

Criterios de Elegibilidad de la terapia hormonal de la menopausia (THM)



FEEM

Fundación Española para el
Estudio de la Menopausia



AEEM

Asociación Española
para el Estudio
de la Menopausia

Criterios de elegibilidad de la Terapia Hormonal de la Menopausia

■ Coordinación (AEEM-Asociación Española para el Estudio de la Menopausia)

Isabel Ramírez Polo, Esther de la Viuda García, Joaquín Calaf Alsina, Laura Baquedano Mainar,
Pluvio Coronado Martín, Plácido Llanea Coto, Verónica Nieto Somolinos, Borja Otero García-Ramos,
Sonia Sánchez Méndez y Nicolás Mendoza Ladrón de Guevara

■ Panel de expertas y expertos

Visitación Álvarez de Frutos (SEEN - Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición)
Leire Andraca Iturbe (SEFAC - Sociedad Española de Farmacia Comunitaria)
Laura Baquedano Mainar (AEEM - Asociación Española para el Estudio de la Menopausia)
Joaquín Calaf Alsina (AEEM - Asociación Española para el Estudio de la Menopausia)
Camil Castelo-Branco i Flores (ESG - European Society of Gynecology)
Pluvio Jesús Coronado Martín (AEEM - Asociación Española para el Estudio de la Menopausia)
Marta Isabel Correa Rancel (SEC - Sociedad Española de Contracepción)
Esther De la Viuda García (AEEM - Asociación Española para el Estudio de la Menopausia)
José Luis Doval Conde (AEEM - Asociación Española para el Estudio de la Menopausia)
María Fasero Laiz (AEEM - Asociación Española para el Estudio de la Menopausia)
Gabriel Fiol Ruiz (AEEM - Asociación Española para el Estudio de la Menopausia)
Ana Isabel Gómez Calvo (SESPM - Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria)
María de los Ángeles Gómez Martínez (AEEM - Asociación Española para el Estudio de la Menopausia)
Silvia Pilar González Rodríguez (AEEM - Asociación Española para el Estudio de la Menopausia)
Misericordia Guinot Gasull (AEEM - Asociación Española para el Estudio de la Menopausia)
Sonia Herrero Martín (SETH - Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia)
Eva María Iglesias Bravo (AEEM - Asociación Española para el Estudio de la Menopausia)
Ana Rosa Jurado López (SEMERGEN - Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria)
Plácido Llanea Coto (AEEM - Asociación Española para el Estudio de la Menopausia)
Nicolás Mendoza Ladrón de Guevara (AEEM - Asociación Española para el Estudio de la Menopausia)
Iñaki Lete Lasa (AEEM - Asociación Española para el Estudio de la Menopausia)
Daniel María Lubián López (AEEM - Asociación Española para el Estudio de la Menopausia)
Milagros Martínez Medina (AEEM - Asociación Española para el Estudio de la Menopausia)
Aníbal Nieto Díaz (AEEM - Asociación Española para el Estudio de la Menopausia)
Laura Nieto Pascual (AEEM - Asociación Española para el Estudio de la Menopausia)
Borja Otero García-Ramos (AEEM - Asociación Española para el Estudio de la Menopausia)
Milagros Pedreira Pérez (SEC - Sociedad Española de Cardiología)
Ezequiel Pérez Campos (AEEM - Asociación Española para el Estudio de la Menopausia)
María Jesús Plá Farnós (Sección Ginecología Oncológica de la SEGO)
Jesús Presa Lorite (AEEM - Asociación Española para el Estudio de la Menopausia)
Francisco Quereda Seguí (AEEM - Asociación Española para el Estudio de la Menopausia)

Isabel María Ramírez Polo (AEEM - Asociación Española para el Estudio de la Menopausia)
Miriam Ribes Redondo (AEEM - Asociación Española para el Estudio de la Menopausia)
Beatriz Roca Comella (AEEM - Asociación Española para el Estudio de la Menopausia)
Pablo Romero Duarte (AEEM - Asociación para el Estudio de la Menopausia)
Antonio Damián Sánchez Capilla (SEPD - Sociedad Española de Patología Digestiva)
Sonia Sánchez Méndez (AEEM - Asociación Española para el Estudio de la Menopausia)
Ana Santaballa Bertrán (SEOM - Sociedad Española de Oncología Médica)
Amparo Santamaría Ortiz (SEHH - Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia)
Francisco Tahones Madueño (SEEDO - Sociedad Española de Obesidad)

Revisión

Zully Benítez (FLASCYM - Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia)
Teresa Bombas (REDISSER - Red Iberoamericana de Salud Sexual y Reproductiva)
María Jesús Cancelo Hidalgo (SEGO - Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia).
Antonio Cano Sánchez (EMAS - *European Menopause and Andropause Society*)
Néstor César Garello (FLASOG - Federación Latino-Americana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología)
Andrea Genazzani (ESG - *European Society of Gynecology*)
Dimitrios Goulis (EMAS - *European Menopause and Andropause Society*).
Luis Rolando Hernández Guzmán (FLASOG - Federación Latino-Americana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología)
Ana Rosa Jurado López (SEMERGEN - Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria)
Santiago Palacios Gil - Antuñano (IMS - *International Menopause Society*).
Tommaso Simoncini (ISGE - *International Society of Gynecological Endocrinology*)
Patricio Barriga (REDISSER - Red Iberoamericana de Salud Sexual y Reproductiva)
Rafael Sánchez Borrego (FEEM - Fundación Española para el Estudio de la Menopausia)

Revisión Bibliográfica

Iván Sola (INPECS - Instituto para la excelencia Clínica y sanitaria- Colaboración Cochrane Iberoamericana)



- © RAMÍREZ I., DE LA VIUDA E., CALAF J., BAQUEDANO L., CORONADO P., LLANEZA P., NIETO V.,
OTERO B., SÁNCHEZ S., MENDOZA N.
© UNIVERSIDAD DE GRANADA
CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LA TERAPIA HORMONAL DE LA MENOPAUSIA

CONSORCIO DE SOCIEDADES CIENTÍFICAS PARA EL USO DE LA THM

ISBN(e): 978-84-338-6948-7

Edita: Editorial Universidad de Granada.

Campus Universitario de Cartuja. Granada.

Maquetación: Raquel L. Serrano / atticusediciones@gmail.com

Diseño de cubierta: Diseño de cubierta: ENELife Publicidad, S.A. Madrid.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

Índice

| | |
|--|----|
| Justificación | 9 |
| Introducción | 11 |
| Objetivos | 13 |
| Metodología | 15 |
| 1. Síntesis de la evidencia | 15 |
| 2. Definición de los Criterios de Elegibilidad | 17 |
| Resultados | 21 |
| 1. Consideraciones previas | 21 |
| 2. Revisiones sistemáticas y metaanálisis | 21 |
| 3. Resúmenes de los informes | 23 |
| Informe 1: ¿Cuál es la seguridad de la THM según la edad, el momento de inicio de la menopausia y la duración del tratamiento? | 23 |
| Informe 2: ¿Cuál es la seguridad de la THM en mujeres con riesgo trombótico? | 32 |
| Informe 3: ¿Cuál es la seguridad de la THM en mujeres con antecedentes personales de enfermedad cardiovascular? | 37 |
| Informe 4: ¿Cuál es la seguridad de la THM en mujeres con síndrome metabólico? | 41 |
| Informe 5: ¿Cuál es la seguridad de la THM en mujeres con enfermedades gastrointestinales? | 44 |
| Informe 6: ¿Cuál es la seguridad de la THM en mujeres supervivientes de cáncer de mama?..... | 46 |
| Informe 7: ¿Cuál es la seguridad de la THM en mujeres supervivientes de otros tipos de cáncer? | 50 |
| Informe 8: ¿Cuál es la seguridad de la THM en mujeres fumadoras? | 54 |
| Informe 9: ¿Cuáles son las interacciones farmacológicas más importantes con la THM?..... | 56 |
| Informe 10: Criterios de elegibilidad de la THM local | 59 |
| Tabla resumen "Criterios de Elegibilidad de la THM" | 62 |
| Bibliografía | 67 |
| Comentario final | 93 |

Justificación

La utilización de la Terapia Hormonal para la Menopausia (THM) disminuyó de forma trascendente a partir de la publicación de los resultados de los estudios Women's Health Initiative (WHI) (Rossouw et al. 2002) y el Million Women Study (MWS) (Beral et al. 2003), reanalizados posteriormente por los mismos autores y con cambios importantes en sus conclusiones finales (Bolland et al. 2015). Aparte de estos reanálisis, todas las guías nacionales e internacionales publicadas con posterioridad, así como los comunicados de las sociedades científicas relacionadas con la Menopausia indican que, basado en la mejor evidencia científica el uso de THM en el caso de mujeres sintomáticas sin riesgos añadidos, los beneficios superan claramente a los riesgos (Villiers et al. 2016; Rees et al. 2020; NAMS 2017; Sánchez Borrego et al. 2018).

Sin embargo, la utilización de THM en España es extremadamente baja. En el año 2014 el uso de la THM fue de 5,32 dosis diarias definidas dispensadas por cada 1000 habitantes (mujeres mayores de 40 años) y día (DHD) y según datos de la encuesta poblacional

realizada en septiembre de 2021 por la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM) solo el 5.3% de las mujeres sintomáticas menopáusicas y el 2.8% de las perimenopausias utilizan algún tipo de THM. Esta situación se agrava cuando la mujer presenta alguna condición médica, repercutiendo negativamente en la decisión de prescribir por parte del o de la profesional sanitaria encargada de iniciarlo o mantenerlo.

Por este motivo la AEEM decidió elaborar un documento de las mismas características al de "Criterios Médicos de Elegibilidad para el uso de métodos anticonceptivos de la Organización Mundial de la Salud (WHO 2015). Este documento pretende clasificar las diferentes condiciones médicas analizadas en 4 categorías, con el objetivo principal de facilitar a la comunidad científica y a las personas de la formulación de políticas y toma de decisiones sanitarias, una serie de recomendaciones para el uso seguro de THM en distintas circunstancias médicas y que puedan utilizarse además para la futura elaboración o revisión de las guías nacionales.



Introducción

Los datos recogidos durante las dos últimas décadas sobre los efectos de la THM proporcionan una información sólida para afirmar que se trata de una terapia segura y eficaz. La THM es útil para el alivio de los síntomas de la menopausia, así como para las posibles complicaciones asociadas a la misma, como son las fracturas osteoporóticas, el deterioro cognitivo o las afecciones cardiovasculares; y genéricamente hablando, la THM mejora la calidad de vida de quien la emplea (De Villiers

et al. 2018; Davey 2018, Chester et al. 2018, Stepan et al. 2019). Con estos propósitos, las sociedades internacionales implicadas en el estudio de la menopausia han referido por diferentes medios que los beneficios de la THM superan los riesgos en mujeres posmenopáusicas sanas cuando la THM se inicia en los 10 años siguientes a la menopausia o cuando son menores de 60 años (Baber et al. 2016; NAMS 2016).

Objetivos

El objetivo principal de este proyecto ha sido la creación de unos criterios de elegibilidad para el uso de la THM de las mismas características que los establecidos por la OMS para los métodos anticonceptivos. Un consorcio de Sociedades Científicas coordinado por la AEEM (ver Tabla 1) se reunió para definir los criterios de elegibilidad para el uso de la THM en población general y con ciertas

condiciones médicas, basándose en la mejor evidencia disponible.

En cada bloque de preguntas clínicas definidas a priori (ver Metodología) se establecieron unos objetivos particulares para las mujeres con cada condición médica o el riesgo concreto de padecerla cuando se empleó la THM en mujeres sanas o sin ellas

Tabla 1. Consorcio de Sociedades Científicas

| |
|---|
| Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM) |
| European Menopause and Andropause Society (EMAS) |
| European Society of Gynecology (ESG) |
| Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (FLASOG) |
| Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia (FLASCYM) |
| Fundación Española para el Estudio de la Menopausia (FEEM) |
| International Menopause Society (IMS) |
| International Society of Gynecological Endocrinology (ISGE) |
| Red Iberoamericana de Salud Sexual y Reproductiva (REDISSER) |
| Sección de Ginecología Oncológica de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SGOSEO) |
| Sociedad Española de Cardiología (SEC) |
| Sociedad Española de Contracepción (SEGO) |
| Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) |
| Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFAC) |
| Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) |
| Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) |
| Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) |
| Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) |
| Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD) |
| Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM) |
| Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) |
| Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) |

El protocolo del proyecto fue publicado en la revista *Maturitas*, órgano oficial de la *European Menopause and Andropause Society* (EMAS) antes de la interpretación de los resultados (Mendoza et al. 2021), desarrollándose en dos fases.

Como primer paso, se realizaron las revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre la seguridad de la THM que abordaran las nueve preguntas clínicas propuestas (ver Tabla 2). Posteriormente, los resultados de estas revisiones sistemáticas y metaanálisis, junto con otro material bibliográfico de importancia, ayudaron a un panel de personas expertas en todas estas materias a la definición de los criterios de elegibilidad, en un proceso estructurado y en un marco que facilitó su discusión y desarrollo.

1. Síntesis de la evidencia

1.1. Definición de las preguntas clínicas

Se definió un protocolo común para realizar cada revisión sistemática que respondiera a las nueve preguntas clínicas relativas a diversas afecciones o condiciones médicas. El protocolo se registró en PROSPERO (número

de registro CRD42020166658) y en la plataforma *Open Science Framework* (DOI 10.17605/OSF.IO/J6WBC). Las revisiones se llevaron a cabo según criterios estandarizados (Higgins et al. 2019). En primer lugar, cuatro miembros del panel definieron las preguntas clínicas específicas que se enumeran en la Tabla 2. Estas preguntas se centraron en la edad de las mujeres, el momento en que se prescribe la THM y su duración, junto con los riesgos asociados a las supervivientes de cáncer y a las mujeres con comorbilidades como enfermedades endocrinas, digestivas y cardiovasculares. Además, se exploraron el impacto de la hipertensión, la obesidad, las migrañas, el tabaquismo y las mutaciones protrombóticas como factores de riesgo adicionales a las condiciones definidas a través de las preguntas clínicas. Por último, se consideraron los fármacos más comunes que interactúan con la THM. El panel de personas expertas —con el apoyo de especialistas en metodología y síntesis de la evidencia— enmarcaron las preguntas clínicas para definir la población y los subgrupos de más valor y para identificar los resultados de interés estableciendo los criterios de inclusión para las revisiones sistemáticas (Guyatt et al. 2013).

Tabla 2. Preguntas clínicas

1. ¿Cuál es la seguridad de la THM según la edad, el momento de inicio de la menopausia y la duración del tratamiento?
2. ¿Cuál es la seguridad de la THM en mujeres con riesgo trombótico?
3. ¿Cuál es la seguridad de la THM en mujeres con antecedentes personales de enfermedad cardiovascular?
4. ¿Cuál es la seguridad de la THM en mujeres con síndrome metabólico?
5. ¿Cuál es la seguridad de la THM en mujeres con enfermedades gastrointestinales?
6. ¿Cuál es la seguridad de la THM en mujeres supervivientes de cáncer de mama?
7. ¿Cuál es la seguridad de la THM en mujeres supervivientes de otros tipos de cáncer?
8. ¿Cuál es la seguridad de la THM en mujeres fumadoras?
9. ¿Cuáles son las interacciones farmacológicas más importantes con la THM?

1.2. Criterios de inclusión

Las revisiones sistemáticas incluyeron Ensayos Controlados Aleatorios (ECA) y estudios de extensión o informes de seguimiento relacionados. Además, se incluyeron estudios observacionales (con especial interés en cohortes de base poblacional o estudios de control de casos grandes) que incorporaran un grupo de control de mujeres no usuarias de THM. Los estudios considerados elegibles fueron aquellos que incluyeron a mujeres menopáusicas de cualquier edad que recibieron THM, con cualquiera de las condiciones de interés definidas en las preguntas clínicas.

Se consideraron los estudios que evaluaran cualquier preparación de THM (estrógenos solos o combinados con un gestágeno, tibolona o complejo estrogénico selectivo de tejidos- TSEC por sus siglas del inglés *tissue-selective estrogen complex*) con cualquier vía de administración (oral, transdérmica, vaginal o intranasal). El impacto de la THM se comparó con el placebo o los controles sin tratamiento. Se definió una serie de resultados clínicos específicos de interés según el alcance de cada pregunta clínica (por ejemplo, recurrencia de la enfermedad en el caso de supervivientes de cáncer, o nuevos eventos tromboembólicos en mujeres con riesgo cardiovascular (RCV) o trombótico) (Guyatt et al. 2013).

1.3. Búsquedas y elegibilidad

Se realizaron búsquedas bibliográficas exhaustivas en las siguientes bases de datos: MEDLINE (a través de PubMed), The Cochrane Library (CENTRAL) y EMBASE (a través de embase.com), desde su inicio hasta la fecha más reciente. Se diseñaron una estrategia de búsqueda adaptada a los requisitos de cada base de datos, que incluyera una combinación de vocabulario controlado y términos de búsqueda relacionados con cada pregunta clínica y los criterios de inclusión asociados. La tabla 2 muestra una estrategia de búsqueda

exploratoria en MEDLINE. Cuando fue necesario, se utilizaron filtros validados para recuperar los diseños de estudio adecuados.

Además, se comprobaron las listas de referencias de los estudios o revisiones relevantes identificados y se mapeó cualquier publicación secundaria de grandes estudios en el campo (por ejemplo, el ensayo WHI para la mayoría de las preguntas clínicas o el *Estrogen in Venous Thromboembolism Trial* —EVTET— para evaluar la seguridad en mujeres con antecedentes de enfermedad tromboembólica). Inicialmente, no se aplicaron restricciones en cuanto al idioma, la fecha o el estado de la publicación.

Dos investigadores independientes revisaron las referencias obtenidas en la búsqueda para llegar a un acuerdo sobre la inclusión de estudios en cada revisión, según los criterios definidos para cada pregunta clínica, y se contactó con la participación de un miembro del panel de personas expertas para resolver cualquier discrepancia. Los miembros del panel fueron informados de este proceso para evaluar la idoneidad de los estudios incluidos y sugerir estudios adicionales si se omitiesen artículos relevantes.

1.4. Extracción de datos y evaluación del riesgo de sesgo

Un revisor o revisora de cada pregunta clínica extrajo los datos relevantes sobre las características principales de los estudios elegibles para obtener un resumen, que fue descrito narrativamente para su análisis. Los datos fueron cotejados por una segunda revisora o revisor para asegurar su exactitud.

Se evaluó el riesgo de sesgo de los estudios elegibles mediante la herramienta Cochrane para ensayos clínicos, que tiene en cuenta la evaluación de cinco posibles fuentes de sesgo (sesgo de selección, de realización, de detección, de desgaste y de informe) (Higgins et al. 2019). Para los estudios observacionales, se usó la herramienta ROBINS I, centrándose en la evaluación del impacto de las variables de

confusión, el sesgo de selección, las medidas de resultado y el desgaste (Sterne et al. 2016).

1.5. Síntesis de los datos

Se describió la síntesis de la evidencia para cada pregunta clínica en informes que siguió las directrices PRISMA. Se desarrolló una síntesis narrativa de los hallazgos y las estimaciones del efecto de los estudios incluidos centrados en los resultados de interés, para explorar la asociación entre el THM y los resultados de interés (Moher 2009).

Se identificaron cuerpos de evidencia heterogéneos y, por lo tanto, se esperó poder agrupar los datos de una gama tan amplia de estudios. Sin embargo, cuando fue apropiado, se realizaron análisis agrupados utilizando el método Mantel-Haenszel y el modelo de efectos aleatorios incluido en el paquete estadístico del software RevMan (v 5.3.5) (Manager 2020).

Se juzgó explícitamente la certeza de la evidencia para cada resultado de interés según los criterios GRADE (Balshem et al. 2011; Schünemann et al. 2013). La calidad se clasificó como alta, moderada, baja o muy baja, basándose en varios factores (incluyendo el riesgo de sesgo, la inexactitud, la inconsistencia, la falta de direccionalidad y el sesgo de publicación). Se informó de los juicios explícitos para calificar la calidad de la evidencia para cada resultado. Los resultados y la evaluación de la calidad de cada resultado de interés se presentan en tablas de resumen de resultados (Guyatt et al. 2011).

1.6. Evidencia adicional

Además de las evidencias recogidas en cada pregunta, se incluyeron trabajos publicados que analicen el riesgo de cualquiera de los supuestos estudiados que tiene la población en general (mujeres postmenopáusicas sanas) cuando usa THM. Estos artículos aportaron datos indirectos de gran utilidad para la

redacción de las recomendaciones finales de cada pregunta.

2. Definición de los Criterios de Elegibilidad para la THM

Basándose en los resultados de la síntesis de la evidencia, un panel de expertas y expertos definió los criterios de elegibilidad para la THM. Para obtener una clasificación de criterios de elegibilidad, este panel integró los hallazgos de las revisiones de acuerdo con un marco estructurado que analizó la magnitud de los efectos de la THM para cada resultado y población de interés, los índices de certeza de la evidencia y los datos de otras fuentes de evidencia. El proceso utilizó una adaptación del marco GRADE *Evidence to Decision* (EtD) (Alonso-Coello et al. 2016; Schünemann et al. 2013). Aunque este marco se caracteriza por su flexibilidad, los criterios de elegibilidad se formularon según un conjunto de pasos definidos y se registraron e informaron los juicios detallados para aquellos criterios que puedan determinar la dirección o la fuerza de los criterios de elegibilidad.

Utilizando un formulario preparado previamente, los expertos y expertas del panel registraron aquellas reglas que determinaron la definición de los criterios de elegibilidad para la THM según los hallazgos de la evidencia sintetizada y las calificaciones sobre la certeza de la evidencia para los resultados de interés, junto con las consideraciones relativas al uso de datos indirectos para la toma de decisiones.

Por último, el panel definió los criterios de elegibilidad mediante declaraciones claras a favor o en contra del uso de la THM para grupos específicos de mujeres. Para ello se acordó seguir lo establecido por la nomenclatura internacional de la OMS en cuatro categorías:

1. **Categoría 1:** Ninguna restricción en el uso de THM.

2. **Categoría 2:** Las ventajas superan a los riesgos.
3. **Categoría 3:** Los riesgos, generalmente, superan a los beneficios.
4. **Categoría 4:** No se debe usar la THM.

Estas afirmaciones o categorías se acompañaron de calificativos que resuman la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación, como se muestra en la tabla 3. Cuando fue necesario, el panel también proporcionó juicios detallados en forma de comentarios para cada uno de los criterios de elegibilidad, determinando su dirección y fuerza.

2.1. Decisión de expertos y expertas

En aquellas revisiones sistemáticas donde no se identificaron evidencias directas, pero se consideró que existía plausibilidad o se disponía de experiencia clínica o publicaciones con evidencias indirectas, los/as coordinadores/as de cada pregunta y el Grupo Revisor interno tomaron decisiones consensuadas que se catalogaron como "Opinión de expertas/os".

2.2. Relación con otras preguntas

Cuando se dieron más de una condición médica analizada en alguna de las nueve preguntas y no se obtuvieron estudios concretos correctamente diseñados que las incluyeran, los criterios de elegibilidad asignados y la redacción de las recomendaciones se basaron en el consenso entre las personas expertas integrantes de cada grupo implicado.

2.3. Revisión de las recomendaciones

Una vez redactados todos los informes, otro panel de especialistas constituidos como Grupo Revisión Interna discutió cada una de las categorías y recomendaciones incluidas en ellos. El documento final se pasó a un Grupo de Revisión Externa formado por la Fundación Española para el Estudio de la Menopausia (FEEM) y las Sociedades escogidas para ello (ver tablas 1 y 4).

Tabla 3. Dirección, fuerza de la recomendación y calidad de la evidencia de los Criterios de Elegibilidad

| Dirección | Fuerza | Calidad de la evidencia | |
|---------------------|----------------|-------------------------|---|
| A favor o en contra | Fuerte o débil | Alta | A |
| | | Moderada | B |
| | | Baja | C |
| | | Muy baja | D |

Tabla 4. Grupos de Trabajo y de Revisión - Grupos trabajo y sociedades científicas invitadas afines

| Pregunta | Coordina | Expertos/as | Sociedad Invitada |
|-------------------------------------|---|---|--|
| Edad | Laura Baquedano | Aníbal Nieto Silvia González | SEC (Marta Correa) |
| Riesgo Trombótico | Isabel Ramírez | M ^a Angeles Gómez | SEHH (Amparo Santamaría) SETH (Sonia Herrero) |
| Enfermedad Cardiovascular | Sonia Sánchez | Camil Castelo Branco Misericordia Guinot Beatriz Roca | SEC-cardiología- (Milagros Pedreira) SEMERGEN (Ana Rosa Jurado) |
| Síndrome Metabólico | Ezequiel P Campos | Jesús Presa Miriam Ribes | SEEN (Visitación Álvarez de Frutos) SEEDO (Francisco Tahones) |
| Enfermedades Digestivas | Borja Otero | Jose Luis Doval Mila Martínez | Patología digestiva (Antonio D Sánchez Capilla) |
| Cáncer de Mama | Pluvio Coronado | Eva Iglesias Daniel Lubián | SESPM (Ana Gómez) SEOM (Elena García Martínez): |
| Otros Cánceres | Iñaki Lete | Laura Nieto Gabriel Fiol | SEOM (Ana Santaballa) Ginecología Oncológica SEGO (María Jesús Plá) |
| Tabaco | Isabel Ramírez | | |
| Interacciones Farmacológicas | Francisco Quereda | Maria Fasero | SEFC (Leire Andraca) |
| Grupo Revisión interna | Laura Baquedano, Joaquim Calaf, Pluvio Coronado, Esther de la Viuda, Plácido Llana, Nicolás Mendoza, Borja Otero, Isabel Ramírez, Sonia Sánchez | | |
| Grupo Revisión Externa | European Menopause and Andropause Society (Antonio Cano y Dimitrios Goulis) European Society of Gynecology (Andrea Genazzani) Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (Luis Hernández y Néstor Garelo) Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia (Zully Benítez) Fundación Española para el Estudio de la Menopausia (Rafael Sánchez Borrego) International Menopause Society (Santiago Palacios) International Society of Gynecological Endocrinology (Tommaso Simoncini) Red Iberoamericana de Salud Sexual y Reproductiva (Teresa Bombas y Patricio Barriga) Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (María Jesús Cancelo) Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (Ana Rosa Jurado) | | |
| Grupo Revisión Bibliográfica | Instituto para la excelencia Clínica y sanitaria (INPECS), creado por la Asociación Colaboración Cochrane Iberoamericana (Iván Sola) | | |

1. Consideraciones previas

Antes de mostrar los criterios de elegibilidad asignados a cada condición médica se deben tener unas consideraciones previas:

1. En la THM se utilizan muy diversos preparados (sintéticos y/o naturales) con diferente composición, vía de administración y dosis, y todo ello implica diferencias con respecto a la condición médica o fármaco con el que interaccionar; más aún si consideramos que algunas de ellas se utilizan solas o combinadas con gestágenos, y la amplia gama de los mismos podría añadir variabilidad en las interacciones medicamentosas o con las condiciones médicas. Por ello, en el interior de cada apartado se hace mención de las peculiaridades respecto a las vías o dosis cuando se estime procedente y/o existan evidencias al respecto. Y también, en algunos grupos terapéuticos la asignación de elegibilidad puede incluir más de un número por diferencias dentro del grupo que serán expuestas a pie de tabla.
2. En muchos casos, las evidencias disponibles sobre posibles influencias médicas e interacciones farmacológicas de la THM son limitadas y escasas, pero existen evidencias para la anticoncepción hormonal (ACH). Dada la diferencia entre composición y dosis de la THM y las empleadas en ACH, no se considera aceptable la extrapolación directa de dichas evidencias. No obstante, hay condiciones médicas y asociaciones de fármacos para las que la información de la ACH, junto con la plausibilidad para la influencia de la THM, condiciona que se considere evidencia indirecta

a título orientativo en algún caso, que pueda influir en el criterio de elegibilidad asignado.

3. El complejo TSEC constituye en sí mismo una asociación de fármacos y queda incluido en la coadministración de estrógeno y moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM). Por tanto, lo relativo al TSEC se expondrá en el grupo de SERM por ser la asociación de alguno de ellos con un tipo de THM.
4. La tibolona sin embargo, aunque por su composición química quedaría incluida entre los gestágenos, dispone de una columna propia por sus particulares características, con efectos clínicos equiparables a una THM combinada, y por disponer de algunas evidencias propias de influencia sobre las condiciones médicas y posibles interacciones.
5. Finalmente, la THM vaginal en su dosificación habitual tiene acción y objetivos locales, y algunos estudios han mostrado que tras dos semanas de uso no se produce absorción sistémica ni efectos clínicos en otro ámbito. Y esto se ve sustentado por la experiencia clínica en la que tampoco se le atribuye potencial de producir efectos clínicos en interacción medicamentosa e influencia sobre las condiciones médicas.

2. Revisiones sistemáticas y metaanálisis

Se han realizado un total de 14 revisiones sistemáticas (tres en la pregunta edad, tres en la pregunta trombosis, dos en ECV, una en digestivo, una en síndrome metabólico, dos en cáncer de mama, una en otros cánceres y

una en tabaco) y una revisión por referencias para contestar a la pregunta de interacciones farmacológicas.

Asimismo, se realizaron tres metaanálisis en síndrome metabólico¹, siete en ECV², nueve en cáncer de mama³ y trece en otros cánceres⁴.

-
1. Control Glucémico, cambio en los niveles de glucosa entre el inicio y final del estudio en mujeres con diabetes mellitus (datos procedentes de ECA)
Hemoglobina Glicada, cambio en los niveles de HbA1c entre el inicio y final del estudio en mujeres con diabetes mellitus (datos procedentes de ECA)
Índice de Masa Corporal, cambio entre el inicio y final del estudio en mujeres con diabetes mellitus (datos procedentes de ECA)
 2. Mujeres con antecedentes de ECV. THM versus control. Mortalidad por todas las causas. ECA.
Mujeres con antecedentes de ECV. THM versus control. Mortalidad por todas las causas. Estudios de casos y controles.
Mujeres con antecedentes de ECV. THM versus control. Mortalidad por causa cardiovascular. ECA.
Mujeres con antecedentes de ECV. THM versus control. Accidente cerebrovascular.
Mujeres con antecedentes de ECV. THM versus control. Infarto de miocardio no mortal ECA.
Mujeres con antecedentes de ECV. THM versus control. Angina. ECA.
Mujeres con antecedentes de ECV. THM versus control. Revascularización. ECA.
 3. Recurrencia (datos procedentes de ECA)
Recurrencia (datos procedentes de ECA, datos de Stockholm a 10 años de seguimiento)
Recurrencia (datos procedentes de ECA y estudios de cohorte prospectiva)
Recurrencia (datos procedentes estudios de cohorte retrospectiva)
Recurrencia (datos procedentes de ECA y estudios de cohorte prospectiva y retrospectiva)
Mortalidad por cáncer de mama (datos procedentes de ECA)
Mortalidad por cualquier causa (datos procedentes de ECA)
Mortalidad por cáncer de mama (datos procedentes de ECA y estudios de cohorte retrospectiva)
Mortalidad por cualquier causa (datos procedentes de ECA y estudios de cohorte prospectiva)
 4. Cáncer de ovario. Mortalidad (datos procedentes de ECA y estudios retrospectivos)
Cáncer de ovario. Supervivencia global (datos procedentes de ECA)
Cáncer de ovario. Supervivencia libre de recurrencia (datos procedentes de ECA)
Cáncer de ovario. Recurrencia (datos procedentes de ECA y estudios retrospectivos)
Cáncer de endometrio. Recurrencia (datos procedentes de ECA y estudios prospectivos)
Cáncer de endometrio. Recurrencia (datos procedentes de ECA y estudios prospectivos y retrospectivos)
Cáncer de endometrio. Recurrencia (por tipo de tratamiento)
Cáncer de endometrio. Recurrencia (por estadio de la enfermedad)
Cáncer cérvico-uterino. Mortalidad
Cáncer cérvico-uterino. Recurrencia
Cáncer colorrectal. Mortalidad por cualquier causa (datos procedentes estudios prospectivos y retrospectivos)
Cáncer colorrectal. Mortalidad atribuible a cáncer colorrectal (datos procedentes estudios prospectivos y retrospectivos)
Cáncer colorrectal. Mortalidad por cualquier causa y recurrencia

3. Resúmenes de los informes

Informe 1: Edad

Pregunta clínica: ¿Cuál es la seguridad de la THM según la edad, el momento de inicio de la menopausia y la duración del tratamiento?

Definición de la población en estudio: Población general compuesta por mujeres sanas sin antecedentes ni factores de riesgo destacables.

Intervención estudiada: Uso de THM oral y transdérmica.

Desenlaces estudiados: Desenlaces cardiovasculares (cardiopatía coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular); desenlaces tromboembólicos (embolia pulmonar, trombosis venosa profunda); cánceres (cánceres de mama, colorrectal y ovario) y mortalidad.

Evidencia clínica

Para estudiar la seguridad de la THM dependiendo de la edad, se tuvieron en cuenta los siguientes grupos de comparación:

- Edad de la mujer al inicio del tratamiento.
- Edad de la mujer al inicio de la menopausia.
- Duración del tratamiento.

Además, se consideran varios aspectos relevantes a la hora de interpretar los resultados y su aplicabilidad clínica:

La población diana incluida en esta pregunta clínica sobre la que se han emitido los criterios de elegibilidad es **Población Sana**: es decir, sin antecedentes o factores de riesgo destacables. En caso de que existieran dichas condiciones de riesgo, será necesario tenerlos en cuenta y adecuar los criterios de elegibilidad de acuerdo con ellos en los apartados que proceda.

Sin embargo, los estudios incluidos en este apartado incluyen **Población General**, y no necesariamente sana. Por ejemplo, en el ensayo clínico WHI, más del 30% de las mujeres incluidas tenían un IMC >30 y el 10% eran fumadoras. Por ello, se asume que los desenlaces de interés analizados con respecto a población sana podrían haberse sobreestimado.

Existen múltiples regímenes terapéuticos, vías y fórmulas de administración de la THM. No es posible tener evidencia de seguridad de todos ellos sin que ello suponga un devengo en su aplicabilidad clínica. La individualización del tratamiento es la clave fundamental para obtener un adecuado perfil de seguridad-beneficio

El tiempo de uso de la THM se valora de manera heterogénea en los estudios. No siempre se distingue entre la usuaria iniciadora, que comienza la THM, y la continuadora, que sigue utilizando la THM. Esto es especialmente relevante en mujeres a partir de los 60 años. No es lo mismo continuar con la THM que iniciarla en una edad en la que ya existe arteriosclerosis y la oportunidad de prevención se ha perdido (hipótesis del momento).

El incremento del riesgo absoluto se hace más manifiesto al considerar los desenlaces valorados, cuyo riesgo relativo aumenta en sí mismo con el paso del tiempo.

Para la elaboración de este informe se tuvieron en cuenta los estudios que analizaron el uso de la THM en la población general de mujeres sanas sin factores de riesgo ni antecedentes médicos importantes. Tras la revisión de la literatura científica y asumiendo que los estudios arrojaron resultados heterogéneos en cuanto a las variables de confusión edad y tiempo de uso e inicio temprano o tardío en función de la edad de menopausia, se han propuesto las siguientes categorías para el resumen de los hallazgos y emisión de los criterios de elegibilidad:

1. En función de la edad de las pacientes:
 - a. Mujeres menores de 50 años. En algunos casos se especificó el grupo de mujeres con insuficiencia ovárica prematura (menores de 40 años) o temprana (40 a 44 años).
 - b. Mujeres de 50 a 59 años.
 - c. Mujeres de 60 a 69 años.
 - d. Mujeres mayores de 70 años.
2. En función de la duración del THM:
 - a. Inferior a 5 años.
 - b. 5 años o más años.
3. En función del inicio del THM en relación con la edad de menopausia:
 - a. Inicio temprano cuando se hizo antes de los 60 años.
 - b. Inicio tardío cuando se hizo después de los 60 años.

Criterios de elegibilidad

CONDICIÓN 1. Riesgo Cardiovascular

La calidad de la evidencia es moderada por el impacto de la imprecisión en algunos de los estimadores del efecto, que no permiten descartar un aumento de riesgo relevante en algunas situaciones.

1. En función de la edad:

- a. **Mujeres menores de 50 años:** No hay estudios cuyo objetivo principal sea valorar la seguridad de la THM en mujeres con menopausia precoz o temprana. De acuerdo con Zhu 2019, se consideró la edad de menopausia un factor importante de RCV más que la propia utilización de la THM. Así, según los resultados de Muka et al. 2016, en los que la edad prematura de menopausia se asoció a mayor mortalidad, se considera seguro el uso de THM en este grupo etario. **Categoría 1B.**
- b. **Mujeres de 50-59 años:** De acuerdo con Manson et al. 2013 no se observaron diferencias frente a placebo con el uso de la THM combinada (ECE + AMP) o ECE solo en cuanto al RCV. En la fase de extensión de este estudio, en las usuarias de sólo ECE se observó una reducción del riesgo de IAM, comparada con placebo. **Categoría 1B.**
- c. **Mujeres 60-69 años:** De acuerdo con Manson 2013, Nudy 2019 y Kim 2020 se observaron diferencias significativas para el grupo de THM con solo estrógenos pero no para el de THM combinada. Estos resultados hacen referencia fundamentalmente a las mujeres que iniciaron THM en esta franja de edad. Sin embargo, en el estudio de extensión de

Manson 2017, las diferencias observadas, no fueron significativas. El incremento de riesgo que se desprende de la revisión de la literatura es leve e inferior a los beneficios si en este grupo de mujeres existe indicación para el uso de la THM. Para el resto de los desenlaces cardiovasculares no se observaron diferencias significativas.

En las mujeres de esta edad sería especialmente recomendable valorar su RCV aconsejando para ello la utilización de herramientas validadas y adaptadas para cada país (Framingham o SCORE a 10 años), diferenciando entre inicio y continuación de la THM: **Categoría 3B** para inicio y **Categoría 2B** para continuación.

- d. **Mujeres mayores de 70 años:** De acuerdo con Manson 2013, se observaron diferencias en la incidencia de IAM en las usuarias de THM combinada con un aumento de riesgo relativo con respecto a placebo. No se observaron diferencias en el grupo de ECE. Sin embargo, dados los resultados de Kim 2020 y Nudy 2019 de asociación con ictus para las mujeres con inicio de THM por encima de los 60 años, se considera que el incremento de dichos riesgos relativos es leve, pero en este grupo etario, el RCV per se es mayor que en mujeres más jóvenes, algo que habrá que tener especialmente en cuenta a la hora de prescribir la THM, ya que en ocasiones los riesgos pueden ser superiores a los beneficios: **Categoría 3D** (opinión de expertas/os).

2. En función de la duración del THM

Teniendo en cuenta el estudio de Kim 2020, se valora el impacto de la THM en el RCV de acuerdo a la duración de la THM en mujeres mayoritariamente por encima de los 50 años.

- a. Mujeres 50-59 años y con menos de 5 años de THM: **Categoría 1B.**
- b. Por encima de los 50 años, con duración de 5 o más años de THM: **Categoría 2B.**

Estos criterios de duración del THM no se aplican a mujeres mayores de 50 años, que no se incluyeron en el metaanálisis de Kim 2020, y tampoco para las mujeres con menopausia precoz o temprana (anterior a los 45 años), en las que ya existe un claro RCV (Zhu 2019; Muka 2016) y donde la THM podría tener en este sentido un efecto protector. **Categoría 1C.**

3. En función de la edad al inicio de la prescripción del THM

Si se tienen en cuenta los estudios de Nudy 2019 y de Kim 2020 en los que se valora el impacto del momento de inicio de la THM en la ECV (en mujeres mayoritariamente mayores de 50 años). De ellos, se desprenden las siguientes categorías:

- a. Inicio Temprano (antes de los 60 años o en los 10 primeros años tras la menopausia): **Categoría 1B.**
- b. Inicio Tardío (tras los 60 años o 10 años después de empezar la menopausia): **Categoría 3B.**

Para las mujeres con menopausia anterior a los 44 años la calidad de la evidencia es baja. Según los estudios de Zhu 2019 y Muka 2016, existe un claro RCV asociado a la edad de menopausia anterior a los 45 años. La THM podría tener en este sentido un efecto protector mayor cuanto antes se inicie: **Categoría 1C.**

CONDICIÓN 2. Riesgo de enfermedad tromboembólica (ETE)

La calidad de la evidencia en general es moderada, por el impacto de la imprecisión en algunos de los estimadores del efecto, que no permiten descartar un aumento de riesgo relevante en algunas situaciones.

1. Dependiendo del tipo de THM:

- a. THM vía oral combinada o estrógenos en monoterapia: Incremento del riesgo leve, inferior a los beneficios. La dosis de estrógeno es un factor que puede modular el riesgo. **Categoría 2B.**
- b. El tratamiento combinado con estradiol - dihidrogesterona mostró el perfil más favorable. Dado el limitado número de casos y la no disponibilidad de este preparado en nuestro país, no se emite una recomendación específica.
- c. Tratamiento con estrógenos en monoterapia o en combinación vía transdérmica. **Categoría 1B.**
- d. Tibolona:
 - En menores de 55 años, **Categoría 2C.**
 - En mayores de 55 años, **Categoría 1C.** La confianza del estimativo del efecto es limitada, en este caso por el limitado número de casos incluidos en los estudios.

Estos resultados se extraen fundamentalmente de Mason 2013 y Vinogradova 2019 apoyados por Renoux 2010 para tibolona.

2. Dependiendo de la duración de la THM

Globalmente, una duración prolongada de la THM se asocia a mayor riesgo acumulado (Kim 2020) de ETE, sin embargo, es un factor que no parece correlacionarse linealmente con este riesgo: en los dos primeros años de toma de la THM, el aumento de riesgo relativo de ETE es mayor (Sweetland: 2012).

3. Dependiendo de la edad de inicio de la THM

Si se tiene en cuenta el metaanálisis de Kim 2020, que valora el impacto del momento de inicio de la THM en el riesgo de ETE (mujeres mayoritariamente mayores de 50 años), el inicio tardío de la THM (tras los 60 años o 10 años después de la menopausia) se asocia con mayor riesgo de ETE.

CONDICIÓN 3. Riesgo de cáncer de mama

Consideración previa

La mayoría de las evidencias disponibles para el cáncer de mama proceden de estudios realizados con THM oral (Masson) o sin especificar vía de administración (Vinogradova)

Criterios de elegibilidad

1. Mujeres menores de 40 años

No existe evidencia para poder emitir una recomendación. Los estudios que incluyen mujeres con menopausia prematura usuarias de THM que valoren el riesgo de cáncer de mama son muy escasos y con sesgos importantes. No obstante, en este grupo de edad, de acuerdo con Muka 2016 en los que la edad temprana de menopausia se asoció a mayor mortalidad general, no se debe obviar el beneficio global de la THM.

2. Mujeres de 40-49 años

El estudio observacional del *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* (CGHFBC 2019), ofreció datos de la incidencia de cáncer de mama en las usuarias de THM en esta franja etaria en comparación con las que nunca la usaron, mostrando que en las usuarias de solo estrógenos se incrementó el riesgo de cáncer de mama a partir de los 5 años de uso, mientras que este riesgo aumentó desde el primer año de THM combinada. Hay que tener en cuenta que se trata de datos observacionales que muestran posible asociación, pero no causalidad, además el número de pacientes incluidas en esta franja de edad fue limitado:

- a. **THM con solo estrógenos:**
 - Menos de cinco años: **Categoría 1C.**
 - Cinco o más años: **Categoría 2C.**
- b. **THM combinada**
 - Mujeres de 40-44 años:
 - Menos de cinco años: **Categoría 1C.**
 - Cinco años o más: **Categoría 2C.**
 - Mujeres de 45-49 años: **Categoría 2C.**

3. Mujeres 50-59 años

La calidad de la evidencia es moderada por el impacto de la imprecisión en algunos de los estimadores del efecto, que no permiten descartar un aumento de riesgo relevante en algunas situaciones:

- a. **THM combinada:** Manson 2013 mostró un aumento del riesgo de cáncer de mama no significativo en las usuarias de ECE combinados con gestágenos (AMP). Sin embargo, el estudio observacional de datos epidemiológicos del CGHFBC 2019 y Vinogradova 2020 ofrecieron datos de la incidencia de cáncer de mama de las usuarias de THM combinada en esta franja de edad en comparación con las que nunca utilizaron. Ambos concluyeron que el riesgo fue mayor entre las usuarias de ECE con gestágenos en esta franja de edad, por lo que se adopta un criterio conservador proponiendo una **Categoría 2B.** El riesgo fue mayor a mayor tiempo de uso.
- b. **THM con solo estrógenos:** Manson 2013 mostró una reducción no significativa del riesgo de cáncer de mama en las usuarias de ECE solos (a dosis de 0.625 mg/d) en esta franja de edad comparado con el de las mujeres que recibieron placebo. Por el contrario,

el estudio de observacional CGHFBC 2020 y Vinogradova 2019 ofrecieron datos de la incidencia de cáncer de mama de las usuarias de THM con solo estrógenos en esta franja de edad en comparación con las que nunca utilizaron. La magnitud del riesgo fue mayor entre las usuarias de estrógenos. El riesgo fue significativo a partir de un año de uso. Dada la discordancia entre los resultados entre ambos estudios, y aunque la mayor calidad de la evidencia corresponde a Mason 2013 al tratarse de un ECA, consideramos **Categoría 1B** con menos de un año de uso y **Categoría 2B** con más de un año de uso.

- c. **Tibolona:** El estudio de casos y controles anidado en bases de datos clínicos de atención primaria en el Reino Unido (Vinogradova 2020) ofreció datos de la incidencia de cáncer de mama en usuarias de tibolona; no mostrando aumento de riesgo de cáncer de mama en esta franja de edad (tampoco la formulación de estrógeno combinado con dihidrogesterona): **Categoría 1C**.

4. Mujeres de 60-69 años

La calidad de la evidencia es moderada por el impacto de la imprecisión en algunos de los estimadores del efecto, que no permiten descartar un aumento de riesgo relevante en algunas situaciones

- a. **THM combinada:** Manson 2013 mostró un aumento del riesgo de cáncer de mama no significativo con respecto a placebo. El estudio observacional CGHFBC 2019 y Vinogradova 2019 ofrecieron datos de la incidencia de cáncer de mama de las usuarias de THM combinada encontrando aumento de riesgo en estas usuarias: **Categoría 2B**. El riesgo fue mayor a mayor tiempo de uso.
- b. **THM con solo estrógenos:** Manson 2013 mostró una reducción no significativa del riesgo de cáncer de mama con respecto a placebo. El estudio observacional CGHFBC 2019, ofreció datos de la incidencia de cáncer de mama de las usuarias de THM con estrógenos en monoterapia en esta franja de edad en comparación con las que nunca utilizaron. No se mostró aumento de riesgo en las usuarias de estrógenos en esta franja de edad. Sin embargo, en el estudio de Vinogradova 2020, en esta franja de edad, se mostró un incremento del riesgo en las usuarias a partir del año de tratamiento. Por ello, se considera **Categoría 1B** con menos de un año de uso y **Categoría 2B** con más de un año de uso.
- c. **Tibolona:** El estudio de Vinogradova 2020 ofreció datos de la incidencia de cáncer de mama en usuarias de tibolona, que mostró incremento de riesgo tras un año de uso en esta franja de edad: **Categoría 2C**. La confianza del estimativo del efecto es limitada, en este caso por el limitado número de casos incluidos.

5. Mujeres de 70-79 años

La calidad de la evidencia es moderada por el impacto de la imprecisión en algunos de los estimadores del efecto, que no permiten descartar un aumento de riesgo relevante en algunas situaciones:

- a. **THM combinada:** Manson 2013 mostró un aumento del riesgo de cáncer de mama no significativo en las usuarias de ECE y AMP en esta franja de edad comparado con el de las mujeres que recibieron placebo. El estudio de Vinogradova 2020 mostró un aumento

de riesgo de cáncer de mama con el uso de THM combinada en estas mujeres: **Categoría 2B**.

- b. **THM con solo estrógenos:** Manson 2013 mostró una reducción no significativa del riesgo de cáncer de mama en las usuarias de estrógenos conjugados solos en esta franja de edad comparado con el de las mujeres que recibieron placebo. El estudio Vinogradova 2020 mostró un aumento de riesgo de cáncer de mama con el uso de estrógenos en combinación con gestágenos a partir del año de uso. Por ello, el grupo de trabajo toma un criterio conservador y se considera **Categoría 1B** con menos de un año de uso y **Categoría 2B** con más de un año de uso.
- c. **Tibolona:** En el estudio de Vinogradova 2020, la tibolona no mostró incremento de riesgo en su uso menor a cinco años. **Categoría 2C**. Sin embargo, mostró incremento de riesgo tras cinco años de uso en esta franja de edad. **Categoría 3C**.

NOTA ADICIONAL: De acuerdo con Asie 2016 la utilización de estradiol y progesterona natural no ha mostrado incremento de riesgo de cáncer de mama. Debido a la ausencia de información de dosis y estratificación por tiempo de uso y edad de las pacientes, estos datos no se consideran con evidencia suficiente como para emitir una categoría específica, aunque sí pueden ser clínicamente relevantes y han de tenerse en cuenta.

CONDICIÓN 4. Riesgo de cáncer de ovario

La calidad de la evidencia es moderada por el impacto de la imprecisión en algunos de los estimadores del efecto, que no permiten descartar un aumento de riesgo relevante en algunas situaciones.

1. Mujeres menores de 50 años

No existe evidencia para poder emitir una recomendación fuerte. Los estudios que incluyen mujeres menores de 50 años usuarias de alguna THM que valoraron el riesgo de padecer un cáncer de ovario fueron muy escasos y presentaron sesgos importantes: **Categoría 2C**.

2. Mujeres de 50-59 años

Manson 2013 mostró una reducción no significativa del riesgo de cáncer de ovario en las usuarias de THM. Sin embargo, el Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer (CGESOC 2015) evaluó el impacto del uso de la THM sobre el riesgo de sufrir cáncer de ovario, comparado con el de mujeres que no usaron la THM. El estudio mostró un aumento del riesgo en las usuarias de THM en esta franja de edad. **Categoría 2B** (Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada). Para la práctica clínica, es necesario tener en cuenta que debido a la baja prevalencia del cáncer de ovario, el posible incremento de riesgo relativo asociado al uso de la THM, se traduce en un riesgo absoluto muy bajo: **Categoría 2B**.

3. Mujeres de 60-69 años

Manson 2013 mostró una reducción no significativa del riesgo de cáncer de ovario en las usuarias de THM combinada. En el estudio del (CGESOC 2015) en esta franja de edad, no se encontró un incremento significativo de riesgo: **Categoría 1B**.

4. Mujeres de 70-79 años

Manson 2013 mostró una reducción no significativa del riesgo de cáncer de ovario en las usuarias de THM combinada en la fase de intervención. Sin embargo, en la de seguimiento, se identificó un aumento de riesgo de cáncer de ovario. En el estudio del CGESOC 2015 en esta franja de edad, no se encontró un incremento significativo de riesgo: **Categoría 2B.**

CONDICIÓN 5. Riesgo de cáncer colorrectal

La calidad de la evidencia es moderada por el impacto de la imprecisión en algunos de los estimadores del efecto, que no permiten descartar un aumento de riesgo relevante en algunas situaciones.

1. Mujeres menores de 50 años

No existe evidencia en la literatura para poder realizar una recomendación en esta franja de edad.

2. Mujeres de 50-59 años

Manson 2013 mostró una reducción no significativa del riesgo de cáncer colorrectal en las usuarias de THM, tanto combinada como solo estrógenos, en esta franja de edad comparado con el de las mujeres que recibieron placebo: **Categoría 1B.**

3. Mujeres de 60-69 años

Manson 2013 mostró una reducción no significativa del riesgo de cáncer colorrectal en las usuarias de THM en esta franja de edad comparado con el de las mujeres que recibieron placebo: **Categoría 1B.**

4. Mujeres de 70-79 años:

De acuerdo con Manson 2013:

- Con THM combinada se observó una reducción no significativa del riesgo de cáncer colorrectal: **Categoría 1B.**
- THM sólo estrógenos: **Categoría 2B.**

CONDICIÓN 6. Riesgo de mortalidad por todas las causas

La calidad de la evidencia es moderada por el impacto de la imprecisión en algunos de los estimadores del efecto, que no permiten descartar un aumento de riesgo relevante en algunas situaciones.

Basado en los estudios de Masson 2017, Nudy 2019 y Kim 2019, se determina que no existe incremento de mortalidad con el uso de THM combinada o sólo con estrógenos. Por ello, para todas las edades independientemente de la duración del tratamiento se considera la **Categoría 1B**.

Cabe remarcar que según las conclusiones de Nudy y Kim 2019, si el inicio de la THM es temprano (antes de los 60 años o en los 10 primeros años tras la menopausia) parece existir una disminución del riesgo de mortalidad global en las mujeres con THM.

Tabla resumen: Criterios de elegibilidad de la THM dependiendo de la edad de la mujer y duración de la THM

| Condición | | THM combinada | | THM solo estrógenos | | Tibolona | Aclaraciones | |
|-----------------|-------|---------------|--------|---------------------|--------|----------|----------------------|---|
| | | Oral | Trsd | Oral | Trsd | | | |
| Edad y Duración | < 40 | < 5 años | 1 | 1 | 1 | 1 | NA* | * En caso de la tibolona, la evidencia disponible es de seguridad con respecto al riesgo de trombosis y cáncer de mama (>50 años). No hay evidencia del riesgo cardiovascular. ** La evidencia disponible es baja por el limitado número de casos incluidos en los estudios. Se debe tener en cuenta el claro beneficio del uso de la THM en mujeres menores de 50 años. *** Continuación de la THM (Categoría 2) / inicio de la THM por encima de los 10 años de la menopausia (Categoría 3) |
| | | > 5 años | 1 | 1 | 1 | 1 | NA* | |
| | 40-44 | < 5 años | 2 | 1 | 2 | 1 | 2** | |
| | | > 5 años | 2 | 2 | 2 | 2 | 2** | |
| | 45-49 | < 5 años | 2 | 2 | 2 | 1 | 2** | |
| | | > 5 años | 2 | 2 | 2 | 2 | 2** | |
| | 50-59 | < 5 años | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 (< 55) 1 (> 55) | |
| | | > 5 años | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 (< 55) 1 (> 55) | |
| | 60-69 | < 5 años | 2/3*** | 2/3*** | 2/3*** | 2/3*** | 2 | |
| | | > 5 años | 2/3*** | 2/3*** | 2/3*** | 2/3*** | 2 | |
| | > 70 | < 5 años | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | |
| | | > 5 años | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | |

NA = no aplicable por falta de evidencia disponible; Trsd = THM transdérmica



Revisión bibliográfica del informe "edad"

Informe 2. Riesgo trombótico

Pregunta clínica: ¿Cuál es la seguridad de la THM en mujeres con riesgo trombótico?

Definición de la población en estudio: Pacientes con antecedentes personales de riesgo trombótico, antecedentes personales y familiares de trombosis venosa profunda (TVP) o embolismo pulmonar (EP); trombofilia; migrañas. La obesidad y la edad se han analizado conjuntamente con los grupos de expertas/os que han trabajado estas preguntas.

La intervención estudiada: THM oral y transdérmica.

Los desenlaces estudiados: TVP / EP.

CONDICIÓN 1. Antecedente personal de trombosis

Evidencia clínica

Para la elaboración de este informe se tuvieron en cuenta los estudios que analizaron el uso de la THM en mujeres con riesgo de TVP / EP.

Se hicieron consideraciones sobre otras preguntas clínicas en los temas de obesidad y edad.

Hay un aumento de riesgo de TVP y EP con el uso de THM oral (evidencia de calidad moderada), mayor el primer año de uso y después disminuye

Criterios de elegibilidad

1. En mujeres que han sufrido TVP/EP no anticoaguladas:

- Las mujeres que han sufrido TVP / EP no deben usar la THM por vía oral en ninguna de sus formulaciones (estrógenos solos o combinados). Los datos indican la posibilidad de que estas mujeres puedan tener un mayor riesgo de futuros TVP / EP. El mayor riesgo se observa con EEC (0,625 mg/día) más acetato de medroxiprogesterona oral y el menor para la THM con estrógenos solos (EVTET 2000): **Categoría 4B.**
- El uso de THM transdérmica combinada o solo con estrógenos para las mujeres que han sufrido TVP / EP solo estaría recomendada en función de la necesidad, consensuándolo previamente con la paciente. Solo se dispone de algunos datos de calidad baja, que indican que el uso de estrógenos transdérmico no se asocia a un mayor riesgo de sufrir un TVP / EP recurrente (Olié 2011): **Categoría 3C.**
- Tibolona. No se dispone de datos que avalen el uso de tibolona en estas mujeres.

2. Mujeres que han sufrido TVP/EP anticoaguladas

- Cuando el THM se considere imprescindible se puede considerar el co-tratamiento con anticoagulantes de acción directa (opinión de expertos/as) : **Categoría 3D.**

CONDICIÓN 2. En mujeres con trombofilia asintomática

Evidencia clínica

El riesgo trombótico basal de las mujeres con trombofilia es cuatro veces mayor que el de las mujeres que no son (Douketis 2011, Herrington 2002, Rosendaal 2002). Los eventos TVP / EP fueron más frecuentes en las mujeres con trombofilia y su riesgo es exponencial: a mayor número de mutaciones, mayor riesgo.

Solo se han incluido en el análisis el factor V Leyden, la mutación del gen G20210A y la elevación del factor VIII. No se han incluido otras mutaciones ni la determinación de los anticuerpos antifosfolípidos, (no es una mutación genética, pero es la trombofilia adquirida más tromboembólica trombogénica) porque no se han encontrado evidencias que cumplan los criterios mínimos de calidad para poder valorarla.

Criterios de elegibilidad

1. Las mujeres con trombofilia no deben recibir tratamiento con THM oral combinada. La evidencia (Douketis 2011, Rosendaal 2002, Lowe 2000) indica, que el hecho de usar THM oral combinada en una mujer con cualquiera de las anomalías mencionadas en la coagulación, aumentaba el riesgo hasta 25 veces: **Categoría 4B.**
2. Entre las mujeres que usaron THM con estrógenos solos no se observó un aumento del riesgo trombótico, tanto si tenían la mutación del factor V Leiden, como la elevación del FVIII (OR 0.3; IC95% 0.08 a 1.2) o ninguna de ellas (OR 1.7, IC95% 0.3 a 9.0) (Douketis 2011). Es un solo estudio limitado y con pocos casos y valora solo dos mutaciones: **Categoría 3B.**
3. Los beneficios de la THM transdérmica en mujeres con trombofilia asintomáticas, superan a los riesgos. Los datos indican que el uso de estrógenos transdérmicos solos o combinados con gestágenos, no se asocia a un mayor riesgo de sufrir un TVP / EP en mujeres con trombofilia (Strazek 2005), y estos datos son consistentes con los de otros estudios que informan sobre la variación de los parámetros de coagulación, que a su vez son equiparables en mujeres portadoras de trombofilia y en no portadoras (Høibraaten 2001, Lekovich 2017): **Categoría 2B.**
4. Tibolona. Se dispone de datos de su uso en mujeres con trombofilia.

CONDICIÓN 3. Migrañas

Evidencia clínica

Los estudios consultados que valoran el riesgo de ictus en estas mujeres no especifican el tipo de migraña que se está valorando.

Criterios de elegibilidad

1. En mujeres con migraña.

- Las mujeres con migraña tienen un incremento del riesgo de presentar un accidente vascular isquémico comparado con las mujeres sin migrañas. Así, el reanálisis de las participantes en el estudio WHI que presentaban migraña muestra que el riesgo es significativamente superior en las mujeres que presentan migraña con aura mientras que el riesgo no es significativamente distinto entre las que presentan migraña sin aura y las que tienen cefalea tensional. El riesgo absoluto es, en todos los casos muy bajo. Los estudios sugieren un riesgo de ictus inducido por la migraña de entre 1,4 y 3,4 por 100.000 mujeres año (Kurth 2006; Kurth 2020; Li 2015).
- Aunque la muestra es pequeña y por tanto la calidad de la evidencia es baja, no se observó un incremento de ictus en las mujeres con migrañas sin aura que recibieron THM. Parece adecuado tratar con THM las mujeres sintomáticas en las que se estime que el beneficio es claramente superior a los riesgos: **Categoría 2C**.
- En las mujeres con migrañas con aura el riesgo es superior, pero de difícil cuantificación. La administración de THM podría considerarse, siempre que la alteración de la calidad de vida sea importante. Puede considerarse la coadministración de un antiagregante: **Categoría 3D** (Opinión de expertos/as).
- Por otra parte, los estudios sobre el patrón de cefaleas (Nappi 2001, Nappi 2006 y Faccinetti 2002) indican que con la THM transdérmica y con tibolona no hay modificación del patrón de cefaleas en migrañas con aura. Por lo tanto, su uso solo estaría recomendada en función de la necesidad, consensuándolo previamente con la paciente: **Categoría 2C** para inicio y **Categoría 3C** para continuación.

2. Mujeres con cefalea tensional

Las mujeres con cefalea tensional se benefician del uso de THM. Esta no se relaciona con el ictus y se dispone de evidencias (Nappi 2001, y Nappi 2006) informando que en las mujeres con cefalea tensional que usaron THM oral, transdérmica o tibolona, se observó un reducción significativa de las horas con discapacidad tras seis meses de seguimiento, con un efecto ya observado antes (a los tres meses) en el caso de las usuarias de tibolona: **Categoría 1B**.

CONDICIÓN 4. Obesidad y el riesgo trombótico

Evidencia clínica

Esta condición ha sido consensuada con el informe de la pregunta 5: ¿cuál es el riesgo de síndrome metabólico de la THM?

Las recomendaciones se han hecho para mujeres con sobrepeso (IMC 25-30 kg/m²) y para mujeres con obesidad (IMC > de 30 kg/m²). En estas últimas se ha tenido en cuenta los escasos datos disponibles para mujeres con IMC > 35 kg/m². El riesgo de TVP/EP de las mujeres con sobrepeso u obesidad fue hasta cuatro veces mayor (OR sobre peso 2.5, IC95% 1.7 a 3.7; OR obesidad 3.9, IC95% 2.2. a 6.9), en comparación con mujeres de peso normal (Canónico 2006).

Criterios de elegibilidad

1. Mujeres con IMC entre 25-30 kg/m²

- THM oral combinada o solo estrógenos: No debería ser la primera opción para las mujeres con sobrepeso ya que esta incrementa el riesgo de TVP / EP, la calidad de la evidencia es moderada y la asociación entre desenlace de interés y resultados consistente aunque el riesgo absoluto, especialmente en menores de 60 años, es bajo. (Canónico 2006, Vinogradova 2019, Cushman 2004) **Categoría 2B.**
- THM transdérmica: se dispone de datos que indican que el uso transdérmico de estrógenos solos o combinados con gestágenos, no se asocia con un mayor riesgo de sufrir un TVP / EP en mujeres con sobrepeso (Canónico 2006, Vinogradova 2019, Cushman 2004): **Categoría 1B.**
- La evidencia disponible informa que los preparados de E2+ didrogesteron y la tibolona no incrementan el riesgo de TVP / EP en estas mujeres, pero debido al escaso número de casos estudiados con estos compuestos no se hace recomendación.

2. Mujeres con IMC >30 kg/m²

- THM oral combinada o con solo estrógenos: la THM por vía oral no es la primera opción en las mujeres obesas. Se dispone de evidencia (Canónico 2006, Vinogradova 2019, Cushman 2004) cuyos datos indican que estas mujeres tienen mayor riesgo de TVP / EP aunque el riesgo absoluto, especialmente en menores de 60 años, es bajo. **Categoría 3B.**
- THM transdérmica: Los datos disponibles indican que el uso de THM transdérmica con solo estrógenos o combinada no incrementa el riesgo de sufrir un evento trombotico en las mujeres obesas con IMC >30 kg/m² pero <35 kg/m² (Canónico 2006, Vinogradova 2019) ya que los estudios no han incluido datos de mujeres con obesidad grado II o mayor, por lo que esta recomendación no las incluye: **Categoría 2B.**
- Tibolona. Debido al escaso número casos analizados, no se hace recomendación.

CONDICIÓN 5. Edad y riesgo trombotico

Evidencia clínica

Esta condición ha sido consensuada con el informe de la pregunta 1 (¿Cuál es la seguridad de la THM en función de la edad?)

La calidad de la evidencia en general es moderada por el impacto de la imprecisión en algunos de los estimadores del efecto, que no permiten descartar un aumento de riesgo relevante en algunas situaciones. Estos resultados se extraen fundamentalmente de Mason 2013 y Vonogradova 2019 apoyados por Renoux 2010 para tibolona.

Según los estudios que valoran el riesgo de TVP / EP, el inicio tardío de la THM (tras los 60 años o 10 años después de la menopausia) se asocia con mayor riesgo de VTP / EP. Asimismo, parece que una duración prolongada del tratamiento se asocia a mayor riesgo acumulado (Kim 2020), aunque comparativamente, en los dos primeros años tras el inicio de la THM, el riesgo de eventos tromboembólicos es mayor (Sweetland: 2012)

Criterios de elegibilidad

- THM oral combinado o solo estrógenos: **Categoría 2B** en todas las edades.
- El THM combinado con estradiol y didrogestrona mostró el perfil más favorable. Dado el limitado número de casos y la no disponibilidad de este preparado en nuestro país, no se emite una recomendación específica.
- THM con estrógenos en monoterapia o en combinación vía transdérmica: **Categoría 1B** en todas las edades.
- Tibolona. En mujeres menores de 55 años: **Categoría 2C**; en mujeres mayores de 55 años: **Categoría 1C**. La confianza del estimativo del efecto es limitada, en este caso por el limitado número de casos incluidos en los estudios.

Tabla resumen: Criterios de elegibilidad de la THM y riesgo trombótico

| Condición | | THM combinada | | THM solo estrógenos | | Tibolona | Aclaraciones | |
|-------------------------|--|---------------|------|---------------------|------|--------------|--|--|
| | | Oral | Trsd | Oral | Trsd | | | |
| Riesgo Trombótico | TVP/EP sin anticoagulación | 4 | 3 | 4 | 3 | NA | | |
| | TVP/EP con anticoagulación de acción directa | | * | | * | | * Si fuese necesaria la THM, usar la vía transdérmica (Opinión de expertas/os) | |
| | Trombofilia asintomática | 4 | 2 | 3 | 2 | NA | | |
| Trastornos Neurológicos | Migraña | Sin aura | 2 | 2 | 2 | 2 | NA | |
| | | Con aura | 3* | 2 (I)/3* (C) | 3* | 2 (I)/3* (C) | NA | * Puede considerarse la administración de un antiagregante (opinión de expertas/os). |
| | Cefalea tensional | 1 | 1 | NA | NA | 1 | | |

I (inicio): la migraña aparece antes de la THM; C (Continuación): la migraña aparece tras la THM.; NA: No aplicable por falta de evidencia disponible; Trsd = THM transdérmica



Revisión bibliográfica del Informe "Riesgo trombótico"

Informe 3: Enfermedad cardiovascular

Pregunta clínica: ¿Cuál es la seguridad de la THM en mujeres con antecedente de enfermedad cardiovascular (ECV)?

Definición de la población en estudio: Pacientes con antecedentes personales de enfermedad cardiovascular: eventos cardiovasculares mayores, ictus e hipertensión arterial (HTA).

Intervención estudiada: Uso de THM oral y transdérmica.

Desenlaces estudiados: ictus, infarto agudo de miocardio (IAM) no mortal, angina, HTA

Evidencia clínica

La revisión de la evidencia para esta pregunta está basada en estudios clínicos aleatorizados y estudios observacionales antiguos (1998-2008) en relación a patología isquémica e ictus y más modernos respecto a la HTA.

La ECV principalmente afecta a pacientes de más de 60 años y esa es la población estudiada en los trabajos. La arteriosclerosis es la causante de la mayoría de los eventos isquémicos coronarios y cerebrales. El efecto de la THM sobre este tipo de patología es controvertido, observándose una acción protectora en población general, si bien solo con solo estrógenos y en los años cercanos a la menopausia, antes de que se haya formado la placa de ateroma (Sophonsritsuk 2013; Manson 2016; Prentice 2021).

Los resultados obtenidos responden al uso EEC y AMP como representante de la THM oral y 17 β estradiol y norestisterona como principal preparado de THM transdérmica. Se hace este apunte por la limitación que existe a la hora de extrapolar a los preparados utilizados en nuestro medio.

CONDICIÓN 1. Ictus

Según la evidencia analizada, no existen diferencias significativas en la aparición de recurrencias de ictus en pacientes que reciben THM. Sin embargo, el riesgo puede superar al beneficio en pacientes con isquémico secundario a arteriosclerosis o con otros RCV asociados: diabetes mal controlada, tabaquismo, HTA mal controlada, trombofilia, insuficiencia cardíaca: **Categoría 3A**.

Sin embargo, para pacientes en quienes esté indicada la THM y cuyo ictus no sea causado por arteriosclerosis o se trate de un ictus hemorrágico, con estudio coronario y de troncos supraaórticos normales, sin otros FR (diabetes mal controlada, tabaquismo, HTA mal controlada, trombofilia, insuficiencia cardíaca): **Categoría 2D**.

No existe evidencia suficiente para realizar una recomendación sobre tibolona.

CONDICIÓN 2. Infarto agudo de miocardio

Evidencia clínica

Según la evidencia analizada no existen diferencias significativas en la aparición de recurrencias de IAM en mujeres que reciben THM.

Las mujeres postmenopáusicas con infarto agudo de miocardio (IAM) menores de 60 años raramente van a sufrir un IAM por arterioesclerosis y son las potencialmente tributarias de THM. En ellas es fundamental estudiar la causa del IAM y descartar alteraciones estructurales, eléctricas y alteraciones de la coagulación (trombofilias). Además, no se debe infravalorar el riesgo trombótico y de ictus de una paciente que padece un IAM (Angeja 2001).

Criterios de elegibilidad

No se recomienda utilizar THM (oral o transdérmica) en pacientes diagnosticadas de IAM no mortal secundario a una lesión coronaria isquémica o a arterioesclerosis. Los criterios de elegibilidad para la THM en estas pacientes son:

1. Las pacientes evaluadas tienen una edad media de 62 años, y la seguridad de la THM en mujeres mayores de 60 años o a más de 10 años de la menopausia es más limitada que en las mujeres más jóvenes, siendo el riesgo de recurrencia en esta condición superior al beneficio. (HERS 1998): **Categoría 3A.**
2. Mujeres con THM que sufren un IAM. Igualmente, las pacientes evaluadas tienen una edad media de 62 años, por lo que el riesgo de recurrencia en esta condición superior al beneficio: **Categoría 3A.**
3. Excepciones:
 - Pacientes en las que la causa del IAM no sea por arterioesclerosis (causas eléctricas que se pueden corregir: bloqueos, alteraciones del ritmo, angina de Prinzmetal), con estudio coronario normal y sin otros factores de riesgo asociados (ictus previo, diabetes, tabaquismo, HTA, dislipemia, trombofilia, insuficiencia cardíaca) se plantea el uso de THM transdérmica. (Lindenferld 2003): **Categoría 2D** (Elegir THM transdérmica y no oral es Opinión de expertos/as).
 - Pacientes que necesiten THM y que hayan sufrido un IAM y este haya sido corregido mediante bypass coronario con injerto de vena safena, tienen mejor pronóstico si están bajo THM con estrógenos solos en el momento de realizar la revascularización, por lo tanto, en estas pacientes se podría valorar mantener la THM tras el evento (Khan 2000): **Categoría 2C.**
 - Pacientes que hayan sobrevivido a un IAM, se haya realizado un tratamiento de revascularización con injerto de vena safena y se plantee iniciar THM. Descartando otros factores de riesgo (ictus previo, diabetes, tabaquismo, HTA, dislipemia, trombofilia, insuficiencia cardíaca), pueden ser candidatas a THM transdérmica. Podrían considerarse a ser tributarias de THM si hubiera indicación bien fundamentada (Khan 2000): **Categoría 2D** (Elegir THM transdérmica y no oral es Opinión de expertos/as).

En las excepciones debe individualizarse cada caso y ser cauto por el riesgo de recurrencia existente.

CONDICIÓN 3. Angina

Según la evidencia analizada no existen diferencias significativas en la aparición de recurrencias de angina de pecho en mujeres que reciben THM, ya sea oral o transdérmica.

Por este motivo se recomienda usarla en aquellas pacientes que la necesiten, siendo importante analizar la causa de la angina, si se corrige y si se descartan otros RCV (diabetes mal controlada, tabaquismo, HTA mal controlada, trombofilia, tromboembolismo previo, insuficiencia cardíaca):

Categoría 2A. Sin embargo, no es recomendable cuando la angina es de causa isquémica o se presentan esos RCV: **Categoría 3D** (Opinión de expertas/os).

No existe evidencia suficiente para realizar una recomendación sobre tibolona.

CONDICION 4. hipertensión arterial

No existe contraindicación en el uso de THM en mujeres hipertensas.

1. THM oral

- 17 β estradiol 1 mg sólo (Steiner 2005). No se producen cambios en la tensión arterial (TA): **Categoría 2B.**
- 17 β estradiol 1 mg y drospirenona 2 o 3 mg (White 2005, White 2006, Preston 2002). Se produce descenso significativo de niveles de TA a las 12 semanas de tratamiento comparado con placebo. Categoría 1. Esto mismo se observa cuando se usa en combinación con algunos fármacos antihipertensivos (IECA/ARA II) (Preston 2005) e hidroclorotiazida (Preston 2007): **Categoría 1A.**
- 17 β estradiol 1mg y didrogestrona 10 mg (Kaya 2006) No hay diferencias en la medida de la TA: **Categoría 2B.**
- EEC 0.625 mg y AMP 2.5 mg (Sumino 2003) No hay diferencias significativas en la medida de la TA: **Categoría 2B.**

2. THM transdérmica

- Parche de 17 β - estradiol a 50 μ g cada 24 horas y acetato de noretisterona 2,5 mg 12 de cada 28 días. Reducción significativa de la TA a los 6 meses (Módena 1999, De Carvalho 2008): **Categoría 1B.**
- Parche 17 de β - estradiol a 50 μ g cada 24 horas no mostró diferencias significativas (Kawecka-Jaszcz 2002): **Categoría 2B.**

3. **Tibolona** Sin efecto sobre la TA (mostró descenso, pero no significativo) (Lloyd 2000): **Categoría 2B.**

Tabla resumen: Criterios de elegibilidad de la THM y enfermedad cardiovascular

| Condición | THM combinada | | THM solo estrógenos | | Tibolona | Aclaraciones | |
|---------------------------|---------------|--------|---------------------|--------|----------|--------------|--|
| | Oral | Trsd | Oral | Trsd | | | |
| Enfermedad Cardiovascular | Ictus | 3 | 3/2* | 3/2* | 3 | NA | ** Paciente que por edad sea tributaria de THM y que su ictus no sea secundario a arterioesclerosis, o bien el ictus sea hemorrágico y su estudio coronario / troncos supraaórticos sean normales y se descarten otros FR (diabetes mal controlada, tabaquismo, HTA mal controlada, trombofilia, insuficiencia cardíaca). |
| | IAM | 3/2* | 3/2* | 3/2*.* | 3/2*.** | NA | *Sin causa isquémica del IAM ni otros FR (Opinión de expertas/os). ** Pacientes que por edad sean tributarias de THM y que hayan sufrido un IAM y este haya sido corregido mediante bypass coronario con injerto de vena safena, tienen mejor pronóstico si están bajo THM con estrógenos solos en el momento de realizar la revascularización, por lo tanto, en estas pacientes se podría valorar mantener la THM. |
| | Angina | 2/3* | 2/3* | 2/3* | 2/3* | NA | * Causa isquémica o con otros FR (Opinión de expertas/os). |
| | Hipertensión | 2/1*** | 2 | 2/1*** | 2 | 2 | *** Combinación de estradiol + drospirenona. **** combinación de estradiol + noretisterona. |

FR = Factores de riesgo; HTA = Hipertensión arterial; IAM = Infarto agudo de miocardio; I = Inicio; C = Continuación; IMC = Índice de masa corporal; NA = No aplicable por falta de evidencia disponible; Trsd = THM transdérmica



Revisión bibliográfica del informe "Enfermedad cardiovascular"



Revisión bibliográfica del informe "enfermedad cardiovascular 2: HTA"

Informe 4: Síndrome metabólico

Pregunta clínica: ¿Cuál es la seguridad de la THM en mujeres con alteraciones relacionadas con el síndrome metabólico?

Definición de la población en estudio: Pacientes con antecedentes personales síndrome metabólico o con alguno de sus componentes.

Intervención estudiada: Uso de THM oral y transdérmica.
Comparación: Placebo o no recibir THM.

Desenlaces estudiados: Control glucémico, Hemoglobina glicosilada (HbA1c), Insulina, IMC, Modificación del perfil de lípidos.

Evidencia clínica

El síndrome metabólico es una entidad poliédrica que puede adoptar perfiles muy distintos dependiendo del número y la combinación de los factores que pueden componerlo. Por esta razón no existen estudios focalizados en el síndrome en sí mismo. A efectos de utilidad clínica se ha analizado de forma individual el impacto de la THM sobre cada uno de sus componentes y para este informe se han considerado por consiguiente tres condiciones diferentes: diabetes mellitus del adulto, sobrepeso/obesidad y dislipemias. Con ello se pretende proporcionar al agente de salud herramientas para analizar la situación de cada caso y las posibles sinergias de su combinación a la hora de prescribir la THM.

CONDICIÓN 1. Diabetes Mellitus

Evidencia clínica

El diagnóstico de diabetes mellitus no es una limitación para el uso de THM. El empleo de THM en pacientes diabéticas no ha demostrado empeoramiento de las cifras glucémicas, incluso en algunos ensayos clínicos y, en grandes estudios observacionales, su uso ha mostrado una tendencia a la mejora de los valores glucémicos en ayunas.

Basado en un solo ensayo clínico, el empleo de THM en obesas con diabetes mellitus no parece aumentar los niveles de glucemia en ayunas.

El empleo de THM en mujeres diabéticas no modifica los niveles de Hb A1c

Resultados de menor calidad extraídos de un estudio de análisis de datos, muestran que la THM podría inducir niveles de HbA1c más bajos, siendo el efecto más significativo en mujeres postmenopáusicas de menor edad. No se dispone de evidencia suficiente para asegurar que el empleo de THM en pacientes obesas no eleva los niveles de insulina en ayunas, pero, en un único ensayo clínico (Osmanağaoğlu 2005) se indica que los niveles de insulina en estas pacientes pueden disminuir con determinados preparados orales (se excluye la tibolona).

En mujeres diabéticas y obesas (Sites 2001) no se ha demostrado que se modifiquen los niveles de glucemia. En este caso la presencia de obesidad para el uso de THM en mujeres diabéticas quedaría sujeta a los criterios que se consideren por la propia obesidad.

Criterios de elegibilidad

1. THM oral combinada: **Categoría 1B.**
2. THM oral solo con estrógenos: **Categoría 2C.**
3. THM transdérmica solo con estrógenos o combinada: **Categoría 1D.**
4. Tibolona, no se disponen de estudios que permitan una recomendación

CONDICIÓN 2. Dislipemias

Evidencia clínica

En mujeres con diagnóstico de diabetes mellitus, algunos estudios (Kim 2018, Crespo 2002, Manwaring 2000) demuestran cambios en el perfil lipídico con el uso de THM: disminución de niveles de colesterol total, elevación de niveles de HDL-colesterol y con un efecto no concluyente sobre los niveles de LDL-colesterol.

No se dispone de evidencia sobre el uso de THM en mujeres con hipertrigliceridemia.

Criterios de elegibilidad

El uso de THM en mujeres con hipercolesterolemia sin otros factores de riesgo se determina como **Categoría 1D.**

El uso de THM en mujeres con hipercolesterolemia y diabéticas: **Categoría 1C.**

CONDICIÓN 3. Sobrepeso/Obesidad

Criterios de elegibilidad

El uso de THM en mujeres con diabetes mellitus no produce aumento en los valores de peso, del índice de masa corporal (IMC) ni en el perímetro abdominal (Cornu 2000, Sutherland 2001, Scott 2004). Fuerza recomendación moderada.

El uso de THM en pacientes obesas no parece provocar aumento en el IMC, independientemente del tipo de THM. Fuerza de la recomendación baja-muy baja.

La THM no provoca aumento de peso en mujeres independientemente de su IMC.

La categoría asociada a IMC se plantea en relación a obesidad y riesgo de TVP.

Relación con otras preguntas: obesidad y riesgo trombótico

Las recomendaciones se han hecho para mujeres con sobrepeso IMC 25-30 kg/m² y para mujeres con IMC > de 30 kg/m². En estas últimas se ha tenido en cuenta los escasos datos disponibles para mujeres con IMC > 35 kg/m².

El riesgo de TVP/EP de las mujeres con sobrepeso u obesidad fue hasta cuatro veces mayor (OR sobre peso 2.5, IC95% 1.7 a 3.7; OR obesidad 3.9, IC95% 2.2. a 6.9), en comparación con mujeres de peso normal (Canónico 2006).

1. Mujeres con IMC entre 25-30 kg/m²:

- THM oral combinada o solo estrógenos: No debería ser la primera opción para las mujeres con sobrepeso ya que incrementa el riesgo de TVP/EP, la calidad de la evidencia es moderada y la asociación entre desenlace de interés y resultados consistente, aunque el riesgo absoluto, especialmente en menores de 60 años, es bajo. (Canonico 2006, Vinogradova 2019, Cushman 2004): **Categoría 2B**
- THM transdérmica. Se dispone de datos que indican que el uso transdérmico de estrógenos solos o combinados con gestágenos, no se asocia con un mayor riesgo de sufrir un TVP/EP en mujeres con sobrepeso (Canonico 2006, Vinogradova 2019, Cushman 2004). La calidad de la evidencia es moderada: **Categoría 1B**
- La evidencia disponible nos informa de que los preparados de E2 y hidrogesterona y la tibolona no incrementan el riesgo de TVP/EP en estas mujeres, pero debido al escaso número de casos estudiados con estos compuestos no se hace recomendación.

2. Mujeres con IMC >30 kg/m²:

- THM oral combinada o solo estrógenos: La THM por vía oral no es la primera opción en las mujeres obesas. Se dispone de evidencia de calidad moderada (Canonico 2006, Vinogradova 2019, Cushman 2004) cuyos datos indican que estas mujeres tienen mayor riesgo de TVP/EP, aunque el riesgo absoluto, especialmente en menores de 60 años, es bajo: **Categoría 3B**.
- THM transdérmica: Los datos disponibles indican que el uso de THM transdérmica con solo estrógenos o combinada no incrementa el riesgo de sufrir un evento trombótico en las mujeres obesas con IMC >30 kg/m² pero <35 kg/m² (Canonico 2006, Vinogradova 2019) ya que los estudios no han incluido datos de mujeres con obesidad grado II o mayor, por lo que esta recomendación no las incluye. Calidad de la evidencia moderada: **Categoría 2B**.
- Tibolona. Debido al escaso número casos analizados, se ha estimado que no es suficiente para hacer una recomendación.

Tabla resumen: Criterios de elegibilidad de la THM y alteraciones metabólicas

| Condición | THM combinada | | THM solo estrógenos | | Tibolona | Aclaraciones | |
|--|-----------------------------------|------|---------------------|------|----------|--------------|--------------------------------------|
| | Oral | Trsd | Oral | Trsd | | | |
| Alteraciones metabólicas relacionadas con el síndrome metabólico | Diabetes mellitus | 1 | 1* | 2* | 1* | NA | * Evidencia limitada |
| | Hipercolesterolemia | 1 | 1 | 1 | 1 | NA | |
| | Hipercolesterolemia y diabetes | 1* | 1* | 1* | 1* | NA | * Evidencia limitada |
| | IMC entre 25-30 kg/m ² | 2 | 1 | 2 | 1 | NA | |
| | IMC > 30 kg/m ² | 3 | 2 | 3 | 2 | NA | * No hay datos en mujeres con IMC>35 |

IMC = Índice de masa corporal; NA = No aplicable por falta de evidencia disponible; Trsd = THM transdérmica



Revisión bibliográfica del Informe
"Alteraciones relacionadas con el síndrome metabólico"

Informe 5: Enfermedades digestivas

Pregunta clínica: ¿Cuál es la seguridad de la THM en mujeres con enfermedades digestivas?

Definición de la población en estudio: Pacientes con antecedentes personales de enfermedad inflamatoria intestinal o de hepatitis.

Intervención estudiada: Uso de THM oral y transdérmica.

Desenlaces estudiados: Brotes de enfermedad inflamatoria intestinal y actividad/progresión de la hepatitis.

Evidencia clínica

Se han identificado tres estudios de cohortes, dos retrospectivos (Kane 2008, Di Martino 2004) y uno prospectivo (Codes 2007). Estos estudios incluyeron a mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (Kane 2008) o con hepatitis C (Codes 2007, Di Martino 2004). La calidad de la evidencia para los desenlaces de esta pregunta clínica fue baja por las serias limitaciones metodológicas de los estudios considerados

Criterios de elegibilidad

CONDICIÓN 1: Mujeres con antecedente personal de enfermedad inflamatoria intestinal:

- Existe evidencia de muy baja calidad de que las mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal usuarias de THM presentan una reducción en el número de brotes de la enfermedad. Esta reducción es mayor a mayor duración del THM iniciándose incluso antes de completar el año de tratamiento. (Kane 2008): **Categoría 2D**.
- En base a la idiosincrasia de la propia enfermedad con posibles vómitos y diarreas y las alteraciones que esto puede suponer en la absorción de los tratamientos, se recomienda en estas pacientes la vía transdérmica: **Categoría 2D** (Opinión de expertas/os).
- Dado el mayor riesgo trombótico de esta enfermedad, en pacientes de otros factores de riesgo trombótico, se propone una **Categoría 3D** (Opinión de expertas/os).

CONDICIÓN 2: Mujeres con antecedente personal de Hepatitis C:

- Siendo el grado de fibrosis y su progresión mayor en mujeres posmenopáusicas que premenopáusicas, existe evidencia de baja calidad de que las pacientes con hepatitis C crónica usuarias de THM presentan menor grado de fibrosis (Codes 2007) y ritmo de progresión de la misma (Di Martino 2004) que las no usuarias: **Categoría 2C**.
- Para pacientes con hepatitis en fase aguda se recomienda asimilar su recomendación a aquella para anticonceptivos hormonales combinados: **Categoría 3C** para la THM oral con estrógenos naturales o la THM transdérmica, y **Categoría 4D** (opinión de expertas/os) para la THM oral con estrógenos no naturales.
- Dada la falta de evidencia, no se puede emitir ninguna recomendación para pacientes con cirrosis

Tabla resumen: Criterios de elegibilidad de la THM y enfermedades digestivas

| Condición | | THM combinada | | THM solo estrógenos | | Tibolona | Aclaraciones |
|-------------------------|-------------------------------------|---------------|-------|---------------------|-------|----------|--|
| | | Oral | Trsd | Oral | Trsd | | |
| Enfermedades digestivas | Enfermedad inflamatoria intestinal* | 2 | 1 | 2 | 1 | NA | * Valorar factores de riesgo trombótico adicionales |
| | Antecedentes de hepatitis C | 2 | 2 | 2 | 2 | NA | |
| | Hepatitis aguda | 4/3** | 4/3** | 4/2** | 4/2** | NA | ** En función de la gravedad de la condición |
| | Cirrosis | NA* | NA* | NA* | NA* | NA* | * No por el preparado sino por el daño hepático sería 4 (Opinión de expertas/os) |

NA = No aplicable por falta de evidencia disponible; Trsd = THM transdérmica



Revisión bibliográfica del informe "Enfermedades digestivas"

Informe 6: Supervivientes de cáncer de mama

Pregunta clínica: ¿Cuál es la seguridad de la THM en mujeres con antecedente de cáncer de mama?

Definición de la población en estudio: Pacientes con antecedentes personales de cáncer de mama; pacientes portadoras de BRCA1 o de BRCA2.

Intervención estudiada: Uso de THM oral y transdérmica.

Desenlaces estudiados: recurrencia o mortalidad por el cáncer.

CONDICIÓN 1. ¿Cuál es la seguridad de la THM en mujeres supervivientes al cáncer de mama?

Consideraciones previas

Se considera superviviente de cáncer de mama a aquella mujer en remisión completa de su tumor que ha finalizado el tratamiento primario (cirugía, radioterapia y/o quimioterapia). Esta definición está en línea con la Coalición Nacional para la Supervivencia del Cáncer y el Instituto Nacional del Cáncer.

Evidencia clínica

a. Recurrencia:

El ensayo clínico HABITS demostró un incremento de las recurrencias de Cáncer de mama en las usuarias de THM, pero no así el ensayo clínico Stockholm. Sin embargo, el análisis combinado de los datos de recurrencia de estos dos ensayos no mostró diferencias significativas, ni tras el seguimiento a los 4 años, ni al incorporar los datos de 10 años de seguimiento del ensayo Stockholm. La diferencia en los resultados entre estos dos ensayos se ha atribuido a una exposición más prolongada a la progesterona en el ensayo HABITS. En el estudio HABITS, las usuarias de THM que habían padecido tumores con receptores hormonales positivos presentaron más recurrencias que las no usuarias, pero no así cuando estos receptores eran negativos. La calidad de la evidencia es moderada por un problema derivado de la imprecisión del estimador del efecto, explicado por la interrupción antes de tiempo de los ensayos clínicos con la consiguiente reducción de la muestra estimada hasta un 66% lo cual limita la confianza en la precisión de los estimadores.

Cuando se realiza un análisis combinado de los resultados de recurrencia de los ensayos clínicos (ensayo clínico Stockholm, ensayo HABITS) y los estudios de cohorte (Marttunen 2001, Decker 2003, Vassilopoulou 2002) que muestran una proporción similar de recurrencias entre las mujeres tratadas con THM y las que no. Este resultado debe tomarse con cautela por las limitaciones en los estudios de cohorte (con un alto riesgo de selección y confusión) y la heterogeneidad del estimador del efecto combinado (por las diferencias metodológicas en cuanto a su diseño y las pautas de tratamiento evaluadas), motivos por los cuales la calidad de la evidencia se considera baja.

El análisis combinado de los resultados de recurrencia de los estudios retrospectivos (Durna 2002, O'Meara 2001, Beckman 2001) muestra una proporción menor, pero no significativa, de

recurrencias entre las mujeres tratadas con THM que entre las que no recibieron tratamiento. La calidad de la evidencia para este estimador del efecto es baja debido al alto riesgo de sesgo de selección y de confusión de los estudios. Los resultados combinados de los estudios incluidos en la revisión sobre la THM con estrógenos solos, independientemente del diseño de estudio, no muestran una diferencia del riesgo de recurrencia frente a no recibir tratamiento. La calidad de la evidencia para este estimador del efecto es muy baja debido al alto riesgo de sesgo de los estudios de cohorte y a la considerable heterogeneidad estadística que muestra el cálculo del metaanálisis.

El ensayo LIBERATE que analiza el efecto de la tibolona mostró que la recurrencia tumoral fue significativamente mayor entre las tratadas con tibolona que con placebo. La calidad de la evidencia para este desenlace es alta. Sin embargo, en este estudio se observaron resultados discrepantes de acuerdo con una serie de análisis de subgrupos. Las mujeres con receptores de estrógeno negativos tratadas con tibolona no mostraron un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad, pero aquellas mujeres con receptores de estrógeno positivos sí que tuvieron un mayor riesgo de recurrencia. Además, el riesgo de recurrencia fue mayor entre las mujeres que al inicio del estudio eran tratadas con inhibidores de la aromatasas que el observado entre aquellas tratadas con tamoxifeno.

b. Mortalidad:

Un análisis combinado de los datos de mortalidad por cualquier causa de los ensayos clínicos Stockholm y HABITS no mostró diferencias al comparar las mujeres con THM frente a las que no. La interrupción de ambos ensayos sin poder reclutar las muestras de estudio planificadas tiene una repercusión importante en la precisión de este estimador del efecto, por lo que la calidad de la evidencia para este desenlace es baja.

Un análisis combinado de tres estudios de cohortes (DiSaia 1996, Durna 2002, O'Meara 2001) mostró una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad por cáncer de mama entre las usuarias de THM frente a las no usuarias. Los resultados son consistentes cuando se añaden en el análisis los resultados de los ensayos clínicos Stockholm y HABITS. La calidad de la evidencia para estos estimadores del efecto es baja por el riesgo de sesgo de selección y confusión de los estudios de cohortes.

El análisis combinado de las cohortes prospectivas (Marttunen 20017, Decker 20038 y los ensayos clínicos Stockholm y HABITS no mostraron diferencias entre el uso de THM o no en relación con la muerte por cualquier causa. La calidad de la evidencia para estos estimadores del efecto es baja por el riesgo de sesgo de selección y confusión de los estudios de cohorte.

En el momento del cierre del ensayo LIBERATE, la proporción de mujeres que murieron fue similar entre las tratadas con tibolona o con placebo, en la mayoría de las cuales se había diagnosticado una recurrencia. La calidad de la evidencia para este desenlace es moderada por el impacto de la imprecisión en la confianza en este resultado.

c. Consideraciones con otras preguntas clínicas

No hay estudios que evalúen la seguridad de la THM en mujeres mastectomizadas por mutación BRCA.

Respecto al uso de estrógenos conjugados equinos y bazedoxifeno (TSEC) falta evidencia científica en seguridad respecto a la recidiva y mortalidad en las mujeres supervivientes de cáncer de mama.

No hay estudios que evalúen la seguridad del ospemifeno en supervivientes de cáncer de mama. El estudio de Cai 2020 no tenía como objetivo principal evaluar el impacto del tratamiento en la recurrencia del cáncer de mama y los datos recopilados para informar de estos resultados son muy

incompletos. No obstante, en ficha técnica del producto se acepta su uso en supervivientes de cáncer de mama que han finalizado su tratamiento adyuvante.

No hay estudios que evalúen la edad de inicio, la duración del tratamiento, ni el momento del inicio del tratamiento tras la remisión completa del tumor, respecto a la seguridad de la THM en supervivientes de cáncer de mama.

Criterios de elegibilidad

- El riesgo de recurrencia de un cáncer de mama tras una THM oral/transdérmica es bajo: **Categoría 2B** para supervivientes a cánceres de mama con receptores hormonales negativos y 3D* (opinión de expertas/os) para cánceres con receptores hormonales positivos.
- La mortalidad por el uso de la THM es baja: **Categoría 2C**.
- El riesgo de recurrencia de un CM tras el uso de tibolona es alto en tumores con receptores estrogénicos positivos: **Categoría 4A**.
- El riesgo de recurrencia de un CM tras el uso de tibolona es bajo en tumores con receptor estrogénico negativo: **Categoría 2B**.
- El riesgo de mortalidad por CM tras el uso de tibolona es bajo: **Categoría 3B**.

CONDICIÓN 2. Incidencia de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación BRCA

Evidencia clínica

No hay estudios que analicen la THM en mujeres supervivientes de CM portadoras de mutación BRCA. En estos casos se asume el mismo riesgo que en la condición de supervivientes de CM.

En el caso de mujeres a quienes se les ha realizado cirugía de reducción del riesgo oncológico (mastectomizadas o con ooforectomía bilateral) sin cáncer previo, se extrapolan los resultados obtenidos para la población con dicha mutación y sin la mencionada cirugía.

1. Mujeres portadoras de mutación BRCA1

El estudio de casos y controles de Eisen 2008 mostró que las mujeres que usaron THM tuvieron un menor riesgo de padecer un cáncer de mama que las que no lo usaron. Las usuarias de estrógenos solos mostraron un menor riesgo de cáncer de mama en comparación a no recibir el tratamiento, no así las usuarias del tratamiento combinado. Hay que tener en cuenta que las estimaciones obtenidas son poco precisas para estos subgrupos de pacientes por contar con pocos casos, como en los subgrupos referidos al origen de la menopausia (natural o quirúrgica) o el del tipo de tratamiento recibido. Debido a que los análisis que se realizan para alguno de los estimadores del efecto se basan en pocas participantes, el estimador del efecto es impreciso (IC95% amplios).

En el estudio de casos y controles de Kotsopoulos 2016 el riesgo de cáncer de mama entre las usuarias de THM fue similar al de las no usuarias. En la cohorte de Rebbeck 2005 el uso de THM no modificó el riesgo de cáncer de mama atribuible a la salpingo-ooforectomía profiláctica. En la cohorte de Kotsopoulos 2018, el uso THM no se asoció al riesgo de cáncer de mama al compararlo con el de las no usuarias. Este resultado fue el mismo para estrógenos solos o combinados. Sin embargo, la incidencia de cáncer de mama fue significativamente menor para las usuarias de estrógenos solos que combinados.

Como resumen del análisis, la THM no influye sobre el riesgo de padecer un cáncer de mama en las mujeres portadoras de mutación en el gen BRCA1 con un nivel de evidencia bajo.

2. Mujeres portadoras de BRCA2

No se identificaron estudios elegibles que incluyeran a mujeres con la mutación BRCA2 (o que describieran resultados desagregados para este subgrupo de mujeres). Solamente el estudio PROSE (Rebbeck 2005) incluyó mujeres con mutación BRCA1/2 sin especificar el tipo. Por tanto, los datos no son concluyentes.

Criterios de elegibilidad

- El riesgo de CM en una mujer portadora de mutación patológica del gen BRCA1 que usa THM oral/transdérmica es bajo: **Categoría 2C**.
- El riesgo de CM en una mujer portadora mutación patológica del gen BRCA2 que usa THM oral/transdérmica es bajo: **Categoría 2D** (Opinión de expertas/os).

Tabla resumen. Criterios de elegibilidad de la THM y cáncer de mama

| Condición | THM combinada | | THM solo estrógenos | | Tibolona | Aclaraciones | |
|----------------|---|------|---------------------|------|----------|--------------|--|
| | Oral | Trsd | Oral | Trsd | | | |
| Cáncer de mama | Supervivientes al cáncer de mama con tumores RH (-) | 2 | 2 | 2 | 2 | 3 | |
| | Supervivientes al cáncer de mama con tumores RH (+) | 3* | 3* | 3* | 3* | 4 | * Opinión de expertas/os |
| | Portadora BRCA1 | 2 | 2 | 2 | 2 | NA | |
| | Portadora BRCA2* | 2 | 2 | 2 | 2 | NA | * Extrapolación del BRCA1 (opinión de expertas/os) |

NA = No aplicable por falta de evidencia disponible; Trsd = THM transdérmica



Revisión bibliográfica del informe
"Cáncer de mama"

Informe 7: Otros cánceres

Pregunta clínica: ¿Cuál es la seguridad de la THM en mujeres con antecedente de cáncer no mamario?

Definición de la población en estudio: Pacientes con antecedentes personales de otros cánceres ginecológicos o no ginecológicos diferentes al cáncer de mama.

Intervención estudiada: Uso de THM oral y transdérmica.

Desenlaces estudiados: Recurrencia o mortalidad por el cáncer estudiado.

CONDICIÓN 1. ¿Cuál es la seguridad de la THM en mujeres supervivientes al cáncer de ovario?

Evidencia clínica

La recomendación se basa en el análisis de tres ECAs (Eeles 2015; Li 2012; Guidozi 1999) y seis estudios observacionales retrospectivos (Eeles 1991; Ursic-Vrscaj 2001; Mascarenhas 2006; Wen 2013; Power 2016; Zhang 2016).

La revisión global de estos estudios refleja que la THM no parece modificar la evolución de la enfermedad e incluso existen datos que apuntan mejores resultados, tanto en supervivencia global como en supervivencia libre de enfermedad. Es de reseñar que esta mejor supervivencia y supervivencia libre de enfermedad es mayor en menores de 55 años, pero no se evidencia en edades superiores.

Una de las principales limitaciones de estos estudios es el uso de diferentes compuestos, pautas y vías de administración de THM. La mayoría de las supervivientes de cáncer de ovario en estos estudios utilizaron estrógenos conjugados orales, solos si habían sido hysterectomizadas, y en combinación con un gestágeno (normalmente acetato de medroxiprogesterona) cuando las mujeres conservaban el útero. Además, no se pueden extraer conclusiones sobre los distintos tipos de carcinomas ováricos. La THM puede mejorar ligeramente la supervivencia global en las mujeres que se han realizado a un tratamiento quirúrgico del cáncer de ovario epitelial, pero la certeza de las pruebas es baja. Con respecto a otros tipos de cáncer de ovario, las pruebas de esta revisión están limitadas por la imprecisión y el carácter incompleto de los resultados relevantes informados y, por lo tanto, los resultados deben interpretarse con precaución.

Criterios de elegibilidad

Las mujeres supervivientes a un cáncer de ovario no avanzado que utilizan THM tienen una mayor supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y menor tasa de recurrencias que las mujeres supervivientes que no utilizan THM: **Categoría 1B**. Sin embargo, según un statement de la EMAS, cabe diferenciar el tipo histológico, y este criterio es válido para las mujeres que padecieron un cáncer de ovario epitelial no seroso o un tumor de células germinales, pero se requiere precaución en las mujeres que tuvieron un tumor de células serosas o de la granulosa, debido a su dependencia hormonal, recomendándose en ellas opciones no hormonales como terapia inicial (Rees 2020): **Categoría 3D** (Opinión de expertas/os)

CONDICIÓN 2 ¿Cuál es la seguridad de la THM en mujeres supervivientes al cáncer de endometrio?

Evidencia clínica

La recomendación se basa en el análisis de un EC (Barakat 2006) y ocho estudios observacionales: un estudio de cohortes prospectivo (Ayhan 2006) y siete estudios retrospectivos (Suriano 2001; Arteaga-Gómez 2011; Creasman 1986; Lee 1990; Chapman 1996; Lim 2018; Cho 2019).

Pese a la dependencia estrogénica del cáncer de endometrio, que podría contraindicar la THM, los resultados globales encontrados reflejan menor recurrencia en las pacientes tratadas. Este resultado es más reseñado con la THM combinada que con estrógenos solos.

Sin embargo, las limitaciones de los estudios son importantes. El único ensayo clínico aleatorizado presentó un corto seguimiento por la publicación del estudio WHI. No evidenció diferencias significativas ni en supervivencia global ni en supervivencia libre de enfermedad.

Los estudios sólo incluyeron pacientes en las primeras fases del cáncer de endometrio (estadios I y II) y las THM usadas diferían en cuanto a la composición, la pauta y la vía de administración.

La ventaja de administrar THM a estas pacientes es la mejora de su calidad de vida sin comprometer su supervivencia. No se pueden hacer recomendaciones sobre su uso a pacientes con estadios III y IV.

La discontinuidad en el uso de la THM también supone una clara limitación que se suma al corto periodo de seguimiento y a la escasa tasa de recurrencia de estos tumores, especialmente en estadios iniciales.

Criterios de elegibilidad

Las mujeres supervivientes a un cáncer de endometrio que utilizan THM no tienen una mayor tasa de recurrencias de la enfermedad que aquellas supervivientes que no utilizan THM: **Categoría 1C**.

CONDICIÓN 3 ¿Cuál es la seguridad de la THM en mujeres supervivientes al cáncer de cérvix?

Evidencia clínica

Sólo un estudio aleatorizado con terapia combinada (Ploch 1987). Escaso número de casos y estadios iniciales. No se evidencian diferencias significativas.

Criterios de elegibilidad

Las mujeres supervivientes a un cáncer de cérvix que utilizan THM no tienen una mayor tasa de recurrencias de la enfermedad que aquellas supervivientes que no utilizan THM: **Categoría 2C**.

CONDICIÓN 4 ¿Cuál es la seguridad de la THM en mujeres supervivientes al cáncer colorrectal?

Evidencia clínica

La recomendación se basa en el análisis de cinco estudios observacionales: dos cohortes prospectivas (Chan 2006; Arem 2015) y tres estudios retrospectivos (Mandelson 2003; Ji 2003; Slattery 1999). No existen estudios aleatorios, si bien la población estudiada es amplia, debido principalmente a la alta prevalencia de este tumor.

Los resultados apuntan a un incremento en la supervivencia, aunque la media de resultados no arroja significación estadística.

Esta reducción del riesgo se produce durante el tratamiento, pero no tras finalizarlo. Parece evidenciarse mejor resultado con estrógenos solos que con tratamientos combinados.

Existen muchas limitaciones: ausencia de estudios aleatorizados, recogida de casuística, IMC, desconocimiento del perfil socioeconómico, variabilidad de los tratamientos.

La supervivencia libre de enfermedad no presenta resultados consistentes para poder extraer conclusiones.

Criterios de elegibilidad

Las mujeres supervivientes a un cáncer colorrectal que utilizan THM presentan un menor riesgo de muerte por cualquier causa que aquellas supervivientes que no utilizan THM: **Categoría 1C**.

CONDICIÓN 5 ¿Cuál es la seguridad de la THM en mujeres supervivientes al cáncer de pulmón?

Evidencia clínica

La recomendación se basa en el análisis de cinco estudios observacionales: uno prospectivo y tres retrospectivos reunidos en un metanálisis (Li 2020)

Si bien la mayor parte de los resultados apuntan a una reducción de la supervivencia en mujeres usuarias de THM, especialmente si son fumadoras, otros trabajos retrospectivos reflejan mejor supervivencia en las usuarias de THM, especialmente en las mujeres fumadoras.

Las limitaciones se centran en la ausencia de estudios aleatorizados, diferentes dosificaciones, escasa prevalencia de la enfermedad y bajo número de casos y desconocimiento del perfil socioeconómico.

No se disponen de datos de recurrencia.

Criterios de elegibilidad

No existe evidencia de que las mujeres supervivientes a un cáncer de pulmón que utilizan THM presenten una supervivencia diferente a las supervivientes que no utilizan THM: **Categoría 2C**.

CONDICIÓN 6 ¿Cuál es la seguridad de la THM en mujeres supervivientes al melanoma cutáneo?

Evidencia clínica

La recomendación se basa en un único estudio de cohortes con una muestra pequeña de mujeres (n=206) pero un seguimiento prolongado: 10 años de media (MacKie 2004).

En este único estudio se evidencia una mayor supervivencia global sin diferencias en supervivencia libre de enfermedad. No se encontraron diferencias en los diferentes tipos histológicos ni tampoco en la profundidad de la lesión. Si existían diferencias en la ulceración del tumor.

Entre las principales limitaciones la ausencia de estudios aleatorizados, sólo un estudio de seguimiento y poca muestra evaluada. No existen trabajos para corroborar o contrarrestar estos datos. Queda por clarificar mejor evolución en mujeres más jóvenes.

Criterios de elegibilidad

Las mujeres supervivientes a un melanoma cutáneo que utilizan THM presentan una mayor supervivencia que aquellas supervivientes que no utilizan THM: **Categoría 2C**.

Tabla resumen: Criterios de elegibilidad de la THM y otros cánceres

| Condición | THM combinada | | THM solo estrógenos | | Tibolona | Aclaraciones |
|----------------|----------------------|------|---------------------|------|----------|--|
| | Oral | Trsd | Oral | Trsd | | |
| Otros cánceres | Cáncer de ovario | 1* | 1* | 1* | 1* | *Mayor supervivencia y menor recidiva, especialmente en menores de 55 años. No parece existir diferencia según tipo de THM ni vía de administración. Se requiere precaución para tumores de células serosas o de la granulosa (Opinión de expertas/os) |
| | Cáncer de endometrio | 2* | 2* | 2* | 2* | *No diferencias en SLE. (menor recurrencia con THM combinada que con THM solo estrógenos) |
| | Cáncer de cérvix | 2* | 2* | 2* | 2* | *No diferencias en supervivencia ni SLE. Escasa evidencia. |
| | Cáncer de colon | 1* | 1* | 1* | 1* | NA *No se evalúan diferencias entre diferentes formas de THM ** Parece evidenciarse mejor resultado con solo estrógenos |
| | Cáncer de pulmón | 2* | 2* | 2* | 2* | NA *No se evalúan diferencias entre diferentes formas de THM El tabaco incrementa el riesgo |
| | Melanoma | 2* | 2* | 2* | 2* | NA *Escasa evidencia. Sólo un estudio de cohortes. |

NA = No aplicable por falta de evidencia disponible; SLE = Supervivencia libre de enfermedad; Trsd = THM transdérmica



Revisión bibliográfica del informe
"cánceres ginecológicos y otros cánceres"

Informe 8: Tabaquismo

Pregunta clínica: ¿Cuál es la seguridad de la THM en mujeres fumadoras?

Definición de la población en estudio: Mujeres fumadoras que reciben THM.

Intervención estudiada: Uso de THM oral y transdérmica.

Desenlaces estudiados: Mortalidad y riesgos cardiovasculares.

Evidencia clínica

Los estudios elegibles para este informe debían comparar la seguridad de la THM en mujeres fumadoras (o con antecedentes tabáquicos) frente a mujeres sin antecedentes tabáquicos, además de evaluar el impacto en términos de mortalidad o desenlaces cardiovasculares. En un primer paso, se consideraron revisiones de la literatura como la principal fuente de estudios que aportaran los datos necesarios para desarrollar la síntesis de la evidencia. En su defecto se incluyeron ECA o estudios observacionales (Mueck 2003, 2005 y 2015; Driul 2004; Geisler 1999; Matti en 2003).

Los estudios consultados (Maleck 2019, Wilson 1985, Mann 1994) no estratifican el grado de tabaquismo. Sin embargo, se debe considerar que en los estudios realizados emplea como criterio de inclusión un consumo superior a 10 (Miller V, 2019) o 15 (Archer D, 2019) cigarrillos diarios.

Es plausible la hipótesis de que cuanto mayor sea el grado de tabaquismo, previo a la menopausia, mayor sea el daño endotelial y menor la protección que puedan proporcionar los estrógenos.

Criterios de elegibilidad

- 1. THM oral.** Los riesgos de usar THM oral para mujeres fumadoras son mayores que los beneficios. La THM tiene efecto protector cardiovascular, pero el estimador de este efecto desaparece cuando la usuaria de THM es fumadora. La mortalidad es mayor en mujeres fumadoras con inicio temprano de la menopausia (Maleck 2019, Wilson 1985 y Mann 1994): **Categoría 3C.**
- 2. THM transdérmica.** No se encontraron estudios comparativos con la THM oral que cumplan criterios de inclusión, pero la bibliografía adicional consultada (Mueck 2003, 2005 y 2015; Driul 2004; Geisler 1999; Matti en 2003) informa que los efectos beneficiosos de los estrógenos aplicados por vía transdérmica en fumadoras, no se pierden y no se encuentran incrementos de los perjudiciales; y protegen a las mujeres fumadoras de la osteoporosis como beneficio adicional: **Categoría 2C.**
- 3. Tibolona:** No se ha identificado ninguna evidencia que permita ofrecer una recomendación.

Tabla resumen: Criterios de elegibilidad de la THM y tabaquismo

| Condición | THM combinada | | THM solo estrógenos | | Aclaraciones |
|-----------|---------------|------|---------------------|------|--------------|
| | Oral | Trsd | Oral | Trsd | |
| Tabaco | 3 | 2 | 3 | 2 | |

NA = No aplicable por falta de evidencia disponible; Trsd = THM transdérmica



**Revisión bibliográfica del informe
"Tabaquismo"**

Informe 9: Interacciones farmacológicas de la THM

Pregunta clínica: ¿Cuál es la seguridad de la THM en mujeres que toman otros fármacos?

Definición de la población en estudio: Pacientes que usan otros fármacos concomitantes con la THM.

Intervención estudiada: Uso de THM oral y transdérmica.

Desenlaces estudiados: eficacia y seguridad de la THM.

Criterios de elegibilidad

La asignación de recomendación de elegibilidad para el uso conjunto de fármacos que mostraremos es el resultado de la combinación de las evidencias disponibles sobre interacciones de THM con el otro tratamiento a considerar, junto con el grado de preferencia de recomendación que debería tenerse cuando el clínico se plantea su coadministración, en función de la patología de base y la clínica de la paciente que justifique pensar en su asociación, o incluso de la existencia o no de alternativas eficaces. De modo general, dicha asignación se ha realizado de acuerdo con los siguientes criterios:

Descripción o significado de los criterios de elegibilidad empleados para la confección de la tabla:

- Puede emplearse la coadministración de modo preferencial o sin inconveniente. Esta recomendación puede proceder de la existencia de evidencia científica publicada de buen nivel que la sustente, y/o del hecho conocido de su amplio uso conjunto en ausencia de evidencias o plausibilidad biológica que aconseje en contra.
- Se considera aceptable la coadministración ante la ausencia de evidencia de interacción negativa, o que sea de baja importancia y el beneficio lo justifica, o porque el simple ajuste de dosis de uno u otro tratamiento resuelve la incidencia.
- Se considera que debe pensarse en tratamiento alternativo o revisarse especialmente la indicación de la THM, pero su coadministración puede realizarse en casos en que el beneficio supera el riesgo previsible de la interacción. También puede asignarse esta categoría cuando la condición clínica que motiva el uso del otro tratamiento supone cierto grado de contraindicación para el empleo de la THM, pero en algún caso puede estar justificado su empleo.
- No debería emplearse la coadministración sin una justificación expresa y tras considerar su no empleo y/o las alternativas. Esta recomendación puede proceder de evidencias en contra, o de la ausencia de justificación del uso concomitante por la plausibilidad del efecto indeseable de la interacción y/o porque la patología de base así lo aconseje.

Además, el planteamiento ha sido que en todos los casos en que se considera procedente, la asignación del criterio de elegibilidad en la tabla lleva apareada una llamada a la explicación correspondiente que proceda sobre los aspectos a tener en cuenta o los que han motivado dicha asignación y no otra.

Tabla resumen: Criterios de elegibilidad de la THM e interacciones farmacológicas

| Condición | THM combinada | | THM solo estrógenos | | Tibolona | Aclaraciones |
|--|---------------|-------|---------------------|-------|----------|---|
| | Oral | Trsd | Oral | Trsd | | |
| Antihipertensivos* | 1**/2*** | 1 | 2*** | 1 | 2*** | * A pesar de no disponer de estudios de posible interacción, la evidencia del amplio uso conjunto sin comunicación de problemas asociados se considera suficientemente relevante **con drospirenona. *** En algunas pacientes, probablemente con cierta idiosincrasia, la THM oral puede alterar el control de la TA y requerirse ajuste de dosis y confirmar que con ello se resuelve. |
| Estatinas* | 1/2** | 1 *** | 1/2** | 1 *** | 1/2** | *Mismo comentario que con los antihipertensivos ** La THM oral tiende a aumentar los triglicéridos, colesterol total y LDL-colesterol, y a aumentar HDL-colesterol. No hay interacción, pero considerar según el perfil de la paciente *** La THM transdérmica modifica menos el perfil lipídico. No interacción, pero considerar si indicación o pérdida de beneficio deseable según el perfil de la paciente. |
| Ansiolíticos/hipnóticos | 1 | 1 | 1 | 1 | 1/2* | *Con Midazolam. |
| Analgésicos/antiinflamatorios | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| Antidepresivos | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| Inhibidores de la aromataasa | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | |
| Antidiabéticos orales | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| Insulina | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| Hormonas tiroideas* | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | *Valorar ajustar dosis (poca relevancia clínica). |
| Broncodilatadores | 1* | 1 | 1* | 1 | 1* | * Con teofilina oral ajustar dosis. |
| Anticoagulantes | 1/2* | 1 | 1/2* | 1 | 2* | * Se puede requerir ajustar la dosis del anticoagulante warfarínico en algunas mujeres (sobre todo al inicio) o suspensión del THM o cambio de la vía de administración. |
| SERMS | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | |
| Corticoides | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | |
| Antiepilépticos* | 4 | 3 | 4 | 3 | 4 | *la mayoría de los antiepilépticos son potentes inductores enzimáticos, por lo que pueden reducir la efectividad estrogénica. La THM oral podría reducir el efecto del antiepiléptico por interferencia con su metabolismo. |
| Antibióticos inhibidores enzimáticos (rifampicina/rifbutina) | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | |
| Antineoplásicos | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | |
| Inmunosupresores | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | |

(Cont.)

Tabla resumen: Criterios de elegibilidad de la THM e interacciones farmacológicas (Cont.)

| Condicción | THM combinada | | THM solo estrógenos | | Tibolona | Aclaraciones |
|---------------------|---------------|------|---------------------|------|----------|--|
| | Oral | Trsd | Oral | Trsd | | |
| | | | | | | |
| Antifúngicos orales | 1/2* | 1 | 1/2* | 1 | 1/2* | *En tratamientos crónicos. |
| Antirretrovirales | 1/2* | 1/2* | 1/2* | 1/2* | 1/2* | Los inhibidores de la proteasa (Ritonavir, Saquinavir, Atazanavir, Tipranavir) son inductores enzimáticos y reducen el efecto estrogénico; pero los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (Efavirenz, Nivirapina) son inductores enzimáticos que no lo reducen. |
| Dopaminérgicos | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | En los raros casos de prolactinoma en que estas sustancias deben administrarse en la postmenopausia, el THM no interfiere en el efecto de control tumoral. |
| Litolíticos* | 3 | 2 | 3 | 2 | 3 | * Con ACH se ha comunicado disminución del efecto litolítico y aumento colesterol hepático, lo que quizás podría ocurrir con la THM oral. |
| Neuroestimulantes | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | |
| Antitiroideos | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | |
| Antipsicóticos* | 2/3* | 2/3* | 1 | 1 | 1 | * Algunos estudios han comunicado interacción con el gestágeno para aripiprazol y pimozida. |

ACH = Anticonceptivos hormonales; NA = No aplicable por falta de evidencia disponible; Trsd = THM transdérmica

Informe 10: Tratamientos locales hormonales

La atrofia urogenital es una entidad generada por la falta de estimulación de los receptores de estrógenos y que, sin tratamiento, tiende al empeoramiento.

Los tratamientos locales con hormonas estrogénicas constituyen el tratamiento sustitutivo etiológico de la atrofia vulvo-vaginal postmenopáusica. Presenta la gran ventaja, respecto al tratamiento sistémico, de que sus efectos se limitan al órgano diana. Ello requiere ajustar debidamente los preparados de acuerdo con la potencia, la afinidad de la molécula usada y de las propiedades galénicas del sustrato para garantizar un mínimo o nulo paso a la circulación general.

Por lo tanto la estrategia de administración debe ser usando las mínimas dosis necesarias para obtener los objetivos: una buena función urogenital y confort en las relaciones sexuales evitando la aparición de síntomas relacionados con el déficit hormonal. Una vez finalizada la fase de impregnación, la frecuencia de la administración local debe ajustarse por la propia paciente en función de la respuesta en sus condiciones individuales. No existe evidencia sobre riesgos ligados a la duración del tratamiento.

La posible absorción del producto administrado localmente depende inversamente del grado de trofismo de la pared vaginal.

La detección del paso sistémico de los estrógenos administrados por vía vaginal para el tratamiento de la atrofia ha enfrentado dificultades técnicas porque los métodos radio inmunológicos convencionales no están calibrados para concentraciones muy bajas y su sensibilidad es baja y los resultados son poco precisos y reproducibles. Tan solo recientemente se han aplicado técnicas de espectrofotometría de masas y cromatografía en medio gaseoso o líquido que permiten una sensibilidad que mida valores por debajo de 5 pg/mL. (Santen RJ 2020).

La mayoría de los estudios que determinan niveles circulantes de estrógenos o moléculas afines, administrados por vía vaginal en la menopausia, coinciden en un incremento transitorio de las concentraciones registradas en las primeras semanas de tratamiento. Cuando el trofismo se normaliza, los valores descienden por debajo de los niveles de detección. Por esta razón el posible impacto de la administración crónica debe interpretarse a la luz de esta información así como no aplica valorar posibles interacciones medicamentosas con productos administrados por cualquier otra vía.

En nuestro entorno se dispone de preparados de distintas moléculas (estradiol, estriol, prasterona o promestrieno) en distintas formas galénicas (anillo, tabletas, óvulos, geles o cremas).

Tratamiento con estrógenos o sustancias afines por vía vaginal y cáncer de mama

El estudio WHI, que incluyó 45663 mujeres observadas durante una media de 7,5 años de uso de tratamientos locales con estrógenos no detectaron ningún incremento del riesgo ni oncológico ni cardiovascular entre las usuarias de estos tratamientos y concluyen de forma clara sobre su seguridad (Crandall JC 2018).

Recientemente, el PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) ha emitido un comunicado en lo que se refiere a los riesgos relacionados con el cáncer de mama y el tratamiento local con estrógenos:

"La evidencia epidemiológica derivada de un meta análisis de muestra muy amplia sugiere que no hay ningún incremento del riesgo de presentar cáncer de mama en las mujeres sin antecedentes personales que usen estrógenos administrados localmente a dosis bajas". "No se tiene información sobre la posibilidad de que los estrógenos administrados a baja dosis por vía vaginal puedan estimular la reaparición de cáncer de mama sensible a los estrógenos, en mujeres que lo han padecido previamente".

Sobre esta base la calidad de la evidencia sería baja.

La recomendación sería una Categoría 1 para todas las usuarias excepto para las mujeres con antecedente personal o en tratamiento de cáncer de mama para las que sería una Categoría 3: Indicado en los casos en los que las alternativas (hidratantes, lubricantes, etc...) no obtienen respuesta clínica satisfactoria y en las que se recomiendan preparados de baja potencia (estriol, promestrieno, prasterona).

Información adicional sobre las moléculas y formas galénicas administradas por vía vaginal

1. Estradiol

En estudios realizados con métodos de alta sensibilidad como la cromatografía líquida o la combinación de la cromatografía en medio gaseoso y la espectrometría de masas se ha comprobado que con la dosis de 25 mcg se detectaban en la circulación concentraciones entre 16 y 22 pg/mL mientras que con 10 mcg los niveles eran entre 6,6 y 14,8 pg/mL. En el mismo estudio se determinó que el valor basal medio sin tratamiento era de 10,7 pg/mL.

Aunque algunos estudios han detectado elevaciones transitorias en los niveles circulantes de estradiol en las semanas después de la inserción de un anillo de estradiol, un estudio reciente (2019) con mediciones prospectivas en un grupo de mujeres con antecedentes de cáncer de mama y tratadas con inhibidores de la aromatasas no ha detectado diferencias significativas entre los valores basales previos al tratamiento y los detectados después de 16 semanas de uso de un anillo que libera una cantidad media de estradiol de 7,5 microgramos cada 24 horas, (Streef A. 2021). El estudio concluye que el tratamiento de la atrofia vaginal con el anillo puede considerarse una alternativa segura para las mujeres con antecedente de cáncer de mama estrógeno dependiente.

2. Estriol

La administración vaginal de estriol asegura una disponibilidad óptima en el lugar de acción. El estriol también se absorbe a la circulación general, y esto se demuestra por el incremento de los niveles plasmáticos de estriol no conjugado. Los niveles máximos se alcanzan en 1-2 horas después de la aplicación.

Con la administración crónica se sigue el patrón observado con el estradiol, estabilizándose en niveles muy bajos así que la absorción disminuye con el aumento del grosor de la pared vaginal que induce la recuperación del trofismo.

En un estudio clínico, 12 semanas después de la administración de estriol crema, los niveles plasmáticos medios medidos 12 horas después de la administración fueron 8,5 pg/ml (rango intercuartil [RIQ], 3,3 -24,3). Tras una media de 21 meses administrándose tres veces por semana, los niveles séricos de estriol en el grupo crónico fueron de 5,5 pg/ml (RIQ, 1,9 - 10,2). Esta información puede considerarse equivalente cuando la misma cantidad de estriol se administra usando los óvulos como vehículo (ficha técnica de Ovestinon óvulos y crema) (Pfeiler G. 2011).

Estriol gel Este patrón de absorción transitoria durante las primeras semanas de administración y retorno a niveles equivalentes a los de la población no tratada se ha confirmado en un estudio reciente con una muestra de 60 pacientes con antecedentes de cáncer de mama que recibían inhibidores de la aromatasas no esteroideos. Los niveles de estradiol o estrona no se modificaron a lo largo del estudio. Por esta razón, el artículo concluye que el tratamiento con estriol vaginal a la dosis de 50 mcg. es seguro incluso para las mujeres en tratamiento crónico con inhibidores de la aromatasas (Sánchez-Rovira P. 2020).

Además, todos los estudios, con las distintas formas galénicas y moléculas muestran un efecto paradójico contrario. A mayor duración del tratamiento se induce un mayor grosor de la mucosa vaginal y, con ello, una disminución del paso a la circulación hasta hacerse completamente inexistente. No resulta pues plausible la inducción de efectos adversos, a pesar de una administración más frecuente y de mayor cantidad.

3. Prasterona o Dehidroepiandrosterona (DHEA)

La DHEA, es un esteroide de 19 átomos de carbono, por tanto, con acción básicamente androgénica, que se produce predominantemente en las glándulas suprarrenales, y de manera muy escasa en los ovarios. Constituye un precursor de estrógenos y de andrógenos.

La síntesis de estrógenos y de otros andrógenos más potentes a partir de esta molécula se produce en los tejidos periféricos. Su utilización en el tratamiento de la atrofia vulvovaginal se basa en el concepto de intracrinología según el cual la molécula es convertida a estrógeno dentro de la célula.

El precursor androgénico llega a la célula periférica. Allí es convertido, mediante la acción de enzimas específicos de aquella célula, en metabolitos activos como estradiol o testosterona. Esta acción se encuentra limitada cuantitativamente por la cantidad y el tipo de enzimas disponibles en la célula. (Palacios S. 2018). Es importante tener en cuenta que no todas las células con receptores de estrógenos poseen enzimas capaces de realizar la metabolización intracelular. Es especialmente relevante la presencia de 17β hidroxisteroide deshidrogenasa, enzima de la que carecen las células endometriales.

En estudios realizados a las 12 semanas de administración de prasterona se observan niveles circulantes de estradiol superiores a los del grupo placebo, pero sin que las diferencias sean significativas ni los valores absolutos superiores a los normales en la mujer postmenopáusicas. Los niveles circulantes de testosterona son también superiores a los del grupo placebo y, en este caso, las diferencias son estadísticamente significativas tanto con respecto a los basales como a los que presenta el grupo placebo (Heo 2019).

4. Promestrieno

El promestrieno es una molécula sintética derivada del estradiol: estradiol-3propil 17B-metil dieter. Estas características moleculares le confieren propiedades que la diferencian de los metabolitos naturales con actividad estrogénica: estradiol, estriol y estrona.

La administración intravaginal para el tratamiento de la atrofia vulvovaginal, las modificaciones moleculares introducidas en la síntesis modifican aspectos clave en su seguridad: la absorción, la metabolización y la potencia de acción en los tejidos diana.

La evidencia disponible, más de 40 estudios con distintos diseños y que incluyen a casi 1500 pacientes, caracteriza a promestrieno como una molécula que trata de forma eficaz la atrofia vulvo-vaginal y difícilmente atraviesa la membrana basal. (del Pup 2013) En el caso de hacerlo no se ha determinado su posibilidad de metabolización a moléculas estrogénicas más potentes y su fijación al receptor estrogénico en condiciones experimentales determina una respuesta débil que no implica riesgo de inducción de enfermedades estrógeno-dependientes. Ello permite establecer como hipótesis que la administración vaginal de promestrieno es segura.

Tabla resumen. Criterios de elegibilidad de la THM

| Condicción | THM combinada | | THM solo estrógenos | | Tibolona | THM local | Aclaraciones |
|-------------------------|--|----------|---------------------|---------------|--------------------|-----------|--|
| | Oral | Trsd | Oral | Trsd | | | |
| Edad y Duración | < 40* | < 5 años | 1 | 1 | NA | 1 | * En caso de la tibolona, la evidencia disponible es de seguridad con respecto al riesgo de trombosis y cáncer de mama (en >50 años). No hay evidencia del riesgo cardiovascular. **La evidencia disponible es baja por el limitado número de casos incluidos en los estudios. Se debe tener en cuenta el claro beneficio del uso de la THM en mujeres menores de 50 años. ***Continuación de la THM (Categoría 2) / inicio de la THM por encima de los 10 años de la menopausia (Categoría 3) . |
| | | > 5 años | 1 | 1 | NA | 1 | |
| | 40-44* | < 5 años | 2 | 1 | 2** | 1 | |
| | | > 5 años | 2 | 2 | 2** | 1 | |
| | 45-49* | < 5 años | 2 | 2 | 2** | 1 | |
| | | > 5 años | 2 | 2 | 2** | 1 | |
| | 50-59 | < 5 años | 2 | 2 | 2 (<55) 1 (>55) | 1 | |
| | | > 5 años | 2 | 2 | 2 (<55) 1 (>55) | 1 | |
| | 60-69 | < 5 años | 2/3*** | 2/3*** | 2/3*** | 1 | |
| | | > 5 años | 2/3*** | 2/3*** | 2/3*** | 1 | |
| | > 70 | < 5 años | 3 | 3 | 2 | 1 | |
| | | > 5 años | 3 | 3 | 3 | 1 | |
| Riesgo Trombótico | TVP/EP sin anticoagulación | 4 | 3 | NA | 1 | | |
| | TVP/EP con anticoagulación de acción directa | | * | | 1 | | |
| Trastornos Neurológicos | Trombofilia asintomática | 4 | 2 | NA | 1 | | |
| | Sin aura | 2 | 2 | NA | 1 | | |
| Migraña | Con aura | 3* | 2 (II) 3* (C) | 2 (II) 3* (C) | 1 | | |
| | Cefalea tensional | 1 | 1 | NA | 1 | | |

| Condición | THM combinada | | THM solo estrógenos | | Tibolona | THM local | Aclaraciones |
|--|---------------|------|---------------------|-------|----------|-----------|--|
| | Oral | Trsd | Oral | Trsd | | | |
| Ictus | 3 | 3/2* | 3 | 3/2* | NA | 1 | * Paciente que por edad sea tributaria de THM y que su ictus no sea 2° a arterioesclerosis, o bien el ictus sea hemorrágico y su estudio coronario / troncos supraaórticos sean normales y presente otros FR (diabetes mal controlada, tabaquismo, HTA mal controlada, trombofilia, insuficiencia cardíaca). Opinión de expertas/os |
| | | | | | | | *Sin causa isquémica del IAM ni otros FR (Opinión de expertas/os). |
| Enfermedad Cardiovascular | 3/2* | 3/2* | 3/2* | 3/2** | NA | 1 | ** Pacientes que por edad sean tributarias de THM y que hayan sufrido un IAM y este haya sido corregido mediante bypass coronario con injerto de vena safena, tienen mejor pronóstico si están bajo THM con estrógenos solos en el momento de realizar la revascularización, por lo tanto, en estas pacientes se podría valorar mantener la THM. |
| | 2/3* | 2/3* | 2/3* | 2/3* | NA | 1 | * causa isquémica o con otros FR (Opinión de expertas/os).. |
| Angina | 2/3* | 2/3* | 2/3* | 2/3* | NA | 1 | *** Combinación de estradiol + drospirenona. **** combinación de estradiol + noretisterona. |
| Hipertensión | 2/1*** | 2 | 2/1**** | 2 | 2 | 1 | |
| Tabaco | 3 | 2 | 3 | 2 | NA | 1 | |
| Alteraciones metabólicas relacionadas con el síndrome metabólico | 1 | 1* | 1* | 1* | NA | 1 | *evidencia limitada. |
| | 1 | 1 | 1 | 1 | NA | 1 | |
| Hipercolesterolemia | 1 | 1 | 1 | 1 | NA | 1 | |
| Hipercolesterolemia diabetes | 1* | 1* | 1* | 1* | NA | 1 | *evidencia limitada. |
| IMC entre 25-30 kg/m2 | 2 | 1 | 2 | 1 | NA | 1 | |
| IMC > 30 kg/m2 | 3 | 2 | 3 | 2 | NA | 1 | * No hay datos en mujeres con IMC>35. |

(Cont.)

| Condicción | THM combinada | | THM solo estrógenos | | Tibolona | THM local | Aclaraciones | |
|-------------------------|---------------------------------------|-------|---------------------|-------|----------|-----------|---|--|
| | Oral | Trsd | Oral | Trsd | | | | |
| Enfermedades Digestivas | Enfermedad inflamatoria intestinal * | 2 | 1 | 2 | 1 | NA | 1 * Valorar factores de riesgo trombótico adicionales. | |
| | Antecedentes de hepatitis C | 2 | 2 | 2 | 2 | NA | 1 | |
| | Hepatitis aguda | 4/3** | 4/3** | 4/2** | 4/2** | NA | 1 | ** en función de la gravedad de la condición. |
| | Cirrosis | NA* | NA* | NA* | NA* | NA* | 1 | * no por el preparado sino por el daño hepático se aplicaría categoría sería 4 (Opinión de expertas/os). |
| | Supervivientes cánceres de mama RH(-) | 2 | 2 | 2 | 2 | 3 | 2* | * recomendación basada en opinión de agencias reguladoras. |
| Cáncer de mama | Supervivientes cánceres de mama RH(+) | 3* | 3* | 3* | 3* | 4 | 2** | * Opinión de expertas/os. ** recomendación basada en opinión de agencias reguladoras. |
| | Portadora BRCA1 | 2 | 2 | 2 | 2 | NA | 1 | * Extrapolación del BRCA1 (opinión de expertas/os). |
| | Portadora BRCA2* | 2* | 2* | 2* | 2* | NA | 1 | * Mayor supervivencia y menor recidiva, especialmente en menores de 55 años. No parece existir diferencia según tipo de THM ni vía de administración. Se requiere precaución para tumores de células serosas o de la granulosa (Opinión de expertas/os). |
| Otros cánceres | Cáncer de ovario | 1* | 1* | 1* | 1* | 1* | 1 | * No diferencias en SLE. (menor recurrencia con THM combinada que con THM solo estrógenos). |
| | Cáncer de endometrio | 2* | 2* | 2* | 2* | 2* | 1 | * No diferencias en supervivencia ni SLE. Escasa evidencia. |
| | Cáncer de cérvix | 2* | 2* | 2* | 2* | 2* | 1 | * No se evalúan diferencias entre diferentes formas de THM ** Parece evidenciarse mejor resultado con solo estrógenos. |
| | Cáncer de colon | 1* | 1* | 1** | 1** | NA | 1 | * No se evalúan diferencias entre diferentes formas de THM. El tabaco incrementa el riesgo. |
| | Cáncer de pulmón | 2* | 2* | NA | NA | NA | 1 | * Sólo un estudio de cohortes con amplio seguimiento de 10 años. |
| Melanoma | 2* | 2* | 2* | 2* | NA | 1 | 1 | |

| Condición | THM combinada | | THM solo estrógenos | | Tibolona | THM local | Aclaraciones | |
|------------------------------|-------------------------------|----------|---------------------|-------|----------|-----------|--------------|---|
| | Oral | Trsd | Oral | Trsd | | | | |
| Interacciones Farmacológicas | Antihipertensivos* | 1**/2*** | 1 | 2*** | 1 | 2*** | 1 | * A pesar de no disponer de estudios de posible interacción, la evidencia del amplio uso conjunto sin comunicación de problemas asociados se considera suficientemente relevante **con drospirenona. *** En algunas pacientes, probablemente con cierta idiosincrasia, la THM oral puede alterar el control de la TA y requerirse ajuste de dosis y confirmar que con ello se resuelve. |
| | Estatinas* | 1/2** | 1 *** | 1/2** | 1 *** | 1/2** | 1 | *mismo comentario que con los antihipertensivos ** La THM oral tiende a aumentar los triglicéridos, colesterol total y LDL-colesterol, y a aumentar HDL-colesterol. No hay interacción, pero considerar según el perfil de la paciente *** La THM transdérmica modifica menos el perfil lipídico. No interacción, pero considerar si indicación o pérdida de beneficio deseable según el perfil de la paciente. |
| | Ansiolíticos/hipnóticos | 1 | 1 | 1 | 1 | 1/2* | 1 | *Con Midazolam. |
| | Analgésicos/antiinflamatorios | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| | Antidepresivos | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| | Inhibidores de la aromatasa | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | |
| | Antidiabéticos orales | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| | Insulina | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| | Hormonas tiroideas* | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | *Valorar ajustar dosis (poca relevancia clínica). |
| | Broncodilatadores | 1* | 1 | 1* | 1 | 1* | 1 | * Con teofilina oral ajustar dosis. |
| | Anticoagulantes | 1/2* | 1 | 1/2* | 1 | 2* | 1 | * Se puede requerir ajustar la dosis del anti-coagulante warfarínico en algunas mujeres (sobre todo al inicio) o suspensión del THM o cambio de la vía de administración. |
| | SERMS | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 1* |

(Cont.)

| Condición | THM combinada | | THM solo estrógenos | | Tibolona | THM local | Aclaraciones |
|--|---------------|------|---------------------|------|----------|-----------|--|
| | Oral | Trsd | Oral | Trsd | | | |
| Corticoides | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | |
| Antiepilépticos* | 4 | 3 | 4 | 3 | 4 | 1 | *la mayoría de los antiepilépticos son potentes inductores enzimáticos, por lo que pueden reducir la efectividad estrógena. La THM oral podría reducir el efecto del antiepiléptico por interferencia con su metabolismo. |
| Antibióticos enzimáticos (rifampicina/rifbutina) | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | |
| Antineoplásicos | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 1 | |
| Inmunosupresores | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | |
| Antifúngicos orales | 1/2* | 1 | 1/2* | 1 | 1/2* | 1 | *En tratamientos crónicos. |
| Antirretrovirales | 1/2* | 1/2* | 1/2* | 1/2* | 1/2* | 1 | Los inhibidores de la proteasa (Ritonavir, Saquinavir, Atazanavir, Tipranavir) son inductores enzimáticos y reducen el efecto estrógeno; pero los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (Efavirenz, Nivirapina) son inductores enzimáticos que no lo reducen. |
| Dopaminérgicos | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | En los raros casos de prolactinoma en que estas sustancias deben administrarse en la postmenopausia, el THM no interfiere en el efecto de control tumoral. |
| Litolíticos* | 3 | 2 | 3 | 2 | 3 | 1 | * Con ACH se ha comunicado disminución del efecto litolítico y aumento colesterol hepático, lo que quizás podría ocurrir con la THM oral. |
| Neuroestimulantes | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | |
| Antitiroideos | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | |
| Antipsicóticos* | 2/3* | 2/3* | 1 | 1 | 1 | 1 | * Algunos estudios han comunicado interacción con el gestágeno para aripiprazol y pimozida. |

ACH= anticonceptivos hormonales; FR= factores de riesgo; HTA= hipertensión arterial; IAM= infarto agudo de miocardio; I= inicio; C= continuación; IMC= índice de masa corporal; NA= no aplicable por falta de evidencia disponible; SLE= supervivencia libre de enfermedad; Trsd= THM= terapia hormonal de la menopausia; THM local: estrógenos locales y prasterona; Trsd= THM transdérmica.

La seguridad para la THM local se ha estudiado en población general con un máximo de 52 semanas, por lo que la mayoría de las categorías asignadas se han otorgado por Opinión de expertos/as.

Referencias

GENERALES

- Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016; 353:i2016.
- Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19(2):109-50.
- Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011; 64(4):401-6.
- Benet Rodríguez M. et al. Tratamiento hormonal sustitutivo en España. Un estudio de utilización. *Med Clin (Barc)* 2002;119(1):4-8.
- Baladé Martínez L et al. Uso del tratamiento hormonal sustitutivo en España: ~ tendencias en el período 2000-2014. *Med Clin (Barc)*. 2016;147(7):287–292.
- Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003 Aug 9;362(9382):419-27. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14065-2. PMID: 12927427.
- Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. Concordance of Results from Randomized and Observational Analyses within the Same Study: A Re-Analysis of the Women's Health Initiative Limited-Access Dataset. *PLoS One*. 2015 Oct 6;10(10):e0139975. doi: 10.1371/journal.pone.0139975. PMID: 26440516; PMCID: PMC4595019.
- Chester RC, Kling JM, Manson JE. What the Women's Health Initiative has taught us about menopausal hormone therapy? *Clin Cardiol*. 2018; 41(2):247-252.
- Davey DA. Menopausal hormone therapy: a better and safer future. *Climacteric* 2018; 21(5):454-461.
- de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, Pérez SC, Rees M, Yang C, Pierroz DD. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas* 2016; 91:153-5.
- Gaffield ML, Kiarie J. WHO medical eligibility criteria update. *Contraception* 2016; 94(3):193-4.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(4):395-400.
- Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, Brozek J, Norris S, Meerpohl J, Djulbegovic B, Alonso-Coello P, Post PN, Busse JW, Glasziou P, Christensen R, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(2):158-72
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2nd Edition. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2019.
- Institute of Medicine of the National Academies Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines; Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, Greenfield S, Steinberg E,

- eds. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
- Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4, The Cochrane Collaboration, 2020.
- Mendoza N, Juliá MD, Galliano D, Coronado P, Díaz B, Fontes J, Gallo JL, García A, Guinot M, Munnamy M, Roca B, Sosa M, Tomás J, Llana P, Sánchez-Borrego R. Spanish consensus on premature menopause. *Maturitas* 2015; 80(2):220-5.
- Mendoza N, Ramírez I, De la Viuda E, Vázquez JC, Solà I, Cano A on behalf of the "HMT Eligibility Criteria Group". Eligibility criteria for Menopausal Hormone Therapy (MHT): a consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. Research protocol. *Maturitas* 2021; 148:14-17.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097> PMID: 19621072
- NAMS. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2018; 25(11):1362-1387.
- Neves-E-Castro M, Birkhauser M, Samsioe G, Lambrinoudaki I, Palacios S, Borrego RS, Llana P, Ceausu I, Depypere H, Erel CT, Pérez-López FR, Schenck- Gustafsson K, van der Schouw YT, Simoncini T, Tremollieres F, Rees M. EMAS position statement: The ten point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas* 2015; 81(1):88-92
- Rees M, Angioli R, Coleman RL, Glasspool R, Plotti F, Simoncini T, Terranova C. European Menopause and Andropause Society (EMAS) and International Gynecologic Cancer Society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer: focus on menopausal symptoms and osteoporosis. *Maturitas* 2020; 134:56-61.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; 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 Jul 17;288(3):321-33. doi: 10.1001/jama.288.3.321. PMID: 12117397.
- Sánchez Borrego R, Llana P, Mendoza N, Comino R, Ferrer J, Baquedano L, Jurado AR, Manubens M, Otero B, Calaf J, Coronado P, Cancelo MJ, Lubián D, Palacios S AEEM-SEGO position statement on menopausal hormone therapy. *Prog Obste Ginecol* 2018 , 61 (3) :232-236.
- Schünemann H, Brožek J, Guyat G, Oxman A. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Updated October 2013. Available from <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
- Stepan JJ, Hruskova H, Kverka M. Update on Menopausal Hormone Therapy for Fracture Prevention. *Curr Osteoporos Rep.* 2019;17(6):465-473.
- Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I, Carpenter JR, Chan AW, Churchill R, Deeks JJ, Hróbjartsson A, Kirkham J, Juni P, Loke YK, Pigott TD, Ramsay CR, Regidor D, Rothstein HR, Sandhu L, Santaguida PL, Schünemann HJ, Shea B, Shrier I, Tugwell P, Turner L, Valentine JC, Waddington H, Waters E, Wells GA, Whiting PF, Higgins JP. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016; 355:i4919.
- WHO, Barrier C. Medical eligibility criteria for contraceptive use. WHO, editor. WHO. Geneva, Suíça, 2015.

INFORME 1. EDAD

- Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, Kuller LH, Manson JE, Gass M, Bluhm E, Connelly S, Hubbell FA, Lane D, Martin L, Ockene J, Rohan T, Schenken R, Wactawski-Wende J. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012 May;13(5):476-86. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70075-X.
- Asie N, Mohammed K, Haydour Q, Gionfriddo MR, Vargas OL, Prokop LJ, Faubion SS, Murad MH. Progesterone vs. synthetic progestins and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2016 Jul 26;5(1):121. doi: 10.1186/s13643-016-0294-5. PMID: 27456847; PMCID: PMC4960754
- Boardman HM, 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 Syst Rev.* 2015 Mar 10;(3):CD002229. doi: 10.1002/14651858.CD002229.pub4.
- Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Aragaki AK, Kuller LH, Manson JE, Stefanick ML, Ockene J, Sarto GE, Johnson KC, Wactawski-Wende J, Ravdin PM, Schenken R, Hendrix SL, Rajkovic A, Rohan TE, Yasmeeen S, Prentice RL; WHI Investigators. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA.* 2010 Oct 20;304(15):1684-92. doi: 10.1001/jama.2010.1500.
- Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer, Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, Peto R. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet.* 2015 May 9;385(9980):1835-42. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61687-1.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet.* 2019 Sep 28;394(10204):1159-1168. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31709-X.
- Hodis HN, Sarrel PM. Menopausal hormone therapy and breast cancer: what is the evidence from randomized trials? *Climacteric.* 2018 Dec;21(6):521-528. doi: 10.1080/13697137.2018.1514008.
- Kim JE, Chang JH, Jeong MJ, Choi J, Park J, Baek C, Shin A, Park SM, Kang D, Choi JY. A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases. *Sci Rep.* 2020 Nov 26;10(1):20631. doi: 10.1038/s41598-020-77534-9.
- Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Chlebowski RT, Howard BV, Thomson CA, Margolis KL, Lewis CE, Stefanick ML, Jackson RD, Johnson KC, Martin LW, Shumaker SA, Espeland MA, Wactawski-Wende J; WHI Investigators. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA.* 2017 Sep 12;318(10):927-938. doi: 10.1001/jama.2017.11217.
- Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, Anderson G, Howard BV, Thomson CA, LaCroix AZ, Wactawski-Wende J, Jackson RD, Limacher M, Margolis KL, Wassertheil-Smoller S, Beresford SA, Cauley JA, Eaton CB, Gass M, Hsia J, Johnson KC, Kooperberg C, Kuller LH, Lewis CE, Liu S, Martin LW, Ockene JK, O'Sullivan MJ, Powell LH, Simon MS, Van Horn L, Vitolins MZ, Wallace RB. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2013 Oct 2;310(13):1353-68. doi: 10.1001/jama.2013.278040.

- Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JS, Fauser BC, Chowdhury R, Kavousi M, Franco OH. Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2016 Oct 1;1(7):767-776. doi: 10.1001/jamacardio.2016.2415. PMID: 27627190
- Nudy M, Chinchilli VM, Foy AJ. A systematic review and meta-regression analysis to examine the 'timing hypothesis' of hormone replacement therapy on mortality, coronary heart disease, and stroke. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2019 Jan 18;22:123-131. doi: 10.1016/j.ijcha.2019.01.001.
- 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.* 2019 Mar 1;25(2):257-271. doi: 10.1093/humupd/dmy039
- Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2010 May;8(5):979-86. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03839.x. Epub 2010 Mar 4. PMID: 20230416
- Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, Green J, Reeves GK; Million Women Study Collaborators. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost.* 2012 Nov;10(11):2277-86. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04919.x. PMID: 22963114
- 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 Jan 9;364:k4810. doi: 10.1136/bmj.k4810. Erratum in: *BMJ.* 2019 Jan 15;364:l162.
- Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ.* 2020 Oct 28;371:m3873. doi: 10.1136/bmj.m3873.
- Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, Pandeya N, Giles GG, Bruinsma F, Brunner EJ, Kuh D, Hardy R, Avis NE, Gold EB, Derby CA, Matthews KA, Cade JE, Greenwood DC, Demakakos P, Brown DE, Sievert LL, Anderson D, Hayashi K, Lee JS, Mizunuma H, Tillin T, Simonsen MK, Adami HO, Weiderpass E, Mishra GD. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health.* 2019 Nov;4(11):e553-e564. doi: 10.1016/S2468-2667(19)30155-0.

INFORME 2. RIESGO TROMBÓTICO

- 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. DOI: 10.1002/14651858.CD002229.pub4.
- Canonico 2008. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008 May 31;336(7655):1227-31. doi: 10.1136/bmj.39555.441944.BE. Epub 2008 May 20. PMID: 18495631; PMCID: PMC2405857.
- Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, Sidney S, Rosendaal FR; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2004 Oct 6;292(13):1573-80. doi: 10.1001/jama.292.13.1573. PMID: 15467059

- Douketis 2011. Douketis JD, Julian JA, Crowther MA, Kearon C, Bates SM, Barone M, Piovella F, Middeldorp S, Prandoni P, Johnston M, Costantini L, Ginsberg JS. The effect of prothrombotic blood abnormalities on risk of deep vein thrombosis in users of hormone replacement therapy: a prospective case-control study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011 Nov-Dec;17(6):E106-13. doi: 10.1177/1076029610387587. Epub 2010 Dec 15. PMID: 21159708.
- Eischer L, Eichinger S, Kyrle PA. The risk of recurrence in women with venous thromboembolism while using estrogens: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost*. 2014;12(5):635-640.
- EVTET 2000. Hoibraaten_E, Arnesen_H, Larsen_S, Wickstrom_E, Sandset_PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy: results of the randomized, double blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thrombosis and Haemostasis* 2000;84:961-7.
- Facchinetti F, Nappi RE, Tirelli A, Polatti F, Nappi G, Sances G. Hormone supplementation differently affects migraine in postmenopausal women. *Headache*. 2002 Oct;42(9):924-9. doi: 10.1046/j.1526-4610.2002.02215.x. Erratum in: *Headache*. 2003 Feb;43(2):172. Erratum in: *Headache*. 2003 Mar;43(3):310. PMID: 12390622.
- Herrington DM, Vittinghoff E, Howard TD, Major DA, Owen J, Reboussin DM, Bowden D, Bittner V, Simon JA, Grady D, Hulley SB. Factor V Leiden, hormone replacement therapy, and risk of venous thromboembolic events in women with coronary disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002 Jun 1;22(6):1012-7. doi: 10.1161/01.atv.0000018301.91721.94.
- Høibraaten E, Qvigstad E, Andersen TO, Mowinckel MC, Sandset PM. The effects of hormone replacement therapy (HRT) on hemostatic variables in women with previous venous thromboembolism--results from a randomized, double-blind, clinical trial. *Thromb Haemost*. 2001 May;85(5):775-81. PMID: 11372667.
- Høibraaten E, Qvigstad E, Andersen TO, Mowinckel MC, Sandset PM. The effects of hormone replacement therapy (HRT) on hemostatic variables in women with previous venous thromboembolism--results from a randomized, double-blind, clinical trial. *Thromb Haemost*. 2001 May;85(5):775-81. PMID: 11372667.
- Hoibraaten_E, Arnesen_H, Larsen_S, Wickstrom_E, Sandset_PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy: results of the randomized, double blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thrombosis and Haemostasis* 2000;84:961-7.
- Kiconco S. Recurrence risk of venous thromboembolism and hormone use in women from England: a cohort study using clinical practice research datalink. *Br J Haematol*. 2017 Apr;177(1):127-135.
- Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA*. 2006 Jul 19;296(3):283-91. doi: 10.1001/jama.296.3.283.
- Kurth T, Rist PM, Ridker PM, Kotler G, Bubes V, Buring JE. Association of Migraine With Aura and Other Risk Factors With Incident Cardiovascular Disease in Women. *JAMA*. 2020 Jun 9;323(22):2281-2289. doi: 10.1001/jama.2020.7172. PMID: 32515815; PMCID: PMC7284297.
- Kyrle PA, Kammer M, Eischer L, et al. The long-term recurrence risk of patients with unprovoked venous thromboembolism: an observational cohort study. *J Thromb Haemost*. 2016;14(12):2402-2409.
- Kyrle PA. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med*. 2004 Jun 17;350(25):2558-63.
- Le Gal G. Risk of recurrent venous thromboembolism after a first oestrogen-associated episode. Data from the REVERSE cohort study. *Thromb Haemost*. 2010 Sep;104(3):498-503.
- Lekovic D, Miljic P, Dmitrovic A, Thachil J. How do you decide on hormone replacement therapy in women with risk of venous thromboembolism? *Blood Rev*. 2017 May;31(3):151-157. doi: 10.1016/j.blre.2016.12.001. Epub 2016 Dec 15. PMID: 27998619.

- Li L, Schulz UG, Kuker W, Rothwell PM; Oxford Vascular Study. Age-specific association of migraine with cryptogenic TIA and stroke: Population-based study. *Neurology*. 2015 Oct 27;85(17):1444-51. doi: 10.1212/WNL.0000000000002059. Epub 2015 Sep 30. PMID: 26423431
- Lowe G, Woodward M, Vessey M, Rumley A, Gough P, Daly E. Thrombotic variables and risk of idiopathic venous thromboembolism in women aged 45-64 years. Relationships to hormone replacement therapy. *Thromb Haemost*. 2000 Apr;83(4):530-5. PMID: 10780311.
- Lutsey PL, Virnig BA, Durham SB, Steffen LM, Hirsch AT, Jacobs DR Jr, Folsom AR. Correlates and consequences of venous thromboembolism: The Iowa Women's Health Study. *Am J Public Health*. 2010 Aug;100(8):1506-13. doi: 10.2105/AJPH.2008.157776.
- Nappi RE, Cagnacci A, Granella F, Piccinini F, Polatti F, Facchinetti F. Course of primary headaches during hormone replacement therapy. *Maturitas*. 2001 Apr 20;38(2):157-63. doi: 10.1016/s0378-5122(00)00215-2. PMID: 11306204.
- Nappi RE, Sances G, Sommacal A, Detaddei S, Facchinetti F, Cristina S, Polatti F, Nappi G. Different effects of tibolone and low-dose EPT in the management of postmenopausal women with primary headaches. *Menopause*. 2006 Sep-Oct;13(5):818-25. doi: 10.1097/01.gme.0000227399.53192.f5. PMID: 16894336.
- Ohira T, Folsom AR, Cushman M, White RH, Hannan PJ, Rosamond WD, Heckbert SR. Reproductive history, hormone replacement, and incidence of venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Br J Haematol*. 2010 May;149(4):606-12. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08128.x. Epub 2010 Mar 3. PMID: 20230397; PMCID: PMC2864348.
- Olié 2011. Olié V, Plu-Bureau G, Conard J, Horellou MH, Canonico M, Scarabin PY. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause*. 2011 May;18(5):488-93.
- Ovigtad, Hoibraaten_H, Arnesen_H, Larsen_S, Wickstrom_E, Sandset_P. Recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy - results of the estrogen in venous thromboembolism trial. XVI FIGO World Congress of O and G 2000;Abstract book 1:58.
- Renoux 2010. Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2010 May;8(5):979-86. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03839.x. Epub 2010 Mar 4. PMID: 20230416.
- Rosendaal FR, Vessey M, Rumley A, Daly E, Woodward M, Helmerhorst FM, Lowe GD. Hormonal replacement therapy, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. *Br J Haematol*. 2002 Mar;116(4):851-4. doi: 10.1046/j.0007-1048.2002.03356.x. PMID: 11886391.
- Rossouw 2002. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; 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 Jul 17;288(3):321-33.
- Rovinsky 2018. Rovinski D, Ramos RB, Figuera TM, Casanova GK, Spritzer PM. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2018 Aug;168:83-95. doi: 10.1016/j.thromres.2018.06.014. Epub 2018 Jun 19. PMID: 29936403.
- Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Alhenc-Gelas M, Lévesque H, Trillot N, Barrellier MT, Wahl D, Emmerich J, Scarabin PY; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation*. 2005 Nov 29;112(22):3495-500. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.565556. Epub 2005 Nov 21. PMID: 16301339.

- Switzerland 2012. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, Green J, Reeves GK; Million Women Study Collaborators. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost*. 2012 Nov;10(11):2277-86. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04919.x. PMID: 22963114.
- Vinogradova 2019. 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 Jan 9;364:k4810. doi: 10.1136/bmj.k4810. Erratum in: *BMJ*. 2019 Jan 15;364:l162. PMID: 30626577; PMCID: PMC6326068.

INFORME 3A. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

- Alexander KP, Newby LK, Hellkamp AS, Harrington RA, Peterson ED, Kopecky S, Langer A, O'Gara P, O'Connor CM, Daly RN, Califf RM, Khan S, Fuster V. Initiation of hormone replacement therapy after acute myocardial infarction is associated with more cardiac events during follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Jul;38(1):1-7. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01329-8
- Angeja BG, Shlipak MG, Go AS, Johnston SC, Frederick PD, Canto JG, Barron HV, Grady D; National Registry of Myocardial Infarction 3 Investigators. Hormone therapy and the risk of stroke after acute myocardial infarction in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Nov 1;38(5):1297-301. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01551-0. PMID: 11691498.
- Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Hormone replacement therapy and adverse outcomes in women with atrial fibrillation: an analysis from the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management trial. *Stroke*. 2014 Oct;45(10):3076-9.
- Berglund IA, Andersen M, Citarella A, Linder M, Sundström A, Kieler H. Hormone therapy and risk of cardiovascular outcomes and mortality in women treated with statins. *Menopause*. 2015 Apr;22(4):369-76. doi: 10.1097/GME.0000000000000345.
- Bibbins-Domingo K, Lin F, Vittinghoff E, Barrett-Connor E, Hulley S, Grady D, et al. Effect of hormone therapy on mortality rates among women with heart failure and coronary artery disease. *American Journal of Cardiology* 2005;95(2):289-91.
- 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. DOI: 10.1002/14651858.CD002229.pub4.
- Bretler DM, Hansen PR, Lindhardsen J, Ahlehoff O, Andersson C, Jensen TB, Raunsø J, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Hormone replacement therapy and risk of new-onset atrial fibrillation after myocardial infarction--a nationwide cohort study. *PLoS One*. 2012;7(12):e51580. doi: 10.1371/journal.pone.0051580.
- Bretler DM, Hansen PR, Sørensen R, Lindhardsen J, Ahlehoff O, Andersson C, Abildstrøm SZ, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Discontinuation of hormone replacement therapy after myocardial infarction and short term risk of adverse cardiovascular events: nationwide cohort study. *BMJ*. 2012 Mar 27;344:e1802. doi: 10.1136/bmj.e1802.
- Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield PM. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJOG*. 2002 Sep;109(9):1056-62. doi: 10.1111/j.1471-0528.2002.01544.x
- Collins P, Flather M, Lees B, Mister R, Proudler A, Stevenson JC, WHISP (Women's Hormone Intervention Secondary Prevention Study) Pilot Study Investigators. Randomized trial of effects of

- continuous combined HRT on markers of lipids and coagulation in women with acute coronary syndromes: WHISP Pilot Study. *European Heart Journal* 2006;27(17):2046-53.
- Giddings L. Oestrogen plus progestin increased venous thromboembolic disease in postmenopausal women with coronary artery disease. *Evidence Based Nursing* 2000;3(4):123.
- Grady D, Applegate W, Bush T, Furberg C, Riggs B, Hulley S, et al. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS): design, methods, and baseline characteristics. *Controlled Clinical Trials* 1998;19(4):314-35.
- Grady D, Herrington D, Bittner V, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288(1):49-57.
- Grady D, Wenger N, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunnigake, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. *Annals of Internal Medicine* 2000;132:689-96.
- Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study. a prospective, observational study. *Ann Intern Med.* 2001; 135:1-8.
- Herrington DM, Reboussin DM, Bridget Brosnihan K, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *New England Journal of Medicine* 2000;343(8):522-9.
- Herrington DM, Reboussin DM, Klein KP, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, et al. The estrogen replacement and atherosclerosis (ERA) study: study design and baseline characteristics of the cohort. *Controlled Clinical Trials* 2000;21(3):257-85.
- Hlatky M, Boothroyd D, VittinghoK E, Sharp P, Whooley MA. Quality-of life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy. Results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Trial. *JAMA* 2002;287(5):591-7.
- Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, Lobo RA, Shoupe D, Mahrer PR, et al. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. *New England Journal of Medicine* 2003;349(6):535-45.
- Hsia J, Alderman EL, Verter JI, Rogers WJ, Thompson P, Howard BV, et al. Women's angiographic vitamin and estrogen trial: design and methods. *Controlled Clinical Trials* 2002;23:708-27.
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280(7):605-13.
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *Obstetrical and Gynecological Survey* 1999;54(1):41-2.
- Kernan WN, Brass LM, Viscoli CM, Sarrell PM, Makuch R, Horwitz RI. Estrogen aUer ischemic stroke: clinical basis and design of the Womens Estrogen for Stroke Trial. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 1998;7(1):85-95.
- Khan M, Hlatky M, Liu M, Lin F, Rogers W, Shlipak M. Effect of postmenopausal hormone therapy on coronary heart disease events after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *The American Journal of Cardiology* 2003;91(8):989-91, A7.
- Khan MA, Liu MW, Singh D, Pal A, Chio FL, Lawson D, Dean LS. Long-term (three years) effect of estrogen replacement therapy on major adverse cardiac events in postmenopausal women after intracoronary stenting. *Am J Cardiol.* 2000 Aug 1;86(3):330-3. doi: 10.1016/s0002-9149(00)00926-7.

- Lindenfeld J, Ghali JK, Krause-Steinrauf HJ, Khan S, Adams K, Goldman S, Peberdy MA, Yancy C, Thaneemit-Chen S, Larsen RL, Young J, Lowes B, Rosenberg YD; BEST Investigators. Hormone replacement therapy is associated with improved survival in women with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Oct 1;42(7):1238-45.
- Løkkegaard E, Pedersen AT, Heitmann BL, et al. Relation between hormone replacement therapy and ischaemic heart disease in women: prospective observational study. *BMJ*. 2003;326(7386):426. doi:10.1136/bmj.326.7386.426
- Nair G, Herrington D. The ERA trial: findings and implications for the future. *Climacteric* 2000;3:227-32.
- Nussmeier NA, Marino MR, Vaughn WK. Hormone replacement therapy is associated with improved survival in women undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 Dec;124(6):1225-9.
- Ouyang P, Tardif J, Herrington D, Stewart K, Thompson P, Walsh M, et al. Randomized trial of hormone therapy in women after coronary bypass surgery: Evidence of differential effect of hormone therapy on angiographic progression of disease in saphenous vein grafts and native coronary arteries. *Atherosclerosis* 2006;189(2):375-86.
- Prentice RL, Aragaki AK, Chlebowski RT, Rossouw JE, Anderson GL, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Kuller LH, Wallace R, Johnson KC, Shadyab AH, Gass M, Manson JE. Randomized Trial Evaluation of the Benefits and Risks of Menopausal Hormone Therapy Among Women 50-59 Years of Age. *Am J Epidemiol*. 2021; 190(3):365-375.
- Shlipak M, Simon J, VittinghoK E, Lin F, Barrett-Connor E, Knopp R. Estrogen and progestin, lipoprotein(a), and the risk of recurrent coronary heart disease events aUer menopause. *JAMA* 2000;283(14):1845-52.
- Simon JA, Hsia J, Cauley JA, Richards C, Harris F, Fong J, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001;103(5):638-42.
- Simon JA, Lin F, VittinghoK E, Bittner V, Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. The relation of postmenopausal hormone therapy to serum uric acid and the risk of coronary heart disease events: The heart and estrogen-progestin replacement study (HERS). *Annals of Epidemiology* 2006;16(2):138-45.
- Sophonsritsuk A, Appt SE, Clarkson TB, Shively CA, Espeland MA, Register TC. Differential effects of estradiol on carotid artery inflammation when administered early versus late after surgical menopause. *Menopause* 2013; 20(5):540-7.
- Speroff L. The heart and estrogen/progestin replacement study (HERS). *Maturitas* 1998;31(1):9-14.
- The ESPRIT Team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002;360:2001-8.
- Viscoli C, Brass L, Kernan, Sarrel P, Suissa S, Horwitz R. Estrogen therapy and risk of cognitive decline: Results from the Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST). *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005;192(2):387-93.
- Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *New England Journal of Medicine* 2001;345(17):1243-9.
- Waters D, Alderman E, Hsia J, Howard B, Cobb F, Rogers W, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women. *JAMA* 2001;288(19):2432-40.

INFORME 3B. HIPERTENSIÓN

- Affinito P, Palomba S, Bonifacio M, Fontana D, Izzo R, Trimarco B, Nappi C. Effects of hormonal replacement therapy in postmenopausal hypertensive patients. *Maturitas*. 2001 Oct 31;40(1):75-83. doi: 10.1016/s0378-5122(01)00196-7.
- Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M, Hanes V, Glant MD, Bitterman P, Kempson RL. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause*. 2005 Nov-Dec;12(6):716-27. doi: 10.1097/01.gme.0000177318.24005.b1. Epub 2005 Nov 8. PMID: 16278615.
- de Carvalho MN, Nobre F, Mendes MC, Dos Reis RM, Ferriani RA, Silva de Sá MF. Low-dose transdermal hormone therapy does not interfere with the blood pressure of hypertensive menopausal women: a pilot study. *Blood Press Monit*. 2008 Oct;13(5):277-83. doi: 10.1097/MBP.0b013e32830d4b60.
- Karara AH, Hanes V, Alonso A, Ni P, Poola N, Silang R, Blode H, Preston RA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drospirenone-estradiol combination hormone therapy product coadministered with hydrochlorothiazide in hypertensive postmenopausal women. *J Clin Pharmacol*. 2007 Oct;47(10):1292-302. doi: 10.1177/0091270007306560.
- Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Olszanecka A, Rajzer M, Jankowski P. The effect of hormone replacement therapy on arterial blood pressure and vascular compliance in postmenopausal women with arterial hypertension. *J Hum Hypertens*. 2002 Jul;16(7):509-16. doi: 10.1038/sj.jhh.1001431.
- Kaya C, Cengiz SD, Cengiz B, Akgun G. Long-term effects of low-dose 17beta-estradiol plus dydrogesterone on 24-h ambulatory blood pressure in healthy postmenopausal women: a 1-year, randomized, prospective study. *Gynecol Endocrinol*. 2007 Oct;23 Suppl 1:62-7. doi: 10.1080/09513590701584956.
- Kornhauser C, Malacara JM, Garay ME, Pérez-Luque EL. The effect of hormone replacement therapy on blood pressure and cardiovascular risk factors in menopausal women with moderate hypertension. *J Hum Hypertens*. 1997 Jul;11(7):405-11. doi: 10.1038/sj.jhh.1000420.
- Lip GY, Beevers M, Churchill D, Beevers DG. Hormone replacement therapy and blood pressure in hypertensive women. *J Hum Hypertens*. 1994 Jul;8(7):491-4.
- Lloyd G, McGing E, Cooper A, Patel N, Lumb PJ, Wierzbicki AS, Jackson G. A randomised placebo controlled trial of the effects of tibolone on blood pressure and lipids in hypertensive women. *J Hum Hypertens*. 2000 Feb;14(2):99-104. doi: 10.1038/sj.jhh.1000938.
- Manhem K, Ahlm H, Milsom I, Svensson A. Transdermal oestrogen reduces daytime blood pressure in hypertensive women [see comment]. *J Hum Hypertens*. 1998 May;12(5):323-7. doi: 10.1038/sj.jhh.1000563.
- Mercurio G, Zoncu S, Piano D, Pilia I, Lao A, Melis GB, Cherchi A. Estradiol-17beta reduces blood pressure and restores the normal amplitude of the circadian blood pressure rhythm in postmenopausal hypertension. *Am J Hypertens*. 1998 Aug;11(8 Pt 1):909-13. doi: 10.1016/s0895-7061(98)00096-x.
- Modena MG, Molinari R, Muia N Jr, Castelli A, Pala F, Rossi R. Double-blind randomized placebo-controlled study of transdermal estrogen replacement therapy on hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens*. 1999 Oct;12(10 Pt 1):1000-8. doi: 10.1016/s0895-7061(99)00074-6.
- Preston RA, Alonso A, Panzitta D, Zhang P, Karara AH. Additive effect of drospirenone/17-beta-estradiol in hypertensive postmenopausal women receiving enalapril. *Am J Hypertens*. 2002 Sep;15(9):816-22. doi: 10.1016/s0895-7061(02)02980-1.
- Preston RA, Norris PM, Alonso AB, Ni P, Hanes V, Karara AH. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of drospirenone-estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive

- postmenopausal women receiving hydrochlorothiazide. *Menopause*. 2007 May-Jun;14(3 Pt 1):408-14. doi: 10.1097/01.gme.0000243572.63322.f7.
- Preston RA, White WB, Pitt B, Bakris G, Norris PM, Hanes V. Effects of drospirenone/17-beta estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens*. 2005 Jun;18(6):797-804. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.12.003.
- Steiner AZ, Hodis HN, Lobo RA, Shoupe D, Xiang M, Mack WJ. Postmenopausal oral estrogen therapy and blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: the Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial. *Menopause*. 2005 Nov-Dec;12(6):728-33. doi: 10.1097/01.gme.0000184426.81190.01.
- Sumino H, Ichikawa S, Kumakura H, Takayama Y, Kanda T, Sakamaki T, Kurabayashi M. Effects of hormone replacement therapy on office and ambulatory blood pressure in Japanese hypertensive postmenopausal women. *Hypertens Res*. 2003 May;26(5):369-76. doi: 10.1291/hypres.26.369.
- Szekacs B, Vajo Z, Acs N, Hada P, Csuzi L, Bezeredi J, Magyar Z, Brinton EA. Hormone replacement therapy reduces mean 24-hour blood pressure and its variability in postmenopausal women with treated hypertension. *Menopause*. 2000 Jan-Feb;7(1):31-5. doi: 10.1097/00042192-200007010-00006.
- White WB, Hanes V, Chauhan V, Pitt B. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17-beta-estradiol, in postmenopausal women with hypertension. *Hypertension*. 2006 Aug;48(2):246-53. doi: 10.1161/01.HYP.0000232179.60442.84.
- White WB, Hanes V, Mallareddy M, Chauhan V. Effects of the hormone therapy, drospirenone and 17-beta estradiol, on early morning blood pressure in postmenopausal women with hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2008 Jan-Feb;2(1):20-7. doi: 10.1016/j.jash.2007.08.004.
- White WB, Pitt B, Preston RA, Hanes V. Antihypertensive effects of drospirenone with 17beta-estradiol, a novel hormone treatment in postmenopausal women with stage 1 hypertension. *Circulation*. 2005 Sep 27;112(13):1979-84. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.501502.

INFORME 4. SÍNDROME METABÓLICO

- Andersson B, Mattsson LA, Hahn L, Mårin P, Lapidus L, Holm G, Bengtsson BA, Björntorp P. Estrogen replacement therapy decreases hyperandrogenicity and improves glucose homeostasis and plasma lipids in postmenopausal women with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Feb;82(2):638-43.
- Araújo DA, Farias ML, Andrade AT. Effects of transdermal and oral estrogen replacement on lipids and glucose metabolism in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Climacteric*. 2002;5(3):286-92.
- Brussaard HE, Gevers Leuven JA, Frölich M, Kluft C, Krans HM. Short-term oestrogen replacement therapy improves insulin resistance, lipids and fibrinolysis in postmenopausal women with NIDDM. *Diabetologia* 1997;40(7):843-9. doi:10.1007/s001250050758.
- Canonica M, Oger E, Conard J, Meyer G, Lévesque H, Trillot N, Barrellier MT, Wahl D, Emmerich J, Scarabin PY; ESTrogen and THromboEmbolism Risk (ESTHER) Study Group. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study. *J Thromb Haemost*. 2006 Jun;4(6):1259-65. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01933.x.
- Cornu C, Mercier C, Ffrench P, et al. Postmenopause hormone treatment in women with NIDDM or impaired glucose tolerance: the MEDIA randomized clinical trial. *Maturitas*. 2000;37(2):95-104. doi:10.1016/s0378-5122(00)00164-x.

- Crespo CJ, Smit E, Snelling A, Sempos CT, Andersen RE; NHANES III. Hormone replacement therapy and its relationship to lipid and glucose metabolism in diabetic and nondiabetic postmenopausal women: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Diabetes Care*. 2002 Oct;25(10):1675-80. doi: 10.2337/diacare.25.10.1675.
- Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, Sidney S, Rosendaal FR; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004 Oct 6;292(13):1573-80. doi: 10.1001/jama.292.13.1573. PMID: 15467059
- Darko DA, Dornhorst A, Kennedy G, Mandeno RC, Seed M. Glycaemic control and plasma lipoproteins in menopausal women with Type 2 diabetes treated with oral and transdermal combined hormone replacement therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2000, 54 (3), 157-64. XIIIth International Symposium on Atherosclerosis, Stockholm, Sweden, June 25-29, 2000. doi:https://doi.org/10.1016/S0168-8227(01)00297-2.
- Ferrara A, Karter AJ, Ackerson LM, Liu JY, Selby JV; Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. Hormone replacement therapy is associated with better glycemic control in women with type 2 diabetes: The Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. *Diabetes Care*. 2001;24(7):1144-50.
- Ferrara A. Current use of unopposed estrogen and estrogen plus progestin and the risk of acute myocardial infarction among women with diabetes: the Northern California Kaiser Permanent Diabetes Registry, 1995-8. *Circulation*. 2003 Jan 7;107(1):43-8.
- Friday KE, Dong C, Fontenot RU. Conjugated equine estrogen improves glycemic control and blood lipoproteins in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):48-52. doi:10.1210/jcem.86.1.7094
- Gami AS, Wright RS, Ballman KV, Kopecky SL, Hayes SN. Hormone replacement therapy and risk of acute myocardial infarction in postmenopausal women with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2003;91(10):1275-7. doi:10.1016/s0002-9149(03)00284-4.
- Howard BV. Postmenopausal hormone therapy is associated with atherosclerosis progression in women with abnormal glucose tolerance. *Circulation*. 2004 Jul 13;110(2):201-6.
- Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138:1e9.
- Kernohan AF, Sattar N, Hilditch T, Cleland SJ, Small M, Lumsden MA, et al. Effects of low-dose continuous combined hormone replacement therapy on glucose homeostasis and markers of cardiovascular risk in women with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:27e34.
- Kim JE, Choi J, Park J, Lee JK, Shin A, Park SM, Kang D, Choi JY. Associations of postmenopausal hormone therapy with metabolic syndrome among diabetic and non-diabetic women. *Maturitas*. 2019 Mar;121:76-82. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.12.012. Epub 2018 Dec 20. PMID: 30704569.
- Lamon-Fava S, Herrington DM, Horvath KV, Schaefer EJ, Asztalos BF. Effect of hormone replacement therapy on plasma lipoprotein levels and coronary atherosclerosis progression in postmenopausal women according to type 2 diabetes mellitus status. *Metabolism* 2010;59:1794e800.
- Lloyd G, McGing E, Cooper A, Patel N, Lumb PJ, Wierzbicki AS, Jackson G. A randomised placebo controlled trial of the effects of tibolone on BP and lipids in hypertensive women. *J Hum Hypertens*. 2000 Feb;14(2):99-104. doi: 10.1038/sj.jhh.1000938.
- Mackay L, Kilbride L, Adamson KA, Chisholm J. Hormone replacement therapy for women with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD008613. Published 2013 Jun 6. doi:10.1002/14651858.CD008613.pub2.

- Manning PJ, Allum A, Jones S, Sutherland WH, Williams SM. The effect of hormone replacement therapy on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2001;161(14):1772-6. doi:10.1001/archinte.161.14.1772.
- Manwaring P, Morfis L, Diamond T, Howes LG. The effects of hormone replacement therapy on plasma lipids in type II diabetes. *Maturitas*. 2000 Mar 31;34(3):239-47. doi: 10.1016/s0378-5122(99)00112-7. PMID: 10717490.
- McKenzie J, Jaap AJ, Gallacher S, Kelly A, Crawford L, Greer IA, et al. Metabolic, inflammatory and haemostatic effects of a low-dose continuous combined HRT in women with type 2 diabetes: potentially safer with respect to vascular risk? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59:682e9.
- Mosnier-Pudar H, Faguer B, Guyenne TT, Tchobroutsky G. Effets de la substitution par 17 beta estradiol percutané et progestérone orale sur la pression artérielle et les paramètres métaboliques chez des patientes ménopausées diabétiques non insulinodépendantes [Effects of deprivation and replacement by percutaneous 17 beta estradiol and oral progesterone on blood pressure and metabolic parameters in menopause patients with non-insulin-dependent diabetes]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1991;84(8):1111-5.
- Newton KM, LaCroix AZ, Heckbert SR, Abraham L, McCulloch D, Barlow W. Estrogen therapy and risk of cardiovascular events among women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(10):2810-6. doi:10.2337/diacare.26.10.2810.
- Osmanağaoğlu MA, Osmanağaoğlu S, Osmanağaoğlu T, Okumuş B, Bozkaya H. Effect of different preparations of hormone therapy on lipid and glucose metabolism, coagulation factors, and bone mineral density in overweight and obese postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2005;84(2):384-93.
- Perera M, Sattar N, Petrie JR, et al. The effects of transdermal estradiol in combination with oral norethisterone on lipoproteins, coagulation, and endothelial markers in postmenopausal women with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(3):1140-3. doi:10.1210/jcem.86.3.7297.
- Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8(5):538-54. doi:10.1111/j.1463-1326.2005.00545.x.
- Samaras K, Hayward CS, Sullivan D, Kelly RP, Campbell LV. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on central abdominal fat, glycemic control, lipid metabolism, and vascular factors in type 2 diabetes: a prospective study. *Diabetes Care*. 1999;22(9):1401-7. doi:10.2337/diacare.22.9.1401.
- Sánchez-Rodríguez MA, Zacañas-Flores M, Castrejón-Delgado L, Ruiz-Rodríguez AK, Mendoza-Núñez VM. Effects of Hormone Therapy on Oxidative Stress in Postmenopausal Women with Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2016 Aug 24;17(9):1388. doi: 10.3390/ijms17091388. PMID: 27563883; PMCID: PMC5037668.
- Scott AR, Dhindsa P, Forsyth J, Mansell P. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular risk factors in postmenopausal women with diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2004;6:16-22.
- Sites CK, Brochu M, Tchernof A, Poehlman ET. Relationship between hormone replacement therapy use with body fat distribution and insulin sensitivity in obese postmenopausal women. *Metabolism*. 2001;50(7):835-40.
- Sumino H. Hormone replacement therapy decreases insulin resistance and lipid metabolism in Japanese postmenopausal women with impaired and normal glucose tolerance. *Horm Res*. 2003;60(3):134-42.

- Sutherland WH, Manning PJ, de Jong SA, Allum AR, Jones SD, Williams SM. Hormone-replacement therapy increases sèrum paraoxonase arylesterase activity in diabetic postmenopausal women. *Metabolism* 2001;50:319e24.
- Thunell L, Andersson B, Glassell M, Mattsson LA. The effect of continuous combined HRT on glucose homeostasis and plasma lipids. A placebo-controlled study in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Maturitas* 2006; 53:430e8.
- 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 Jan 9;364:k4810. doi: 10.1136/bmj.k4810. Erratum in: *BMJ*. 2019 Jan 15;364:l162.
- Xu Y, Lin J, Wang S, Xiong J, Zhu Q. Combined estrogen replacement therapy on metabolic control in postmenopausal women with diabetes mellitus. *Kaohsiung J Med Sci*. 2014;30(7):350-61. doi:10.1016/j.kjms.2014.03.002.
- Xue W, Deng Y, Wang YF, Sun AJ. Effect of Half-dose and Standard-dose Conjugated Equine Estrogens Combined with Natural Progesterone or Dydrogesterone on Components of Metabolic Syndrome in Healthy Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. *Chin Med J (Engl)*. 2016 Dec 5;129(23):2773-2779. doi: 10.4103/0366-6999.194646. PMID: 27900987; PMCID: PMC5146781.

INFORME 5. DIGESTIVO

- Codes L, Asselah T, Cazals-Hatem D, Tubach F, Vidaud D, Paraná R, Bedossa P, Valla D, Marcellin P. Liver fibrosis in women with chronic hepatitis C: evidence for the negative role of the menopause and steatosis and the potential benefit of hormone replacement therapy. *Gut*. 2007 Mar;56(3):390-5. doi: 10.1136/gut.2006.101931. Epub 2006 Sep 27. PMID: 17005762; PMCID: PMC1856786.
- Di Martino V, Lebray P, Myers RP, Pannier E, Paradis V, Charlotte F, Moussalli J, Thabut D, Buffet C, Poynard T. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: long-term benefit of estrogen exposure. *Hepatology*. 2004 Dec;40(6):1426-33. doi: 10.1002/hep.20463. PMID: 15565616.
- Kane SV. Hormonal replacement therapy after menopause is protective of disease activity in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2008 May;103(5):1193-6.
- Rinaldi M, Cagnacci A, Pansini FE, de Aloysio D, Sgarabotto MP, Bacchi-Modena A. Neutral effect of prolonged transdermal hormone therapy on liver function of postmenopausal women with chronic active hepatitis. *Menopause*. 2005 Sep-Oct;12(5):619-22.

INFORME 6. CÁNCER DE MAMA

- Beckmann MW, Jap D, Djahansouzi S, Nestle-Krämling C, Kuschel B, Dall P, Brumm C, Bender HG. Hormone replacement therapy after treatment of breast cancer: effects on postmenopausal symptoms, bone mineral density and recurrence rates. *Oncology*. 2001;60(3):199-206.
- Beckmann MW, Jap D, Djahansouzi S, Nestle-Krämling C, Kuschel B, Dall P, Brumm C, Bender HG. Hormone replacement therapy after treatment of breast cancer: effects on postmenopausal symptoms, bone mineral density and recurrence rates. *Oncology*. 2001;60(3):199-206.
- Cai B, Simon J, Villa P, Biglia N, Panay N, Djumaeva S, Particco M, Kanakamedala H, Altomare C. No increase in incidence or risk of recurrence of breast cancer in ospemifene-treated patients with vulvovaginal atrophy (VVA). *Maturitas*. 2020 Dec;142:38-44.

- Col NF, Kim JA, Chlebowski RT. Menopausal hormone therapy after breast cancer: a meta-analysis and critical appraisal of the evidence. *Breast Cancer Res.* 2005;7(4):R535-40.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet.* 2019 Sep 28;394(10204):1159-1168. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31709-X. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31474332; PMCID: PMC6891893.
- Decker DA, Pettinga JE, VanderVelde N, Huang RR, Kestin L, Burdakin JH. Estrogen replacement therapy in breast cancer survivors: a matched-controlled series. *Menopause.* 2003 Jul-Aug;10(4):277-85.
- Dew J, Eden J, Beller E, Magarey C, Schwartz P, Crea P, Wren B. A cohort study of hormone replacement therapy given to women previously treated for breast cancer. *Climacteric.* 1998 Jun;1(2):137-42.
- DiSaia PJ, Brewster WR, Ziogas A, Anton-Culver H. Breast cancer survival and hormone replacement therapy: a cohort analysis. *Am J Clin Oncol.* 2000 Dec;23(6):541-5.
- DiSaia PJ, Grosen EA, Kurosaki T, Gildea M, Cowan B, Anton-Culver H. Hormone replacement therapy in breast cancer survivors: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 May;174(5):1494-8.
- Durna EM, Wren BG, Heller GZ, Leader LR, Sjoblom P, Eden JA. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer: cancer recurrence and mortality. *Med J Aust.* 2002 Oct 7;177(7):347-51.
- Durna EM, Wren BG, Heller GZ, Leader LR, Sjoblom P, Eden JA. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer: cancer recurrence and mortality. *Med J Aust.* 2002 Oct 7;177(7):347-51.
- Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, Moller P, Lynch HT, Klijn J, Kim-Sing C, Neuhausen SL, Gilbert L, Ghadirian P, Manoukian S, Rennert G, Friedman E, Isaacs C, Rosen E, Rosen B, Daly M, Sun P, Narod SA; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Oct 1;100(19):1361-7. doi: 10.1093/jnci/djn313.
- Fahlén M, Fornander T, Johansson H, Johansson U, Rutqvist LE, Wilking N, von Schoultz E. Hormone replacement therapy after breast cancer: 10 year follow up of the Stockholm randomised trial. *Eur J Cancer.* 2013 Jan;49(1):52-9. doi: 10.1016/j.ejca.2012.07.003.
- Gabriel CA, Tigges-Cardwell J, Stopfer J, Erlichman J, Nathanson K, Domchek SM. Use of total abdominal hysterectomy and hormone replacement therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Fam Cancer.* 2009;8(1):23-8. doi: 10.1007/s10689-008-9208-6. Epub 2008 Aug 29. PMID: 18758995.
- Holmberg L, Anderson H; HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet.* 2004 Feb 7;363(9407):453-5.
- Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, Jassem J, Dobaczewska D, Fjosne HE, Peralta O, Arriagada R, Holmqvist M, Maenpaa J; HABITS Study Group. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Apr 2;100(7):475-82. doi: 10.1093/jnci/djn058.
- Information about the National Coalition for Cancer survivorship available online at <http://www.canceradvocacy.org/about/>. Accessed on Jun 21, 2021.
- Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, Sismondi P, Vassilopoulou-Sellin R, Yip CH, Egberts J, Mol-Arts M, Mulder R, van Os S, Beckmann MW; LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2009 Feb;10(2):135-46. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70341-3.

- Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan BY, Huzarski T, Tung N, Moller P, Armel S, Lynch HT, Senter L, Eisen A, Singer CF, Foulkes WD, Jacobson MR, Sun P, Lubinski J, Narod SA; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Hormone Replacement Therapy After Oophorectomy and Breast Cancer Risk Among BRCA1 Mutation Carriers. *JAMA Oncol.* 2018 Aug 1;4(8):1059-1065. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0211.
- Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, Moller P, Lynch HT, Neuhausen SL, Senter L, Demsky R, Foulkes WD, Eng C, Karlan B, Tung N, Singer CF, Sun P, Lubinski J, Narod SA. Hormone replacement therapy after menopause and risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers: a case-control study. *Breast Cancer Res Treat.* 2016 Jan;155(2):365-73. doi: 10.1007/s10549-016-3685-3. Epub 2016 Jan 16. PMID: 26780555.
- Kroiss R, Fentiman IS, Helmond FA, Rymer J, Foidart JM, Bundred N, Mol-Arts M, Kubista E. The effect of tibolone in postmenopausal women receiving tamoxifen after surgery for breast cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BJOG.* 2005 Feb;112(2):228-33. doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00309.x. PMID: 15663589.
- Le Ray I, Dell'Aniello S, Bonnetain F, Azoulay L, Suissa S. Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone-treated patients: a nested case-control study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Sep;135(2):603-9. doi: 10.1007/s10549-012-2198-y.
- Marsden J, Whitehead M, A'Hern R, Baum M, Sacks N. Are randomized trials of hormone replacement therapy in symptomatic women with breast cancer feasible? *Fertil Steril.* 2000 Feb;73(2):292-9.
- Marttunen MB, Hietanen P, Pyrhönen S, Tiitinen A, Ylikorkala O. A prospective study on women with a history of breast cancer and with or without estrogen replacement therapy. *Maturitas.* 2001 Sep 28;39(3):217-25.
- Mudhune GH, Armour M, McBride KA. Safety of menopausal hormone therapy in breast cancer survivors older than fifty at diagnosis: A systematic review and meta-analysis. *Breast.* 2019 Oct;47:43-55. doi: 10.1016/j.breast.2019.06.002.
- Natrajan PK, Soumakis K, Gambrell RD Jr. Estrogen replacement therapy in women with previous breast cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Aug;181(2):288-95.
- O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR, Elmore JG, Barlow WE, Weiss NS. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst.* 2001 May 16;93(10):754-62.
- Rebeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB, Isaacs C, Olopade OI, Neuhausen SL, van 't Veer L, Eeles R, Evans DG, Tomlinson G, Matloff E, Narod SA, Eisen A, Domchek S, Armstrong K, Weber BL; PROSE Study Group. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol.* 2005 Nov 1;23(31):7804-10. doi: 10.1200/JCO.2004.00.8151. Epub 2005 Oct 11. PMID: 16219936.
- Reeves GK, Patterson J, Vessey MP, Yeates D, Jones L. Hormonal and other factors in relation to survival among breast cancer patients. *Int J Cancer.* 2000 May 20;89(3):293-9.
- Survivor. Dictionary of Cancer Terms. National Cancer Institute. <http://www.cancer.gov/dictionary?cdrid=450125>. Accessed on Jun 21, 2021.
- Ursic-Vrscaj M, Bebar S. A case-control study of hormone replacement therapy after primary surgical breast cancer treatment. *Eur J Surg Oncol.* 1999 Apr;25(2):146-51.
- Vassilopoulou-Sellin R, Cohen DS, Hortobagyi GN, Klein MJ, McNeese M, Singletary SE, Smith TL, Theriault RL. Estrogen replacement therapy for menopausal women with a history of breast carcinoma: results of a 5-year, prospective study. *Cancer.* 2002 Nov 1;95(9):1817-26.

- von Schoultz E, Rutqvist LE; Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Apr 6;97(7):533-5.
- von Schoultz E, Rutqvist LE; Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Apr 6;97(7):533-5.
- Wang Y, Lewin N, Qaoud Y, Rajae AN, Scheer AS. The oncologic impact of hormone replacement therapy in premenopausal breast cancer survivors: A systematic review. *Breast.* 2018 Aug;40:123-130. doi: 10.1016/j.breast.2018.05.002.
- Yu X, Zhou S, Wang J, Zhang Q, Hou J, Zhu L, He Y, Zhao J, Zhong S. Hormone replacement therapy and breast cancer survival: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer.* 2017 Sep;24(5):643-657. doi: 10.1007/s12282-017-0789-5.

INFORME 7. OTROS CÁNCERES

- Angioli R, Luvero D, Armento G, Capriglione S, Plotti F, Scaletta G, Lopez S, Montera R, Gatti A, Serra GB, Benedetti Panici P, Terranova C. Hormone replacement therapy in cancer survivors: Utopia? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018 Apr;124:51-60.
- Arem H, Park Y, Felix AS, Zervoudakis A, Brinton LA, Matthews CE, Gunter MJ. Reproductive and hormonal factors and mortality among women with colorectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Br J Cancer.* 2015 Jul 28;113(3):562-8. doi: 10.1038/bjc.2015.224.
- Arteaga-Gómez AC, Castellanos-Barroso G, Colin-Valenzuela A, García-Vargas J, Márquez-Acosta G, Reyes-Muñoz E. [Hormone therapy effect in postmenopausal women with history of endometrial cancer]. *Ginecol Obstet Mex.* 2011 Jan;79(1):11-7.
- Ayeni O, Robinson A. Hormone replacement therapy and outcomes for women with non-small-cell lung cancer: can an association be confirmed? *Curr Oncol.* 2009 May;16(3):21-5.
- Ayhan A, Taskiran C, Simsek S, Sever A. Does immediate hormone replacement therapy affect the oncologic outcome in endometrial cancer survivors? *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:805-8.
- Barakat RR, Bundy BN, Spirtos NM, Bell J, Mannel RS, Gynecologic Oncology Group Study. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(4):587-92.
- Clague J, Reynolds P, Henderson KD, Sullivan-Halley J, Ma H, Lacey IV Jr, Chang S, Delclos GL, Du XL, Forman MR, Bernstein L. Menopausal hormone therapy and lung cancer-specific mortality following diagnosis: the California Teachers Study. *PLoS One.* 2014 Jul 31;9(7):e103735. doi: 10.1371/journal.pone.0103735.
- Creasman WT, Henderson D, Hinshaw W, Clarke-Pearson DL. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1986;67:326-30.
- Chan JA, Meyerhardt JA, Chan AT, Giovannucci EL, Colditz GA, Fuchs CS. Hormone replacement therapy and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 2006 Dec 20;24(36):5680-6.
- Chapman JA, DiSaia PJ, Osann K, Roth PD, Gillotte DL, Berman ML. Estrogen replacement in surgical stage I and II endometrial cancer survivors. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1195-200.
- Cho HW, Ouh YT, Lee JK, Hong JH. Effects of hormone therapy on recurrence in endometrial cancer survivors: a nationwide study using the Korean Health Insurance Review and Assessment Service database. *J Gynecol Oncol.* 2019 Jul;30(4):e51. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e51.
- Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors - Review of the Literature. *Pathol Oncol Res.* 2019 Jan 8. pii: 10.1007/s12253-018-00569-x.

- Di Donato V, Palaia I, D'aniello D, Musacchio L, Santangelo G, Di Mauro F, Di Pinto A, Musella A, Fischetti M, Tomao F, Perniola G, Benedetti Panici P. Does Hormone Replacement Therapy Impact the Prognosis in Endometrial Cancer Survivors? A Systematic Review. *Oncology*. 2020 Feb 7:1-7. doi: 10.1159/000505427.
- Edey KA, Rundle S, Hickey M. Hormone replacement therapy for women previously treated for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May 15;5:CD008830.
- Eeles RA, Tan S, Wiltshaw E, et al. Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer. *BMJ* 1991;302:259-262.
- Eeles RA, Morden JP, Gore M, Mansi J, Glees J, Wenxzl M, et al. Adjuvant hormone therapy may improve survival in epithelial ovarian cancer: results of the AHT Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33(35):4138-44. [DOI: 10.1200/JCO.2015.60.9719]
- Guidozzi F, Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: a randomized controlled trial. *Cancer* 1999;86(6):1013-8.
- Huang B, Carlross H, Wyatt SW, Riley E. Hormone replacement therapy and survival in lung cancer in postmenopausal women in a rural population. *Cancer*. 2009 Sep 15;115(18):4167-75. doi: 10.1002/cncr.24475.
- Jang YC, Huang HL, Leung CY. Association of hormone replacement therapy with mortality in colorectal cancer survivor: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019 Dec 9;19(1):1199. doi: 10.1186/s12885-019-6428-0.
- Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Use of hormone replacement therapy improves the prognosis in patients with colorectal cancer: A population-based study in Sweden. *Int J Cancer*. 2018 May 15;142(10):2003-2010. doi: 10.1002/ijc.31228.
- Kuhle CL, Kapoor E, Sood R, Thielen JM, Jatoi A, Faubion SS. Menopausal hormone therapy in cancer survivors: A narrative review of the literature. *Maturitas*. 2016 Oct;92:86-96.
- Lee RB, Burke TW, Park RC. Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990;36:189-91.
- Li L, Pan Z, Gao K, Zhang W, Luo Y, Yao Z, et al. Impact of postoperative hormone replacement therapy on life quality and prognosis in patients with ovarian malignancy. *Oncology Letters* 2012;3(1):244-9.
- Li D, Ding CY, Qiu LH. Postoperative hormone replacement therapy for epithelial ovarian cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2015 Nov;139(2):355-62.
- Lim S, Kim YH, Lee KB, Lee JM. The influence of hormone therapy with drospirenone-estradiol on endometrioid type endometrial cancer patients. *J Gynecol Oncol*. 2018 Sep;29(5):e72. doi: 10.3802/jgo.2018.29.e72.
- Mandelson MT, Miglioretti D, Newcomb PA, Harrison R, Potter JD. Hormone replacement therapy in relation to survival in women diagnosed with colon cancer. *Cancer Causes Control*. 2003 Dec;14(10):979-84.
- Mascarenhas C, Lambe M, Bellocco R, et al. Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival. *Int J Cancer* 2006;119:2907-2915.
- MacKie RM, Bray CA. Hormone replacement therapy after surgery for stage 1 or 2 cutaneous melanoma. *Br J Cancer* 2004;90(4):770-2.
- O'Donnell RL, Clement KM, Edmondson RJ. Hormone replacement therapy after treatment for a gynaecological malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016 Feb;28(1):32-41. doi: 10.1097/GCO.0000000000000238.
- Pergialiotis V, Pitsouni E, Prodromidou A, Frountzas M, Perrea DN, Vlachos GD. Hormone therapy for ovarian cancer survivors: systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2016 Mar;23(3):335-42.

- Ploch E. Hormone replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. *Gynecol. Oncol* 1987;26:169–77.
- Power L, Lefas G, Lambert P, Kim D, Evaniuk D, Lotocki R, Dean E, Nachtigal MW, Altman AD. Hormone Use After Nonserous Epithelial Ovarian Cancer: Overall and Disease-Free Survival. *Obstet Gynecol*. 2016 May;127(5):837-47.
- Rees M, Angioli R, Coleman RL, Glasspool R, Plotti F, Simoncini T, Terranova C. European Menopause and Andropause Society (EMAS) and International Gynecologic Cancer Society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer: focus on menopausal symptoms and osteoporosis. *Maturitas*. 2020; 134:56-61.
- Saeaib_N, Peeyananjarassri_K, Liabsuetrakul_T, Buhachat_R, Myriokefalitaki_E. Hormone replacement therapy after surgery for epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 1. Art. No.: CD012559. DOI: 10.1002/14651858.CD012559.pub2.
- Shim SH, Lee SJ, Kim SN. Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2014 Jun;50(9):1628-37.
- Slattery ML, Anderson K, Samowitz W, Edwards SL, Curtin K, Caan B, Potter JD. Hormone replacement therapy and improved survival among postmenopausal women diagnosed with colon cancer (USA). *Cancer Causes Control*. 1999 Oct;10(5):467-73.
- Suriano KA, McHale M, McLaren CE, Li KT, Re A, DiSaia PJ. Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients: a matched control study. *Obstet Gynecol* 2001;97:555–60.
- Ursic-Vrscaj M, Bebar S, Zakelj MP. Hormone replacement therapy after invasive ovarian serous cystadenocarcinoma treatment: the effect on survival. *Menopause* 2001;8:70-75.
- Wen Y, Huang H, Huang H, Wu M, Shen K, Pan L. The safety of postoperative hormone replacement therapy in epithelial ovarian cancer patients in China. *Climacteric* 2013;16:673-681.
- Zhang YL, Chen JH, Lu W, Li BL, Zhu QY, Wan XP. Efficacy of Postoperative Hormone Replacement Therapy on Prognosis of Patients with Serous Ovarian Carcinoma. *Chin Med J (Engl)*. 2016 Jun 5;129(11):1316-21.

INFORME 8. TABACO

- Archer DF, Bernick BA, Mirkin S. A combined, bioidentical, oral, 17 β -estradiol and progesterone capsule for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms due to menopause. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2019; 12 (8): 729–739
- Cassidenti DL, Vijod AG, Vijod MA, Stanczyk FZ, Lobo RA. Short-term effects of smoking on the pharmacokinetic profiles of micronized estradiol in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163(6 Pt 1):1953-60. doi: 10.1016/0002-9378(90)90780-b.
- Driul L., Stella A., Marchesoni D. Twenty-four hour ambulatory blood pressure in postmenopausal smokers and non-smokers on hormone therapy. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* (2005 90, 82—83)
- Geisler J, Omsj  IH, Helle SI, Ekse D, Silsand T, L nning PE. Plasma oestrogen fractions in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy: influence of route of administration and cigarette smoking. *J Endocrinol*. 1999;162(2):265-70. doi: 10.1677/joe.0.1620265.
- Girdler SS, Hinderliter AL, West SG, Grewen K, Steege J, Light KC. Postmenopausal smokers show reduced hemodynamic benefit from oral hormone replacement. *Am J Cardiol*. 2000;86(5):590-2, A10. doi: 10.1016/s0002-9149(00)01027-4.

- Jensen J, Christiansen C, Rødbro P. Cigarette smoking, serum estrogens, and bone loss during hormone-replacement therapy early after menopause. *N Engl J Med.* 1985;313(16):973-5. doi: 10.1056/NEJM198510173131602.
- Jensen J, Christiansen C. Effects of smoking on serum lipoproteins and bone mineral content during postmenopausal hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159(4):820-5. doi: 10.1016/s0002-9378(88)80144-3.
- Li S, Rosenberg L, Wise LA, Boggs DA, LaValley M, Palmer JR. Age at natural menopause in relation to all-cause and cause-specific mortality in a follow-up study of US black women. *Maturitas.* 2013;75(3):246-52. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.04.003.
- Malek AM, Vladutiu CJ, Meyer ML, Cushman M, Newman R, Lisabeth LD, Kleindorfer D, Lakkur S, Howard VJ. The association of age at menopause and all-cause and cause-specific mortality by race, postmenopausal hormone use, and smoking status. *Prev Med Rep.* 2019;15:100955. doi: 10.1016/j.pmedr.2019.100955.
- Mann RD, Lis Y, Chukwujindu J, Chanter DO. A study of the association between hormone replacement therapy, smoking and the occurrence of myocardial infarction in women. *J Clin Epidemiol.* 1994;47(3):307-12. doi: 10.1016/0895-4356(94)90014-0.
- Miller VM, Naftolin F, Asthana S et al. The Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS): what have we learned. *Menopause* 2019; 26 (9): 1071-1084.
- Mueck AO, Seeger H. Smoking, estradiol metabolism and hormone replacement therapy. *Arzneimittelforschung.* 2003;53(1):1-11. doi: 10.1055/s-0031-1297063. PMID: 12608008.
- Mueck AO, Seeger H. Smoking, estradiol metabolism and hormone replacement therapy. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents.* 2005 Jan;3(1):45-54. doi: 10.2174/1568016052773270. PMID: 15638743.
- Ruan X, Mueck AO. Impact of smoking on estrogenic efficacy. *Climacteric.* 2015 Feb;18(1):38-46. doi: 10.3109/13697137.2014.929106. Epub 2014 Jul 29. PMID: 25072165.
- Sriprasert I, Kono N, Karim R, Hodis HN, Stanczyk FZ, Shoupe D, Mack WJ. Factors Associated With Serum Estradiol Levels Among Postmenopausal Women Using Hormone Therapy. *Obstet Gynecol.* 2020;136(4):675-684. doi: 10.1097/AOG.0000000000004006.
- Valimaki M J., Laitinen K A., Tahtela R K., Hirvonen E J, and. Risteli J P. The effects of transdermal estrogen therapy on bone mass and turnover in early postmenopausal smokers: A prospective, controlled study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* volume 189 number 5 NOVEMBER 2003.
- Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50. The Framingham Study. *N Engl J Med.* 1985;313(17):1038-43. doi: 10.1056/NEJM198510243131702.

INFORME 9. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Abernethy DR, Todd EL. Impairment of caffeine clearance by chronic use of low-dose oestrogen-containing oral contraceptives. *Eur J Clin Pharmacol.* 1985; 28, 425–8.
- Abernethy DR, Greenblatt DJ, Shader RI. Imipramine disposition in users of oral contraceptive steroids. *Clin Pharmacol Ther.* 1984 Jun;35(6):792-7.
- Abernethy DR, Greenblatt DJ, Divoll M, Arendt R, Ochs HR, Shader RI. Impairment of diazepam metabolism by low-dose estrogen-containing oral-contraceptive steroids. *N Engl J Med.* 1982 Apr 1;306(13):791-2.

- Altschuler SL, Valenteen JW. Amenorrhea following rifampin administration during oral contraceptive use. *Obstet Gynecol.* 1974 Nov;44(5):771-2.
- Andrews E, Damle BD, Fang A, Foster G, Crownover P, LaBadie R, Glue P. Pharmacokinetics and tolerability of voriconazole and a combination oral contraceptive co-administered in healthy female subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65(4):531-9.
- Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016 Apr;19(2):109-50. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166. Epub 2016 Feb 12. PMID: 26872610.
- Back DJ, Breckenridge AM, Crawford F, MacIver M, Orme ML, Park BK, Rowe PH, Smith E. The effect of rifampicin on norethisterone pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol.* 1979 Apr 17;15(3):193-7.
- Back DJ, Breckenridge AM, Crawford FE, Hall JM, MacIver M, Orme ML, Rowe PH, Smith E, Watts MJ. The effect of rifampicin on the pharmacokinetics of ethynylestradiol in women. *Contraception.* 1980 Feb;21(2):135-43.
- Baisini O, Benini F, Petraglia F, Kuhnz W, Scalia S, Marschall HU, Brunetti G, Tauschel HD, Lanzini A. Ursodeoxycholic acid does not affect ethynylestradiol bioavailability in women taking oral contraceptives. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004 Sep;60(7):481-7.
- Barditch-Crovo P, Trapnell CB, Ette E, Zacur HA, Coresh J, Rocco LE, Hendrix CW, Flexner C. The effects of rifampin and rifabutin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther.* 1999 Apr;65(4):428-38.
- Bessot JC, Petitjean R, Vandevenne A, Rempp M, Burghard G. Rifampicin interference with oral contraceptives. *J Med Strasb.* 1977 Mar;8(3):131-3.
- Blode H, Zeun S, Parke S, Zimmermann T, Rohde B, Mellinger U, Kunz M. Evaluation of the effects of rifampicin, ketoconazole and erythromycin on the steady-state pharmacokinetics of the components of a novel oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest in healthy postmenopausal women. *Contraception.* 2012;86:337-44.
- Bolt HM, Bolt M, Kappus H. Interaction of rifampicin treatment with pharmacokinetics and metabolism of ethinyloestradiol in man. *Acta Endocrinologica (Copenhagen).* 1977 May;85(1):189-97.
- Bolt HM, Kappus H, Bolt M. Effect of rifampicin treatment on the metabolism of oestradiol and 17alpha-ethinyloestradiol by human liver microsomes. *Eur J Clin Pharmacol.* 1975 Jun 13;8(5):301-7.
- Breckenridge AM, Back DJ, Orme M. Interactions between oral contraceptives and other drugs. *Pharmacol Ther.* 1979;7(3):617-26.
- Christen RD, McClay EF, Plaxe SC, Yen SS, Kim S, Kirmani S, Wilgus LL, Heath DD, Shalinsky DR, Freddo JL, et al. Phase I/pharmacokinetic study of high-dose progesterone and doxorubicin. *J Clin Oncol.* 1993 Dec;11(12):2417-26.
- Cotton F, Sorlin P, Corvilain B, Fockedey JM, Capel P. Interference with oral anticoagulant treatment by oestrogen--influence of oestrogen administration route. *Thromb Haemost.* 1999 Mar;81(3):471-2.
- Coulam CB, Annegers JF. Do anticonvulsants reduce the efficacy of oral contraceptives? *Epilepsia.* 1979 Oct;20(5):519-25.
- Crawford P, Chadwick D, Cleland P, Tjia J, Cowie A, Back DJ, Orme ML. The lack of effect of sodium valproate on the pharmacokinetics of oral contraceptive steroids. *Contraception.* 1986 Jan;33(1):23-9.
- Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos. Cuarta edición 2009. Organización Mundial de la Salud 2012. ISBN 978 92 4 356388 6.
- de Teresa E, Vera A, Ortigosa J, Pulpon LA, Arus AP, de Artaza M. Interaction between anticoagulants and contraceptives: an unsuspected finding. *Br Med J.* 1979 Nov 17;2(6200):1260-1.

- Decensi A, Gandini S, Serrano D, Cazzaniga M, Pizzamiglio M, Maffini F, Pelosi G, Daldoss C, Omodei U, Johansson H, Macis D, Lazzeroni M, Penotti M, Sironi L, Moroni S, Bianco V, Rondanina G, Gjerde J, Guerrieri-Gonzaga A, Bonanni B. Randomized dose-ranging trial of tamoxifen at low doses in hormone replacement therapy users. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 20;25(27):4201-9.
- Dew JE, Wren BG, Eden JA. Tamoxifen, hormone receptors and hormone replacement therapy in women previously treated for breast cancer: a cohort study. *Climacteric*. 2002 Jun;5(2):151-5.
- Diamond MP, Greene JW, Thompson JM, VanHooydonk JE, Wentz AC. Interaction of anticonvulsants and oral contraceptives in epileptic adolescents. *Contraception*. 1985 Jun;31(6):623-32.
- Documento de consenso de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida /GESIDA sobre la Asistencia en el ámbito sanitario a las mujeres con infección por el VIH. Panel de expertas y expertos del Plan nacional sobre el Sida y de GESIDA Febrero 2012.
- Elbers J, Hageluku C, Wadham A. Tibolone (Livial®) enhances warfarin-induced anticoagulation in postmenopausal women. *Maturitas*. 2007 Jan 20;56(1):94-100.
- Ellinwood EH Jr, Easler ME, Linnoila M, Molter DW, Heatherly DG, Bjornsson TD. Effects of oral contraceptives on diazepam-induced psychomotor impairment. *Clin Pharmacol Ther*. 1984 Mar;35(3):360-6.
- Ellison J, Thomson AJ, Greer IA, Walker ID. Drug Points: Apparent interaction between warfarin and levonorgestrel used for emergency contraception. *BMJ*. 2000 Dec 2;321(7273):1382.
- Espir M, Walker ME, Lawson JP. Epilepsy and oral contraception. *Br Med J*. 1969 Feb 1;1(5639):294-5.
- Frey BM, Schaad HJ, Frey FJ. Pharmacokinetic interaction of contraceptive steroids with prednisone and prednisolone. *Eur J Clin Pharmacol*. 1984;26(4):505-11.
- Garwood CL, Van Schepen KA, McDonough RP, Sullivan AL. Increased thyroid-stimulating hormone levels associated with concomitant administration of levothyroxine and raloxifene. *Pharmacotherapy*. 2006 Jun;26(6):881-5.
- Gringras M, Beaumont G, Grieve A. Clomipramine and oral contraceptives: an interaction study--clinical findings. *J Int Med Res*. 1980;8 Suppl 3:76-80.
- Grözinger M, Härtter S, Hiemke C, Griese EU, Röschke J. Interaction of modafinil and clomipramine as comedication in a narcoleptic patient. *Clin Neuropharmacol*. 1998 Mar-Apr;21(2):127-9.
- Gundersen S, Hannisdal E, Lundgren S, Wist E. Weekly doxorubicin with or without high-dose medroxyprogesterone acetate in hormone-resistant advanced breast cancer. A randomised study. The Norwegian Breast Cancer Group. *Eur J Cancer*. 1994;30A(12):1775-8.
- Gupta KC, Ali MY. Failure of oral contraceptive with rifampicin. *Med J Zambia*. 1980 Dec-1981 Jan;15(1):23.
- Härtter S, Nordmark A, Rose DM, Bertilsson L, Tybring G, Laine K. Effects of caffeine intake on the pharmacokinetics of melatonin, a probe drug for CYP1A2 activity. *Br J Clin Pharmacol*. 2003 Dec;56(6):679-82.
- Health Canada. Important new safety information concerning the antiepileptic, lamotrigina, september 27, 2004.
- Hempel E, Klinger W. Drug stimulated biotransformation of hormonal steroid contraceptives: clinical implications. *Drugs*. 1976 Dec;12(6):442-8.
- Hilli J, Korhonen T, Turpeinen M, Hokkanen J, Mattila S, Laine K. The effect of oral contraceptives on the pharmacokinetics of melatonin in healthy subjects with CYP1A2 g.-163C>A polymorphism. *J Clin Pharmacol*. 2008 Aug;48(8):986-94.
- Hirsch A, Tillement JP, Chretien J. Effets contrariants de la rifampicine sur les contraceptifs oraux: a propos de trois grossesses non desirées chez trois malades. *Revue française des maladies respiratoires*. 1975;2:174-82.

- Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, Jassem J, Dobaczewska D, Fjosne HE, Peralta O, Arriagada R, Holmqvist M, Maenpaa J; HABITS Study Group. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Apr 2;100(7):475-82.
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>
<https://www.webmd.com/drugs/>
 iDoctus. Madrid: eDoctores Soluciones; 2020. <https://public.idoctus.com>.
- Jochemsen R, van der Graaff M, Boeiijnga JK, Breimer DD. Influence of sex, menstrual cycle and oral contraception on the disposition of nitrazepam. *Br J Clin Pharmacol.* 1982 Mar;13(3):319-24.
- John VA, Luscombe DK, Kemp H. Effects of age, cigarette smoking and the oral contraceptive on the pharmacokinetics of clomipramine and its desmethyl metabolite during chronic dosing. *J Int Med Res.* 1980;8 Suppl 3:88-95.
- Joshi JV, Joshi UM, Sankolli GM, Gupta K, Rao AP, Hazari K, Sheth UK, Saxena BN. A study of interaction of a low-dose combination oral contraceptive with anti-tubercular drugs. *Contraception.* 1980 Jun;21(6):617-29.
- Jusko WJ, Gardner MJ, Mangione A, Schentag JJ, Koup JR, Vance JW. Factors affecting theophylline clearances: age, tobacco, marijuana, cirrhosis, congestive heart failure, obesity, oral contraceptives, benzodiazepines, barbiturates, and ethanol. *J Pharm Sci.* 1979 Nov;68(11):1358-66.
- Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, Sismondi P, Vassilopoulou-Sellin R, Yip CH, Egberts J, Mol-Arts M, Mulder R, van Os S, Beckmann MW; LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2009 Feb;10(2):135-46.
- Kenyon IE. Unplanned pregnancy in an epileptic. *Br Med J.* 1972 Mar 11;1(5801):686-7.
- Khurana RC. Estrogen-imipramine interaction. *JAMA.* 1972 Nov 6;222(6):702-3.
- Klosterskov Jensen P, Saano V, Haring P, Svenstrup B, Menge GP. Possible interaction between oxcarbazepine and an oral contraceptive. *Epilepsia.* 1992 Nov-Dec;33(6):1149-52.
- Kornstein SG, Toups M, Rush AJ, Wisniewski SR, Thase ME, Luther J, Warden D, Fava M, Trivedi MH. Do menopausal status and use of hormone therapy affect antidepressant treatment response? Findings from the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) study. *J Womens Health (Larchmt).* 2013;22(2):121-31.
- Krishnan KR, France RD, Ellinwood EH Jr. Tricyclic-induced akathisia in patients taking conjugated estrogens. *Am J Psychiatry.* 1984 May;141(5):696-7.
- Kropp R. Rifampicin und Ovulationshemmer [Rifampicin and oral contraceptives (author's transl)]. *Prax Pneumol.* 1974 May;28(5):270-2.
- Kovács I, Somos P, Hámori M. Examination of the potential interaction between ketoconazole (Nizoral) and oral contraceptives with special regard to products of low hormone content (Rigevidon, Anteovin). *Ther Hung.* 1986;34(3):167-70.
- Krishnan KR, France RD, Ellinwood EH Jr. Tricyclic-induced akathisia in patients taking conjugated estrogens. *Am J Psychiatry.* 1984 May;141(5):696-7.
- Kroboth PD, Smith RB, Stoehr GP, Juhl RP. Pharmacodynamic evaluation of the benzodiazepine-oral contraceptive interaction. *Clin Pharmacol Ther.* 1985 Nov;38(5):525-32.
- Kropp R. [Rifampicin and oral contraceptives (author's transl)]. [German]. *Praxis der Pneumologie vereinigt mit Der Tuberkulosearzt* 1974;28:270-2.
- Kutt H, McDowell F. Management of epilepsy with diphenylhydantoin sodium. Dosage regulation for problem patients. *JAMA.* 1968 Mar 11;203(11):969-72.

- Lafaix Ch, Cadoz M, Richard A, Pafouillard P. L'effet antipilule de la rifampicine. *Méd. Hyg.* 1976;1181:181.
- Laine K, Anttila M, Helminen A, Karnani H, Huupponen R. Dose linearity study of selegiline pharmacokinetics after oral administration: evidence for strong drug interaction with female sex steroids. *Br J Clin Pharmacol.* 1999 Mar;47(3):249-54.
- LeBel M, Masson E, Guilbert E et al. Effects of rifabutin and rifampicin on the pharmacokinetics of ethinylestradiol and norethindrone. *Journal of Clinical Pharmacology.* 1998;38(11):1042-50.
- Luscombe DK, Wright J, Jain VK. Plasma level studies of clomipramine and desmethylclomipramine following intravenous infusions of clomipramine in depressive patients. *Postgrad Med J.* 1977;53 Suppl 4:88-96.
- McLintock LA, Dykes A, Tait RC, Walker ID. Interaction between hormone replacement therapy preparations and oral anticoagulant therapy. *Br J Obstet Gynaecol.* 2003 Aug;110(8):777-9.
- Meyer FP, Canzler E, Giers H, Walther H. Zeitverlauf der hemmung der coffeinelimination unter dem einfluß des oralen depotkontrazeptivum Deposiston®. *Zentralbl Gynakol.* 1991;113(6):297-302.
- Miners JO, Attwood J, Birkett DJ. Influence of sex and oral contraceptive steroids on paracetamol metabolism. *Br J Clin Pharmacol.* 1983 Nov;16(5):503-9.
- Mitchell MC, Hanew T, Meredith CG, Schenker S. Effects of oral contraceptive steroids on acetaminophen metabolism and elimination. *Clin Pharmacol Ther.* 1983 Jul;34(1):48-53.
- Nelson DH, Tanney H, Mestman G, Gieschen VW, Wilson LD. Potentiation of the biologic effect of administered cortisol by estrogen treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1963 Mar;23:261-5.
- Nocke-Finck L, Breuer H, Reimers D. Wirkung von Rifampicin auf den Menstruationszyklus und die Ostrogenausscheidung bei Einnahme oraler Kontrazeptiva [Effects of rifampicin on the menstrual cycle and on oestrogen excretion in patients taking oral contraceptives]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1973 Aug 11;98(33):1521-3.
- Palovaara S, Anttila M, Nyman L, Laine K. Effect of concomitant hormone replacement therapy containing estradiol and levonorgestrel on the pharmacokinetics of selegiline. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002 Jul;58(4):259-63.
- Patwardhan RV, Desmond PV, Johnson RF, Schenker S. Impaired elimination of caffeine by oral contraceptive steroids. *J Lab Clin Med.* 1980;95:603-8.
- Pillans PI, Sparrow MJ. Pregnancy associated with a combined oral contraceptive and itraconazole. *N Z Med J.* 1993; 106(965):436.
- Pisoni CN, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Hunt BJ. Treatment of menorrhagia associated with oral anticoagulation: efficacy and safety of the levonorgestrel releasing intrauterine device (Mirena coil). *Lupus.* 2006;15(12):877-80.
- Pollock BG, Wylie M, Stack JA, Sorisio DA, Thompson DS, Kirshner MA, Folan MM, Condifer KA. Inhibition of caffeine metabolism by estrogen replacement therapy in postmenopausal women. *J Clin Pharmacol.* 1999;39(9): 936-40.
- Prange AJ. Estrogen may well affect the response to antidepressants. *JAMA* 1972;219:143-4.
- Rapport DJ, Calabrese JR. Interactions between carbamazepine and birth control pills. *Psychosomatics.* 1989 Fall;30(4):462-4.
- Rietveld EC, Broekman MMM, Houben JGG, Eskes TKAB, van Rossum JM. Rapid onset of an increase in caffeine residence time in young women due to oral contraceptive steroids. *Eur J Clin Pharmacol.* 1984;26(3):371-3.
- Roberts RK, Desmond PV, Wilkinson GR, Schenker S. Disposition of chlordiazepoxide: sex differences and effects of oral contraceptives. *Clin Pharmacol Ther.* 1979 Jun;25(6):826-31.

- Rogers SM, Back DJ, Stevenson PJ, Grimmer SF, Orme ML. Paracetamol interaction with oral contraceptive steroids: increased plasma concentrations of ethinyloestradiol. *Br J Clin Pharmacol*. 1987 Jun;23(6):721-5.
- Sabers A, Buchholt JM, Uldall P, Hansen EL. Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Res*. 2001 Nov;47(1-2):151-4.
- Schrogie JJ, Solomon HM, Zieve PD. Effect of oral contraceptives on vitamin K-dependent clotting activity. *Clin Pharmacol Ther*. 1967 Sep-Oct;8(5):670-5.
- Shelepova T, Nafziger AN, Victory J, Kashuba AD, Rowland E, Zhang Y, Sellers E, Kearns G, Leeder JS, Gaedigk A, Bertino JS Jr. Effect of a triphasic oral contraceptive on drug-metabolizing enzyme activity as measured by the validated Cooperstown 5+1 cocktail. *J Clin Pharmacol*. 2005 Dec;45(12):1413-21.
- Sinofsky FE, Pasquale SA. The effect of fluconazole on circulating ethinyl estradiol levels in women taking oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Feb;178(2):300-4.
- Skolnick JL, Stoler BS, Katz DB, Anderson WH. Rifampin, oral contraceptives, and pregnancy. *JAMA*. 1976 Sep 20;236(12):1382.
- Somani SM, Khurana RC. Mechanism of estrogen-imipramine interaction. *JAMA*. 1973 Jan 29;223(5):560.
- Sonnen A.E.H. Oxcarbazepine and oral contraceptives. *Acta Neurol. Scand*. 1990;82 [Suppl 133]:37.
- Stoehr GP, Kroboth PD, Juhl RP, Wender DB, Phillips JP, Smith RB. Effect of oral contraceptives on triazolam, temazepam, alprazolam, and lorazepam kinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 1984 Nov;36(5):683-90.
- Thomson AW, Bonham CA, Zeevi A. Mode of action of tacrolimus (FK506): molecular and cellular mechanisms. *Ther Drug Monit*. 1995 Dec;17(6):584-91.
- Tornatore KM, Kanarkowski R, McCarthy TL, Gardner MJ, Yurchak AM, Jusko WJ. Effect of chronic oral contraceptive steroids on theophylline disposition. *Eur J Clin Pharmacol*. 1982;23(2):129-34.
- van Puijenbroek EP, Feenstra J, Meyboom RH. Verstoring van de pilcyclus tijdens het gelijktijdig gebruik van itraconazol en orale anticonceptiva [Pill cycle disturbance in simultaneous use of itraconazole and oral contraceptives]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1998 Jan 17;142(3):146-9.
- Veronesi U, Maisonneuve P, Sacchini V, Rotmensz N, Boyle P; Italian Tamoxifen Study Group. Tamoxifen for breast cancer among hysterectomised women. *Lancet*. 2002 Mar 30;359(9312):1122-4.
- von Schoultz E, Rutqvist LE; Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Apr 6;97(7):533-5.

INFORME 10. TRATAMIENTOS HORMONALES LOCALES

- American College of Obstetricians and Gynecologists. The use of vaginal estrogen in women with a history of estrogen-dependent breast cancer. Committee Opinion No. 659. *Obstet Gynecol* 2016; 127:e93-6.
- Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, Chlebowski RT, Stefanick ML, Lane DS, Shifren J, Chen C, Kaunitz AM, Cauley JA, Manson JE. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause*. 2018 Jan;25(1):11-20. doi: 10.1097/GME.0000000000000956. PMID: 28816933; PMCID: PMC5734988.
- Del Pup L, Di Francia R, Cavaliere C, Facchini G, Giorda G, De Paoli P, Berretta M. Promestriene, a specific topic estrogen. Review of 40 years of vaginal atrophy treatment: is it safe even in cancer

- patients? *Anticancer Drugs*. 2013 Nov;24(10):989-98. doi: 10.1097/CAD.0b013e328365288e. PMID: 24080714.
- Heo YA. Prasterone: A Review in Vulvovaginal Atrophy. *Drugs Aging*. 2019 Aug;36(8):781-788. doi: 10.1007/s40266-019-00693-6. PMID: 31290076.
- Informe PRAC: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-11-14-may-2020> Último acceso noviembre 2021.
- Palacios S et al. Prasterona intravaginal: Eficacia y seguridad únicas en mujeres con atrofia vulvo-vaginal. *Toko-Gin Practica* 2018;77(6) 382-390
- Pfeiler G, Glatz C, Königsberg R, Geisendorfer T, Fink-Retter A, Kubista E, Singer CF, Seifert M. Vaginal estriol to overcome side-effects of aromatase inhibitors in breast cancer patients. *Climacteric*. 2011 Jun;14(3):339-44. doi: 10.3109/13697137.2010.529967. Epub 2011 Jan 13. PMID: 21226657.
- Sánchez-Rovira P, Hirschberg AL, Gil-Gil M, Bermejo-De Las Heras B, Nieto-Magro C. A Phase II Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled and Multicenter Clinical Trial to Assess the Safety of 0.005% Estriol Vaginal Gel in Hormone Receptor-Positive Postmenopausal Women with Early Stage Breast Cancer in Treatment with Aromatase Inhibitor in the Adjuvant Setting. *Oncologist*. 2020 Dec;25(12):e1846-1854. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0417. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32459035; PMCID: PMC810805
- Santen RJ, Mirkin S, Bernick B, Constantine GD. Systemic estradiol levels with low-dose vaginal estrogens. *Menopause*. 2020 Mar;27(3):361-370. doi: 10.1097/GME.0000000000001463. PMID: 31794498; PMCID: PMC7050796.
- Simon J, Nachtigall L, Gut R, Lang E, Archer DF, Utian W. Effective treatment of vaginal atrophy with an ultra-low-dose estradiol vaginal tablet. *Obstet Gynecol*. 2008 Nov;112(5):1053-60. doi: 10.1097/AOG.0b013e31818aa7c3. Erratum in: *Obstet Gynecol*. 2008 Dec;112(6):1392. PMID: 18978105.
- Streff A, Chu-Pilli M, Stopeck A, Chalasani P. Changes in serum estradiol levels with Estring in postmenopausal women with breast cancer treated with aromatase inhibitors. *Support Care Cancer*. 2021 Jan;29(1):187-191. doi: 10.1007/s00520-020-05466-1. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32328775.

El objetivo de este proyecto ha sido crear un conjunto de criterios de elegibilidad para el uso de la THM, similares a los establecidos para los métodos anticonceptivos (WHO 2915). Un consorcio de sociedades científicas coordinado por la AEEM se ha reunido para desarrollar un conjunto de directrices sobre el uso de la THM en mujeres con diversas condiciones médicas, basadas en la mejor evidencia disponible.

La importancia de crear criterios de elegibilidad para la THM radica en que existe una considerable confusión sobre la idoneidad de la THM en mujeres con morbilidades, sobre todo en relación con las preocupaciones de seguridad, como el aumento de los efectos secundarios, o las consecuencias indeseables (por ejemplo, la reaparición del cáncer o los eventos cardiovasculares) (Rees et al 2020; Castro et al 2015).

Algunas de las afecciones médicas que se han estudiado pueden provocar síntomas menopáusicos más tempranos e intensos en las mujeres, debido a la propia enfermedad o a los efectos de algunos de sus tratamientos, que pueden afectar gravemente a su calidad de vida. Los riesgos a largo plazo a veces se solapan con los de las mujeres con insuficiencia

ovárica prematura (IOP), lo que amplía la idoneidad de la THM (Mendoza et al 2015).

El principal punto fuerte de este proyecto es que se trata de la primera vez que se distinguen categorías de evidencia (**criterios de elegibilidad**) para el uso de la THM en estas pacientes, utilizando las herramientas metodológicas más rigurosas. Esto proporcionará a los profesionales de la salud de la mujer una poderosa herramienta para la toma de decisiones en el manejo de los síntomas de la menopausia.

Este informe identificará sin duda algunas áreas importantes de mejora para futuras investigaciones. Esperamos que nuestros hallazgos contribuyan al desarrollo de estudios que continúen analizando la seguridad y eficacia de la THM en el tratamiento de los síntomas menopáusicos en mujeres con las condiciones médicas descritas. Deberían realizarse ECA más amplios, y durante un período de seguimiento más largo, para evaluar las distintas estrategias de la THM. Asimismo, existen condiciones médicas (por ejemplo, las enfermedades reumáticas, neurológicas o infecciosas) que no han podido incluirse en este informe, pero que ya están siendo analizadas para presentarse en próximas ediciones.



ha patrocinado la impresión de este material



UNIVERSIDAD DE GRANADA

