

Terapia hormonal en la menopausia vía transdérmica: un asunto de eficacia y seguridad

Transdermal hormone therapy in menopause: a matter of efficacy and safety

Franklin José Espitia De La Hoz¹

Resumen

Los síntomas vasomotores (SVM) asociados a la menopausia suelen disminuir la calidad de vida de las mujeres, al generar un elocuente malestar. La terapia hormonal de la menopausia (THM) es el estándar en el tratamiento de los síntomas de la menopausia, siendo el único tratamiento que ha demostrado ser eficaz para los SVM. **Objetivo:** describir la eficacia y seguridad de la terapia hormonal de la menopausia vía transdérmica (THM TD) para aliviar los síntomas de la menopausia. **Métodos:** se hizo una revisión sistemática de la literatura en diferentes bases de datos electrónicas (CINAHL Plus, EMBASE, Scopus, Lilacs, Medline, Pubmed, entre otras), a través de términos de búsqueda estandarizados. Los desenlaces evaluados incluyeron los estudios donde se publicó cualquier tratamiento o intervención con la THM TD en mujeres tratadas por síntomas de la menopausia, porcentajes de alivio de los síntomas climatéricos y proporción de eventos adversos asociados. **Resultados:** se incluyeron 45 publicaciones, y convienen en aconsejar el tratamiento con la THM TD, en vista de un alivio de los síntomas climatéricos cerca del 90%, asimismo de ser más segura y potencialmente más eficaz que la terapia oral; con resultados normales en la evaluación mamográfica, y sin eventos adversos relacionados después de 5 años de seguimiento. **Conclusiones:** la terapia hormonal en la menopausia vía transdérmica es segura y eficaz para aliviar los síntomas de la menopausia. Al evitarse el metabolismo hepático, alcanza mejores beneficios clínicos, a la vez que minimiza la exposición de eventos adversos. Las publicaciones revisadas demuestran que la vía transdérmica es la mejor forma de tratar los síntomas de la menopausia.

Palabras claves: administración transdérmica, eficacia, estradiol, estrógenos, menopausia, terapia de reemplazo de hormonas, seguridad.

Abstract

Vasomotor symptoms (VMS) associated with menopause usually reduce the quality of life of women, generating eloquent discomfort. Menopausal hormone therapy (MHT) is the standard in the treatment of menopausal symptoms, being the only treatment that has been shown to be effective for VMS. **Objective:** to describe the efficacy and safety of transdermal menopausal hormone therapy (THM TD) to relieve menopausal symptoms. **Methods:** a systematic review of the literature was carried out in different electronic databases (CINAHL Plus, EMBASE, Scopus, Lilacs, Medline, Pubmed, among others), through standardized search terms. The outcomes evaluated included studies where any treatment or intervention with TD MHT was published in women treated for menopausal symptoms, percentages of relief of climacteric symptoms and proportion of associated adverse events. **Results:** 45 publications were included, and they agree in advising treatment with MHT TD, in view of a relief of climacteric symptoms close to 90%, as well as being safer and potentially more effective than oral therapy; with normal results in mammographic evaluation, and without related adverse events after 5 years of follow-up. **Conclusions:** transdermal hormonal therapy in menopause is safe and effective in relieving menopause symptoms. By avoiding hepatic metabolism, it achieves better clinical benefits, while minimizing the exposure to adverse events. The reviewed publications demonstrate that the transdermal route is the best way to treat menopause symptoms.

Keywords: administration cutaneous, efficacy, estradiol, estrogens, Menopause, hormone replacement therapy, safety.

Recibido el

10 de junio de 2023

Aceptado

07 de mayo de 2024

¹Uroginecología / FUCS - Hospital de

San José / Unicamp, Brasil.^a

<https://orcid.org/0000-0002-4581-9680>

DOI:

<https://doi.org/10.47993/gmbv47i1.606>

*Correspondencia:

Franklin José Espitia De La Hoz

Correo electrónico:

espitiafranklin71@gmail.com

La menopausia se define un año (12 meses) después del último período menstrual, que se detiene como consecuencia de la disminución de la función ovárica¹; comienza en promedio entre los 45 y 55 años, con una media de $49,28 \pm 6,17$ años^{2,3}.

La menopausia es una etapa crítica del envejecimiento de la mujer, con importantes implicaciones en la calidad de vida, como consecuencia de los cambios biológicos que ocurren con el advenimiento del hipoestrogenismo².

Las fluctuaciones hormonales (consecuencia de los cambios neuroendocrinos) de la menopausia, generan el riesgo de alterar la calidad de vida, como resultado de la severidad de la sintomatología vasomotora (SVM)⁴. Aproximadamente el 70% de las mujeres de mediana edad experimentan síntomas vasomotores (sofocos y sudores nocturnos) y, aunque la mayoría los califica de moderados a graves, para un tercio de ellas, estos suelen ser muy severos^{2,5,6}.

Durante mucho tiempo se pensó que los SVM duraban unos pocos años después del último período menstrual, pero los datos más recientes indican que duran mucho más; en promedio 7,4 años (3,4 a 10,1) para los síntomas frecuentes o de

moderados a graves, y mucho más para los menos frecuentes o graves (entre 5 y 13 años)^{7,8}.

Al alinearnos con estudios longitudinales, las mujeres pueden seguir uno de los cuatro patrones distintos de la SVM: (a) comenzar a experimentarlos durante la transición a la menopausia y observar una disminución cuando los ciclos menstruales se detienen; (b) comenzar después de la menopausia y continuar durante los años posteriores; (c) presencia de pocos o ningún SVM; y (d) iniciar SVM mucho antes del último período menstrual y continuar hasta bien entrada la posmenopausia⁹.

Los resultados del Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)¹⁰ sugieren que los SVM también se asocian, de forma independiente, con múltiples indicadores de riesgo cardiovascular elevado^{11,12}, una mayor pérdida ósea y un mayor recambio óseo¹³. Adicionalmente, los síntomas vasomotores son uno de los principales problemas relacionados con la menopausia, destacándose como la principal razón por la que las mujeres buscan tratamiento médico¹⁴.

Por muchos años la terapia hormonal de la menopausia (THM) ha sido el estándar de oro en el tratamiento de los síntomas de la menopausia, siendo el único tratamiento que ha demostrado ser eficaz, con reducciones significativas en la gravedad y frecuencia de los SVM^{14,15}. Sin embargo, la prescripción se vino abajo en el año 2002, después de la publicación del estudio Women's Health Initiative (WHI), que reportó un aumento en el riesgo de cáncer de mama con el uso de la THM [hazard ratios (HRs):1,17 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,10 a 1,26) para el estrógeno solo y HRs: 1,60; IC 95 %: 1,52 a 1,69, para la terapia combinada]¹⁶.

La preocupación por el cáncer de mama ha privado a millones de mujeres de una terapia eficaz para el tratamiento de los síntomas de la menopausia; por eso es importante conocer los riesgos de cáncer con precisión, si las mujeres cumplen las condiciones para recibir THM, ya que evitar su uso, aumenta el riesgo de osteoporosis y otras afecciones (salud cardiovascular, deterioro cognitivo, etc.)¹⁵.

La THM incluye el uso de diversas formas, presentaciones, dosis y regímenes de estrógeno con o sin progestágeno¹⁷; de tal manera que están disponibles varias formulaciones y rutas para permitir un enfoque individualizado para el cuidado de la mujer en menopausia. En las mujeres que no se han sometido a una histerectomía se usa la THM combinada (estrógeno más progestágeno) para prevenir la proliferación endometrial y el riesgo de cáncer endometrial; en las mujeres que se han sometido a una histerectomía, se usa solo estrógeno¹⁸. En la tabla 1 se describen las formas de la terapia hormonal de la menopausia.

En las últimas dos décadas las prácticas de prescripción de la THM han evolucionado, guiadas por la comprensión cambiante de los riesgos y beneficios de dicho tratamiento, a sabiendas que es la intervención más efectiva para el alivio de los síntomas vasomotores (incluyendo el síndrome genitourinario de la menopausia), en la prevención de la pérdida ósea y para mejorar la calidad de vida de las mujeres en la menopausia^{19,20}.

Las organizaciones científicas, de todas las disciplinas, han publicado pautas que respaldan el inicio de la THM en mujeres sintomáticas (que se encuentran dentro de los 10 años de la menopausia, menores de 60 años y sin contraindicaciones)²¹⁻²³.

Se ha demostrado que tanto la THM oral como la transdérmica (TD) son eficaces para el alivio de los SVM; no obstante, existen diferencias entre estas vías que pueden influir en la seguridad y la aceptación del régimen por parte de la paciente²⁴; pero la realidad es que la administración transdérmica está emergiendo como una opción cada vez más atractiva dado el potencial para un perfil de seguridad mejorado²⁵.

Si entendemos que, para algunas mujeres, la menopausia es una transición de vida fácil, para otras esta etapa puede significar sofocos, noches de insomnio y, a menudo, una disminución del bienestar y de la calidad de vida², la cual puede extenderse por varios años e incluso décadas.

Es por eso que al enfocarnos en la medicina holística centrada en la persona y centrada en la paciente²⁶, la recomendación es utilizar un enfoque individualizado con reevaluación periódica, que incluya el tipo, formulación, dosis, vía de administración apropiada y presencia de efectos adversos, con el propósito de cumplir con los propósitos del tratamiento durante el tiempo necesario.

Tabla 1. Formas de la terapia hormonal de la menopausia

Estrógeno	Progesterona
Aerosol nasal	Ampolla intramuscular
Ampolla intramuscular	Cápsulas
Anillo vaginal	Crema vaginal
Crema vaginal	Dispositivo intrauterino (sistema intrauterino)
Gel	Óvulos vaginales
Óvulos / tabletas vaginales	Parches cutáneos
Parches cutáneos	Píldoras / tabletas (orales)
Píldoras / tabletas (orales)	Supositorios vaginales
Solución para pulverización transdérmica	

Fuente: elaboración propia

Tabla 2. Pregunta de evaluación en la estructura PICOT

P	Mujeres en la menopausia con sintomatología vasomotora
I	Terapia hormonal de la menopausia transdérmica
C	Terapia hormonal de la menopausia oral, placebo
O	Eficacia <i>Primarios</i> Alivio de los síntomas de la menopausia Prevención y tratamiento de la osteoporosis <i>Secundarios</i> Calidad de vida con la THM Beneficios de la THM
	Seguridad <i>Primarios</i> Proporción de tromboembolismo Proporción de cáncer ginecológico <i>Secundarios</i> Efectos adversos de la THM
T	Según lo reportado en las publicaciones

Dada la importancia del manejo de los SVM, la siguiente revisión tiene como objetivo describir la eficacia y seguridad de la terapia hormonal de la menopausia transdérmica (THM TD) para aliviar los síntomas de la menopausia, a fin de suministrar una fácil y práctica herramienta a los profesionales de la salud que atienden a mujeres en el periodo de climaterio / menopausia.

Material y métodos

La pregunta final de investigación de esta revisión se reseña en la tabla 1, siguiendo el modelo PICOT, para la búsqueda digital de información en salud (P-Patient/paciente; I-Intervention/intervención; C-Comparison/comparación; O-Outcome/desenlace o resultado; T-Time/tiempo)²⁷. La terapia hormonal de la menopausia transdérmica (THM TD) evita el tracto gastrointestinal y el primer metabolismo hepático, en contraste con la vía oral^{28,29}; mantiene un nivel más constante de estrógeno sérico y altera menos la función hepática, la coagulación y los marcadores inflamatorios en comparación con el estrógeno oral²⁸⁻³⁰. ¿La terapia hormonal de la menopausia transdérmica mejora la sintomatología vasomotora e incrementa la densidad mineral ósea comparable al estrógeno oral, en mujeres en la posmenopausia? La pregunta fue depurada gracias a una consulta a tres expertos (Tabla 2).

Se conceptuaron los siguientes criterios de inclusión:

Tipos de estudios: estudios transversales, de casos y controles, de cohortes, ensayos clínicos aleatorizados, libros de texto, revisiones sistemáticas y metaanálisis, que tuvieran disponible el texto completo para ser evaluados en su totalidad al incluirlos en el estudio.

Tipo de población: estudios que incluyeron mujeres en la menopausia con sintomatología vasomotora.

Tipo de intervención: la tecnología de interés fue terapia hormonal de la menopausia transdérmica (THM TD) y los comparadores terapia hormonal de la menopausia oral y placebo.

En la efectividad se consideraron como desenlaces primarios el tiempo de inicio del efecto a las 3 semanas y el tiempo de retardo del inicio del efecto mayor a 12 semanas. En la seguridad se consideraron como desenlaces primarios la proporción de cáncer y la proporción de tromboembolismo; como secundarios, el aumento de peso, el incremento de los triglicéridos, el sangrado vaginal y la sensibilidad en las mamas.

Los criterios de exclusión fueron: estudios que no estaban disponibles en texto completo (posters o abstracts), debido a que no se tenía la totalidad de la información sobre las características y los desenlaces de dichas referencias para su inclusión en el análisis, estudios con participación de menos de 20 mujeres y estudios en los que se prefirió la terapia homeopática.

Estrategia de búsqueda

Se hizo una búsqueda de la literatura científica por medio de las siguientes bases de datos: EMBASE (Elsevier), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (plataforma Ovid), Cochrane Database of Systematic Reviews (plataforma

Wiley), Medline vía PubMed, CUIDEN, SCOPUS, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) (plataforma Wiley), Lilacs (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx), CINAHL, TESEO y WOS. La búsqueda se limitó a estudios publicados a partir del 1 de enero de 1990 hasta el 30 de noviembre del año 2022, en inglés, francés y español.

En la primera actividad se incorporaron los términos para definir la población y, posteriormente, los términos de búsqueda para las tecnologías de interés. Los criterios que definieron la población a manera de texto libre y vocabulario controlado (MeSH y DeCS) fueron: "Climacteric", "Menopause" y "Hormone Replacement Therapy" [Mesh]. Los términos para las tecnologías de salud de interés que se asociaron por intermedio del operador booleano odds ratio (OR) fueron: "Estradiol", "Estrogens", "Estrogen Replacement Therapy", "Administration, Cutaneous", "Efficacy" y "Safety". Por último, la sección de términos de búsqueda que definieron la población se relacionó con los términos de las tecnologías de salud de interés a través del operador booleano "AND". Asimismo, se hizo una búsqueda manual en "bola de nieve" sobre la base de la lista de referencias de cada artículo seleccionado por los revisores en la investigación de otras publicaciones que cumplieran con los criterios de inclusión.

Tamizaje de referencias y selección de las publicaciones

Previo al principio del proceso, se socializaron los criterios de inclusión de los artículos y se aclararon los interrogantes en relación al desarrollo de la selección. El tamizaje de las referencias la hicieron tres investigadores (ODB, EGE y RST) de forma independiente, sin que se supieran los resultados de los otros revisores. Más adelante, se compararon los artículos seleccionados por cada uno de los revisores, los dilemas respecto a la selección de los artículos se resolvieron a través de consenso entre los revisores, examinando nuevamente el título y resumen; en caso de necesitar más información se adquirió el texto completo para finalmente determinar si incluirlo o no en la selección. En caso de desacuerdo, se recurrió a un cuarto investigador (FJE).

Evaluación de la calidad de la evidencia

La evaluación de la calidad de la evidencia y el riesgo de sesgos se ejecutó para cada artículo de forma pareada por los tres investigadores (ODB, EGE y RST). Los artículos seleccionados se evaluaron a través de la herramienta diseñada por la Colaboración Cochrane para detección de riesgo de sesgo³¹.

En la evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia encontrada, para cada uno de los desenlaces, se utilizó la herramienta desarrollada por Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) working group³².

Aspectos éticos. Al tratarse de una revisión sistemática de la literatura, se considera una investigación sin riesgo (artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993)³³.

Resultados

La búsqueda efectuada en las diferentes bases de datos arrojó un total de 1.740 referencias, enseguida de eliminar los duplicados se sacaron un total de 873 referencias; de las cuales se seleccionaron 30 que cumplían con los criterios de inclusión según título y abstract para su revisión en texto completo. En la figura 1 se describe el flujograma PRISMA del tamizaje de las referencias.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para el tamizaje y selección de las referencias.

Eficacia

Primarios

Alivio de los síntomas de la menopausia. Ausencia de sintomatología vasomotora luego de iniciada la THM de estrógeno oral versus el transdérmico: para este desenlace se identificaron 6 publicaciones relevantes de ensayos clínicos aleatorizados³⁴⁻³⁹ que totalizan 2 307 pacientes.

En un ensayo clínico aleatorizado y controlado, Harman et al.³⁴, en 727 mujeres en menopausia (42 a 58 años), las que recibieron estrógenos conjugados equinos orales (ECE), 0,45 mg/día, 17 β -estradiol transdérmico (E2 TD), 50 μ g/día, cada una con 200 mg de progesterona oral, o placebo; a los 6 meses, el 28,3% de las mujeres del grupo placebo reportó sofocos moderados o severos, frente al 4,2% y 7,4% en los grupos de los ECE y E2 TD, respectivamente ($p=0,001$). En el estudio KEEPS (35), un ensayo clínico doble ciego, de cuatro años, aleatorizado, controlado con placebo, de dosis bajas de ECE (0,45 mg/día / $n=209$) o E2 TD (50 μ g/día / $n=201$) y progesterona cíclica (200 mg / mensual) o placebo ($n=243$), en mujeres de entre 42 a 59 años; la conclusión es que la calidad del sueño mejoró con ambas formulaciones de la THM.

El doctor Speroff³⁶, en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en un total de 324 mujeres con menopausia y síntomas vasomotores de moderados a severos (56-140 sofocos por semana, con episodios de sudoración), participaron en dos estudios independientes de 12 semanas de duración. La frecuencia media de los sofocos disminuyó de 80 sofocos por semana al inicio del estudio a 13 sofocos por semana (disminución del 84 %) después de 12 semanas

de tratamiento con E2 TD. La disminución en la frecuencia de los sofocos fue similar a la reportada para los estrógenos orales y otros transdérmicos, pero a concentraciones séricas de E2 más bajas.

En un grupo de 196 mujeres en menopausia (altamente sintomáticas), en un ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, estas recibieron 12 semanas de tratamiento continuo sin oposición de E2 TD o placebo. La reducción en la frecuencia de síntomas vasomotores moderados a graves fue estadísticamente significativa en comparación con el placebo ($p < 0,05$) a partir de la semana dos. La gravedad de los síntomas también se redujo³⁷.

En un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, con 109 mujeres en posmenopausia Bacchi-Modena et al.³⁷, el E2 TD fue significativamente superior al placebo ($p < 0,001$) en la reducción del número medio de sofocos de moderados a intensos (incluidos los sudores nocturnos) por 24 horas después de 4, 8 y 12 semanas de tratamiento.

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, doble simulación, dosis múltiple, de grupos paralelos. Se administró diariamente a 321 mujeres en posmenopausia (altamente sintomáticas) durante 12 semanas, ECE oral (0,625 mg/día), E2 TD (calificado para administrar 0,05 mg de estradiol por día) y placebo³⁸. Los resultados no indican diferencias estadísticamente significativas en ningún momento en la frecuencia media o la reducción porcentual media en la frecuencia de los sofocos de moderados a graves entre los grupos de mujeres que recibieron E2 TD y las que recibieron ECE. A la semana 12, estos tratamientos eran estadísticamente indistinguibles.

Un ensayo doble ciego de 12 semanas de duración, donde participaron 220 mujeres en posmenopausia que presentaron 8 o más episodios de sudoración y sofocos de moderados a intensos por día. Las mujeres fueron asignadas al azar para usar E2 TD que liberaba 50 µg/día de 17 β-estradiol durante los días 1 a 14 de cada ciclo y un parche combinado que liberaba 50 µg/día de 17 β-estradiol más 1 de 3 dosis (140, 250 o 400 µg/día) de acetato de noretindrona durante los días 15 a 28³⁹. Hubo una reducción significativa ($p < 0,001$) en la segunda semana en el número medio de sofocos diarios desde el inicio hasta el final con las 3 dosis de estradiol más acetato de noretindrona en comparación con el placebo. También se observaron reducciones significativas ($p < 0,001$) en la intensidad media de los sofocos y la sudoración con estradiol más acetato de noretindrona en comparación con placebo³⁹.

En la revisión sistemática de Nelson⁴⁰, donde se incluyeron ensayos doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo y revisiones sistemáticas del tratamiento de los sofocos de la menopausia y de sus efectos adversos con el uso de ECE oral y 17 β-estradiol oral y transdérmico; todos los agentes de estrógeno redujeron significativamente el número semanal de sofocos en comparación con el placebo (ECE: -19,1; IC95%: -33,0 a -5,1; 17 β-estradiol oral: -16,8; IC95%: -23,4 a -10,2; 17 β-estradiol transdérmico: -22,4; IC95%: -35,9 a -10,4); las diferencias entre los fármacos no fueron significativas. La sensibilidad mamaria y el sangrado vaginal atípico fueron los efectos adversos informados con mayor frecuencia entre las usuarias de estrógeno.

Prevención y tratamiento de la osteoporosis. Efecto de la terapia con estrógenos transdérmicos sobre la densidad mineral ósea: para esta comparación se identificaron 3 estudios relevantes⁴¹⁻⁴³ que totalizan 171 pacientes aleatorizadas.

En 1994 se comparó los efectos sobre la densidad ósea de 1,5 mg/día de 17 β-estradiol percutáneo y de 0,625 mg/día de estrógenos conjugados equinos orales (ECE), se estudiaron 68 mujeres que se habían sometido a histerectomía. Se asignaron aleatoriamente a uno de los tres grupos de estudio. El grupo percutáneo ($n = 20$) recibió tratamiento durante 36 meses y el grupo oral ($n = 17$) durante 24 meses, mientras que el grupo sin tratamiento ($n = 16$) sirvió como control durante un período de 24 meses. La densidad mineral ósea (DMO) se midió mediante densitometría gammagráfica dual (densitómetro Novo 22A) en la columna lumbar (L2-L4). El porcentaje de ganancia en el grupo percutáneo fue de $1,7\% \pm 3,9\%$ después de 12 meses, $5,6\% \pm 2,9\%$ ($p < 0,001$) después de 24 meses y $4,7\% \pm 3,2\%$ ($p < 0,01$) después de 36 meses. En el grupo oral, la ganancia fue del $3,5\% \pm 13,0\%$ después de 12 meses y del $4,3\% \pm 9,2\%$ ($p < 0,001$) después de 24 meses. En el grupo no tratado, la pérdida de la DMO fue del $6,6\% \pm 3,5\%$ ($p < 0,001$) después de 12 meses y del $9,1\% \pm 3,4\%$ ($p < 0,001$) después de 24 meses. Los autores concluyeron que tanto 1,5 mg/día de E2 percutáneo como 0,625 mg/día de ECE oral no solo prevenían la pérdida ósea, sino que también aumentaban la DMO⁴¹.

En un estudio doble ciego con 43 mujeres, se buscó determinar si el estradiol percutáneo (grupo tratado: 1,5 mg/día / $n = 21$) versus estradiol oral (grupo control: 2 mg/día / $n = 22$), eran capaces de contrarrestar la pérdida ósea en la posmenopausia en mujeres sometidas a histerectomía. La densidad mineral ósea de la columna lumbar y del fémur proximal se midieron cada 3 meses mediante absorciometría de rayos X de energía dual durante 2 años, y en un subconjunto de pacientes durante un tercer año. Se observó una pérdida ósea significativa del $1,2 (\pm 0,4) \%$ y del $1,3 (\pm 0,3) \%$ por año en el grupo de control, respectivamente en la columna lumbar y el fémur proximal, versus una ganancia significativa de $1,2 (\pm 0,5) \%$ por año en el grupo tratado en la columna lumbar. No se produjo ningún cambio significativo en el fémur proximal

en el grupo tratado. En las pacientes seguidas durante un tercer año con estradiol percutáneo, se observó un aumento de 1,2 (\pm 0,9) y 2,5 (\pm 1,4) % en la columna lumbar y en el fémur proximal⁴².

En el año 2022 se publicó un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y abierto de 3 años. En el cual participaron 60 mujeres en posmenopausia; estas fueron divididas en 4 grupos: grupo 1, gel percutáneo 17 β -estradiol (1,5 mg/día) más progesterona micronizada (100 mg/día); grupo 2, gel percutáneo 17 β -estradiol (1,5 mg/día) más acetato de medroxiprogesterona (2 mg/día); grupo 3, gel percutáneo 17 β -estradiol (0,75 mg/día) más progesterona micronizada (100 mg/día); y el grupo 4, gel percutáneo de 17 β -estradiol (0,75 mg/día) más acetato de medroxiprogesterona (2 mg/día). Se administraron estrógenos y progestágenos de forma continua durante 25 días al mes. En promedio, los síntomas de la menopausia se aliviaron en un 80% de las participantes después de 6 meses de tratamiento. Hacia el mes 24, el aumento medio de la DMO osciló entre el 4,3% y el 7,5% en el hueso trabecular; y para el mes 36 varió de 4,2% a 6,2% en L2-4 y de 1,61% a 3,77% en el cuello. Entre los cuatro grupos, no se encontraron diferencias significativas ($p > 0,05$) en la mejora de los síntomas, los niveles de marcadores óseos o la DMO. Los autores concluyen que una dosis diaria de gel de estradiol ya sea de 0,75 mg o de 1,5 mg, es eficaz para prevenir la pérdida ósea en la posmenopausia temprana y aliviar los síntomas de la menopausia. Después de 3 años de tratamiento, la DMO de la columna podría aumentar de manera constante, al igual que la DMO de la cadera, especialmente en los primeros 2 años⁴³.

En el año 2020, una revisión de los beneficios versus los riesgos del uso de la THM en el tratamiento de la osteoporosis en la posmenopausia, Rozenberg et al.⁴⁴ destacaron que la literatura actual sugiere una sólida eficacia anti-fractura de la THM. Los hallazgos del estudio son consistentes con lo informado por Eastell et al.⁴⁵ en las guías de práctica clínica para el manejo farmacológico de la osteoporosis en mujeres en posmenopausia; ellos recomiendan THM, utilizando estrógenos solos en mujeres con histerectomía, para prevenir todo tipo de fracturas (en mujeres en posmenopausia con alto riesgo de fractura, menores de 60 años o menos de 10 años después de la menopausia, con bajo riesgo de TVP, en quienes los bisfosfonatos o denosumab no son apropiados, con síntomas vasomotores molestos, sin contraindicaciones) y dispuestas a tomar THM. Adicionalmente, en mujeres en posmenopausia con osteoporosis y alto riesgo de fractura, sugieren tibolona para prevenir fracturas vertebrales y no vertebrales.

Secundarios

Calidad de vida con la THM. En su estudio Wiklund et al.⁴⁶, se aleatorizaron 242 mujeres y se analizó la eficacia de 223 ($n = 112$ para estradiol y $n = 111$ para placebo); la calidad de vida mejoró después de ambas terapias, pero la calidad de vida relacionada con la salud ($p = 0,0003$) y el bienestar ($p = 0,003$) mejoraron más después de la terapia con estradiol transdérmico (E2 TD) que después del placebo. Este también fue el caso de todos los aspectos climatéricos específicos, incluidos los problemas sexuales ($p < 0,0001$) y la disfunción ($p = 0,01$), en comparación con el placebo. El alivio de los síntomas autoevaluado fue más pronunciado con la terapia de E2 TD que con el placebo ($p < 0,0001$). Se concluyó que la terapia con E2 TD fue superior al placebo para aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida.

Los hallazgos de la revisión de Utian et al.⁴⁷, sobre la calidad de vida y la THM, en la que se buscaron ensayos clínicos controlados en los que se estudiaron los efectos de la THM en la calidad de vida, concluyen que, entre las mujeres en la transición a la menopausia y la posmenopausia, con síntomas graves, experimentan una mejora significativa en la calidad de vida relacionada con la salud y la calidad de vida específica de la menopausia. Lo cual es concordante a lo publicado por Diem et al.⁴⁸, quienes reunieron en cuatro ensayos clínicos aleatorizados, datos a nivel individual de 1.005 mujeres en la peri y posmenopausia, con 14 o más síntomas vasomotores a la semana. Ellos observaron mejoras significativas en la calidad de vida específica de la menopausia total desde el inicio con estradiol. La mayor mejora en la subescala vasomotora se observó con estradiol (-1,2 puntos).

Beneficios de la THM

Síndrome climatérico: el estrógeno es el tratamiento más efectivo para el abordaje de la sintomatología vasomotora (16,20). Las mujeres con útero requieren una terapia combinada de estrógenos con progestágenos para la protección del endometrio; en aquellas mujeres sin útero, se usa estrógeno solo¹⁶. Dado que el perfil de riesgo-beneficio del tratamiento de la THM, en mujeres sintomáticas en la posmenopausia, se ve afectado por la edad, el tiempo transcurrido desde la menopausia y las comorbilidades existentes, la toma de decisiones compartida (médico – paciente) es fundamental para determinar qué formulación y vía de THM se debe usar y cuándo es adecuada la interrupción^{20,49}.

Seguridad cardiovascular: la THM tiene el potencial de afectar los vasos sanguíneos (arterial y venoso) a través de efectos sobre la función endotelial, los lípidos, el metabolismo de la glucosa y la coagulación; sin embargo, el inicio de la THM más cerca de la menopausia confiere beneficio cardiovascular, ya que la terapia con estrógenos reduce el riesgo de aterosclerosis de las arterias coronarias; dichos efectos protectores se derivan de la modulación beneficiosa sobre

los lípidos aterogénicos con una gran reducción sustancial de la Lp(a) protrombótica (la cual se asocia con un mayor riesgo de cardiopatía coronaria), así como de las acciones favorables de los estrógenos sobre el endotelio y la vasculatura (50,51), por eso la THM tiene un promocionado potencial cardioprotector²⁰. De tal manera que la THM posee efectos favorables o neutrales sobre el riesgo de cardiopatía coronaria cuando se inicia en mujeres menores de 60 años o dentro de los 10 años de la menopausia, en ausencia de contraindicaciones⁵².

Enfermedad cerebrovascular (ECV): en el estudio WHI (16,53) no se observaron diferencias significativas cuando se estratificó por grupos de edad de 10 años. El seguimiento acumulativo durante 18 años no mostró un efecto significativo sobre el riesgo de mortalidad por ECV en el grupo ECE + AMP (HR: 1,12; IC95%: 0,91 – 1,38) o en el brazo ECE solo versus placebo (HR: 0,98; IC95%: 0,77 – 1,26) (16,54). La revisión publicada por Cochrane en el año 2015⁵⁵, la cual incluyó 19 ensayos controlados aleatorizados con un total de 40 410 mujeres en posmenopausia, en esta revisión no se describió un mayor riesgo de ECV cuando la THM se inició antes de los 60 años y dentro de los 10 años de la menopausia; de tal manera que el riesgo de ECV depende de la edad y el tiempo transcurrido desde la menopausia.

Síndrome metabólico: el aumento de peso y la redistribución central del peso son comunes en las mujeres durante la posmenopausia; de hecho, el estado posmenopáusico temprano se asocia con un aumento preferencial de la grasa intra-abdominal⁵⁶, lo que resulta en una mayor resistencia a la insulina, dislipidemia, HTA y enfermedad cardiovascular^{57,58}. En un metaanálisis donde se incluyeron 107 ensayos controlados aleatorizados mostraron que la THM redujo la grasa abdominal [-6,8% (IC95%: -11,8 a -1,9)], aumentó la masa corporal magra en pacientes no diabéticos y redujo la circunferencia de la cintura y la grasa abdominal⁵¹; con relación a los efectos específicos de la THM, se observó que estos varían según la formulación, el régimen y la vía de administración; de hecho, los agentes orales afectaron negativamente a la PCR y la proteína S, mientras que los agentes transdérmicos no tuvieron dichos efectos.

Diabetes tipo 2 (DMT2): el uso de estrógenos orales y transdérmicos reduce la glucosa en ayunas [-11,5% (IC95%: -18,0 a -5,1)] y HOMA-IR [-35,8% (IC95%: -51,7 a -19,8)] y mejora la sensibilidad a la insulina^{51,59}. Se cree que el estrógeno mejora el metabolismo de la glucosa al actuar sobre los receptores de estrógeno que permiten mejorar la sensibilidad a la insulina y la secreción de insulina⁵⁹. En relación con esto, Xu et al.⁶⁰ publicaron un estudio donde incluyeron 16 estudios con 17.971 casos, según los datos agrupados, la THM redujo significativamente la incidencia de diabetes [odds ratio (OR): 0,61; IC95%: 0,55 – 0,68 (uso pasado/actual/continuo) frente a nunca uso; OR: 0,57; IC95%: 0,51 – 0,65 (uso actual/continuo) frente a uso pasado/nunca. El estudio HERS (Heart and Estrogen-Progestin Study)⁶¹, un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo el cual incluyó 2.763 mujeres en posmenopausia, menores de 80 años; estas recibieron 0,625 ECE + 2,5 mg de AMP al día frente a placebo; se encontró que el estrógeno y la progestina combinados redujeron el riesgo de DMT2 (la incidencia de diabetes fue del 6,2% en el grupo de THM y del 9,5% en el grupo de placebo (HR: 0,65; IC95%: 0,48 – 0,89); p=0,006).

Perfil lipídico: la THM puede mejorar el perfil lipídico al disminuir el colesterol total (CT), el colesterol de lipoproteínas baja densidad (LDL-c) y aumentar el colesterol de lipoproteínas alta densidad (HDL-c) con significación estadística (p < 0,05)⁶², así como la relación LDL-c/HDL-c y CT/HDL-c, mientras que los niveles de triglicéridos (TGs) aumentan en comparación con el valor inicial⁶³⁻⁶⁵; aparte de eso, el efecto positivo de los estrógenos sobre los lípidos, no parece verse afectado negativamente por la adición de progestágenos⁶⁴. En este sentido Erberich et al.⁶⁵, concluyen que la THM modifica el perfil lipídico en una dirección potencialmente anti-aterogénica, al reducir el LDL-c y aumentando el HDL-c, aunque con un ligero incremento de los triglicéridos.

Seguridad

Primarios

Proporción de tromboembolismo. Para este desenlace se identificaron 5 estudios relevantes^{16,55,67-69}. Desde hace décadas se conocía que estaba bien establecida la relación entre el uso de estrógenos sintéticos y el incremento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), de hecho, se describió por primera vez hace 50 años, durante los estudios de la píldora anticonceptiva combinada que se estaba popularizando en ese momento⁶⁶. Por consiguiente, no fue inesperado encontrar un aumento de eventos de TEV durante el estudio WHI¹⁶. A lo largo de la fase de intervención del estudio WHI, los riesgos de embolia pulmonar (EP) y trombosis venosa profunda (TVP) fueron mayores en el grupo de ECE más AMP en comparación con el placebo (HR: 1,98; IC95%: 1,36 – 2,87 para EP frente a HR: 1,87; IC95%: 1,37 – 2,54, para TVP). Respecto a este punto, un metaanálisis de 19 ensayos clínicos aleatorizados (ECA), donde utilizaron estrógenos orales con o sin progestágeno, en las mujeres que comenzaron la THM menos de 10 años después de la menopausia y menores de 60 años, encontraron un aumento en los eventos tromboembólicos venosos (RR: 1,92; IC95%: 1,36 – 2,69), al igual

que la embolia pulmonar (RR: 1,81; IC95 %: 1,32 – 2,48) con la THM en relación con el placebo⁵⁵. No obstante, a lo largo del tiempo también se ha demostrado que la formulación y la ruta de la THM afectan el riesgo de TEV; siendo el riesgo menor con dosis bajas de estrógeno oral, progesterona micronizada en lugar de progestágenos sintéticos y con formulaciones transdérmicas de THM en lugar de la oral⁶⁷⁻⁶⁹.

Proporción de cáncer ginecológico. Para este desenlace se identificaron 103 estudios relevantes (70-79). Se evidencia que diferentes tipos de estrógenos o progestágenos, así como distintas formulaciones, dosis y duraciones, pueden desempeñar un papel en los efectos de la THM sobre los tejidos.

En el año 2017 Simin et al.⁷⁰, publicaron un estudio de cohorte basado en la población sueca, el cual incluyó a todas las 290.186 mujeres (≥ 40 años) que usaron THM sistémica durante el período de estudio (entre julio de 2005 y diciembre de 2012). Se encontró un aumento del riesgo de cualquier tipo de cáncer del 9% entre las usuarias de THM (razones de incidencia estandarizadas (SIR): 1,09; IC95%: 1,07 – 1,11); 1,04 (IC95%: 1,01 – 1,06) para estrógeno solo (E-THM) y 1,14 (IC95%: 1,12 – 1,17) para estrógeno más progestina (EP-THM). El SIR más alto se observó para EP-THM entre usuarias de ≥ 70 años (SIR = 1,33; IC95%: 1,26 – 1,40). Al estratificar por tipo de tumor, el riesgo varía entre los cánceres de órganos reproductivos femeninos (mama, endometrio y ovario). El riesgo combinado de cáncer invasivo de mama, endometrio u ovario aumentó para cualquier THM (SIR = 1,31; IC95%: 1,28 – 1,34). El riesgo de cáncer de mama invasivo aumentó después de la THM e incrementó con la edad para las usuarias de EP-THM. Se redujo el riesgo de cánceres gastrointestinales combinados en un 10% en las usuarias de THM (SIR = 0,90; IC95%: 0,86), particularmente de esófago (SIR = 0,81; IC95%: 0,64 – 1,00), hígado (SIR = 0,81; IC95%: 0,65 – 0,99) y colon (SIR = 0,90; IC95%: 0,84 – 0,95). En el estudio de análisis por subgrupos, la evidencia muestra que el riesgo cambia según el tipo de formulación y el régimen de terapia

a) Cáncer de mama: un total de 16.608 mujeres en posmenopausia (50 a 79 años), sin histerectomía fueron asignadas al azar para recibir estrógenos equinos conjugados combinados (0,625 mg/día) más acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg/día), o placebo. El objetivo era determinar los efectos de la terapia con estrógeno más progestina sobre la incidencia acumulada y la mortalidad por cáncer de mama después de un seguimiento medio total de 11,0 años (DE \pm 2,7). En los análisis por intención de tratar, el estrógeno más progestina se asoció con más cánceres de mama invasivos en comparación con el placebo (385 casos [0,42%/año] frente a 293 casos [0,34%/año], cociente de riesgos instantáneos [HR]: 1,25; IC95%: 1,07 – 1,46; $p = 0,004$). Los cánceres de mama en el grupo de estrógeno más progestina fueron similares en histología y grado a los cánceres de mama en el grupo de placebo, pero era más probable que tuvieran ganglios positivos (81 [23,7%] frente a 43 [16,2%], respectivamente; HR: 1,78; IC95%: 1,23 – 2,58; $p = 0,03$). Hubo más muertes directamente atribuidas al cáncer de mama (25 muertes [0,03%/año] frente a 12 muertes [0,01%/año]; HR: 1,96; IC95%: 1,00 – 4,04; $p = 0,000$)⁷¹.

Los resultados de Byrne et al.⁷² concluyen que el cambio en la densidad mamográfica después del inicio de estrógeno más progestina predijo un aumento posterior en el riesgo de cáncer de mama. Entre las mujeres en el brazo de estrógeno más progestina (97 casos/378 controles), cada 1% de cambio positivo en el porcentaje de la densidad mamográfica aumentó el riesgo de cáncer de mama en un 3% (odds ratio [OR] = 1,03; IC95%: 1,01 – 1,06). Para las mujeres en el quintil más alto de cambio de densidad mamográfica ($>19,3\%$ de aumento), el riesgo de cáncer de mama aumentó 3,6 veces (IC95%: 1,52 – 8,56).

b) Cáncer de endometrio: la exposición endometrial crónica, sin oposición a los estrógenos, aumenta el riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer^{73,74}. De ahí que la asociación de progestágenos es importante para asegurar la protección endometrial en mujeres con útero (74). En el estudio WHI¹⁶, se observó una reducción del riesgo de cáncer de endometrio con el uso de estrógeno más progestina en un régimen continuo (HR: 0,81; IC95%: 0,48 – 1,36) en comparación con un régimen cíclico. La reducción fue significativa en la fase posterior a la intervención que duró hasta 2010 (HR: 0,58; IC95%: 0,40 – 0,86) y después de un seguimiento acumulado de 13 años (HR: 0,67; IC95%: 0,49 – 0,91)⁵³. El Million Women Study (un estudio donde se reclutó a 1.084 110 mujeres entre 1996 y 2001 en el Reino Unido), confirmó estos datos en mujeres que usaban preparaciones combinadas continuas (RR: 0,71; IC95%: 0,56 – 0,90)⁷⁵, de tal manera que la THM combinada continua parece libre de riesgos⁷⁶.

c) Cáncer de ovario: en el estudio WHI (16), se identificó un riesgo elevado no significativo de cáncer de ovario durante 13 años de seguimiento acumulativo (HR: 1,24; IC95%: 0,83 – 1,87)⁵³. Estos hallazgos fueron confirmados por Simin et al.⁷⁰ con una asociación no significativa en todas las usuarias de THM (1,09; IC95%: 1,00 – 1,19). Un metaanálisis publicado en el año 2015, donde se analizaron centralmente los conjuntos de datos de participantes individuales de 52

estudios epidemiológicos. Durante el seguimiento prospectivo, 12.110 mujeres en posmenopausia, el 55% (6.601) de las cuales habían usado terapia hormonal, desarrollaron cáncer de ovario. Entre las mujeres registradas por última vez como usuarias actuales, el riesgo aumentó incluso con menos de 5 años de uso (RR: 1,43; IC95%: 1,31 – 1,56; $p < 0,0001$). La combinación del uso actual o reciente (cualquier duración, pero suspendido 5 años antes del diagnóstico) dio como resultado un RR de 1,37 (IC95%: 1,29 – 1,46; $p < 0,0001$). En este estudio, el riesgo varía sustancialmente según el tipo de tumor, aumentando solo para los dos tipos histológicos más comunes, tumores serosos (RR: 1,53; IC95%: 1,40 – 1,66; $p < 0,0001$) y endometrioides (RR: 1,42; IC95%: 1,20 – 1,67; $p < 0,0001$)⁷⁷. No obstante, debe tenerse en cuenta que los datos prospectivos de este metaanálisis están fuertemente influenciados por los dos estudios, como son el Million Women Study⁷⁵ y el Danish Sex Hormones Register Study⁷⁸. El riesgo en términos absolutos se reduce a un caso de exceso de cáncer de ovario por cada 1 000 usuarias después de cinco años y un valor muy bajo para las mujeres que usan THM, y puede estar más allá de la capacidad de un metaanálisis de estudios observacionales para predecir con precisión el riesgo, por otra parte, falta evidencia experimental para explicar la plausibilidad biológica de la implicación de la THM en la carcinogénesis de ovario.

d) Cáncer del cuello del útero: son pocos los estudios que evalúan la THM y el riesgo de cáncer de cuello del útero (CCU). En una cohorte de 308.036 mujeres reclutadas en el estudio EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), el uso en alguna vez de la THM se asoció con un riesgo reducido de CCU (HR: 0,5; IC95%: 0,4 – 0,8). El efecto se hizo más fuerte con una mayor duración de uso (≥ 5 años HR: 0,4; IC95 %: 0,2 – 0,9). La reducción del riesgo de CCU podría estar sobreestimada, y un posible sesgo es que las mujeres usuarias de THM se someten a exámenes de detección con más frecuencia frente a las no usuarias, de tal manera que se les diagnostica y se les trata antes. En la actualidad se desconocen los mecanismos intrínsecos que podrían explicar la biología de estas posibles asociaciones. Los datos obtenidos de modelos de ratones transgénicos sugieren que los estrógenos promueven la carcinogénesis cervical y la progesterona la inhibe⁷⁹. Por otro lado, los cánceres de cuello uterino generalmente no se consideran dependientes de hormonas, por lo tanto, no excluyen el uso de la THM.

Secundarios

Efectos adversos de la THM. En general la THM es un tratamiento bien tolerado. Sin embargo, también pueden aparecer algunos efectos adversos, en la mayoría de las ocasiones suelen ser leves. Los diferentes efectos adversos son comunes y frecuentes a todas las modalidades de tratamiento, aunque otros son más específicos y dependientes del tipo de fármaco empleado y la dosis utilizada. Entre los más frecuentes se destacan: aumento de peso, disminución del deseo sexual, disfunción orgásmica, mastalgia, problemas cognitivos, hiperfagia, sangrado vaginal, trastornos del estado de ánimo, ginecomastia, astenia, fatiga, náuseas, vómitos, distensión abdominal y diarrea / estreñimiento (14,20). Las reacciones cutáneas locales son frecuentes con las presentaciones transdérmicas, lo cual puede limitar el cumplimiento o continuación de la terapia (25,80,81).

En el estudio de Mittal et al. (82), realizado para evaluar la aceptabilidad y percepción de dos regímenes diferentes de THM, en relación con el control de los síntomas y desarrollo de efectos adversos. En esta investigación participaron mujeres < 45 años en posmenopausia, fueron aleatorizadas a uno de dos brazos de tratamiento durante 12 meses: Progesterona Natural. Micronizada (PNM) cíclica o acetato de medroxiprogesterona (AMP) en combinación con estradiol transdérmico (E2 TD). Se completó un cuestionario autoadministrado con escalas de calificación matricial y se repitió después de 3, 6 y 12 meses. La prevalencia de los efectos adversos osciló entre el 57,89% y el 87,50%, observándose una reducción en el brazo de E2 TD + PNM (73,91% a los 3 meses, descendiendo al 57,89% a los 12 meses; $p = 0,33$), en comparación con el brazo de E2 TD + AMP (76,92% a los 3 meses, aumentando a 87,50% a los 12 meses; $p = 0,69$). Los principales efectos adversos notificados fueron distensión abdominal, cambios de peso y síntomas psicológicos. La aceptabilidad de ambos regímenes fue alta a pesar de los efectos adversos, pero la tolerabilidad del E2 TD combinado con PNM pareció ser mejor y menos mujeres reportaron problemas psicológicos.

Discusión

En el presente estudio se hace una revisión sistemática de la literatura científica para describir la eficacia y seguridad de la terapia hormonal de la menopausia vía transdérmica (THM TD) en mujeres con síntomas de la menopausia. En relación con la eficacia, la terapia hormonal de la menopausia (THM) es considerada el tratamiento médico más efectivo para afrontar los síntomas vasomotores (sofocos, sudoración nocturna), sequedad y molestias vaginales que a menudo acompañan a la mujer en el periodo de transición a la menopausia y más allá^{21,83}.

Las dos rutas más comunes de suplencia de estrógenos sistémicos son la administración oral y la transdérmica (84).

Asumiendo que se utiliza una dosificación equivalente, ambas son eficaces para el alivio de los síntomas de la menopausia y la preservación de la salud ósea^{16,43,44}. Sin embargo, hay diferencias importantes con respecto al metabolismo de los estrógenos. Los estrógenos orales son metabolizados en el primer paso por el hígado, produciendo diferentes efectos metabólicos no observados con la administración transdérmica. El metabolismo de primer paso (propio de la vía oral), a menudo se asocia con una biodisponibilidad deficiente y efectos adversos⁸⁵ a considerar como el TEV. Recientes estudios han demostrado que la vía transdérmica es la mejor forma de tratar los síntomas de la menopausia⁸⁶, ya que se confirma la ausencia de riesgo de TEV (OR: 0,81; IC95%: 0,60 – 1,09)⁸⁷.

Respecto de la pérdida de la densidad mineral ósea (DMO), la fragilidad esquelética asociada y el mayor riesgo de fractura, también se mitigan de manera efectiva con la THM en mujeres en la posmenopausia^{16,21,88}. Kim et al. (89), evaluaron los efectos de la terapia con estrógenos transdérmicos sobre la densidad mineral ósea (DMO), en 149 mujeres coreanas en posmenopausia, (100 en el grupo con THM y 49 en el grupo control). En comparación con los controles, la THM aumentó significativamente la DMO después de 2 años tanto en la columna lumbar como en la cadera total. No hubo diferencias en los cambios de la DMO según la adición de progestágenos en los grupos (oral versus transdérmico).

En relación a la seguridad, se encontró que la THM TD es eficaz para el tratamiento de los síntomas vasomotores y no aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) cuando se usa en mujeres sanas; en mujeres con TEV anterior se detectó una disminución en los factores que intervienen en la coagulación y ningún aumento en el riesgo de TEV recurrente, mientras que en mujeres con polimorfismos genéticos protrombóticos, se observó un riesgo mínimo o nulo de TEV y en mujeres con diversas comorbilidades pro-inflamatorias se reportó un mejor perfil trombótico y ningún aumento del riesgo de TEV⁹⁰.

Al comparar la THM oral versus transtermina, algunos de los efectos positivos del metabolismo hepático de primer paso de la primera, incluyen mayores reducciones en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDLc), lipoproteína (a), y mayores aumentos en el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDLc) en comparación con la administración transdérmica. Los efectos negativos del metabolismo de primer paso incluyen aumento de los triglicéridos y un aumento dependiente de la dosis en factores de la coagulación (antígeno del factor VII, factor VII activado, y fragmento de protrombina 1 y 2), lo que lleva a un potencial mayor riesgo de TEV⁹¹; adicionalmente, la proporción de estrona a estradiol está más cerca de 1: 1 con la vía transdérmica, lo cual imita la proporción fisiológica observada en mujeres en la premenopausia⁹².

A diferencia del estrógeno oral, el estrógeno transdérmico (en forma de parche o gel) no se asocia con un mayor riesgo de TEV, por lo tanto, el estrógeno transdérmico en asociación con la progesterona natural micronizada representa uno de los regímenes de THM más óptimos⁹³; en consecuencia, el estrógeno transdérmico ha de convertirse en la vía de administración preferida pues, podemos administrarlo de manera segura a mujeres que tienen antecedentes de migraña, enfermedad de la vesícula biliar, diabetes o con sobrepeso / obesidad⁹⁴. Estos hallazgos clínicos, junto con datos biológicos consistentes, enfatizan la ventaja de seguridad del estrógeno transdérmico combinado con progesterona y respaldan las recomendaciones actuales basadas en evidencia sobre el uso de la THM, especialmente en mujeres con alto riesgo de TEV⁹⁵. De este modo, el riesgo de TEV puede considerarse la diferencia clínica más clara y fuerte entre las dos vías de administración (oral versus transdérmica), lo que respalda que la THM TD es más segura que la administración oral⁹⁶. Por consiguiente, a la hora de limitar el riesgo de TEV atribuible a la THM oral, se recomienda dar preferentemente el estradiol transdérmico (grado B) y progesterona natural micronizada puesto que podría reducir o incluso anular el exceso de riesgo de TEV, accidente cerebrovascular, colecistitis y posiblemente incluso el cáncer de mama asociado con el uso de THM oral; en caso de antecedentes personales de TEV, obesidad o trombofilia biológica (mutación del factor V Leiden, mutación G20210A de la protrombina), se aconseja no utilizar estrógenos por vía oral (grado A); en estas circunstancias se recomienda proponer el uso de estradiol transdérmico combinado con progesterona natural micronizada en función del balance riesgo-beneficio individualizado de la THM (grado C)⁹⁷. Con base en lo anterior, es incuestionable que la THM es el tratamiento más efectivo para el tratamiento de los síntomas vasomotores de la menopausia; hoy está claro que su seguridad depende de la edad de la mujer y del tiempo transcurrido desde la menopausia, así como de la dosis, duración, régimen y vía de administración, por esta razón, los beneficios tienden a superar los riesgos en mujeres sanas menores de 60 años o dentro de los diez años posteriores a la menopausia (“ventana de oportunidad”)^{14,20,98}.

El riesgo oncológico de la THM requiere consideración desde dos aspectos: el potencial de la THM para inducir tumores en pacientes sin antecedentes oncológicos, y el potencial de causar recurrencia y/o progresión del cáncer en las mujeres sobrevivientes de cáncer⁹⁹. Por ello, ante el consabido riesgo de cáncer ginecológico asociado con el uso de THM, lo cual es una asociación que ha sido bien examinada¹⁰⁰⁻¹⁰³, pero también es claro que depende de la formulación y la dosis utilizada¹⁰⁴⁻¹⁰⁶, sin embargo, la relación con la terapia transdérmica no ha sido evaluada de la misma forma como se ha hecho con la terapia oral, aunque no se esperan resultados diferentes debido a que mantiene un nivel constante de estrógeno sérico. Así pues, sin haber datos suficientes para brindar un asesoramiento generalizado sobre la seguridad de la THM en mujeres después del cáncer,

la toma de decisiones debe individualizarse. En consecuencia, se necesita más investigación con un juicioso seguimiento a largo plazo, para garantizar la prestación de una atención integral centrada en la paciente; de tal manera que las decisiones de tratamiento deben tomarse en un entorno multidisciplinario donde se fomente la toma de decisiones compartida con las pacientes.

La principal fortaleza de esta investigación es el uso de una metodología de revisión sistemática para buscar y sintetizar la evidencia disponible sobre una pregunta concreta; así como el número de artículos seleccionados, los cuales son contundentes en sus resultados. Al incluir estudios clínicos aleatorizados se agrega otra fortaleza debido al cuerpo de evidencia, pues mejoran el control de sesgos. La extensa búsqueda de literatura científica, extendida mediante “bola de nieve”, procura alcanzar a recoger, de forma perceptible, la mayoría de las publicaciones relevantes. En relación con las debilidades, se despunta que la no inclusión de población colombiana en los estudios evaluados y referenciados es una importante limitación, aunque inevitable y tal vez con efecto marginal sobre la conclusión de los resultados.

Conclusiones

La THM tiene varios tipos, formulaciones y rutas disponibles para que el profesional de la salud pueda adaptar e individualizar el tratamiento en cada mujer, a fin de controlar los molestos síntomas de la menopausia y los síntomas vaginales asociados a la atrofia urogenital por efecto del estado hipoestrogénico. La terapia hormonal transdérmica en la menopausia es una opción eficaz, segura y bien tolerada para considerar en mujeres con sintomatología vasomotora, especialmente si la inician durante el periodo de la “ventana de oportunidad”. El conocimiento y formación en este recurso para el uso durante la transición a la menopausia, no debe perderse en los procesos educativos de formación del profesional de salud, particularmente en los programas de Ginecología y Obstetricia.

En esta revisión se proporcionan suficientes datos acerca de la seguridad del uso de la terapia hormonal en la menopausia vía transdérmica, en mujeres en menopausia y posmenopausia con y sin factores de riesgo de tromboembolismo venoso, por lo tanto, los médicos deben tener (con cada paciente) diálogos y discusiones abiertas acerca del riesgo versus beneficio con respecto a su uso.

Agradecimientos

A Hathor, Clínica Sexológica y a la señora Omaira De Jesús De Ángel Bolaños (la “Cacica”), por su apoyo y disponibilidad incondicional para la realización del presente estudio.

Fuentes de financiación

Este trabajo no recibió ningún tipo de financiación.

Referencias bibliográficas

- 1) Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *Lancet*. 1999;353(9152):571-80. Disponible en: doi: 10.1016/S0140-6736(98)05352-5.
- 2) Espitia-De-La-Hoz FJ. Prevalencia y caracterización de los síntomas de la menopausia en mujeres climatéricas del Eje Cafetero (Colombia), 2018-2020. *Univ. Med.* 2022;63(3). Disponible en: doi: 10.11144/Javeriana.umed63-3.smmc.
- 3) Ambikairajah A, Walsh E, Cherbuin N. A review of menopause nomenclature. *Reprod Health*. 2022;19(1):29. Disponible en: doi: 10.1186/s12978-022-01336-7.
- 4) Espitia-De-La-Hoz FJ. Prevalence of genitourinary syndrome of menopause and impact on sexuality of women in Quindío (Colombia), 2013-2016. *Rev. Colomb. Obstet. Ginecol.* 2018;69(4):249-5. Disponible en: doi: http://dx.doi.org/10.18597/rcog.3111.
- 5) Thurston RC. Vasomotor symptoms: natural history, physiology, and links with cardiovascular health. *Climacteric*. 2018;21(2):96-100. Disponible en: doi: 10.1080/13697137.2018.1430131.
- 6) Williams RE, Kalilani L, DiBenedetti DB, Zhou X, Granger AL, Fehnel SE, Levine KB, Jordan J, Clark RV. Frequency and severity of vasomotor symptoms among peri- and postmenopausal women in the United States. *Climacteric*. 2008;11(1):32-43. Disponible en: doi: 10.1080/13697130701744696.
- 7) Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, Hess R, Joffe H, Kravitz HM, Tepper PG, Thurston RC. Study of Women's Health Across the Nation. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med.* 2015;175(4):531-9. Disponible en: doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8063.
- 8) Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause*. 2014;21(9):924-32. Disponible en: doi: 10.1097/GME.0000000000000196.
- 9) Tepper PG, Brooks MM, Randolph JF Jr, Crawford SL, El-Khoudary SR, Gold EB, et al. Characterizing the trajectories of vasomotor symptoms across the menopausal transition. *Menopause*. 2016;23(10):1067-74. Disponible en: doi: 10.1097/GME.0000000000000676.
- 10) Green R, Santoro NF, McGinn AP, Wildman RP, Derby CA, Polotsky AJ, et al. The relationship between psychosocial status, acculturation and country of origin in mid-life Hispanic women: data from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Climacteric*. 2010;13(6):534-43. Disponible en: doi: 10.3109/13697131003592713.
- 11) Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Matthews KA. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation*. 2008;118(12):1234-40. Disponible en: doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.776823.
- 12) Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose

- SA, Hess R, Powell LH, Matthews KA. Hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. *Menopause*. 2011;18(4):352-8. Disponible en: doi: 10.1097/gme.0b013e3181fa27fd.
- 13) Crandall CJ, Tseng CH, Crawford SL, Thurston RC, Gold EB, Johnston JM, Greendale GA. Association of menopausal vasomotor symptoms with increased bone turnover during the menopausal transition. *J Bone Miner Res*. 2011;26(4):840-9. Disponible en: doi: 10.1002/jbmr.259.
- 14) Espitia-de-la-Hoz FJ. Influencia de la Tibolona en la función sexual y seguridad cardiovascular, en la mujer posmenopáusica. *Revista Ciencias Biomédicas*. 2022;11(1):66-79. Disponible en: doi: 10.32997/rcb-2022-3223.
- 15) Kotsopoulos J. Menopausal hormones: definitive evidence for breast cancer. *Lancet*. 2019;394(10204):1116-1118. Disponible en: doi: 10.1016/S0140-6736(19)31901-4.
- 16) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-33. Disponible en: doi: 10.1001/jama.288.3.321.
- 17) Gartlehner G, Patel SV, Reddy S, Rains C, Schwimmer M, Kahwati L. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Persons: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2022;328(17):1747-1765. Disponible en: doi: 10.1001/jama.2022.18324.
- 18) Mehta J, Kling JM, Manson JE. Risks, Benefits, and Treatment Modalities of Menopausal Hormone Therapy: Current Concepts. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:564781. Disponible en: doi: 10.3389/fendo.2021.564781.
- 19) Pinkerton JV. Hormone Therapy for Postmenopausal Women. *N Engl J Med*. 2020;382(5):446-455. Disponible en: doi: 10.1056/NEJMc1714787.
- 20) Espitia-De-La-Hoz FJ. Terapia de reemplazo hormonal combinada con testosterona para el tratamiento del trastorno del deseo sexual hipoactivo en mujeres en climaterio. *Arch Med (Manizales)*. 2020;20(1):71-85. Disponible en: doi: 10.30554/archmed.20.1.3388.2020.
- 21) The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29(7):767-794. Disponible en: doi: 10.1097/GME.0000000000002028.
- 22) Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, Santen RJ. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):3975-4011. Disponible en: doi: 10.1210/jc.2015-2236.
- 23) ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2014;123(1):202-216. Disponible en: doi: 10.1097/01.AOG.0000441353.20693.78.
- 24) Balfour JA, Heel RC. Transdermal estradiol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the treatment of menopausal complaints. *Drugs*. 1990;40(4):561-82. Disponible en: doi: 10.2165/00003495-199040040-00006.
- 25) Kopper NW, Gudeman J, Thompson DJ. Transdermal hormone therapy in postmenopausal women: a review of metabolic effects and drug delivery technologies. *Drug Des Devel Ther*. 2009;2:193-202. Disponible en: doi: 10.2147/dddt.s4146.
- 26) Håkansson-Eklund J, Holmström IK, Kumlin T, Kaminsky E, Skoglund K, Höglander J, et al. "Same same or different?" A review of reviews of person-centered and patient-centered care. *Patient Educ Couns*. 2019;102(1):3-11. Disponible en: doi: 10.1016/j.pec.2018.08.029.
- 27) Rios LP, Ye C, Thabane L. Association between framing of the research question using the PICOT format and reporting quality of randomized controlled trials. *BMC Med Res Methodol*. 2010;10:11. Disponible en: doi: 10.1186/1471-2288-10-11.
- 28) Goodman MP. Are all estrogens created equal? A review of oral vs. transdermal therapy. *J Womens Health (Larchmt)*. 2012;21(2):161-9. Disponible en: doi: 10.1089/jwh.2011.2839.
- 29) Stevenson JC. Type and route of estrogen administration. *Climacteric*. 2009;12:86-90. Disponible en: doi: 10.1080/13697130903007389.
- 30) Carroll N. A review of transdermal nonpatch estrogen therapy for the management of menopausal symptoms. *J Womens Health (Larchmt)*. 2010;19(1):47-55. Disponible en: doi: 10.1089/jwh.2008.1206.
- 31) Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA. Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928. Disponible en: doi: 10.1136/bmj.d5928.
- 32) Schuneman H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. *GRADE Handbook*. 2013. Disponible en: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
- 33) Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 8430 de 1993.
- 34) Harman SM, Black DM, Naftolin F, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;161(4):249-60. Disponible en: doi: 10.7326/M14-0353.
- 35) Cintron D, Lahr BD, Bailey KR, Santoro N, Lloyd R, Manson JE, et al. Effects of oral versus transdermal menopausal hormone treatments on self-reported sleep domains and their association with vasomotor symptoms in recently menopausal women enrolled in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *Menopause*. 2018;25(2):145-153. Disponible en: doi: 10.1097/GME.0000000000000971.
- 36) Speroff L, Whitcomb RW, Kempfert NJ, Boyd RA, Paulissen JB, Rowan JP. Efficacy and local tolerance of a low-dose, 7-day matrix estradiol transdermal system in the treatment of menopausal vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol*. 1996;88:587-92. Disponible en: doi: 10.1016/0029-7844(96)00272-4.
- 37) Utian WH, Burry KA, Archer DF, Gallagher JC, Boyett RL, Guy MP, et al. Efficacy and safety of low, standard, and high dosages of an estradiol transdermal system (Esclim) compared with placebo on vasomotor symptoms in highly symptomatic menopausal patients. The Esclim Study Group. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(1):71-9. Disponible en: doi: 10.1016/S0002-9378(99)70438-2.
- 37) Bacchi-Modena A, Bolis P, Campagnoli C, De Cicco F, Meschia M, Pansini F, et al. Efficacy and tolerability of Estraderm MX, a new estradiol matrix patch. *Maturitas*. 1997;27(3):285-92. Disponible en: doi: 10.1016/S0378-5122(97)00039-x.
- 38) Good WR, John VA, Ramirez M, Higgins JE. Comparison of Alora estradiol matrix transdermal delivery system with oral conjugated equine estrogen therapy in relieving menopausal symptoms. *Alora Study Group. Climacteric*. 1999;2(1):29-36. Disponible en: doi: 10.3109/13697139909025560.
- 39) Notelovitz M, Cassel D, Hille D, Furst KW, Dain MP, VandePol C, et al. Efficacy of continuous sequential transdermal estradiol and norethindrone acetate in relieving vasomotor symptoms associated with menopause. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:7-12. Disponible en: doi: 10.1016/S0002-9378(00)70483-2.
- 40) Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA*. 2004;291(13):1610-20. Disponible en: doi: 10.1001/jama.291.13.1610.
- 41) Palacios S, Menéndez C, Jurado AR, Vargas JC. Effects of percutaneous oestradiol versus oral oestrogens on bone density. *Maturitas*. 1994;20(2-3):209-13. Disponible en: doi: 10.1016/0378-5122(94)90018-3.
- 42) Devogelaer JP, Lecart C, Dupret P, De Nayer P, Nagant-De-Deuxchaisnes C. Long-term effects of percutaneous estradiol on bone loss and bone metabolism in postmenopausal hysterectomized women. *Maturitas*. 1998;28(3):243-9. Disponible en: doi: 10.1016/S0378-5122(97)00081-9.
- 43) Sun A, Lin S, Yu W, Qin M, Chen F, Zhang Y, Wei Y, de-Lignieres B. Percutaneous estrogen in prevention of early postmenopausal bone loss in Chinese women. *Chin Med J (Engl)*. 2002;115(12):1790-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12622925/>
- 44) Rozenberg S, Al-Daghri N, Aubertin-Leheudre M, Brandi ML, Cano A, Collins P, et al. Is there a role for menopausal hormone therapy in the management of postmenopausal osteoporosis? *Osteoporos Int*. 2020;31(12):2271-2286. Disponible en: doi: 10.1007/s00198-020-05497-8.
- 45) Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological

- Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1595-1622. Disponible en: doi: 10.1210/jc.2019-00221.
- 46) Wiklund I, Karlberg J, Mattsson LA. Quality of life of postmenopausal women on a regimen of transdermal estradiol therapy: a double-blind placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:824-30. Disponible en: doi: 10.1016/s0002-9378(12)90828-5.
- 47) Utian WH, Woods NF. Impact of hormone therapy on quality of life after menopause. *Menopause.* 2013;20(10):1098-105. Disponible en: doi: 10.1097/GME.0b013e318298debe.
- 48) Diem SJ, LaCroix AZ, Reed SD, Larson JC, Newton KM, Ensrud KE, et al. Effects of pharmacologic and nonpharmacologic interventions on menopause-related quality of life: a pooled analysis of individual participant data from four MsFLASH trials. *Menopause.* 2020;27(10):1126-1136. Disponible en: doi: 10.1097/GME.0000000000001597.
- 49) Kaunitz AM, Manson JE. Management of Menopausal Symptoms. *Obstet Gynecol.* 2015;126(4):859-876. Disponible en: doi: 10.1097/AOG.0000000000001058.
- 50) Gregersen I, Høibraaten E, Holven KB, Løvdahl L, Ueland T, Mowinckel MC, et al. Effect of hormone replacement therapy on atherogenic lipid profile in postmenopausal women. *Thromb Res.* 2019;184:1-7. Disponible en: doi: 10.1016/j.thromres.2019.10.005.
- 51) Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Buckley 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. Disponible en: doi: 10.1111/j.1463-1326.2005.00545.x.
- 52) Pickar JH, Archer DF, Kagan R, Pinkerton JV, Taylor HS. Safety and benefit considerations for menopausal hormone therapy. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(8):941-954. Disponible en: doi: 10.1080/14740338.2017.1343298.
- 53) Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2013;310(13):1353-68. Disponible en: doi: 10.1001/jama.2013.278040.
- 54) Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, et al. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA.* 2017;318(10):927-938. Disponible en: doi: 10.1001/jama.2017.11217.
- 55) Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué-i-Figuls M, Bonfill-Cosp X, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(3):CD002229. Disponible en: doi: 10.1002/14651858.CD002229.pub4.
- 56) Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Menopause-related changes in body fat distribution. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;904:502-6. Disponible en: doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06506.x.
- 57) Van Pelt RE, Gavin KM, Kohrt WM. Regulation of Body Composition and Bioenergetics by Estrogens. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(3):663-76. Disponible en: doi: 10.1016/j.ecl.2015.05.011.
- 58) Kapoor E, Collazo-Clavell ML, Faubion SS. Weight Gain in Women at Midlife: A Concise Review of the Pathophysiology and Strategies for Management. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(10):1552-1558. Disponible en: doi: 10.1016/j.mayocp.2017.08.004.
- 59) Mauvais-Jarvis F, Manson JE, Stevenson JC, Fonseca VA. Menopausal Hormone Therapy and Type 2 Diabetes Prevention: Evidence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Endocr Rev.* 2017;38(3):173-188. Disponible en: doi: 10.1210/er.2016-1146.
- 60) 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. Disponible en: doi: 10.1016/j.kjms.2014.03.002.
- 61) Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, Cauley JA, Barrett-Connor E. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. 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(1):1-9. Disponible en: doi: 10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00005.
- 62) Saranyaratana W, Sakondhvat C, Silaruks S, Soontrapa S, Kaewrudee S. Effect of hormone therapy on lipid profile in menopausal women. *J Med Assoc Thai.* 2006;89(4):S37-41.
- 63) Perrone G, Stefanutti C, Galoppi P, Anelli G, Capri O, Lucani G, et al. Effect of oral and transdermal hormone replacement therapy on lipid profile and Lp(a) level in menopausal women with hypercholesterolemia. *Int J Fertil Menopausal Stud.* 1996;41(6):509-15.
- 64) Alwers R, Urdinola J, Onatra W, Sánchez F, Posso H. Changes in normal lipid profile of menopausal women with combined hormone replacement therapy. Comparative clinical trial of two hormonal combinations (conjugated estrogens/medroxyprogesterone acetate versus estradiol valerate/cyproterone acetate). *Maturitas.* 1999;32(1):41-50. Disponible en: doi: 10.1016/s0378-5122(99)00013-4.
- 65) Erberich LC, Alcântara VM, Picheth G, Scartezini M. Hormone replacement therapy in postmenopausal women and its effects on plasma lipid levels. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40(5):446-51. Disponible en: doi: 10.1515/CCLM.2002.076.
- 66) Tyler ET. Oral contraception and venous thrombosis. *JAMA.* 1963;185(2):131-2.
- 67) Canonico M, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Olié V, Scarabin PY. Activated protein C resistance among postmenopausal women using transdermal estrogens: importance of progestogen. *Menopause.* 2010;17(6):1122-7. Disponible en: doi: 10.1097/gme.0b013e3181e102eb.
- 68) Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ.* 2010;340:c2519. Disponible en: doi: 10.1136/bmj.c2519.
- 69) Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation.* 2007;115(7):840-5. Disponible en: doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642280.
- 70) Simin J, Tamimi R, Lagergren J, Adami HO, Brusselaers N. Menopausal hormone therapy and cancer risk: An overestimated risk? *Eur J Cancer.* 2017;84:60-68. Disponible en: doi: 10.1016/j.ejca.2017.07.012.
- 71) Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Aragaki AK, Kuller LH, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA.* 2010;304(15):1684-92. Disponible en: doi: 10.1001/jama.2010.1500.
- 72) Byrne C, Ursin G, Martin CF, Peck JD, Cole EB, Zeng D, et al. Mammographic Density Change With Estrogen and Progestin Therapy and Breast Cancer Risk. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(9):dix001. Disponible en: doi: 10.1093/jnci/dix001.
- 73) Chlebowski RT, Rohan TE, Manson JE, Aragaki AK, Kaunitz A, Stefanick ML, et al. Breast Cancer After Use of Estrogen Plus Progestin and Estrogen Alone: Analyses of Data From 2 Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2015;1(3):296-305. Disponible en: doi: 10.1001/jamaoncol.2015.0494.
- 74) Wachtel MS, Yang S, Dissanaike S, Margenthaler JA. Hormone Replacement Therapy, Likely Neither Angel Nor Demon. *PLoS One.* 2015;10(9):e0138556. Disponible en: doi: 10.1371/journal.pone.0138556.
- 75) Speroff L. The Million Women Study and breast cancer. *Maturitas.* 2003;46(1):1-6. Disponible en: doi: 10.1016/j.maturitas.2003.08.001.
- 76) Sjögren LL, Mørch LS, Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. *Maturitas.* 2016;91:25-35. Disponible en: doi: 10.1016/j.maturitas.2016.05.013.
- 77) 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;385(9980):1835-42. Disponible en: doi: 10.1016/S0140-6736(14)61687-1.
- 78) Mørch LS, Løkkegaard E, Andreasen AH, Krüger-Kjaer S, Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA.* 2009;302(3):298-305. Disponible en: doi: 10.1001/jama.2009.1052.

- 79) Roura E, Travier N, Waterboer T, de Sanjosé S, Bosch FX, Pawlita M, et al. The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147029. Disponible en: doi: 10.1371/journal.pone.0147029.
- 80) Buster JE, Koltun WD, Pascual ML, Day WW, Peterson C. Low-dose estradiol spray to treat vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008;111(6):1343-51. Disponible en: doi: 10.1097/AOG.0b013e318175d162.
- 81) Simon JA. ESTRASORB Study Group. Estradiol in micellar nanoparticles: the efficacy and safety of a novel transdermal drug-delivery technology in the management of moderate to severe vasomotor symptoms. *Menopause*. 2006;13(2):222-31. Disponible en: doi: 10.1097/01.gme.0000174096.56652.4f.
- 82) Mittal M, Panay N, Supramaniam PR, Savvas M, Cardozo L, Hamoda H. A direct comparison of women's perceptions and acceptability of micronised progesterone and medroxyprogesterone acetate in combination with transdermal oestradiol in the management of young postmenopausal women, under 45 years of age. *Post Reprod Health*. 2020;26(4):210-219. Disponible en: doi: 10.1177/2053369120960960.
- 83) Maclennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2004(4):CD002978. Disponible en: doi: 10.1002/14651858.CD002978.pub2.
- 84) Neves-E-Castro M, Birkhauser M, Samsioe G, Lambrinoudaki I, Palacios S, Borrego RS, et al. EMAS position statement: The ten point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas*. 2015;81(1):88-92. Disponible en: doi: 10.1016/j.maturitas.2015.02.003.
- 85) Hemelaar M, Rosing J, Kenemans P, Thomassen MC, Braat DD, van der Mooren MJ. Less effect of intranasal than oral hormone therapy on factors associated with venous thrombosis risk in healthy postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(7):1660-6. Disponible en: doi: 10.1161/01.ATV.0000224325.96659.53.
- 86) Botelho MA, Queiroz DB, Barros G, Guerreiro S, Fachine P, Umbelino S, et al. Nanostructured transdermal hormone replacement therapy for relieving menopausal symptoms: a confocal Raman spectroscopy study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014;69(2):75-82. Disponible en: doi: 10.6061/clinics/2014(02)01.
- 87) 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;10(1):20631. Disponible en: doi: 10.1038/s41598-020-77534-9.
- 88) Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(14):1701-12. Disponible en: doi: 10.1001/jama.291.14.1701.
- 89) Kim HJ, Oh YK, Lee JS, Lee DY, Choi D, Yoon BK. Effect of transdermal estrogen therapy on bone mineral density in postmenopausal Korean women. *J Menopausal Med*. 2014;20(3):111-7. Disponible en: doi: 10.6118/jmm.2014.20.3.111.
- 90) Sobel TH, Shen W. Transdermal estrogen therapy in menopausal women at increased risk for thrombotic events: a scoping review. *Menopause*. 2022;29(4):483-490. Disponible en: doi: 10.1097/GME.0000000000001938.
- 91) Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietilä T, Virkamäki A, Hovatta O, Hamsten A, Taskinen MR, Yki-Järvinen H. Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb Haemost*. 2001;85(4):619-25.
- 92) Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric*. 2005;8 Suppl 1:3-63.
- 93) Newson LR, Lass A. Effectiveness of transdermal oestradiol and natural micronised progesterone for menopausal symptoms. *Br J Gen Pract*. 2018;68(675):499-500. Disponible en: doi: 10.3399/bjgp18X699353.
- 94) Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2019;364:k4810. Disponible en: doi: 10.1136/bmj.k4810
- 95) Scarabin PY. Progestogens and venous thromboembolism in menopausal women: an updated oral versus transdermal estrogen meta-analysis. *Climacteric*. 2018;21(4):341-345. Disponible en: doi: 10.1080/13697137.2018.1446931.
- 96) Goldštajn MŠ, Mikuš M, Ferrari FA, Bosco M, Uccella S, Noventa M, Török P, Terzić S, Laganà AS, Garzon S. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopause: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2022. Disponible en: doi: 10.1007/s00404-022-06647-5.
- 97) Trémollières FA, Chabbert-Buffet N, Plu-Bureau G, Rousset-Jablonski C, Lecerf JM, Duclos M, et al. Management of postmenopausal women: Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) and Groupe d'Etude sur la Ménopause et le Vieillessement (GEMVi) Clinical Practice Guidelines. *Maturitas*. 2022;163:62-81. Disponible en: doi: 10.1016/j.maturitas.2022.05.008.
- 98) Mehta J, Kling JM, Manson JE. Risks, Benefits, and Treatment Modalities of Menopausal Hormone Therapy: Current Concepts. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:564781. Disponible en: doi: 10.3389/fendo.2021.564781.
- 99) Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors - Review of the Literature. *Pathol Oncol Res*. 2020;26(1):63-78. Disponible en: doi: 10.1007/s12253-018-00569-x.
- 100) Holmberg I, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, Jassem J, Dobaczewska D, Fjosne HE, Peralta O, Arriagada R, Holmqvist M, Maenpää J. HABITS Study Group. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(7):475-82. Disponible en: doi: 10.1093/jnci/djn058.
- 101) 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;23(3):335-42. Disponible en: doi: 10.1097/GME.0000000000000508.
- 102) Del-Carmen MG, Rice LW. Management of menopausal symptoms in women with gynecologic cancers. *Gynecol Oncol*. 2017;146(2):427-435. Disponible en: doi: 10.1016/j.ygyno.2017.06.013.
- 103) Ruan X, Mueck AO. The choice of progestogen for HRT in menopausal women: breast cancer risk is a major issue. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2018;37(1). Disponible en: doi: 10.1515/hmbci-2018-0019.
- 104) L'Hermite M. HRT optimization, using transdermal estradiol plus micronized progesterone, a safer HRT. *Climacteric*. 2013;1:44-53. Disponible en: doi: 10.3109/13697137.2013.808563.
- 105) Simon JA. What's new in hormone replacement therapy: focus on transdermal estradiol and micronized progesterone. *Climacteric*. 2012;15:3-10. Disponible en: doi: 10.3109/13697137.2012.669332.
- 106) Espitia-De-La-Hoz FJ. Efectividad de la tibolona e incidencia de efectos adversos en mujeres posmenopáusicas: estudio cuasiexperimental en Armenia (Colombia), 2012-2015. *Univ. Med*. 2021; 62(4):1-13. Disponible en: <https://doi.org/10.11144/javeriana.umed62-4.tibo>