negativa por la asociación de gestágenos al tratamiento.

En la ECV establecida, Sullivan en 1990 obtiene datos esperanzadores, mostrando una mejor supervivencia a 10 años, en mujeres usuarias de THS con enfermedad coronaria previa demostrada angiográficamente. Por otra parte no se ha demostrado modificación en el riesgo de accidente vascular, cerebral.

■ AFECTACIÓN SOBRE SNC Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER:

La enfermedad de Alzheimer (EA), y la demencia vascular, constituyen el 90% de las demencias seniles. La EA aumenta con la edad y se calcula que el 40% de las personas mayores de 85 años la padecen. Se inicia generalmente entre los 50-60 años, con una sucesión de síntomas de evolución lenta y progresiva.

En la Reunión de Consenso de la Sociedad Europea de Menopausia (1995), se postuló que los estrógenos tienen un efecto beneficioso sobre la función cognitiva, el comportamiento afectivo, el estado de ánimo, la memoria, la actividad motora, la regulación de la temperatura corporal, la percepción del dolor y el comportamiento sexual.

El riesgo relativo de padecer EA en pacientes con THS es del 0.69% (Leisure World Study), un 40% menos (Paganini-Hill, 1995). Además existe un efecto dosis-tiempo-dependiente.

A la vista de los conocimientos actuales, podemos concluir que la acción de los estrógenos es a través de efectos como el antidepresivo, el aumento del flujo vascular, o el estímulo directo sobre las neuronas (mejoría de la función cognitiva, memoria verbal y estado de ánimo) (11). Aunque actualmente existen sugerentes argumentos a favor de la THS en la EA, éstos no han sido demostrados, aunque sí parece que pueden retrasar el inicio de la enfermedad y mejorar algunos de sus síntomas (12).

4. CONTROVERSIAS EN THS

Como se ha podido comprobar, la administración de estrógenos es beneficiosa para la mujer en ese período de su vida, cada vez más prolongado gracias al desarrollo socioeconómico. Sin embargo, la realidad es que, dependiendo de los países, sólo un 5-35% de las mujeres se benefician de la THS. Esto está relacionado no sólo con su coste económico, sino

también con la falta de una información adecuada, que provoca entre algunos profesionales de la salud una exagerada cautela ante los efectos secundarios a largo plazo. Así mismo, esta información contradictoria genera una gran confusión entre la población general.

Permanecen todavía presentes conceptos que han sido superados gracias al mayor conocimiento sobre las hormonas esteroideas, los nuevos fármacos disponibles, y las pautas más adecuadas. Exponemos a continuación la situación actual de los procesos secundarios a la TSH.

■ CÁNCER DE ENDOMETRIO Y TSH

En la década de los años 70, se confirma la existencia de un aumento del riesgo de padecer hiperplasia y adenocarcinoma de endometrio tras la administración de estrógenos. Este riesgo está en relación directa con las dosis y la duración del tratamiento, permaneciendo éste incrementado durante 5-10 años después de la suspensión del tratamiento (13). Dependiendo de la dosis, si se administran estrógenos a una mujer postmenopáusicas, se detecta hiperplasia en el 5-15% de las pautas tras doce meses de tratamiento, y del 10-60% tras 24 meses de tratamiento. El riesgo de carcinoma de endometrio tras dos años de tratamiento es de 2 a 20 veces mayor que en las que no se administran estrógenos (14), así mismo aumenta en edades avanzadas con más de 10 años de tratamiento.

El riesgo de patología endometrial puede ser eliminado con la administración de progestágenos en dosis y duración suficiente para cada ciclo de estrógenos (15). Los progestágenos actúan sobre el endometrio inhibiendo la síntesis del DNA en el epitelio endometrial (acción antiproliferativa). Sin embargo en el estroma ejercen una acción contraria, es decir proliferativa, siendo esto específico de la especie humana.

Además, los progestágenos disminuyen los receptores estrogénicos (RE) a nivel del epitelio endometrial. Esta acción aparece a los seis días de su administración, siendo necesario mantenerlos un número de días suficientes para la disminución de los RE. Actualmente se administran de 12 a 14 días.

Sobre los receptores de progesterona (RP) éstos se regulan con los propios progestágenos, con una inhibición de éstos a los 3 días de su administración (16). Los progestágenos también actúan sobre los estrógenos a través de dos enzimas endometriales, la sulfotransferasa y la 12-hidroxiesteroide-deshidrogenasnil, que transforman el E2 en estrona, un estrógeno menos activo.

Para comprender las diferentes pautas actuales de tratamiento, es importante reseñar el cambio de concepto sobre la necesidad de crear un cambio secretor

completo, encaminado a producir una descamación. Esto se consideraba necesario para tener una seguridad sobre el estado del endometrio y que las dosis Estrógenos-Progesterona (E-P) administradas estuvieran ajustadas correctamente. Estudios recientes (14), indican que en fase perimenopáusica y con THS, no hay correlación entre la descamación, fase proliferativa y fase secretora. Esto nos lleva a poder utilizar la «dosis mínima eficaz de gestágenos», evitando riesgos de sangrado que provocan molestias y abandono del tratamiento. Se utilizan dosis inferiores a las que se precisarían para la transformación secretora, lo que puede obtenerse con la terapia continua de E-P.

A nivel vascular los progestágenos actúan potenciando los efectos de los estrógenos, de forma que hay una vasodilatación con adelgazamiento de la pared de los vasos, que puede provocar una filtración hemática, con el consiguiente sangrado irregular, que no tiene ninguna relación con situación hiperplásica. Esto es frecuente en la terapia combinada continua, sobre todo cuando se administran progestágenos sintéticos (17).

Podemos concluir afirmando que en las pacientes no hysterectomizadas es obligado añadir progestágenos a la terapia estrogénica.

■ CÁNCER DE MAMA Y THS

Conocemos que el cáncer de mama frecuentemente es hormono-dependiente y su máxima incidencia de aparición coincide con la edad peri-postmenopáusica. Por ello en muchas ocasiones la cautela por parte de médicos y población general se exagera al hablar de «hormonas».

Efectivamente existen dudas sobre si con la THS aumenta la incidencia de cáncer de mama. Existen múltiples estudios sobre el tema, pero sus resultados no son concluyentes, dado que no son comparables si tenemos en cuenta las diferencias en la metodología aplicada, y en los diversos grupos de población incluidos, con inclusión o no de factores de riesgo previos, etc. Debido a esta disparidad en los resultados, nos encontramos con varios metaanálisis que hasta la actualidad no han llegado a ninguna conclusión definitiva: Sillero-Arenas (RR 1.06, 95% CI 1.00-1.12), Colditz (RR 1.2, 95% CI 0.93-1.12), Steimberg (RR 1.1). Actualmente se considera que el riesgo relativo es ligeramente superior en el grupo tratado, entre 1 y 1.4 según diferentes autores.

Mediante estudios individuales se ha intentado relacionar diferentes aspectos de la THS y el cáncer de mama. Steimberg observa un aumento discreto con estradiol frente a estrógenos equinos conjugados, y reseña que el riesgo relativo de cáncer de mama

obtenido en las diferentes series, está influenciado por los estudios europeos que es donde menos se utilizan los estrógenos conjugados.

Los estudios publicados no parecen encontrar relación entre dosis e incidencia de cáncer de mama. Sí se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre edad y THS, siendo el riesgo relativo mayor en las mujeres de más de 65 años que reciben THS durante 5 años o más. El riesgo relativo aumenta con la edad y el tiempo de exposición (18).

Respecto a las mujeres que presentan otros factores de riesgo previos, hay estudios que indican la necesidad de ser prudentes antes de instaurar una THS. Así, en mujeres con antecedentes de enfermedad benigna de la mama y antecedentes familiares en primer grado de cáncer de mama, la THS debe ser evitada, o ser utilizada en situaciones muy justificadas, valorando siempre riesgo-beneficio.

Según los resultados de varios estudios, el pronóstico del cáncer de mama mejora en mujeres tratadas con THS, encontrando una mortalidad comparada igual o menor. Esto podría ser debido a que el screening sistemático a que son sometidas permitiría la detección precoz de la patología tumoral, con la consiguiente mejoría del pronóstico.

Actualmente algunos autores (Wile, Eden, etc.), abogan por el THS en pacientes sometidas a tratamiento por cáncer de mama, para mejorar su calidad de vida, dado que los estudios publicados no encuentran aumento de la incidencia de recidiva. No obstante parece prudente evitar añadir un entorno estrogénico a patologías en las que, como en el cáncer de mama, están implicados los estrógenos en su génesis. Hasta disponer de resultados concluyentes, el tratamiento con THS no está justificado en estos pacientes, debiendo recurrir a otras terapias alternativas.

Así pues, a la espera de estudios más concluyentes, permanece controvertido el riesgo de cáncer de mama en el tratamiento con THS. Hoy día podríamos puntualizar que:

- La THS *no* debe ser utilizada de *forma indiscriminada* en todas las mujeres postmenopáusicas.
- Previamente al THS debe realizarse siempre un screening con mamografía y posteriormente repetirla anualmente.
- No debe ser utilizado el tratamiento de forma prolongada. El riesgo relativo de cáncer de mama encontrado por diferentes autores no aumenta significativamente en períodos no superiores a 7 años, pero siendo de 1.5-1.8 (IC 95%) en períodos prolongados superiores a 10-15 años, y en edades superiores a los 65 años.

- En pacientes con factores de riesgo previos para cáncer de mama, la THS debería limitarse a casos específicos que no se beneficien de terapias alternativas, estableciendo siempre el riesgo-beneficio en tales casos.

■ OTROS CÁNCERES GINECOLÓGICOS Y THS

Cáncer de ovario: La incidencia en general no parece verse afectada, aunque el riesgo podría aumentar en dos tipos concretos: cáncer endometroide y cáncer de células claras. No está contraindicada de forma absoluta su administración, que deberá ser valorada individualmente en cada caso.

Cáncer de cérvix: No se ha observado aumento de la incidencia de cáncer de cérvix epidermoide. El adenocarcinoma de cérvix, al ser hormonodependiente, podría tener un comportamiento similar al adenocarcinoma de endometrio.

Otros: Con la THS no se ha observado incremento del riesgo de cáncer de trompas, vagina o vulva.

■ CÁNCERES NO GINECOLÓGICOS Y THS

En tumores hormonodependientes, como el **melanoma**, la THS está contraindicada, ya que los estrógenos estimulan los melanocitos. En los **meningiomas** también está contraindicada por haber sido encontrados receptores hormonales en este tipo de tumores.

No se han evidenciado modificaciones en el riesgo de cáncer hepático, biliar, pancreático o renal. En el cáncer colorrectal, aunque se han evidenciado receptores estrogénicos y progestágenos en algunos tipos de tumores, los últimos estudios no han evidenciado aumento del riesgo con THS. Incluso para algunos autores (Fernández y otros), la THS tendría un efecto protector.

Aunque algunos estudios iniciales encontraron un riesgo aumentado de cáncer de pulmón, estudios más recientes parecen indicar que está más relacionado con la mayor prevalencia de fumadoras en mujeres con THS.

5. TRATAMIENTO

La THS tiene como *objetivos fundamentales* mejorar la calidad de vida de la mujer y prevenir las patologías derivadas del déficit hormonal.

La THS óptima se basa en:

- * Utilizar preparados farmacológicos, fundamentalmente naturales con mínimos o nulos efectos secundarios.

- * Administrar la menor dosis posible para conseguir el efecto deseado.
- * Comodidad y aceptabilidad por parte de la mujer.
- * La indicación y las pautas de tratamiento deben establecerse siempre de forma individualizada.

A continuación se analizan algunas características propias de los distintos tipos de fármacos utilizados: estrógenos, gestágenos y andrógenos.

5.1 FÁRMACOS

ESTRÓGENOS

Son el *elemento clave* de la patología climatérica. Durante la vida reproductiva se producen fundamentalmente en el ovario, a nivel del folículo y del cuerpo lúteo. En THS los más utilizados son: en Europa el estradiol, y en los EEUU los estrógenos equinos conjugados.

- **ESTRADIOL:** Es el estrógeno natural más activo. Se puede administrar por vía oral, parenteral y dérmica.
 - * Por *vía oral* se administra en forma de Valerianato de Estradiol; con 1 mg, se alcanza un nivel en plasma de 40 pg/ml de Estradiol y 150 pg/ml de Estrona. Tiene el inconveniente del efecto de primer paso hepático y la ventaja de la comodidad de la vía oral (19).
 - * Por *vía parenteral* se encuentra la subcutánea y la intramuscular. Por *vía subcutánea*, se utilizan implantes con 100 mg de Estradiol, se alcanzan niveles en plasma irregulares, entre 30 y 100 pg/ml. La duración del implante es de aproximadamente seis meses. La vía parenteral, en general, presenta ventajas como no tener efecto de primer paso hepático, no afectar a factores de la coagulación y no modificar el sustrato de la renina, ni SHBG, ni TBG (19).
 - * Por *vía dérmica*, tiene dos presentaciones, percutánea y transdérmica. La *vía percutánea* se administra mediante un gel hidroalcohólico, que se aplica en la piel que actúa como reservorio y a través de los capilares pasa a la sangre. La dosis/día es de 1.5 a 3 mg de Estradiol y equivale a 2.5-5 g de gel. La absorción depende de la zona donde se aplique, siendo difícil de valorar el nivel plasmático obtenido. Es cómoda de utilizar. La *vía transdérmica*, muy utilizada hoy en día en forma de 17 β Estradiol, se libera a través de una membrana (parche) que se aplica en la piel. Con 0.05 mg de 17 β Estradiol se alcanzan niveles en plasma de 40 a 60 pg/ml. La liberación dura entre 3 y 4 días (se aplican dos en semana), y últimamente existen preparados de aplicación semanal única. Pese a ser de las más estables,

esta vía de administración también tiene fluctuaciones de los niveles plasmáticos, 50 pg/ml el primer día y desciende a 28 pg/ml el tercer día. Los niveles plasmáticos de estradiol/estróna están a favor del estradiol, que es más fisiológico. Tienen como inconvenientes la irritación de la piel y la posibilidad de que se despeguen.

■ **ESTRÓGENOS EQUINOS CONJUGADOS:** Son de los más conocidos y estudiados, además de ser los más utilizados en EEUU. Se pueden considerar naturales pero con diferencias en su farmacocinética. Se obtienen de orina de yegua gestante. La administración es por *vía oral* y tiene un primer paso hepático en concentraciones altas, se elimina por orina y bilis. Puede inducir la síntesis de proteínas: SHBG, TBG, angiotensinógeno y sustrato de renina.

Al ser administración por *vía oral* el principal metabolito va a ser la estróna, por lo que la relación estradiol/estróna es menos fisiológica. Se administra en dosis de 0.625mg/día y se alcanzan niveles en plasma de 40 pg/ml de Estradiol y 150 pg/ml de Estróna (19). Tiene la ventaja de la comodidad, buena aceptación por parte de la mujer y un significativo menor coste económico.

GESTÁGENOS

En todas las mujeres que conserven útero es obligado administrar gestágenos para la prevención de la hiperplasia endometrial y el adenocarcinoma de endometrio. Su acción principal es la transformación del endometrio evitando el efecto nocivo del estrógeno. Además tienen efectos sobre el resto del organismo según su farmacocinética. Los más utilizados son:

■ **PROGESTERONA MICRONIZADA:** Se puede utilizar por *vía oral* y vaginal. Por *vía oral* se absorbe bien, con la administración de 100-200-300 mg de progesterona micronizada se obtienen niveles de 10-20-30 ng/ml en plasma, respectivamente. Tiene una semivida muy corta y la cantidad de producto absorbido varía mucho de una mujer a otra. En THS se necesitan de 200 a 300 mg para proteger el endometrio (20). No tiene efectos sobre el metabolismo lipídico y tampoco modifica el nivel de Aldosterona, por lo que no modifica la tensión arterial. Tampoco tiene efectos androgénicos.

La *vía vaginal* es una buena alternativa a la *vía oral*, evita el paso hepático y mantiene unos niveles estables en plasma. Es aconsejable administrarla por la noche porque puede producir somnolencia.

■ **DERIVADOS DE LA PROGESTERONA:**

Acetato de medroxiprogesterona (AMP): Se absorbe por *vía oral* de forma rápida (pero sólo en un

10%.) con una semivida de 1 a 3 días. Tiene efectos gestagénicos, antiestrogénicos y muy débilmente androgénicos, con escasos efectos sobre el metabolismo lipídico y de los hidratos de carbono.

Con la administración de 10 mg de AMP, se obtienen unos niveles de 13 a 20 ng/ml en plasma, circula unida a la albúmina y se elimina por heces. La dosis habitual en THS, es de 5 a 10 mg/día durante 12 días en la pauta cíclica y de 2.5 mg/diarios en la pauta continua (21).

Dihydrogesterona: Se absorbe bien por *vía oral*. Tiene gran afinidad por los receptores de la progesterona, no tiene efecto androgénico y es antiestrogénico. No produce alteraciones metabólicas.

Medrogestona: Semejante a la dihydrogesterona, pero con mayor potencia antiestrogénica. Pocos efectos metabólicos.

■ **DERIVADOS DE LA TESTOSTERONA:** Entre los de primera generación, también llamados *Estranos*, por tener un cierto efecto estrogénico, destacamos:

Noretisterona: Se absorbe bien por *vía oral*, pero tiene efecto de primer paso hepático, por lo que sólo se utiliza el 50-60% de la dosis administrada. Produce un patrón lipídico desfavorable (19).

Levonorgestrel: De segunda generación, es el más utilizado en los anticonceptivos hormonales, tiene efectos metabólicos desfavorables sobre los lípidos y los hidratos de carbono. Tiene un carácter androgénico.

Los de *tercera generación* son más selectivos y potentes, con buena absorción y escasos efectos androgénicos. No hay experiencia en el campo de la THS.

Tibolona: Es un derivado de la noretisterona y actúa como gonadomimético, es decir, tiene los efectos de todas las hormonas gonadales: estrógenos, gestágenos y andrógenos. Predomina la actividad como gestágeno, es moderada como estrógeno y leve como andrógeno. Puede ser administrado como único fármaco en la THS, con una sola dosis/día por *vía oral*, lo que le confiere gran comodidad de utilización. Corrige todos los síntomas climatéricos de sofocos, insomnio, etc., y también a largo plazo previene la osteoporosis. Tiene mejor respuesta sobre la libido y el trofismo vaginal que los estrógenos. No induce la proliferación del endometrio, por lo que inicialmente no hay sangrado y reduce la mastodinia. No aumenta los niveles de estradiol plasmático y su mecanismo de acción no está en relación con los estrógenos.

Está especialmente indicado en pacientes con miomas o antecedentes de endometriosis. La dosis habitual es de 2.5 mg/día. Entre los inconvenientes podemos citar que ocasionalmente se producen sangrados no esperados.

El tratamiento no debe iniciarse hasta una amenorrea instaurada de al menos 12 meses, y los efectos beneficiosos tardan más tiempo en aparecer. Puede existir disminución de la fracción HDL-colesterol.

ANDRÓGENOS

Hace años se utilizaban por vía intramuscular en presentación depot, junto a los estrógenos, pero actualmente ya no se utilizan y tienen escasas indicaciones.

5.2 VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LA THS

Al describir la farmacocinética de los fármacos más empleados, hemos analizado la absorción, eficacia y posibles efectos secundarios de cada uno de ellos.

ESTRÓGENOS: Pueden administrarse por vía oral, dérmica (percutánea, transdérmica), parenteral (intramuscular y subcutánea), sublingual e intranasal.

Las vías que se utilizan fundamentalmente son la vía oral y la dérmica, todas igual de eficaces. La vía parenteral, al no tener el primer paso hepático, tiene un efecto más favorable, sobre la coagulación, tolerancia a la glucosa, no eleva los triglicéridos y produce pocas modificaciones hepáticas, digestivas y sobre las cifras de tensión arterial (22).

GESTÁGENOS: La vía más utilizada hasta el momento actual es la vía oral. Desde la aparición de la progesterona micronizada la vía vaginal es una alternativa eficaz. También se puede utilizar la vía transdérmica, no tiene efectos negativos sobre el

metabolismo lipídico, su presentación es en preparados combinados de 17β Estradiol y Noretisterona.

La elección de la vía de administración debe ser conjunta entre el médico y la paciente, ajustándose a sus preferencias e informando y valorando las características clínicas y riesgos particulares de cada mujer.

5.3 TIPO Y DOSIS DE FÁRMACOS EN THS

El tipo de estrógenos que debemos utilizar será el que precise dosis menores y tenga menos efectos metabólicos adversos para conseguir el objetivo deseado. Los que actualmente cumplen estas premisas con más fiabilidad, son los estrógenos naturales (17β Estradiol), los estrógenos equinos conjugados y el valerianato de estradiol.

Respecto a la dosis de estrógenos, el objetivo es alcanzar niveles plasmáticos similares a los de la fase folicular inicial, aproximadamente 40 pg/ml. No obstante la dosis también va a depender de cada paciente, ajustándola hasta conseguir el efecto deseado con las mínimas reacciones adversas (Tabla II). Además, la dosis la podemos administrar con niveles intermedios (22), bien directamente con preparados TTS 25, TTS 37.5 y TTS 75 de 17β Estradiol transdérmico, o modificando nosotros la dosis con 1/2 ó 1/4 comprimido en la vía oral. Esto es útil en las fases de inicio de la THS, cuando ha transcurrido un período largo desde la menopausia y se quiere evitar efectos desagradables como la mastodinia. En obesas, el nivel circulante de estrona puede ser más alto y precisar menos dosis de estrógenos exógenos. Durante el tratamiento, en ocasiones

TABLA II
DOSIFICACIÓN DE ESTRÓGENOS Y GESTÁGENOS EN THS

ESTRÓGENOS	Dosis
* <i>Estrógenos equinos conjugados</i>	0.625mg (0.3* - 1.3 mg**)
* <i>Estradiol transdérmico</i>	0.05mg (0.025* - 0.1 mg**)
* <i>Valerianato de estradiol</i>	2mg (1* - 3 mg**)
GESTÁGENOS	
* <i>AMP:</i> pauta cíclica. pauta continua.	5-10 mg/día, 12 días/ciclo. 2.5 mg/día.
* <i>Progesterona micronizada:</i> pauta cíclica. pauta continua.	200-300 mg/día, 12 días/ciclo. 100 a 200 mg/día.
* <i>Medrogestona:</i> pauta cíclica. pauta continua.	5-10 mg/día, 12 días/ciclo. 2.5 mg/día

Dosis alternativas: (*) «baja» (**) «alta».

es necesario modificar la dosis, cuando se producen sangrados que no se corrigen modificando la dosis de gestágenos. Al retirar la THS, es aconsejable hacerlo de forma gradual, disminuyendo la dosis de forma progresiva para evitar la reaparición de síntomas climatéricos.

Con los gestágenos, el objetivo a alcanzar es evitar el riesgo de patología endometrial, sin contrarrestar los efectos beneficiosos de los estrógenos. Utilizando las dosis habituales en THS (21), se ha comprobado que el efecto cardioprotector de los estrógenos no se modifica. Se dará preferencia a los de menor efecto androgénico. Los más utilizados son la progesterona micronizada y derivados de la progesterona (AMP y medrogestona). Las dosis de gestágeno comúnmente utilizadas se describen en Tabla II.

5.4 PAUTAS DE THS

Las pautas de THS más utilizadas son (Figura 1):

- **PAUTA COMBINADA CÍCLICA:** Semeja al ciclo endometrial fisiológico, tiene disrupción endometrial con sangrados regulares, aunque a lo largo del tiempo se llega a la amenorrea. Es bien aceptada por las mujeres con menopausia reciente.
- **PAUTA COMBINADA CONTINUA:** Se intenta lograr una atrofia endometrial, aunque en los primeros

meses pueden existir pequeñas e irregulares pérdidas hemáticas. Es la pauta de elección en las mujeres que se inicia el tratamiento tras varios años de menopausia y no quieren volver a tener sangrados (22).

- **PAUTA COMBINADA CICLOFÁSICA:** Intenta conseguir con una menor dosis de gestágenos, el máximo efecto hormonal, se fundamenta en la duración de la acción de los gestágenos sobre los receptores de progesterona. Se administra el gestágeno un mínimo de 10 días al mes de la forma siguiente: un día sí y dos no, o bien se administra coincidiendo con la aplicación de la membrana transdérmica. La dosis sería de 10 mg de AMP ó 200 mg de Progesterona oral o vaginal (22).

- **PAUTA COMBINADA TRIMESTRAL:** Se administra el gestágeno, sólo cada tres meses de estrógenos, durante 15 días, con una dosis de 20 mg de AMP. Se intenta conseguir menor número de sangrados (cuatro al año), pero los estudios de que disponemos, indican sangrados intensos, aunque según Ettinger, la hiperplasia sólo aparece en 1.5%. No obstante se precisan estudios más amplios para valorar su seguridad.

- **PAUTA ESTRÓGENOS CONTINUOS:** Sólo aplicable en pacientes histerectomizadas.

En todas estas pautas se valorará el añadir un suplemento de calcio y vitamina D₃, según su aporte en la dieta y hábitos de la paciente.

6. EFECTOS SECUNDARIOS DE LA THS

Son escasos y dosis-dependiente. Los más frecuentes, derivados de la administración de estrógenos, son: mastodinia, síndrome premenstrual, parestesias y cefaleas.

Por otra parte, dependiendo fundamentalmente del tipo de gestágeno administrado y de la pauta elegida de administración, se producen alteraciones como edemas, hinchazón abdominal y cambios en el metabolismo lipídico. El sangrado vaginal es un efecto derivado propiamente de la THS. En pauta combinada ciclofásica, se considera correcto cuando se inicia a los 2 ó 3 días de la última dosis de gestágeno y tiene una duración y cantidad no superior a una regla. Si el sangrado se inicia antes de lo esperado o es muy abundante, posiblemente se deba a una dosis baja de gestágeno, por lo que se debe aumentar la dosis y/o los días de administración. Si no cede, se debe disminuir la dosis de estrógeno y hacer un estudio del endometrio. En la pauta combinada continua, en los seis primeros meses de tratamiento pueden existir sangrados irregulares, que se consideran normales. Si persisten más tiempo o son muy frecuentes, habrá que modificar la dosis y practicar un estudio endometrial. También pueden aparecer sangrados no relacionados con

FIGURA 1
PAUTAS ESQUEMÁTICAS DE ADMINISTRACIÓN DE THS

• Pauta combinada continua		
1 _____	30	E
1 _____	30	P
• Pauta combinada cíclica		
1 _____	30	E
1 _____	12	P
1 _____	25	E
_____	14	25
_____	25	P
• Pauta combinada ciclofásica		
1 _____	30	E
1 <u> 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30</u>		P
• PAUTA COMBINADA TRIMESTRAL		
1 _____	30	E
1 _____	30	E
1 _____	30	E
_____	15	30
_____	30	P
• Pauta estrógenos continuos		
1 _____	30	E

la administración de gestágenos, que pueden estar en relación con un hiperestrogenismo, por una producción endógena de esteroides o también por un mal cumplimiento del tratamiento. En este tipo de sangrado siempre es obligado valorar el estado endometrial.

7. MONITORIZACIÓN DE LA THS

Ante una mujer climaterica candidata a THS, en una primera visita, se debe aportar una amplia información sobre el tratamiento, explicar los riesgos y beneficios, así como los posibles efectos secundarios que, aunque mínimos, pueden producirse. Es importante transmitir el concepto de que con el tratamiento, se pretende administrar unas dosis de hormonas mucho más bajas de las que sus ovarios producían y ya han dejado de producir, siendo este déficit la causa de sus síntomas y de las consecuencias que a largo plazo pueden aparecer. Además se informará sobre las medidas higiénico-dietéticas aconsejables en esta etapa. Es importante observar el nivel socio-cultural de la paciente e implicarla en la responsabilidad de los controles posteriores que debe seguir. Del tiempo invertido y de la información aportada en esta consulta, dependerá en gran medida el cumplimiento y la buena aceptación del tratamiento.

Una vez establecida la indicación de THS y aceptada por parte de la paciente, se precisa un *estudio inicial de salud*, previo a la instauración del tratamiento, que resumidamente consiste en realizar:

- Historia clínica personal y familiar, investigando antecedentes de cáncer ginecológico.
- Exploración general, tensión arterial y peso.
- Exploración ginecológica y citología de cérvix . Aconsejable ecografía transvaginal para conocer el estado previo del endometrio.
- Valoración analítica: hemograma, bioquímica general, glucosa, perfil lipídico, hepático y renal.
- Mamografía bilateral practicada al menos en el último año.
- Densitometría ósea, aconsejable, pero no imprescindible.

Una vez iniciado el THS, el siguiente control se efectuará entre los 3 y 6 primeros meses, para valorar eficacia, seguimiento, efectos adversos, sangrados, etc. Para entonces habrán desaparecido los síntomas vasomotores, pero todavía persistirán los genito-urinarios. Si es preciso se reajustarán las dosis de estrógenos y gestágenos.

Los controles posteriores se realizarán como mínimo una vez al año, practicando la exploración y todas las pruebas del estudio inicial. Serían aconsejables controles cada seis meses, para monitorizar los posibles sangrados y el correcto nivel de cumplimiento del tratamiento.

En caso de sangrados irregulares, se debe valorar mediante ecografía con sonda vaginal, el espesor y características del endometrio. Si es mayor de 5 mm se completará estudio ecográfico, histeroscópico, o histológico según proceda en cada caso.

■ DURACIÓN DEL THS

Depende de la indicación, pero por lo general se administra por un *período de 5 años*. En este rango de tiempo conocemos que no aumenta la incidencia de cáncer de mama y resulta eficaz como tratamiento preventivo.

■ INDICACIONES DEL THS

- Menopausia precoz natural o quirúrgica, antes de los 45 años.
- Mujeres con factores de riesgo coronarios o enfermedad coronaria establecida.
- Mujeres con factores de riesgo u osteoporosis establecida.
- Mujeres sintomáticas con disminución de su calidad de vida.
- Mujeres que solicitan la THS, y tras ser informadas sobre el riesgo-beneficio, aceptan el THS.

■ CONTRAINDICACIONES DEL THS

- Cáncer de mama.
- Cáncer de endometrio (excepto estadio I, bien diferenciado).
- Alteración hepática grave.
- Tromboembolismo venoso.
- Melanoma.
- Lupus eritematoso diseminado.
- Porfiria.

■ TRATAMIENTO NO HORMONAL EN EL CLIMATERIO

Son esenciales las medidas de salud integral. Así, independientemente de que la paciente siga o no THS, es obligado informar sobre las medidas a adoptar para mejorar su bienestar y prevenir las enfermedades crónicas propias de la postmenopausia.

Dieta:

- Disminuir el aporte calórico.
- Reducir la ingesta de ácidos grasos saturados.
- Disminuir la ingesta de sodio y aumentar de forma moderada la ingesta de potasio, calcio y magnesio.
- Aumentar la ingesta de calcio a 1.500 mg/día.

Medidas higiénicas:

- Eliminar hábitos tóxicos, alcohol, tabaco, café. . .
- Fomentar el ejercicio físico, evitando el sobreesfuerzo.

- Fomentar la autoestima y el cuidado personal.

■ TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS AL THS

a) Osteoporosis

* *Inhibidores de la resorción ósea: Bifosfonatos.*

Entre los preparados comercializados más activos para indicación de osteoporosis, se encuentra el alendronato. Está indicado para el tratamiento de la osteoporosis, no para su prevención. Produce un aumento inicial de la masa ósea del 4 al 7% en los 2 ó 3 primeros años de tratamiento, después aumenta muy lentamente o se estabiliza (Heaney 1994). Tiene el inconveniente de la intolerancia digestiva. Se debe añadir un aporte externo de calcio.

* *Fármacos estimulantes de la formación ósea:* Muy poco utilizados, son la PTH, tiazidas...

b) Síntomas vasomotores

* *Reguladores diencefálicos:* El más utilizado es la Velaraprida (no autorizado en España) de acción antidopaminérgica. Puede aumentar la prolactina (PRL) y producir galactorrea. Está contraindicado en la mastopatía fibroquística, microadenomas y adenomas hipofisarios.

c) Atrofia vaginal

* *Mediante la aplicación local de estrógenos,* se absorben muy rápidamente a nivel vaginal y no tienen efecto sobre la transformación del endometrio, por lo que no hay que administrar gestágenos. También se pueden aplicar cremas hidratantes vaginales, que mejoran la dispareunia.

8. PERSPECTIVAS DE LA THS

■ FITOESTRÓGENOS

Son sustancias derivadas de ciertas plantas con poder estrogénico. Se encuentran en muchos alimentos, sobre todo en cereales y legumbres. Los fitoestrógenos son fundamentalmente de dos tipos, los cumestanos y las isoflavinas, éstas últimas se encuentran en gran cantidad en la semilla de soja y sus derivados.

La estructura de los fitoestrógenos, con 15 átomos de carbono, es similar a la de los estrógenos con 17 átomos de carbono. Tienen una afinidad para el receptor estrogénico mucho menor y actúan como antiestrógenos, frente a la presencia de estradiol. Tienen un efecto antiproliferativo en la mama y en el endometrio, y un efecto protector sobre órganos diana cuando se administran unidos estradiol y fitoestrógenos. Sobre el sistema cardiovascular tienen efecto protector, disminuyendo de forma significativa el LDL- colesterol y VLDL-colesterol.

Las isoflavonas previenen la pérdida de masa ósea. La Ipriflavona mantiene la masa ósea en mujeres postmenopáusicas, siempre que se administre antes de que se produzca osteopenia. Además, en general los fitoestrógenos isoflavonas, tienen un efecto antivírico, anticarcinogénico, antifúngico, antimutagénico, antihipertensivo y antiinflamatorio (23).

Casi todos los estudios sobre los beneficios de los fitoestrógenos son epidemiológicos. Así, en Japón, con una dieta muy rica en legumbres, sobre todo soja, los síntomas climatéricos son prácticamente inexistentes. Sin embargo, se precisan estudios a largo plazo para valorar las posibilidades reales de los fitoestrógenos en el tratamiento del síndrome climatérico.

■ MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES ESTROGÉNICOS (SERM)

Son sustancias de estructura química heterogénea, que precisan unirse a receptores estrogénicos específicos (no a otros receptores esteroideos) para desarrollar su acción. Sobre unos tejidos, ejercen una acción agonista (estrogénica), y en otros actúan como antagonistas (antiestrogénica).

Teóricamente, se trataría de los fármacos ideales en el tratamiento de la menopausia, tendrían los efectos beneficiosos de los estrógenos (sobre el hueso y la enfermedad coronaria), pero sin efecto proliferativo sobre la mama y el útero (24).

Se clasifican en tres grupos.

a) *Derivados de Difenil-trietileno* (SERM de 1ª generación) como tamoxifeno, clomifeno, idoxifeno (no autorizado en España).

b) *Derivados de Benzotiofeno* (SERM de 2ª generación), representado fundamentalmente por el raloxifeno, recientemente introducido en nuestro país.

c) *Los antiestrógenos puros* como el ICI-164, 384 ó ICI-172,780 derivados de la molécula de estradiol, no se deben considerar como SERMs, porque destruyen el receptor estrogénico.

Actualmente hay gran interés por éste grupo de fármacos, ya que su acción resulta esperanzadora en el tratamiento del cáncer de mama, resistente al tamoxifeno. De los SERMs de primera generación, el más estudiado científicamente es el tamoxifeno, indicado inicialmente para el tratamiento y prevención del cáncer de mama, por su acción antiestrogénica a este nivel. Tiene una acción agonista sobre el hueso, el útero y el hígado. Esta acción agonista sobre el útero aumenta el riesgo de hiperplasia y lesiones malignas en el endometrio.

Entre los SERMs de segunda generación, el más representativo es el raloxifeno (25), fármaco del que

ya se tienen evidencias científicas sobre su efecto protector sobre el hueso. Así, actúa como antirreabsortivo a nivel del tejido óseo, aumentando la densidad mineral ósea, tanto en columna lumbar como en cuello del fémur. Además tiene otros efectos beneficiosos, como ausencia de proliferación endometrial, efecto antiproliferativo en tejido mamario, efecto protector cardiovascular, disminuyendo el colesterol total, el LDL-colesterol y el fibrinógeno, sin aumentar los triglicéridos.

Se han iniciado nuevas vías de investigación sobre estos fármacos con perspectivas interesantes que podrían modificar toda la THS.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA RECOMENDADA EN CASTELLANO

- * Alonso Álvaro A y cols. *Menopausia y trastornos psicósomáticos*. Editorial Cauce. 1997.
- * Sitruk-Ware R, Utian WH. *Menopausia y Tratamiento Hormonal Sustitutivo*. Editorial Ancora. 1993.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Statistics Annual. World Health Organization (WHO), Geneva, 1992.
2. Cramer DW, Barbieri RL, Xu H et al. Determinants of basal follicle-stimulating hormone levels in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1105-1109.
3. Hughes EG, Robertson DM, Handlesman DJ et al. Inhibin and estradiol responses to ovarian hyperstimulation: effects of age and predictive value for in vitro fertilization outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:358-364.
4. Longcope C, Franz C, Morello C et al. Steroid and gonadotropin levels in women during the peri-menopausal years. *Maturitas* 1986; 8:189-196.
5. Studd JWW. *Menopausia*. Barcelona: Ancora S.A. 1990.
6. Hunter MS, Batter SR, Whitehead MI. Relationships between psychological symptoms, somatic complaints and menopausal status. *Maturitas* 1986; 8:217-288.
7. Cano Sánchez A (Editor). *Fundamentos básicos y clínicos en menopausia*. Editorial ELA. Madrid 1996.
8. Jacobs DR, Mebane IL, Bangdiwala SL et al. High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: the follow-up study of the Lipid Research Clinics Prevalence Study. *Am J Epidemiol* 1990; 131:32-47.
9. Losordo DW, Kearney M, Kim EA et al. Variable expression of the estrogen receptor in normal and atherosclerotic coronary arteries of pre-menopausal women. *Circulation* 1994; 89:1501-1510.
10. Kharitonov SA, Logan-Sinclair RB, Busset CM y Shinebourne EA. Peak expiratory nitric oxide differences in men and women: relation to the menstrual cycle. *Br Heart J* 1994; 72:243-245.
11. Kawata M. Roles of steroid hormones and their receptors in structural organization in the nervous system. *Neurosci Res* 1995; 24:1-46.
12. Henderson VW, Watt L, Buckwiler JG. Cognitive skills associated with Alzheimer's disease. *Psychoneuroendocrinology* 1996; 21:421-430.
13. Harlap S. The benefits and risk of the hormone replacement therapy: An epidemiologic overview. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1986-1992.
14. De Lignieres B, Moyer DL. Influence of sex hormones on hyperplasia/carcinoma risks. In. *Treatment of postmenopausal women*. Lobo R. Ed. Raven Press-New-York 1994, 373-385.
15. Brinton L, Hoover R. The Endometrial Cancer Collaborative Group. Estrogen replacement therapy and endometrial cancer risk: unresolved issues. *Obstet Gynecol* 1993; 81:265-271.
16. Casper RF, Chapdelaine A. Estrogen and interrupted progestin a new concept for unopposed hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1188-1196.
17. Greb RR, Heikinheimo O, Williams RF et al. Vascular endothelial growth factor in primate endometrium is regulated by oestrogen-receptor and progesterone-receptor ligands in vivo. *Human Reprod* 1997; 12:1280-1292.
18. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in post-menopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332:1589-1593.
19. Kuhl H. Pharmacokinetics of estrogen and progestagen. *Maturitas* 1990; 12:171-197.
20. Miller V and the Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen/progestogen regimens on the heart disease risk factors in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273:199-208.
21. Sulak PJ. Endometrial Cancer and Hormone Replacement Therapy. Appropriate Use of Progestins to Oppose Endogenous and Exogenous Estrogen. *Endocrin and Metabol Clin North Am* 1997; 26(2):399-412.
22. Palacios S. Farmacología de los Estrógenos. En *Climaterio y Menopausia*. De S. Palacios. Mirpal Ed., Madrid 1992; 21:204-218.
23. Wilcox G. The effect of soy on menopausal symptoms. *Progress in the Management of Menopause*. In Wren BG (Ed), Parthenon, New York, 1997, 268-276.
24. Marín F. Moduladores selectivos del receptor estrogénico: nuevas perspectivas para el tratamiento de la menopausia. *Endocrinología* 1997; 44:311-314.
25. Delmas PD. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in post-menopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337:1641-1647.