



## **REPORTE DE EVIDENCIA N°3**

# **RECOMENDACIONES PARA EL USO DE TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL EN PACIENTES PERIMENOPAUSICAS Y POSTMENOPAUSICAS**

**Mayo 2018**

**IETSI** | INSTITUTO DE  
EsSalud | EVALUACIÓN DE  
TECNOLOGÍAS EN  
SALUD E  
INVESTIGACIÓN

### **Grupo Elaborador**

- Raúl Timaná Ruiz  
Asesor-Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, EsSalud
- Carlos A. Alva Díaz  
Equipo Técnico-Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, EsSalud
- Mayita L. Alvarez Vargas  
Equipo Técnico-Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, EsSalud

### **Grupo Validador**

- Dra. Olga Huatuco Collantes  
Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
- Dra. María del Carmen Huerta Mendoza  
Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.
- Dr. Ely Marcial Romero Luna  
Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren.
- Dra. Laura Esther Luna Victorio  
Médico Especialista en Endocrinología, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.
- Dra. Carmen Cecilia Paulina Quiroa Alfaro  
Médico Especialista en Endocrinología, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren.
- Dra. Anita Rocío Tarco Virto  
Médico Especialista en Endocrinología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

### **Conflicto de intereses**

Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés con relación a los temas descritos en el presente documento.

### **Reporte de Evidencias**

Este documento no es una guía de práctica clínica. Es una respuesta rápida a una solicitud de información para los profesionales de la salud sobre cuáles son las recomendaciones para el manejo de una condición clínica específica. Para ello, hemos definido una pregunta clínica, se ha diseñado una estrategia de búsqueda, se han seleccionado guías de práctica clínica o revisiones sistemáticas, se ha evaluado la calidad de las mismas y finalmente se han resumido las recomendaciones. Luego se ha realizado una breve evaluación con expertos sobre la aplicabilidad de las recomendaciones en nuestro contexto.

### **Financiamiento**

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, de Perú.

### **Citación**

Este documento debe ser citado como: IETSI. Reporte de evidencia N°3 , Recomendaciones para el uso de terapia de reemplazo hormonal en pacientes con perimenopausicas y postmenopausicas. Perú, mayo 2018.

### **Agradecimientos**

Srta. Wendy Nieto Gutierrez por su apoyo al equipo metodológico.

### **Datos de contacto**

Raúl Timaná Ruiz. Correo electrónico: [raul.timana@essalud.gob.pe](mailto:raul.timana@essalud.gob.pe), [rtimamar@gmail.com](mailto:rtimamar@gmail.com).  
Teléfono: 2656000 – 2349.

## Recomendaciones Claves

### Terapia de Reemplazo Hormonal en pacientes perimenopausicas y postmenopausicas

#### Terapia de reemplazo hormonal en pacientes perimenopausicas y posmenopausicas

1. Se debería ofrecer TRH por un periodo no mayor de 2 años, a mujeres perimenopausicas y posmenopausicas menores de 60 años para aliviar síntomas vasomotores, psicológicos, función sexual alterada y atrofia urogenital que sean considerados severos y afecten su calidad de vida. Ofrezca una selección de preparaciones, de la siguiente manera:
  - Estrógeno y progestágeno en mujeres con útero.
  - Estrógeno sólo en mujeres sin útero.**(Recomendación débil a favor)**
2. No se recomienda indicar la TRH en mujeres con alto riesgo cardiovascular, tromboembólico y de cáncer de mama, tanto sean perimenopausicas o posmenopausicas mayores de 60 años.  
**(Recomendación fuerte en contra)**
3. Se podría ofrecer TRH por un periodo no mayor de 1 año a pacientes posmenopausicas mayores de 60 años sin factores de riesgo cardiovascular, tromboembólico y de cáncer de mama, con síntomas vasomotores, psicológicos, función sexual alterada y atrofia urogenital que sean considerados severos informándole sobre los posibles riesgos de la terapia.  
**(Recomendación débil a favor)**
4. Se debería ofrecer a las mujeres perimenopausicas o posmenopausicas la discontinuación de la TRH tanto de forma gradual como inmediata.  
**(Recomendación débil a favor)**

## Siglas y acrónimos

**AGREE** - Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (Valoración de Guías para Investigación y Evaluación)

**AMSTAR** - Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (Evaluación de la GEG –

**ECA** - Ensayo controlado aleatorizado

**GEG** - Grupo Elaborador de la Guía

**GIN** - Guidelines International Network (Red de Guías Internacionales)

**GRADE** - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Clasificación de la Valoración, Desarrollo y Evaluación de Recomendaciones)

**GPC** - Guía de Práctica Clínica

**IC** - Intervalo de confianza

**IETSI** - Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

**MINSA** - Ministerio de Salud del Perú

**NICE** - National Institute for Health and Care Excellence (Instituto Nacional para la Excelencia en Salud del Reino Unido)

**PICO** - Population, Intervention, Comparator, Outcome (Población, Intervención, Comparador, Desenlace)

**PUBMED** - Public Library of Medicine (Biblioteca Pública de Medicina de EEUU)

**RS** - Revisión sistemática

calidad metodológica de revisiones sistemáticas)

**RR** - Riesgo relativo

**TRH** - Terapia de reemplazo hormonal

**TEV** - Tromboembolismo venoso

# Recomendaciones para el uso de Terapia de Reemplazo Hormonal en pacientes perimenopausicas y postmenopausicas

## 1. ANTECEDENTES

La menopausia es el cese permanente de los períodos menstruales, determinado retrospectivamente después de que una mujer haya experimentado 12 meses de amenorrea sin ninguna otra causa patológica o fisiológica obvia (1). La transición menopáusica, también llamada perimenopausia, comienza en promedio cuatro años antes del último período menstrual (PMF) e incluye una serie de cambios fisiológicos que pueden afectar la calidad de vida de una mujer. Se caracteriza por ciclos menstruales irregulares y marcadas fluctuaciones hormonales, a menudo acompañadas de sofocos, trastornos del sueño, alteración del estado de ánimo y sequedad vaginal (2). La posmenopausia es el periodo que se inicia un año luego de la menopausia, y se acompaña de un incremento de los trastornos relacionados a la edad (osteoporosis y enfermedades cardiovasculares) y a la deficiencia de estrógenos (3). Las mujeres postmenopáusicas tienen un incremento en el riesgo de varias condiciones a largo plazo, tales como osteoporosis, enfermedad cardiovascular y cambios en aparato reproductor genitourinario (4, 5).

Una de las alternativas de tratamiento para el manejo de los síntomas relacionados con la menopausia es la terapia de reemplazo hormonal (TRH) que puede consistir en estrógeno solo o combinado con un progestágeno y que está actualmente indicada para el tratamiento de los síntomas de la menopausia. La TRH esta indicada en el tratamiento de los sofocos, la atrofia vaginal y, en algunos casos, la inestabilidad del estado de ánimo que experimentan muchas mujeres durante la menopausia y perimenopausia.(6).

Existe una falta de consenso científico sobre los beneficios y riesgos a largo plazo de la TRH. La *Women's Health Initiative* informó inicialmente que, aunque la TRH previno las fracturas osteoporóticas y el cáncer de colon, podría incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares así como la incidencia de cáncer de mama (7, 8). En ese sentido, es importante conocer la evidencia, los beneficios y los riesgos que sustentan el uso de TRH.

## 2. OBJETIVO

Contar con recomendaciones basadas en evidencia para el uso de TRH en mujeres perimenopáusicas y postmenopáusicas.

## 3. METODOLOGÍA

Para contar con recomendaciones basadas en evidencia se ha optado por buscar guías de práctica clínica que para la elaboración de sus recomendaciones, se hayan basado en revisiones sistemáticas de evidencia científica y análisis crítico de la misma calidad, así como en revisiones sistemáticas posteriores a la elaboración de la guía seleccionada.

***Búsqueda de Guías de Práctica Clínica***

**Pregunta PICO:**

Se seleccionaron las siguientes preguntas clínicas en formato PICO:

1. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de diferentes terapias o tratamientos de reemplazo hormonal para mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas?
Población: Mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas
Intervención: Terapia de reemplazo hormonal
Comparador: Placebo
Desenlaces: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Críticos <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortalidad por todas las causas</li> <li>- Mortalidad y eventos cardiovasculares</li> <li>- Fracturas</li> <li>- Eventos Adversos: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ tromboembolismo venoso (TEV)</li> <li>○ enfermedad cardiovascular</li> <li>○ cáncer de mama</li> <li>○ enfermedad vesicular</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Importantes pero no críticos. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Control o alivio de síntomas vasomotores</li> </ul> </li> </ul>

2. En mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas que usan TRH, ¿cuál es la efectividad de una estrategia de interrupción abrupta de la TRH en comparación con una estrategia de discontinuación del TRH?
Población: Mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas que usan TRH.
Intervención: Estrategia de interrupción abrupta de la TRH
Comparador: Estrategia de discontinuación de la TRH
Desenlaces: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Críticos <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortalidad por todas las causas</li> <li>- Mortalidad y eventos cardiovasculares</li> <li>- Fracturas</li> <li>- Eventos Adversos: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ tromboembolismo venoso (TEV)</li> <li>○ enfermedad cardiovascular</li> <li>○ cáncer de mama</li> <li>○ enfermedad vesicular</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Importantes pero no críticos. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Control o alivio de síntomas vasomotores</li> </ul> </li> </ul>

**Estrategia de búsqueda**

Para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica se estableció una secuencia estandarizada; se utilizaron los términos “*menopause*” en los organismos elaboradores y/o recopiladores de Guías de Práctica Clínica (ver Tabla N°1)

**Tabla N°1: Resumen de Búsqueda de GPC**

Repositorios/Base de datos	Término de búsqueda
TRIP database	<i>menopause</i>
Canadian Medical Association Infobase: Clinical Practice Guidelines (CPG)	<i>menopause</i>
eGuidelines	<i>enopause</i>
Guidelines International Network (GIN)	<i>menopause</i>
National Guideline Clearinghouse (NGC) – Estados Unidos	<i>menopause</i>
National Health and Medical Research Council (NHMRC): Clinical Practice Guidelines	<i>menopause</i>
National Institute for Health and Care Excellence - UK (NICE)	<i>menopause</i>
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	<i>menopause</i>
Standards and Guidelines Evidence (SAGE)	<i>menopause</i>
American College of Physicians Clinical Practice Guidelines	<i>menopause</i>
Best Practice Guidelines	<i>menopause</i>
New Zealand Guidelines Group	<i>menopause</i>
CENETEC	<i>menopause</i>
GuíaSalud. Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud de España	<i>menopause</i>
Ministerio de Salud del Perú	<i>menopause</i>
Pubmed/Medline	Estrategia

Para la búsqueda de guías en bases de datos en Pubmen/Medline se utilizó la siguiente estrategia:

```
(((menopause[Title/Abstract] OR premenopause[Title/Abstract] OR
postmenopause[Title/Abstract] OR perimenopause[Title/Abstract]))) AND ((((((Guideline*[ti]
OR Practice Guideline[pt] OR Guideline[pt] OR Recommendations[ti] OR ((Algorithms[Mesh] OR
Algorithm*[tiab]))))))))
```

Para la búsqueda de revisiones sistemáticas con metaanálisis en Pubmen/Medline con la siguiente estrategia de búsqueda:

```
Hormone Replacement Therapy [MeSH] OR Therapy, Hormone Replacement*[tiab] OR
Hormone Replacement Therapies*[tiab] OR Replacement Therapies, Hormone*[tiab] OR
Therapies, Hormone Replacement*[tiab] OR Replacement Therapy, Hormone*[tiab]
```

### ***Criterio de selección:***

Las guías y revisiones sistemáticas halladas fueron revisadas y se seleccionaron de acuerdo a los siguientes criterios:

- Descripción explícita de la metodología seguida para la búsqueda, análisis y síntesis de la evidencia científica.
- Mujeres perimenopausicas y posmenopausicas como población objetivo.
- Aborde tratamiento con terapia de reemplazo hormonal (TRH).
- Las guías tuvieron un filtro de búsqueda de publicación en los últimos 5 años (guías a partir del año 2012).

Para complementar las recomendaciones establecidas en las GPC se especificó la búsqueda de revisiones sistemáticas con metaanálisis de publicación posterior a la guía de práctica clínica seleccionada más actualizada, que tenga una descripción explícita de la metodología seguida para la búsqueda, análisis y síntesis de la evidencia científica de pacientes mujeres con menopausia y perimenopausia con recomendaciones sobre terapia de reemplazo hormonal.

### ***Evaluación de la calidad***

La guía seleccionada fue evaluada mediante el instrumento AGREE II por dos evaluadores. Se consideró una guía de calidad cuando el valor global de la evaluación sea superior a 60% y los puntajes obtenidos en los dominios 1 alcance y objetivos y 3 rigor en la elaboración sean superiores a 60%. Para las revisiones sistemáticas se utilizó el instrumento AMSTAR con una valoración de calidad de las revisiones sistemáticas cuando puntuaron más de 8 de los 11 ítems considerados.

### ***Evaluación de la aplicabilidad***

Se convocó a médicos especialistas en el manejo de esta condición clínica para que evalúen las recomendaciones. La finalidad de la evaluación fue conocer la aplicabilidad de las recomendaciones en nuestro contexto, según las tecnologías sanitarias disponibles, los procedimientos que regularmente se realizan y la aceptabilidad por parte de la población.

### ***De la evidencia a la recomendación***

Para la formulación de las recomendaciones, el equipo evaluó la evidencia recolectada. La elaboración de las recomendaciones del presente reporte de evidencia estuvo en base a la metodología GRADE. De acuerdo a esta metodología, las recomendaciones de las GPC se basan en: el balance entre efectos deseables e indeseables, la calidad de la evidencia, los valores y preferencias de los pacientes, y el uso de recursos (9). Se estableció la dirección y la fuerza de cada recomendación. La dirección pudo ser a favor o en contra, y la fuerza pudo ser fuerte o débil (10).

#### 4. RESULTADOS

##### *Para Guías de Práctica Clínica*

Siguiendo los pasos antes mencionados encontramos 6 GPC que cubren el tema TRH en mujeres con menopausia, que se aprecian en la tabla N°2. Luego se aplicaron los criterios de selección preestablecidos y la evaluación de calidad de las GPC. Se seleccionó finalmente 1 GPC luego de la evaluación AGREE II.

**Figura N° 1: Flujograma de GPC**

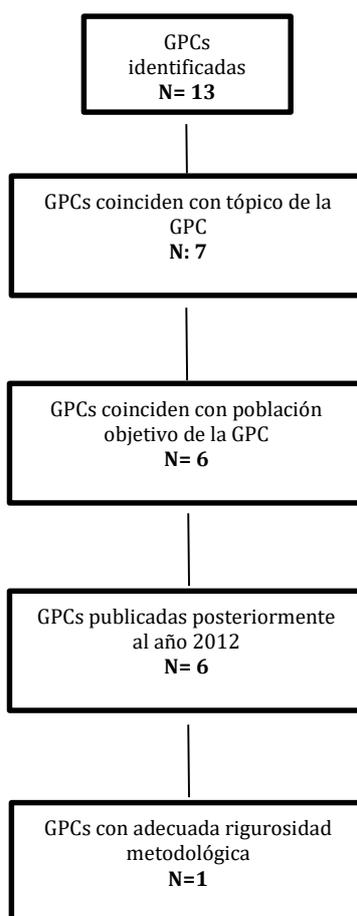


Tabla N°2: Guías de Práctica Clínica identificadas

Nombre	Fecha	País	Institución	Población	Enfoque
Menopause: diagnosis and management (11)	2015	Reino Unido	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Mujeres en perimenopausia	Diagnóstico , tratamiento de los síntomas perimenopáusicos
Recommendations on women’s midlife health and menopause hormone therapy (12)	2016	Australia	International Menopause Society Writing Group	Mujeres de edad media y menopausicas	Uso de la terapia hormonal para la menopausia
Guidelines for menopausal hormone therapy (13)	2014	Polonia	Sociedad Polaca de Menopausia y Andropausia	Mujeres en peri y post -menopausia	Terapia en la peri y post-menopausia
Management of Menopausal Symptoms (14)	2014	Estados Unidos	The American College of Obstetricians and Gynecologists	Mujeres menopausicas	Manejo de los síntomas de la menopausia
Managing Menopause (15)	2014	Canada	Menopause and Osteoporosis Working Group,	Mujeres menopausicas	Manejo de la menopausia en mujeres asintomáticas así como en mujeres con síntomas vasomotores.
Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline (16)	2015	Estados Unidos	Endocrine Society	Mujeres menopausicas	Manejo y tratamiento de los síntomas de la menopausia

**Para Revisiones Sistemáticas**

De las 227 revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, se excluyeron 191 artículos por no abordar los criterios de nuestra pregunta PICO: tipo de población, intervención, comparador o desenlaces de importancia, quedando un total de 36 artículos. Por último, se evaluó la calidad de los artículos restantes mediante el AMSTAR (punto de corte mayor o igual a 8 puntos), seleccionando sólo 8 revisiones sistemáticas y metaanálisis para la realización del presente reporte de evidencia (Figura 2 y Tabla Nº 3).

**Figura 2: Flujograma de Revisiones Sistemáticas**

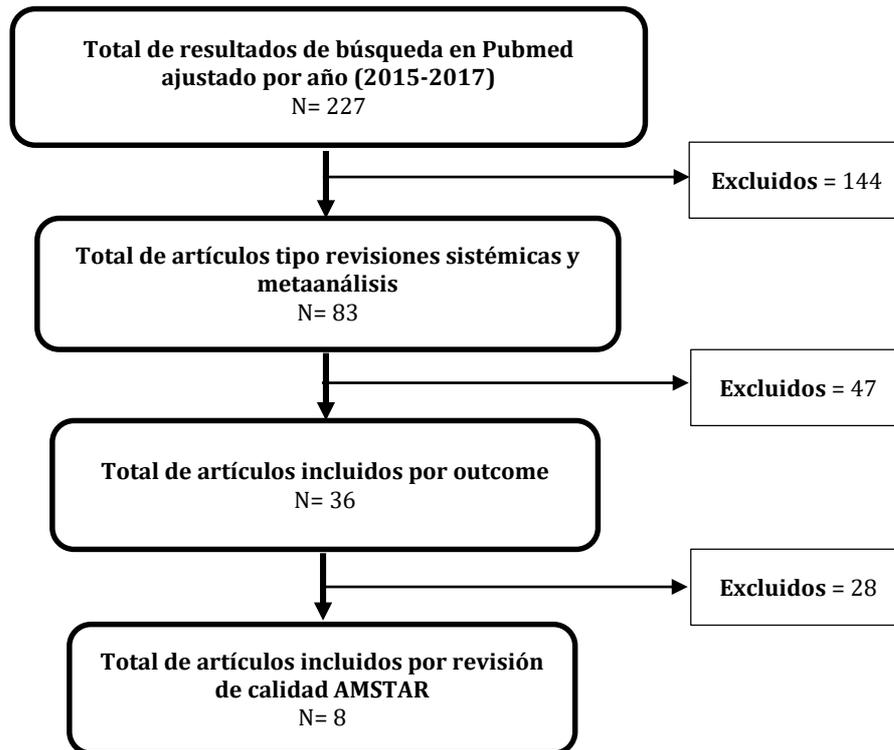


Tabla Nº 3: Revisiones Sistemáticas

Revisión Sistemática	Nº de estudios	Población	Intervención	Comparador	Desenlace
Estradiol therapy and breast cancer risk in peri menopausal and post-menopausal women	14	152 - 39 824 peri y post-menopáusicas	Estradiol con progesterona	Estradiol sin progesterona / estradiol con progesterona	Cáncer de mama
Efficacy of menopausal hormone therapy on sleep quality	7	166546 mujeres menopáusicas	Terapia hormonal	Placebo	Calidad de sueño
Long-term hormone therapy for peri and post-menopausal women	22	43637 mujeres peri y post-menopáusicas	Estrógeno / Terapia hormonal combinada	Placebo / Progesterona vaginal en gel / Terapia hormonal combinada continua / secuencial / estrógeno sólo.	Mortalidad, enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedad vesicular, fracturas y cognición
Bioidentical Estrogen for Menopausal Depressive Symptoms	10	1 208 mujeres peri y post-menopáusicas	Terapia hormonal con estrógeno	Placebo	Síntomas depresivos
Short-term and long-term effects of tibolone in post-menopausal women	46	19 976 mujeres peri menopáusicas y post-menopáusicas	Terapia hormonal con Tibolone	Placebo /estrógeno / terapia hormonal combinada	Síntomas vasomotores, sangrado anormal, cáncer de mama, stroke, mortalidad, cáncer de endometrio, eventos cardiovasculares, tromboembolismo venoso
Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women	19	40 410 mujeres post-menopáusicas	Terapia de remplazo hormonal	Placebo	Enfermedad cardiovascular
Effect of hormone therapy on the risk of bone fractures	28	33 426 mujeres post-menopáusicas	Terapia de remplazo hormonal	Placebo	Fracturas
Hormone replacement therapy and breast cancer survival	16	1 756 833 mujeres menopáusicas	Terapia de remplazo hormonal	Placebo	Cáncer de mama
Is the oral contraceptive or hormone replacement therapy a risk factor for cholelithiasis?	19	556 620 mujeres post-menopáusicas	Estrógeno	Placebo / Terapia hormonal combinada	Colelitiasis

### Evaluación de la calidad

Se aplicó el instrumento AGREE II para evaluar la calidad de la guía de práctica clínica. Fue realizada por dos evaluadores independientes. Las discordancias mayores a dos puntos fueron discutidas y luego concordadas entre los dos evaluadores. El puntaje global de la guía NICE fue de 91.6%. El dominio 1 alcanzó una evaluación de 83.3% y el dominio 3 alcanzó 82.3%. (Tabla N°3). Las revisiones sistemáticas también fueron evaluadas mediante el instrumento AMSTAR y fueron seleccionadas aquellas RS que tuvieran un puntaje igual o mayor a 8 de los 11 puntos. (Tabla N°4 y N°5)

**Tabla N° 4: Evaluación AGREE de la GPC seleccionada**

DOMINIOS DEL AGREE II	GUIA NICE
DOMINIO 1: ALCANCE Y OBJETIVOS	83.3 %
DOMINIO 2: PARTICIPACIÓN DE LOS GRUPOS DE INTERÉS	80.5 %
DOMINIO 3: RIGOR METODOLÓGICO	82.30%
DOMINIO 4: CLARIDAD EN LA PRESENTACION	86.10%
DOMINIO 5: APLICABILIDAD	70.80%
DOMINIO 6: INDEPENDENCIA EDITORIAL	91.60%
CALIDAD GLOBAL	91.60%

**Tabla N° 5: Evaluación AMSTAR de la RS seleccionadas**

<b>Criterio/ Autor de RS</b>	<b>Whedon</b>	<b>Weanto Li</b>	<b>Boardman</b>	<b>Siqui</b>	<b>Xinnian Yu</b>	<b>Linlin Zhu</b>	<b>Dahima Cintron</b>	<b>Zhilan Yang</b>	<b>Marjori banks</b>
Protocolo Previo	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si
Extracción de los datos y selección de estudios duplicados	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Búsqueda exhaustiva de la literatura científica	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Estado de publicación de la literatura como criterio de inclusión	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si
Lista de los estudios (incluidos y no incluidos)	Si	Si	Si	No	No	No	Si	No	No
Información de las características de los estudios	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	No	Si
Evaluación de calidad de los estudios incluidos	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Calidad científica de los estudios fue utilizada para formular conclusiones	Si	Si	Si	No	No	No	Si	No	Si
Métodos para combinar los resultados fueron apropiados	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Posibilidad de sesgo de publicación	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si
Declaración de conflictos de interés	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
<b>Puntaje</b>	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>8</b>	<b>10</b>	<b>8</b>	<b>11</b>

## Evaluación de la aplicabilidad

Las recomendaciones expresadas en la guía seleccionada fueron evaluadas por el equipo expertos clínicos. La finalidad fue conocer la aplicabilidad de las recomendaciones para el contexto de los establecimientos de salud de EsSalud.

Los expertos participaron en diversas reuniones en las que se presentaron las recomendaciones, que posteriormente fueron evaluadas de acuerdo a un balance entre beneficios y riesgos, y calidad de la evidencia.

Los principales puntos discutidos se refirieron a aspectos relacionados a los beneficios y riesgos de los diferentes vías de administración de la TRH, sobre todo los que se administran por vía transdérmica frente a los de vía oral; y también sobre los beneficios y riesgos de las terapia basada en fitoestrógenos.

Se reconoció, en base a las evidencias que, en relación a las vías de administración no existen grandes diferencias en beneficios. Además, los riesgos reportados en las revisiones, no muestran diferencias según la vía de administración.

En la búsqueda sistemática realizada no se identificaron evidencias sobre los beneficios y riesgos relativos al uso de fitoestrógenos. Por lo tanto, el equipo de trabajo decidió no realizar recomendaciones específicas sobre TRH de acuerdo a vía de administración o uso de fitoestrógenos.

Finalmente se concordó que todas las recomendaciones eran aplicables de acuerdo a las tecnologías sanitarias disponibles y a los procesos de atención clínica existentes actualmente.

## 5. DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

### Resumen de evidencia

La GPC NICE seleccionada establece recomendaciones a favor del uso de TRH en mujeres perimenopausicas y posmenopausicas basandose en los siguientes argumentos (8):

- El GEG NICE reconoció que la elección del tratamiento para el alivio de los síntomas menopáusicos a corto plazo está influenciada por factores tales como las opciones y preferencias personales de las mujeres, el perfil de riesgo individual - incluidas las comorbilidades y el nivel de información que las mujeres reciben sobre la TRH – así como su impacto en los resultados a más largo plazo (por ejemplo, enfermedad cardiovascular, cáncer de mama y osteoporosis). Dos de los factores más críticos son (i) si una mujer tiene útero o no y (ii) si tiene antecedentes de cáncer de mama (u otras condiciones sensibles a las hormonas u otras contraindicaciones a las terapias hormonales) ya que los perfiles de efectos secundarios de los tratamientos hormonales son diferentes para estos grupos de mujeres.
- Para las mujeres con útero, el GEG de NICE encontró que el estrógeno más progestágeno (transdérmico) era el tratamiento más eficaz para aliviar los síntomas vasomotores, con una tasa de interrupción significativamente menor en comparación con todos los otros tratamientos disponibles (hormonales, no hormonales y no farmacológicos). Hubo evidencia de que el estrógeno más progestágeno (oral) puede ser más eficaz para aliviar los síntomas vasomotores que el placebo, pero esto no se clasificó tan alto como el

estrógeno transdérmico más progestágeno en la jerarquía de las mejores opciones de tratamiento para este resultado. Sin embargo, en el contexto clínico ambos pueden ser considerados como opciones, dependiendo de la respuesta del individuo al tratamiento. Para las mujeres sin útero, el GEG de NICE recomendó el tratamiento a base de estrógeno solo (la progesterona no es necesaria para las mujeres sin útero).

- El GEG de NICE también discutió el impacto de cada método de interrupción de la TRH (abrupta o disminuida) en los resultados, incluidos los síntomas de la menopausia. Dado que no se encontró evidencia sólida que sugiriera daño ni indicara una mejora en los resultados, concluyeron que ambos métodos podrían ser usados y esta decisión debería basarse en la preferencia de la mujer.

Con la nueva búsqueda realizada para este reporte de evidencias se seleccionaron 9 revisiones sistemáticas donde se reportan resultados concordantes con los beneficios establecidos en la GPC de menopausia de NICE pero establecen resultados diferentes y de mayor riesgo de la TRH en términos de seguridad:

- Formoso (17) evaluó la efectividad y seguridad de la terapia con Tibolone en mujeres posmenopáusicas, incluyó 46 Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) (19976 mujeres). Se encontró que Tibolone es más efectivo que placebo (Diferencia de Medias Estandarizada (DME): -0,99; IC: -1,10 a -0,89) pero menos efectiva que la TRH en la reducción de los síntomas vasomotores. Su administración se asocia con una mayor tasa de hemorragia que con placebo (OR: 2,79; IC: 2,10 a 3,70), pero menor que con TRH. Tibolone aumenta las tasas de recurrencias de cáncer de mama en mujeres con antecedentes de cáncer de mama y puede aumentar las tasas de eventos cerebrovasculares (ECV) en mujeres mayores de 60 años. No hay evidencia que indique que Tibolone aumenta el riesgo de otros eventos adversos a largo plazo, o que difiere de TRH respecto a la seguridad a largo plazo.
- Boardman (18) estudió los efectos de la TRH para la prevención de enfermedades cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas, estimar diferencias entre el uso en la prevención primaria o secundaria. Se encontró 19 ensayos con un total de 40,410 mujeres posmenopáusicas, donde el tratamiento con TRH en la prevención primaria y secundaria no confería efectos protectores para todas las causas de mortalidad, muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, angina o revascularización. Sin embargo, hubo un mayor riesgo de ECV en aquellas con terapia hormonal para la prevención combinada primaria y secundaria (RR: 1,24; IC: 1,10 a 1,41). Se evidenció un aumento de los eventos tromboembólicos (TEV) (RR: 1.92; IC: 1.36 a 2.69) y las tromboembolias pulmonares (TEP) (RR: 1.81; IC 95% 1.32 a 2.48) en la TRH en comparación con placebo.
- Whedon (19) estudió la efectividad y seguridad de estrógenos bioidénticos para el tratamiento de los síntomas depresivos en mujeres peri y posmenopáusicas. En 12 ensayos clínicos (1208 sujetos) encontró que el estrógeno bioidéntico no tuvo un efecto clínicamente significativo en los síntomas depresivos (diferencia de medias estandarizada [DME] -0,02; intervalo de confianza [IC: -0,41 a +0,38]; con una elevada heterogeneidad entre los estudios disponibles, que limita la confianza para establecer conclusiones definitivas.
- Cintron (20) evaluó el efecto de la terapia hormonal en la menopausia sobre la calidad del sueño. Se incluyó 42 ensayos (15 448 mujeres). La terapia hormonal en la menopausia mejoró la calidad del sueño en mujeres con síntomas vasomotores al inicio del estudio

[DME: -0.54 (IC: - 0.91 a - 0.18)]. No se observó ninguna diferencia en la calidad del sueño en las mujeres sin síntomas vasomotores.

- Yang (21) investigó la asociación entre el tratamiento con estradiol y la incidencia de cáncer de mama. Se incluyó 14 estudios (14475 pacientes con cáncer de mama). Para la terapia con estradiol la medida de riesgo metaanalizada de los ECAs mostraron una pequeña reducción del riesgo pero con resultados imprecisos (OR: 0.90; IC: 0.40 – 2.02) y para los estudios observacionales mostraron un pequeño incremento en el riesgo con resultados también imprecisos (OR: 1.11; IC: 0.98 – 1.27). Sin embargo, para el tratamiento con estradiol-progestágeno (tipo medroxiprogesterona, noretisterona y levonorgestrel), el análisis del riesgo de cáncer de mama varía según el tipo de progestina y la duración, siendo mayor el riesgo para los estudios que incluyeron a pacientes con TRH de más de cinco años (OR: 2.43; IC: 1.79 – 3.29) en comparación con el grupo de menos de cinco años (OR: 1.49; IC: 1.03 - 2.15).
- Marjoribanks(22) evaluó los efectos de la TRH a largo plazo (al menos 1 año) sobre la mortalidad, eventos cardiovasculares, cáncer, enfermedad de la vesícula biliar, fracturas y la cognición en mujeres peri menopáusicas y posmenopáusicas durante y tras finalizar la TRH. Se incluyó 22 ECAs (43,637 mujeres) con TRH (incluyó estrógenos, con o sin progestágenos, por vía oral, transdérmica, subcutánea o intranasal) frente a placebo, tomados durante al menos 1 año por mujeres peri menopáusicas o posmenopáusicas. En mujeres posmenopáusicas la TRH continua combinada, aumentó el riesgo de eventos coronarios, TEV, ECV, cáncer de mama, enfermedad de la vesícula biliar y muerte por cáncer de pulmón. La TRH con estrógeno solo aumentó el riesgo de TEV, ECV y enfermedad de la vesícula biliar pero redujo el riesgo de cáncer de mama, fracturas clínicas y no incrementó el riesgo de eventos coronarios en ningún momento del seguimiento. Mujeres que tomaban TRH combinada continua mostraron un aumento en la incidencia de demencia. Entre las mujeres con enfermedad cardiovascular, el uso de TRH combinada prolongada aumentó significativamente el riesgo de TEV, asimismo disminuyó el riesgo de fracturas. No tuvo efecto en la incidencia de cáncer colorrectal. Hubo un incremento del riesgo para TEV en mujeres que tomaban TRH combinada continua. Las mujeres con síntomas menopáusicos intolerables pueden considerar los beneficios del alivio de los síntomas a corto plazo de dosis bajas de TRH frente al riesgo de su uso siempre que no tengan contraindicaciones específicas.
- Zhu (23) evaluó la asociación entre el uso de TRH y el desarrollo de fracturas. Incluyó 28 estudios (330426 pacientes, 2516 casos de fracturas). Se encontró una reducción del riesgo de cualquier fractura (RR: 0.74; IC: 0.69 – 0.80); para fracturas de cadera (RR: 0.72; IC: 0.53 -0.98); para fracturas vertebrales (RR: 0.63; IC: 0.44 – 0.91). El riesgo fue menor para las mujeres menores de 60 años.
- Yu (24) estudió la relación entre la TRH y la supervivencia de cáncer de mama. Se incluyó a 1 756 833 mujeres. La TRH generó discreta disminución en el riesgo de muerte por cáncer de mama (HR: 0.88 IC: 0.81 - 0.97) y por cualquier causa (HR: 0.79; IC: 0.69 – 0.90). El uso de la TRH posterior al diagnóstico de cáncer de mama también parece presentar un efecto benéfico en la supervivencia. Las pacientes que eran usuarias actuales en el momento del diagnóstico o que recibieron TRH combinada antes del diagnóstico parecen haber demostrado un mayor beneficio.

- Wang (25) evaluó la asociación entre la ingesta exógena de estrógenos y el riesgo de colestiasis, en un total de 19 ECAs (556 620 participantes). Se encontró que la TRH incrementó el riesgo de colestiasis (RR: 1.79; IC95%: 1.61 - 2.00).

## Beneficios y daños

Para la presente pregunta se resume la evidencia para 7 desenlaces críticos incluidos en la preguntas PICO:

### 1. Muerte

- *Para TRH combinada:* Los resultados mostraron un aumento en el riesgo de muerte por cáncer de pulmón (RR 1.74; IC 95%: 1.18 a 2.55; efecto absoluto: aprox. 4 eventos más por 1000).

### 2. Eventos Corononarios

- *Para TRH combinada:* Los resultados mostraron un aumento en el riesgo (RR 1.89; IC 95%: 1.15 a 3.10; efecto absoluto: aprox. 2 eventos más por 1000).
- *Para TRH solo estrógenos:* Los resultados no mostraron una reducción o un aumento en el riesgo (RR 0.94; IC 95%: 0,78 a 1,13; efecto absoluto: aprox. 2 eventos menos por 1000).

### 3. Eventos Cerebrovasculares

- *Para TRH combinada:* Los resultados mostraron un aumento en el riesgo (RR 1.46; IC 95%: 1.02 a 2.09; efecto absoluto: aprox. 3 eventos más por 1000).
- *Para TRH solo estrógenos:* Los resultados mostraron un aumento en el riesgo (RR 1.33; IC 95%: 1.06 a 1.67; efecto absoluto: aprox. 8 eventos más por 1000).

### 4. Tromboembolismo Venoso

- *Para TRH combinada:* Los resultados mostraron un aumento importante en el riesgo (RR 4.28; IC 95%: 2.49 a 7.34; efecto absoluto: aprox. 5 eventos más por 1000).
- *Para TRH solo estrógenos:* Los resultados mostraron un aumento en el riesgo cuando el tiempo de tratamiento fue de 1 a 2 años (RR 2.22; IC 95%: 1.12 a 4.39; efecto absoluto: aprox. 3 eventos más por 1000) y a los 7 años (RR 1.32; IC 95%: 1.00 a 1.74; efecto absoluto: aprox. 5 eventos más por 1000).

### 5. Cáncer de mama

- *Para TRH combinada:* Los resultados mostraron un aumento en el riesgo (RR 1.27; IC 95%: 1.03 a 1.56; efecto absoluto: aprox. 5 eventos más por 1000).
- *Para TRH solo estrógenos:* Los resultados mostraron una disminución en el riesgo (RR 0.79; IC 95%: 0.61 a 1.01; efecto absoluto: aprox. 5 eventos menos por 1000).

### 6. Enfermedad vesicular

- *Para TRH combinada:* Los resultados mostraron un aumento en el riesgo (RR 1.64; IC 95%: 1.30 a 2.06; efecto absoluto: aprox. 10 eventos más por 1000).
- *Para TRH solo estrógenos:* Los resultados mostraron un aumento en el riesgo (RR 1.78; IC 95%: 1.42 a 2.24; efecto absoluto: aprox. 21 eventos más por 1000).

### 7. Fracturas

- *Para TRH combinada:* Los resultados mostraron una disminución en el riesgo (RR 0.78; IC 95%: 0.60 a 1.01; efecto absoluto: aprox. 3 eventos menos por 1000).

- *Para TRH solo estrógenos:* Los resultados mostraron una disminución en el riesgo (RR 0.73; IC 95%: 0.65 a 0.80; efecto absoluto: aprox. 38 eventos menos por 1000).

### **Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:**

La evidencia sugiere que administrar TRH:

- Genera un mayor riesgo de producir muerte y eventos adversos serios a partir del primer año de tratamiento (eventos coronarios, ECV, TEV, enfermedad vesicular, muerte por cáncer de pulmón). Reduce el riesgo de fracturas en las pacientes que son tratadas con TRH, ya sea combinada o solo estrógenos. El riesgo para cáncer de mama se eleva para la TRH combinada y es impreciso para solo estrógenos (**calidad de la evidencia: baja a moderada, ver Tabla N° 6 y 7**)

**CONCLUSIÓN:** Hay mayor riesgo que beneficios a largo plazo (a partir del primer año) del tratamiento con TRH ya sea combinada o en base a estrógenos.

**Tabla N°6: Terapia hormonal combinada continua (THCC) comparado con placebo (22)**

Desenlaces	Nº de participantes (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo con placebo	La diferencia de riesgo con Terapia hormonal combinada continua (THCC)
Eventos coronarios (infarto de miocardio y muerte cardíaca) (EC) evaluado con : eventos de IN o muerte cardíaca seguimiento: media 1 años	20993 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕○○ BAJA <sup>a,b</sup>	<b>RR 1.89</b> (1.15 a 3.10)	2 por 1.000	<b>2 más por 1.000</b> (0 menos a 5 más )
Evento cerebrovascular evaluado con : eventos cerebrovasculares seguimiento: media 3 años	17385 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕○○ BAJA <sup>a,b</sup>	<b>RR 1.46</b> (1.02 a 2.09)	6 por 1.000	<b>3 más por 1.000</b> (0 menos a 6 más )
Tromboembolismo venoso (TVE) evaluado con : eventos seguimiento: media 1 años	20993 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>a,b</sup>	<b>RR 4.28</b> (2.49 a 7.34)	2 por 1.000	<b>5 más por 1.000</b> (2 más a 10 más )
Cáncer de mama evaluado con : eventos seguimiento: media 5.6 años	16608 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕○○ BAJA <sup>a,b</sup>	<b>RR 1.27</b> (1.03 a 1.56)	19 por 1.000	<b>5 más por 1.000</b> (1 más a 11 más )
Muerte por cáncer de pulmón evaluado con : eventos seguimiento: media 8 años	16608 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕○○ BAJA <sup>a,b</sup>	<b>RR 1.74</b> (1.18 a 2.55)	5 por 1.000	<b>4 más por 1.000</b> (1 más a 8 más )
Enfermedad vesicular evaluado con : eventos seguimiento: media 5.6 años	14203 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>a</sup>	<b>RR 1.64</b> (1.30 a 2.06)	16 por 1.000	<b>10 más por 1.000</b> (5 más a 17 más )
Fracturas clínicas evaluado con : eventos seguimiento: media 5.6 años	16608 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕○○ BAJA <sup>a,b</sup>	<b>RR 0.78</b> (0.60 a 1.01)	15 por 1.000	<b>3 menos por 1.000</b> (6 menos a 0 menos )

**Tabla N°6: Terapia hormonal combinada continua (THCC) comparado con placebo (22)**

Desenlaces	Nº de participantes (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo con placebo	La diferencia de riesgo con Terapia hormonal combinada continua (THCC)

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

**Explicaciones**

- a. Sólo alrededor del 33% de la muestra del estudio tenía entre 50-59 años de edad al inicio del estudio (es decir, la edad en la que las mujeres tienen más probabilidades de considerar HT por síntomas vasomotores); la edad media de las participantes fue de 63 años.
- b. El IC del efecto atraviesa valores críticos de imprecisión (0.75 - 1.25)

**Tabla N°7: Terapia Hormonal solo estrógenos comparado con placebo (22)**

Desenlaces	Nº de participantes (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo con placebo	La diferencia de riesgo con Terapia Hormonal solo estrógenos
Eventos coronarios evaluado con : eventos de infartos cardíacos o muerte coronaria seguimiento: media 7.1 años	10739 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>a</sup>	<b>RR 0.94</b> (0.78 a 1.13)	41 por 1.000	<b>2 menos por 1.000</b> (9 menos a 5 más )
Evento Cerebrovascular (ECV) seguimiento: media 7.1 años	10739 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕○○ BAJA <sup>a,b</sup>	<b>RR 1.33</b> (1.06 a 1.67)	24 por 1.000	<b>8 más por 1.000</b> (1 más a 16 más )
Tromboembolismo venoso (TVE) evaluado con : embolismo pulmonar o trombosis venosa seguimiento: rango 1 años a 2 años	10739 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕○○ BAJA <sup>a,b</sup>	<b>RR 2.22</b> (1.12 a 4.39)	2 por 1.000	<b>3 más por 1.000</b> (0 menos a 7 más )
Tromboembolismo venoso (TVE) evaluado con : embolismo pulmonar o trombosis venosa seguimiento: media 7.1 años	10739 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕○○ BAJA <sup>a,b</sup>	<b>RR 1.32</b> (1.00 a 1.74)	16 por 1.000	<b>5 más por 1.000</b> (0 menos a 12 más )
Cáncer de mama seguimiento: media 7.1 años	10739 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕○○ BAJA <sup>a,b</sup>	<b>RR 0.79</b> (0.61 a 1.01)	25 por 1.000	<b>5 menos por 1.000</b> (10 menos a 0 menos )
Enfermedad vesicular seguimiento: media 7.1 años	8376 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>a</sup>	<b>RR 1.78</b> (1.42 a 2.24)	27 por 1.000	<b>21 más por 1.000</b> (11 más a 33 más )

**Tabla N°7: Terapia Hormonal solo estrógenos comparado con placebo (22)**

Desenlaces	Nº de participantes (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo con placebo	La diferencia de riesgo con Terapia Hormonal solo estrógenos
Fracturas seguimiento: media 7.1 años	10739 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕○○ BAJA <sup>a,b</sup>	<b>RR 0.73</b> (0.65 a 0.80)	141 por 1.000	<b>38 menos por 1.000</b> (49 menos a 28 menos )

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

**Explicaciones**

- a. Sólo alrededor del 31% de la muestra del estudio tenía entre 50-59 años de edad al inicio del estudio (es decir, la edad en la que las mujeres tienen más probabilidades de usar HT por síntomas vasomotores); la edad media de las participantes fue de 63 años.
- b. El IC de la medida metaanalizada obtenido es muy amplio e incluye valores imprecisos (0.75 - 1.25).

## 6. RECOMENDACIONES

- Se debería ofrecer TRH por un periodo no mayor de 2 años, a mujeres perimenopausicas y posmenopausicas menores de 60 años para aliviar síntomas vasomotores, psicológicos, función sexual alterada y atrofia urogenital que sean considerados severos y afecten su calidad de vida. Ofrezca una selección de preparaciones, de la siguiente manera:
  - Estrógeno y progestágeno en mujeres con útero.
  - Estrógeno sólo en mujeres sin útero.**(Recomendación débil a favor)**
  
- No se recomienda indicar la TRH en mujeres con alto riesgo cardiovascular, tromboembólico y de cáncer de mama, tanto sean perimenopausicas o posmenopausicas mayores de 60 años.  
**(Recomendación fuerte en contra)**
  
- Se podría ofrecer TRH por un periodo no mayor de 1 año a pacientes posmenopausicas mayores de 60 años sin factores de riesgo cardiovascular, tromboembólico y de cáncer de mama, con síntomas vasomotores, psicológicos, función sexual alterada y atrofia urogenital que sean considerados severos informándole sobre los posibles riesgos de la terapia.  
**(Recomendación débil a favor)**
  
- Se debería ofrecer a las mujeres perimenopausicas o posmenopausicas la discontinuación de la TRH tanto de forma gradual como inmediata.  
**(Recomendación débil a favor)**

## 7. CONCLUSIONES

- La TRH presenta beneficios para el tratamiento de mujeres perimenopausicas o posmenopausicas con sintomatología vasomotora y psicológica, función sexual alterada y atrofia urogenital.
- A largo plazo, considerada por el equipo elaborador como a partir de 1 a 2 años de tratamiento, la TRH presenta beneficios al reducir el riesgo de de fracturas. Sin embargo, presenta incremento del riesgo de eventos coronarios, ECV, TEV, enfermedad vesicular, muerte por cáncer de pulmón (para TRH combinada o solo estrógenos) y de cáncer de mama (para TRH combinada).
- No existe diferencias a largo plazo en la reducción gradual o inmediata de la TRH.
- A la fecha no se encontró evidencia directa (ensayos clínicos o revisiones sistemáticas de ensayos clínicos) sobre la TRH via transdérmica o en base a fitoestrógenos que nos permita evaluar sus beneficios y sobre todo sus riesgos, para establecer alguna recomendación. Se recomienda en concordancia con las publicaciones actuales que deberán realizarse futuras investigaciones y esperar sus resultados para generar recomendaciones adecuadas.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.Casper RF. Clinical manifestations and diagnosis of menopause: Uptodate; 2017. Available from: <https://http://www.uptodate.com>.
- 2.Burger HG, Hale GE, Dennerstein L, Robertson DM. Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function. *Menopause (New York, NY)*. 2008;15(4 Pt 1):603-12.
- 3.Salvador J. Climaterio y menopausia: Epidemiología y fisiopatología. *Revista peruana de Ginecología y Obstetricia*. 2008;54(2).
- 4.Blümel J, Chedraui P, Baron G, Belzares E, Bencosme A, Calle A, et al. Menopausal symptoms appear before the menopause and persist 5 years beyond: a detailed analysis of a multinational study. *Climacteric*. 2012;15(6):542-51.
- 5.Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA internal medicine*. 2015;175(4):531-9.
- 6.Taylor HS, Manson JE. Update in hormone therapy use in menopause. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(2):255-64.
- 7.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.
- 8.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.
- 9.Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):726-35.
- 10.Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):719-25.
- 11.Sarri G, Davies M, Lumsden MA. Diagnosis and management of menopause: summary of NICE guidance. *Bmj*. 2015;351:h5746.
- 12.Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2016;19(2):109-50.
- 13.Binkowska M, Debski R, Paszkowski T, Sendrakowska M, Zgliczynski W. Guidelines for menopausal hormone therapy: Recommendations of the Polish Menopause and Andropause Society - state of knowledge as of December 2013. *Przegląd menopauzalny = Menopause review*. 2014;13(1):1-12.
- 14.ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstetrics and gynecology*. 2014;123(1):202-16.
- 15.Reid R, Abramson BL, Blake J, Desindes S, Dodin S, Johnston S, et al. Managing menopause. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2014;36(9):830-3.
- 16.Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(11):3975-4011.
- 17.Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:Cd008536.

18. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roque i Figuls M, Bonfill Cosp X, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(3):Cd002229.
19. Whedon JM, KizhakkeVeettil A, Rugo NA, Kieffer KA. Bioidentical Estrogen for Menopausal Depressive Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Womens Health (Larchmt).* 2017;26(1):18-28.
20. Cintron D, Lipford M, Larrea-Mantilla L, Spencer-Bonilla G, Lloyd R, Gionfriddo MR, et al. Efficacy of menopausal hormone therapy on sleep quality: systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2017;55(3):702-11.
21. Yang Z, Hu Y, Zhang J, Xu L, Zeng R, Kang D. Estradiol therapy and breast cancer risk in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(2):87-92.
22. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:Cd004143.
23. Zhu L, Jiang X, Sun Y, Shu W. Effect of hormone therapy on the risk of bone fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause (New York, NY).* 2016;23(4):461-70.
24. Yu X, Zhou S, Wang J, Zhang Q, Hou J, Zhu L, et al. Hormone replacement therapy and breast cancer survival: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer.* 2017;24(5):643-57.
25. Wang S, Wang Y, Xu J, Chen Y. Is the oral contraceptive or hormone replacement therapy a risk factor for cholelithiasis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(14):e6556.