

## ORIGINAL STUDY

# Uso de la terapia hormonal menopáusica después de los 65 años y sus efectos en los resultados de salud de las mujeres por tipos, vías y dosis

Seo H. Baik, PhD, Fitsum Baye, MS y Clement J. McDonald, MD

### Abstracto

**Objetivos:** El estudio tiene como objetivo evaluar el uso de la terapia hormonal menopáusica más allá de los 65 años y sus implicaciones para la salud por tipos de estrógeno/progestágeno, vías de administración y dosis.

**Métodos:** Utilizando registros de encuentros y medicamentos recetados de 10 millones de mujeres mayores de Medicare entre 2007 y 2020 y análisis de regresión de Cox ajustados a las características que varían en el tiempo de las mujeres, examinamos los efectos de diferentes preparaciones de terapia hormonal menopáusica sobre la mortalidad por todas las causas, cinco cánceres, seis enfermedades cardiovasculares y demencia.

**Resultados:** En comparación con nunca usar o suspender la terapia hormonal menopáusica después de los 65 años, el uso de monoterapia con estrógenos después de los 65 años se asoció con reducciones significativas del riesgo de mortalidad (19% o índice de riesgo ajustado, 0,81; IC del 95%, 0,79-0,82), cáncer de mama (16%), cáncer de pulmón (13%), cáncer colorrectal (12%), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (5%), tromboembolismo venoso (3%), fibrilación auricular (4%), infarto agudo de miocardio (11%) y demencia (2%). Para el uso de la terapia combinada de estrógeno y progestágeno, tanto la progestina E+ como la progesterona E+ se asociaron con un mayor riesgo de cáncer de mama entre un 10% y un 19%, pero dicho riesgo puede mitigarse utilizando dosis bajas de progestina E+ transdérmica o vaginal. Además, la progestina E+ mostró reducciones significativas del riesgo de cáncer de endometrio (45% o índice de riesgo ajustado, 0,55; IC del 95%, 0,50-0,60), cáncer de ovario (21%), cardiopatía isquémica (5%), ICC (5%) y tromboembolismo venoso (5%), mientras que la progesterona E+ mostró una reducción del riesgo sólo en la ICC (4%).

**Conclusiones:** Entre las mujeres mayores de Medicare, las implicaciones del uso de la terapia hormonal menopáusica después de los 65 años varían según los tipos, vías y puntos fuertes. En general, la reducción del riesgo parece ser mayor con dosis bajas que con dosis medias o altas, con preparaciones vaginales o transdérmicas que con preparaciones orales, y con E2 en lugar de estrógeno conjugado.

**Palabras clave:** Cánceres – Condiciones cardiovasculares – Demencia – Terapia hormonal menopáusica – Supervivencia.

**I**n 2002, el ensayo Women's Health Initiative (WHI) informó que la terapia menopáusica con estrógeno + progestágeno (EPT) en mujeres menopáusicas con una edad promedio de 63 años aumentó la aparición de cáncer de mama invasivo, accidentes cerebrovasculares y enfermedades coronarias. Aunque redujo las fracturas. La prensa presentó los resultados negativos de una manera dramática que algunos calificaron de engañosa. Sin embargo, la mayoría de estos resultados negativos se perdieron

significancia cuando se corrige para pruebas múltiples. El segundo estudio WHI en 2004 examinó el efecto de la terapia con estrógenos (TE) sobre estos mismos resultados en mujeres de edad similar pero hysterectomizadas e informó una reducción casi significativa en el cáncer de mama. Lo que se convirtió en una reducción significativa del 22% en el seguimiento a largo plazo de ese estudio por parte de WHI. Sin embargo, estos resultados positivos atrajeron poca atención de la prensa y contribuyeron poco a reducir los temores sobre

Recibido el 29 de noviembre de 2023; revisado y aceptado el 2 de enero de 2024.

Del Centro Nacional Lister Hill para Comunicaciones Biomédicas, Biblioteca Nacional de Medicina, Institutos Nacionales de Salud de EE. UU., Bethesda, MD.

Financiamiento/apoyo: Esta investigación fue apoyada por el Programa de Investigación Intramuros de la Biblioteca Nacional de Medicina, Institutos Nacionales de Salud.

Divulgaciones financieras/conflictos de intereses: Ninguno reportado.

Descargo de responsabilidad: tres ediciones anteriores del artículo se han publicado en dos servidores de preimpresión, Authorea (<https://doi.org/10.22541/au.167895234.48153899/v1>) y MedRxiv (<https://doi.org/10.1101/2022.05.25.22275595>). Las ediciones anteriores incluían un número diferente de mujeres y/o un número diferente de preparaciones de terapia hormonal distintas.

Hay contenido digital complementario disponible para este artículo. Se proporcionan citas URL directas en las versiones HTML y PDF de este artículo en el sitio web de la revista ([www.menopause.org](http://www.menopause.org)).

Dirija la correspondencia a: Seo H. Baik, PhD, Centro Nacional Lister Hill para Comunicaciones Biomédicas, Biblioteca Nacional de Medicina, Institutos Nacionales de Salud de EE. UU., Sala 10SN1010, 8600 Rockville Pike Building 38A, Bethesda, MD 20894. Correo electrónico: [baiksh@nih.gov](mailto:baiksh@nih.gov)

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Derivados 4.0 (CCBY-NC-ND), donde está permitido descargar y compartir el trabajo siempre que esté debidamente citado. El trabajo no se puede modificar de ninguna manera ni utilizar comercialmente sin el permiso de la revista.

terapia hormonal (HT) que ya había sido implantada en la mente del público. La Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. ha exigido que todos los productos que contienen estrógeno incluyan un recuadro negro de advertencia sobre eventos adversos graves asociados con su uso, a pesar de que los ensayos WHI solo estudiaron un tipo (estrógeno conjugado), dosis (0,625 mg) y vía. (oral) de estrógeno solo y en combinación con un tipo de progestágeno (acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg). Además, rara vez se recomienda continuar o iniciar la terapia hormonal después de los 65 años. Hasta hace poco, se pensaba a menudo que las mujeres no necesitaban mucho la terapia hormonal después de la menopausia porque no persisten síntomas menopáusicos graves en mujeres de 65 años o más. Sin embargo, los estudios informaron que los síntomas vasomotores de la menopausia persistieron durante 7 a 12 años en muchas mujeres,<sup>6</sup> y algunos síntomas vasomotores persistieron en el 42,1% de las mujeres de 60 a 65 años,<sup>7</sup> lo que sugiere que no pocas mujeres continúan sufriendo síntomas vasomotores incluso después de los 65 años. Según la declaración de posición HT de 2022 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS),<sup>8</sup> No existe una regla general para suspender la TH en una mujer de 65 años. Para las mujeres sanas con síntomas vasomotores persistentes, continuar con la terapia hormonal después de los 65 años es una opción razonable con asesoramiento adecuado y evaluación periódica de los riesgos y beneficios. Además, la mitigación de los riesgos mediante la elección de estrógenos y progestágenos diferentes, no orales y en dosis bajas se vuelve cada vez más importante a medida que las mujeres envejecen. Sin embargo, falta información sobre los efectos de diferentes formulaciones, dosis y vías de administración de TH.

Centro de datos de investigación virtual (VRDC) de los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid (CMS) de EE. UU. incluye 14 años de reclamos de prescripciones y 21 años de reclamos de encuentros, así como el estado vital de casi todas las mujeres estadounidenses de 65 años o más y, por lo tanto, menopáusicas. Por lo tanto, VRDC proporciona datos de exposición a HT, así como datos de resultados sobre muerte, demencia, enfermedades cardiovasculares (CV) y cáncer como las estudiadas en los ensayos WHI. Dado que al menos entre el 2% y el 7% de las mujeres mayores todavía usan TH después de los 65 años,<sup>10</sup>

Los datos del VRDC son lo suficientemente amplios como para arrojar luz sobre las consecuencias del uso de TH después de 65 años por dosis, vías y tipos.

Implementamos análisis de regresión de Cox extendidos.<sup>11,12</sup> evaluar la asociación de estos factores con la muerte, la demencia, la CV y los resultados del cáncer. Aquí informamos los resultados de estos análisis.

## MÉTODOS

### Población de estudio

El CMS nos brindó acceso a todos los registros disponibles de las Partes A de Medicare (seguro hospitalario, 1999-2020), B (seguro médico, 1999-2020), C (Medicare Advantage [MA], 2015-2020) y D (medicamentos recetados). seguro, 2007-2020) datos de reclamaciones para el 100% de los afiliados a Medicare. Limitamos a las personas de nuestro estudio a mujeres que tuvieron derecho a Medicare por primera vez cerca de los 65 años ( $\pm 1$  mes) y durante los años completos de beneficios de la Parte D (es decir, 2007-2020), un total de 14 años. Solo incluimos a participantes con al menos 6 meses de datos para asegurar suficiente tiempo de seguimiento.

Informamos las tendencias de uso desglosadas por año, tipo de HT y ruta, utilizando el número de mujeres inscritas en la Parte D en cada año como denominador. Presentamos estadísticas descriptivas que describen la demografía, el nivel socioeconómico, la prevalencia de 49

condiciones crónicas entre las mujeres en el estudio, y las correspondientes tasas brutas de resultados.

### Exposiciones a HT

Clasificamos la TH por tipos, vías y dosis, según corresponda. Incluimos tres tipos de estrógeno (estradiol [E2], estrógeno conjugado [CEE] y etinilestradiol [EE]), dos tipos de progestágeno (progesterona [natural] o progestina [sintética]) y un total de nueve estrógenos diferentes. combinaciones de progestágenos (E2 sola, progesterona E2+, progestina E2+, CEE sola, progesterona CEE+, progestina CEE+, progestina EE+, progesterona sola y progestina sola). La EE nunca se prescribió sola y siempre se combinó únicamente con progestina. Las rutas y las dosis se basaron únicamente en la parte de estrógeno de las preparaciones. Las vías incluyeron oral, transdérmica, vaginal e inyectable. Desarrollamos una dosis diaria promedio de estrógeno basada en DailyMed<sup>13</sup> instrucciones de dosificación para cada uno de los 138 productos HT individuales (Contenido digital suplementario 1, <http://links.lww.com/MENO/B236>), que incluían regímenes intermitentes (p. ej., 21 días de uso y 7 días de descanso). Definimos una dosis "estándar" para el tipo y la vía de estrógeno según la literatura y la distribución de las dosis diarias de estrógeno como 0,625 mg, 1 mg y 5  $\mu$ g para CEE, E2 y EE orales, respectivamente, y 200  $\mu$ g y 50  $\mu$ g. para CEE y E2 no orales, respectivamente. Para cada tipo de fármaco, categorizamos las dosis diarias promedio de estrógeno en altas, superiores a 1,45 veces el estándar; bajo, menos de 0,45 veces el estándar; y medio, entre el extremo inferior del límite superior y el extremo superior del límite inferior. Consideramos cada combinación de preparación de estrógeno-progestágeno, dosis y vía como covariables separadas (un total de 40; 16 preparaciones de ET y 24 de EPT). Consideramos que las mujeres estaban expuestas a un fármaco del estudio si alguna vez tuvieron una receta para ese medicamento antes de un evento de resultado.

Solo incluimos medicamentos TH con indicaciones para síntomas menopáusicos y excluimos aquellos indicados como anticonceptivos o para sangrado vaginal.

### Resultados

Nuestros objetivos fueron describir el uso de HT en mujeres de edad  $\geq 65$  años y determinar la influencia de dicho uso en la supervivencia y en la aparición de resultados similares a los de WHI (cinco cánceres, seis enfermedades cardiovasculares y demencia).<sup>14</sup> Los cinco resultados de cáncer incluyeron cáncer de mama, pulmón, endometrio, colorrectal y ovario. Los seis resultados CV incluyeron enfermedades cardíacas isquémicas (CI), insuficiencia cardíaca (IC), tromboembolismo venoso (TEV), accidente cerebrovascular, fibrilación auricular (FA) e infarto agudo de miocardio (IAM). La aparición y la fecha de aparición de todos, excepto el cáncer de ovario y el TEV, se predefinieron mediante un algoritmo en el CCW (Chronic Condition Data Warehouse) de Medicare.<sup>14</sup> Generamos datos de ocurrencia comparables examinando CIE-9/CIE-10-CM códigos para cáncer de ovario (183.0 y C56) y TEV (415.1, 451, 453, I26, I80, I82), respectivamente.

### análisis estadístico

Exploramos el efecto independiente de cada medicamento TH en los 13 resultados enumerados anteriormente mediante análisis de regresión extendida de Cox separados. Para mitigar los posibles factores de confusión que influyen en 13 resultados de salud, incorporamos un conjunto integral de ajustes. Esto incluyó 40 combinaciones de tipos, rutas y rangos de dosis de estrógeno-progestágeno, además de tener en cuenta la raza,

TABLA 1. Características de línea base

	Cualquier HT	Sin HT
norte	1.522.914	9.421.414
Edad al ingresar a la Parte D, mediana (RIQ)	65,1 (1,8)	65,2 (2,0)
Blanco	1.318.141 (86,6)	7.190.911 (76,3)
Negro	58.046 (3,8)	843.205 (8,9)
Hispano	74.929 (4,9)	763.573 (8,1)
asiático	29.115 (1,9)	354.405 (3,8)
Otros (indios americanos/Alaska Nativo/otro/desconocido)	42.683 (2,8)	269.320 (2,9)
siempre dual	137.971 (9,1)	1.529.002 (16,2)
<b>LIS no dual</b>	21.272 (1,4)	243.114 (2,6)
<b>No dual Sin LIS</b>	1.363.671 (89,5)	7.649.298 (81,2)
Vivir en zona rural	376.104 (24,7)	2.250.675 (23,9)
Histerectomía	344.888 (22,6)	1.052.327 (11,2)
<b>Embolia pulmonar</b>	34.123 (2,2)	214.810 (2,3)
Trombosis venosa profunda	108.464 (7,1)	567.378 (6,0)
<b>IAM</b>	31.057 (2,0)	230.171 (2,4)
Fibrilación auricular	119.019 (7,8)	673.930 (7,2)
Insuficiencia cardiaca	167.025 (11,0)	1.079.368 (11,5)
Enfermedad isquémica del corazón	415.086 (27,3)	2.155.496 (22,9)
Ictus/ataque isquémico transitorio	117.021 (7,7)	648.402 (6,9)
Cataratas	1.034.791 (67,9)	4.909.261 (52,1)
Enfermedad renal crónica	367.841 (24,2)	2.413.925 (25,6)
<b>EPOC</b>	275.100 (18,1)	1.652.633 (17,5)
Diabetes	360.825 (23,7)	2.768.069 (29,4)
<b>Glaucoma</b>	322.074 (21,1)	1.572.196 (16,7)
Fractura de cadera/pélvica	25.232 (1,7)	142.053 (1,5)
<b>Depresión</b>	607.150 (39,9)	2.850.648 (30,3)
Enfermedad de Alzheimer o demencia senil	94.770 (6,2)	497.831 (5,3)
Osteoporosis	436.950 (28,7)	2.177.348 (23,1)
Artritis reumatoide/osteoartritis	969.801 (63,7)	4.527.781 (48,1)
Cáncer de mama	100.093 (6,6)	848.430 (9,0)
Cáncer colonrectal	23.260 (1,5)	160.717 (1,7)
Cáncer de pulmón	22.412 (1,5)	173.300 (1,8)
Cáncer endometrial	21.590 (1,4)	154.919 (1,6)
Cáncer de cuello uterino	7.564 (0,5)	40.027 (0,4)
Cáncer de ovarios	14.785 (1,0)	85.744 (0,9)
Anemia	597.850 (39,3)	3.027.915 (32,1)
<b>Asma</b>	262.736 (17,3)	1.203.273 (12,8)
Hiperlipidemia	1.181.576 (77,6)	6.729.384 (71,4)
Hipertensión	1.029.579 (67,6)	6.348.246 (67,4)
<b>hipotiroidismo</b>	570.897 (37,5)	2.620.862 (27,8)
Trastornos por consumo de alcohol	33.192 (2,2)	226.301 (2,4)
Desórdenes de ansiedad	551.258 (36,2)	2.493.674 (26,5)
<b>Trastorno bipolar</b>	61.278 (4,0)	288.021 (3,1)
Trastorno afectivo depresivo mayor Trastorno por consumo de drogas	495.299 (32,5)	2.344.371 (24,9)
	74.027 (4,9)	408.375 (4,3)
Desorden de personalidad	46.934 (3,1)	185.116 (2,0)
<b>Esquizofrenia y otros psicóticos.</b>	26.984 (1,8)	168.373 (1,8)
trastornos		
<b>Epilepsia</b>	30.689 (2,0)	186.948 (2,0)
Fibrosis quística y otras enfermedades metabólicas.	40.678 (2,7)	178.588 (1,9)
<b>Trastornos del desarrollo</b>		
<b>Fibromialgia, dolor crónico y fatiga</b>	694.459 (45,6)	2.967.678 (31,5)
<b>Hepatitis viral (general)</b>	18.616 (1,2)	131.259 (1,4)
Enfermedad hepática cirrosis y otras enfermedades hepáticas.	184.114 (12,1)	988.450 (10,5)
(excluyendo hepatitis) Leucemias y linfomas Migraña y otros dolores de cabeza crónicos Deficiencias de movilidad	28.341 (1,9)	149.327 (1,6)
	204.319 (13,4)	697.762 (7,4)
	32.956 (2,2)	240.224 (2,5)
<b>Obesidad</b>	418.568 (27,5)	3.148.871 (33,4)
Trastorno general OUD Enfermedad vascular periférica Trastornos por consumo de tabaco	45.948 (3,0)	174.336 (1,9)
	224.929 (14,8)	1.415.992 (15,0)
Úlceras por presión y úlceras crónicas	122.033 (8,0)	1.128.128 (12,0)
Sensoriales: sordera y deficiencia auditiva	56.123 (3,7)	367.769 (3,9)
	219.459 (14,4)	843.768 (9,0)

Nota: los datos se presentan como n (%) de participantes a menos que se indique lo contrario. IAM, infarto agudo de miocardio; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HT, terapia hormonal; RIC: rango intercuartil; LIS, subsidio para bajos ingresos; OUD, trastorno por consumo de opioides.

grado de subsidio de bajos ingresos (LIS) como sustituto de los ingresos, indicador de residencia rural, año calendario de inscripción en la Parte D de Medicare y las 49 condiciones crónicas de la CCW<sub>14</sub> con >1% de prevalencia, para ajustar por la carga médica general. En particular, no incluimos interacciones entre estas variables. Tratamos todas las covariables, excepto la raza, como variables en el tiempo para evitar el riesgo de un sesgo temporal inmortal y proteger contra violaciones del supuesto de riesgos proporcionales.<sup>11,12</sup> Cuando el resultado fue un cáncer, una afección CV o una demencia, excluimos todos los demás cánceres, afecciones CV o demencia como covariables, respectivamente.

Las mujeres se volvieron elegibles para el estudio en el momento en que tuvieron derecho a Medicare, pero los registros de recetas no estuvieron disponibles hasta su inscripción en la Parte D. Muchos afiliados se dieron de baja de Medicare o cambiaron de pago por servicio (FFS) de Medicare a MA, y solo tuvimos datos de encuentros de MA después de 2015. Seguimos a las mujeres desde su ingreso a la Parte D (teniendo en cuenta el truncamiento a la izquierda).<sup>15</sup> hasta que (1) desarrollaron un resultado que no fue de muerte, (2) murieron, (3) cambiaron a un plan MA antes de 2015, (4) cancelaron su inscripción en Medicare o (5) alcanzaron el 31 de diciembre de 2020 (el final de nuestra disponibilidad de datos).), lo que ocurra primero. Para (1) mitigar el sesgo de selección hacia HT use y (2) corregir el posible sesgo de la censura informativa, desarrollamos dos puntuaciones de propensión (PS) que varían en el tiempo utilizando regresiones logísticas.<sup>16,17</sup>

El primero fue por la probabilidad de tomar cualquier HT y el segundo por la probabilidad de cambiar de Medicare FFS a MA o cancelar su inscripción en Medicare por completo y, por lo tanto, abandonar el estudio. Ambas PS eran probabilidades condicionales basadas en las características de las mujeres y se estimaron de forma iterativa cada 6 meses entre las mujeres que permanecieron en el seguimiento considerando todos los valores de covariables en un ciclo determinado de 6 meses.<sup>17</sup> Realizamos todos los análisis de regresión de Cox con estos PS variables en el tiempo como ajustes adicionales.<sup>18,19</sup>

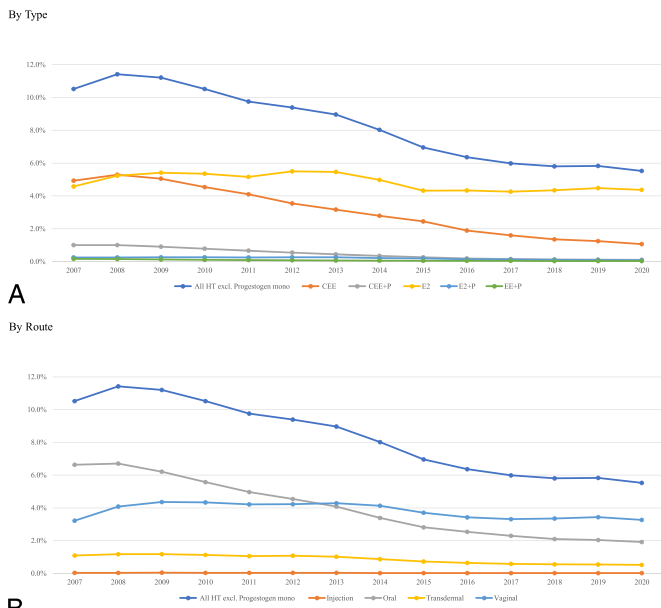
Este estudio fue declarado no investigación con sujetos humanos por la Oficina de Protección de la Investigación Humana de los Institutos Nacionales de Salud y por la Junta de Privacidad de CMS.

RESULTADOS

Población de estudio y tendencias seculares.

Del 100% de mujeres mayores de Medicare, más de 19 millones cumplieron con nuestros criterios de selección. La cohorte de muerte, la más grande, incluyó a 10.944.328 mujeres con al menos 6 meses de seguimiento, y un modesto 14% de ellas utilizó alguna vez algún tipo de TH durante el período de nuestro estudio (Tabla 1). Las cohortes de enfermedades específicas fueron ligeramente más pequeñas en número pero tenían proporciones similares de usuarios de TH.

Durante 14 años de seguimiento (2007-2020), la proporción de mujeres mayores que tomaban cualquier TH que contenía estrógeno se redujo a la mitad, del 11,4% al 5,5%. E2 tendió a reemplazar a CEE. La EPT se desplomó del 1,4% a un minúsculo 0,2% (Fig. 1A), y la vía vaginal tendió a reemplazar a la vía oral (Fig. 1B). En general, el número de usuarias de ET fue >10 veces mayor que el de usuarias de EPT o progestágeno solo. Entre los usuarios de ET, la vía predominante fue la vaginal. El doble de mujeres recibían tratamiento vaginal y tantos en preparaciones transdérmicas como orales. Entre las usuarias de TEP, el tipo más común de TEP fue la progestina E2+, seguida de la progestina CEE+, la progesterona E2+, la progestina EE+ y luego la progesterona CEE+ (Contenidos digitales suplementarios 2



**HIGO. 1.** Tendencia en el uso de terapia hormonal (TH) por tipo y vía. (A) Por tipo. (B) Por ruta.

y 3, <http://links.lww.com/MENO/B236>). Todas las preparaciones de progestina EE+ eran una combinación de EE+ y noretindrona, y no incluimos el 4% de las preparaciones de progestina EE+ indicadas para el control de la natalidad por motivos de coherencia, aunque esa indicación no fue relevante para nuestras mujeres mayores.

A partir de la inscripción en la Parte D, la mediana de seguimiento en la cohorte de muerte fue de 4,1 años (un total de 51.813.776 personas-año); fue más largo entre cualquier usuario de HT (5,7 años) que entre ningún usuario de HT (4,0 años) (Tabla 1). En total, murieron 595.929 mujeres (5,4% o 11,5 por 1.000 personas-año). La incidencia de muerte fue menor entre los usuarios de TH que entre los que no lo hacían (6,3 frente a 12,6 por 1.000 personas-año) (Tabla 2). El número de mujeres y la duración del seguimiento variaron algo entre las cohortes de enfermedades específicas debido a los diferentes puntos finales y las tasas de censura por resultados.

La elegibilidad de Medicaid para suplementos especiales fue nuestro indicador del nivel de ingresos. En consecuencia, había tres grupos de ingresos: dual (15,2%) con ingresos inferiores al 135% del umbral federal de pobreza (FPL); LIS no dual (2,4%) entre 135% y 150% del FPL; y no dual sin LIS (82,4%) por encima del 150% del FPL. Las proporciones de residentes rurales y blancos no hispanos fueron del 77,7% y el 24,0%, respectivamente. Entre las enfermedades crónicas, las más comunes fueron la hiperlipidemia (72,3%), la hipertensión (67,4%) y las cataratas (54,3%). Los usuarios de HT tenían más probabilidades de ser blancos (86,6% frente a 76,6%), no afiliados duales y sin LIS (por lo tanto, más ricos, 89,5% frente a 81,2%), de áreas rurales (24,7% vs 23,9%), y tienen hiperlipidemia (77,6% vs 71,4%), hipertensión (67,6% vs 67,4%), cataratas (67,9% vs 52,1%) y más (Tabla 1). Debido a que no teníamos datos de reclamaciones sobre histerectomías realizadas antes de los 65 años, los datos de histerectomía solo estuvieron disponibles para el 12,8% de las mujeres en el estudio, y la mayoría provino del ICD de diagnóstico para "ausencia adquirida de útero/cérvix" (Contenido digital suplementario 4, <http://links.lww.com/MENO/B236>).

## Análisis primarios

En las Tablas 3 y 4, presentamos los riesgos marginales de 13 resultados de estudios asociados con el uso de cada HT después de controlar todas las covariables variables y fijas en el tiempo, incluido el uso de cualquier otro HT más allá del índice HT, es decir, riesgos ajustados. relación (aHR). Reportamos aHR como el porcentaje de riesgo por encima (aumentado) o por debajo (disminuido) de uno en una cantidad de 100 - (aHR - 1)%. Presentamos aHR marginal para resaltar las diferencias promedio por tipo, vía y nivel de dosis. También presentamos aHR para cada una de las 40 combinaciones de tipo, vía y nivel de dosis en los contenidos digitales suplementarios 5 y 6, <http://links.lww.com/MENO/B236>, donde las dosis orales medias de progestina CEE y CEE+ indican medicamentos comparables. estudiado en los ensayos WHI.

El riesgo de mortalidad por todas las causas asociado a la TH

En promedio, el uso de ET después de los 65 años se asoció con una reducción significativa del 19% en el riesgo de mortalidad en relación con ningún uso de ET (Tabla 3A), lo que se tradujo en 113,226 muertes menos esperadas en nuestra gran población. Todas las combinaciones de tipo, vía y dosis de ET también se asociaron con un riesgo de mortalidad reducido. La reducción marginal del riesgo de mortalidad de E2 fue significativamente mayor que la de CEE (21% frente a 13%). La ET vaginal, transdérmica y oral se asoció con una reducción del riesgo de mortalidad del 30%, 20% y 11%, respectivamente. Los riesgos de mortalidad asociados con las dosis bajas y medias de ET fueron significativamente menores que los de las dosis altas, pero no fueron diferentes entre sí. En general, la EPT, independientemente del tipo de progestágeno, no tuvo una asociación significativa con la mortalidad. Las preparaciones orales, de dosis media o EE+ de progestina E+ mostraron una reducción del 7% al 17% en el riesgo de mortalidad. La monoterapia con progesterona se asoció con una reducción del 22% en el riesgo de mortalidad, mientras que la monoterapia con progestina se asoció con un aumento del riesgo del 11%. Curiosamente, la dosis media oral de CEE, una preparación comparable en potencia a la dosis estudiada en el ensayo WHI, mostró una reducción del 9% en la mortalidad, una reducción menor que la de la ET general en nuestro análisis (Supplemental Digital Content 5A, <http://links.lww.com/MENO/B236>), aunque el ensayo WHI de ET informó una reducción insignificante del riesgo de mortalidad del 4%. Tanto la dosis de EPT del ensayo WHI como la dosis media oral comparable de progestina CEE+ en nuestro análisis no mostraron una asociación significativa.

El riesgo de cáncer de mama, pulmón, endometrio, colorrectal y ovario asociado con la TH

Durante el período de nuestro estudio, la incidencia de cáncer de mama fue al menos tres veces mayor que la de cualquier otro cáncer del estudio (Tabla 2). El uso de ET después de los 65 años se asoció con una reducción significativa en el riesgo marginal de cáncer de mama, 16% en general, así como cada combinación de tipo, vía y tamaño de dosis de ET (Tabla 3B). La ET oral mostró reducciones de riesgo significativamente mayores que la ET transdérmica y vaginal. Además, CEE se asoció con una mayor reducción (23%) del riesgo de cáncer de mama que E2 (12%). El estudio posterior a la intervención de 13 años del WHI informó una reducción significativa del 21% en el riesgo de cáncer de mama asociado con 0,625 mg de CEE por vía oral. Aproximadamente el 70% de las dosis medias de CEE orales en nuestro estudio fueron 0,625 mg, y su uso se asoció con una reducción significativa del riesgo de cáncer de mama del 26%. En el aspecto negativo, tanto el estrógeno+progestina como el estrógeno+progesterona se asociaron con un aumento significativo en el riesgo de cáncer de mama en un 19% y un 10%, respectivamente.

EFFECTOS DE LA TERAPIA HORMONAL POSMENOPÁUSICA

TABLA 2. Puntos de evento/censura y tasas de evento/muerte por cada cohorte de estudio

Resultado	norte	Puntos finales					Tasa por 1.000 PY	
		Evento, n (%)	Muerte	entrada de maestría	Baja de inscripción	31/12/2020	Evento	Muerte
<b>Muerte</b>								
Cualquier HT	1.522.914	N / A	58.952 (3,9)	44.670 (2,9)	49.601 (3,3)	1.369.691 (89,9)	N / A	6,32
Sin HT	9.421.414	N / A	536.977 (5,7)	327.489 (3,5)	422.451 (4,5)	8.134.497 (86,3)	N / A	12,64
<b>Cáncer de mama</b>								
Cualquier HT	1.479.715	56.894 (3,8)	52.836 (3,6)	43.427 (2,9)	47.422 (3,2)	1.279.136 (86,4)	6,44	5,98
Sin HT	8.998.173	425.189 (4,7)	455.477 (5,1)	310.523 (3,5)	396.275 (4,4)	7.410.709 (82,4)	10,87	11,65
<b>Cáncer de pulmón</b>								
Cualquier HT	1.516.490	15.988 (1,1)	49.973 (3,3)	44.471 (2,9)	49.272 (3,2)	1.356.786 (89,5)	1,73	5,4
Sin HT	9.375.994	127.880 (1,4)	451.813 (4,8)	325.721 (3,5)	419.164 (4,5)	8.051.416 (85,9)	3,04	10,73
<b>Cáncer endometrial</b>								
Cualquier HT	1.514.965	13.641 (0,9)	56.442 (3,7)	44.444 (2,9)	49.128 (3,2)	1.351.310 (89,2)	1,48	6,11
Sin HT	9.369.958	103.463 (1,1)	511.688 (5,5)	325.383 (3,5)	418.096 (4,5)	8.011.328 (85,5)	2,46	12,19
<b>Cáncer colorrectal</b>								
Cualquier HT	1.512.516	12.862 (0,9)	55.738 (3,7)	44.347 (2,9)	49.052 (3,2)	1.350.517 (89,3)	1,39	6,04
Sin HT	9.364.136	103.439 (1,1)	503.313 (5,4)	324.535 (3,5)	417.694 (4,5)	8.015.155 (85,6)	2,46	11,99
<b>Cáncer de ovarios</b>								
Cualquier HT	1.517.113	8.984 (0,6)	55.931 (3,7)	44.460 (2,9)	49.271 (3,2)	1.358.467 (89,5)	0,97	6,04
Sin HT	9.389.848	54.178 (0,6)	510.350 (5,4)	326.018 (3,5)	420.059 (4,5)	8.079.243 (86,0)	1,28	12,09
<b>CI</b>								
Cualquier HT	1.340.868	233.040 (17,4)	26.133 (1,9)	36.347 (2,7)	39.091 (2,9)	1.006.257 (75,0)	32,22	3,61
Sin HT	8.687.408	1.421.490 (16,4)	251.496 (2,9)	266.052 (3,1)	347.347 (4,0)	6.401.023 (73,7)	40,9	7,24
<b>CHF</b>								
Cualquier HT	1.466.865	110.976 (7,6)	33.318 (2,3)	41.880 (2,9)	45.639 (3,1)	1.235.052 (84,2)	12,89	3,87
Sin HT	9.141.585	799.539 (8,7)	293.609 (3,2)	302.168 (3,3)	387.965 (4,2)	7.358.304 (80,5)	20,38	7,49
<b>TEV</b>								
Cualquier HT	1.481.007	83.297 (5,6)	40.959 (2,8)	42.760 (2,9)	46.725 (3,2)	1.267.266 (85,6)	9,53	4,68
Sin HT	9.261.200	509.703 (5,5)	381.443 (4,1)	313.880 (3,4)	401.838 (4,3)	7.654.336 (82,6)	12,63	9,45
<b>Ataque</b>								
Cualquier HT	1.487.749	81.856 (5,5)	44.340 (3,0)	43.119 (2,9)	46.737 (3,1)	1.271.697 (85,5)	9,27	5,02
Sin HT	9.283.342	510.330 (5,5)	411.426 (4,4)	314.944 (3,4)	400.471 (4,3)	7.646.171 (82,4)	12,58	10,14
<b>AF</b>								
Cualquier HT	1.478.512	74.617 (5,0)	45.393 (3,1)	43.411 (2,9)	47.260 (3,2)	1.267.831 (85,8)	8,47	5,15
Sin HT	9.227.222	479.738 (5,2)	415.247 (4,5)	317.504 (3,4)	404.976 (4,4)	7.609.757 (82,5)	11,87	10,28
<b>IAM</b>								
Cualquier HT	1.515.118	23.261 (1,5)	53.245 (3,5)	44.375 (2,9)	49.054 (3,2)	1.345.183 (88,8)	2,52	5,78
Sin HT	9.383.235	191.992 (2,0)	476.113 (5,1)	324.540 (3,5)	416.234 (4,4)	7.974.356 (85,0)	4,58	11,36
<b>Demencia</b>								
Cualquier HT	1.500.513	72.369 (4,8)	41.445 (2,8)	43.586 (2,9)	46.968 (3,1)	1.296.145 (86,4)	8,05	4,61
Sin HT	9.333.629	410.046 (4,4)	399.835 (4,3)	318.965 (3,4)	404.698 (4,3)	7.800.085 (83,6)	9,94	9,7

FA: fibrilación auricular; IAM, infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardíaca; HT, terapia hormonal; CI, cardiopatía isquémica; MA, Ventaja de Medicare; PY, persona-año; TEV, tromboembolismo venoso.

Sin embargo, este mayor riesgo no se observó en dosis bajas de progesterona E2+ vaginal y transdérmica. La progesterona, cuando se usa sola, se asoció con una reducción del 10 % en el riesgo de cáncer de mama, pero la progesterona aumentó el riesgo en un 21 % (Tabla 3B y Contenido digital complementario 5B, <http://links.lww.com/MENO/B236>).

En general, la ET se asoció con una reducción del 13 % y del 12 % en el riesgo de cáncer de pulmón y colorrectal, respectivamente. Tanto el estrógeno+progesterona como el estrógeno+progesterona mostraron riesgos marginalmente nulos para estos dos cánceres. De 24 preparaciones diferentes de EPT, la progesterona oral E2+ en dosis media mostró una reducción significativa del riesgo de cáncer de pulmón del 16%, y la progesterona oral CEE/E2+ en dosis bajas mostró una reducción del riesgo de cáncer colorrectal del 17% al 20%. Entre dos monoterapias con progestágenos, la progesterona se asoció con una reducción del 19 % en el riesgo de cáncer de pulmón; en contraste, la progesterona se asoció con un riesgo del 14 % de este cáncer (Tabla 3C y E y Contenido digital suplementario 5C y E, <http://links.lww.com/MENO/B236>).

Más de la mitad de las mujeres histerectomizadas probablemente también se sometieron a una ooforectomía bilateral. Por lo tanto, la reducción observada en el cáncer de endometrio y ovario debido al uso de ET podría ser un artefacto de la estrategia selectiva.

uso de ET en mujeres histerectomizadas que carecen de órganos donde podrían surgir tales cánceres. Por otro lado, el riesgo de cáncer de endometrio asociado con el uso de la TEP probablemente sea significativo porque generalmente se prescribe a mujeres con el útero intacto. Sólo con el uso de progesterona E+, el riesgo de cáncer de endometrio disminuyó significativamente en un 45 %, mientras que la progesterona E+ mostró un aumento significativo del 33 % en dicho riesgo (Tabla 3D y F).

El riesgo de CI, IC, TEV, accidente cerebrovascular, FA, IAM y demencia asociados con la TH

La CI se produjo en más de 1,6 millones de mujeres en el estudio, casi el doble que la siguiente afección CV más frecuente, la insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, un aumento del 4% en el riesgo de CI asociado con ET podría conducir potencialmente a 64.000 casos adicionales de CI. La mayoría de los tipos, vías y niveles de dosis de ET también se asociaron con un mayor riesgo de CI, hasta un 17% con los inyectables, pero mucho menos (3%-4%) con otros tipos, vías y dosis. Es importante destacar que el uso de dosis bajas de CEE/E2 oral se asoció con una reducción significativa, pero muy pequeña, del 1% al 2% del riesgo de CI. La monoterapia con progesterona no presentó riesgo de CI, mientras que la progesterona

TABLA 3.Efectos marginales de los regímenes de TH sobre la mortalidad por todas las causas y los resultados del cáncer

HT marginal	(una muerte)	(b) Pecho	(c) Pulmón	(d) endometrio	(e) Colorrectal	(f) ovario
Estrógenos sin progestágenos	0,81 (0,79-0,82)↓	0,84 (0,83-0,86)↓	0,87 (0,84-0,90)↓	0,73 (0,70-0,76)↓	0,88 (0,84-0,91)↓	0,87 (0,83-0,91)↓
Por tipo						
ECO	0,87 (0,85-0,88)↓	0,77 (0,75-0,78)↓	0,90 (0,87-0,93)↓	0,69 (0,66-0,73)↓	0,89 (0,86-0,93)↓	0,82 (0,78-0,87)↓
E2	0,79 (0,77-0,81)↓	0,88 (0,86-0,90)↓	0,86 (0,82-0,90)↓	0,75 (0,71-0,79)↓	0,87 (0,83-0,91)↓	0,89 (0,83-0,95)↓
Por ruta						
Oral	0,89 (0,88-0,90)↓	0,77 (0,76-0,78)↓	0,91 (0,89-0,94)↓	0,62 (0,59-0,65)↓	0,87 (0,84-0,90)↓	0,81 (0,77-0,84)↓
Transdérmico	0,80 (0,77-0,82)↓	0,86 (0,84-0,88)↓	0,86 (0,82-0,91)↓	0,78 (0,73-0,83)↓	0,87 (0,82-0,92)↓	0,87 (0,81-0,94)↓
Vaginal	0,70 (0,67-0,74)↓	0,95 (0,92-0,99)↓	0,79 (0,72-0,86)↓	0,89 (0,82-0,98)↓	0,84 (0,76-0,92)↓	1,02 (0,93-1,12)
Inyección	0,85 (0,76-0,94)↓	0,85 (0,73-0,99)↓	0,97 (0,79-1,18)	0,71 (0,51-1,00)	1,11 (0,85-1,44)	0,69 (0,44-1,07)
Por dosis						
Bajo	0,80 (0,78-0,82)↓	0,88 (0,86-0,90)↓	0,85 (0,81-0,88)↓	0,77 (0,74-0,81)↓	0,85 (0,82-0,89)↓	0,87 (0,82-0,91)↓
Medio	0,77 (0,74-0,81)↓	0,85 (0,83-0,88)↓	0,84 (0,78-0,91)↓	0,75 (0,70-0,81)↓	0,86 (0,79-0,93)↓	0,92 (0,85-0,99)↓
Alto	0,85 (0,83-0,88)↓	0,81 (0,78-0,84)↓	0,92 (0,87-0,96)↓	0,68 (0,62-0,74)↓	0,91 (0,85-0,98)↓	0,82 (0,74-0,91)↓
Progéstina sin estrógeno	1,11 (1,07-1,16)†	1,21 (1,16-1,26)†	0,95 (0,87-1,03)	5,07 (4,82-5,34)†	1,15 (1,05-1,26)†	2,27 (2,08-2,48)†
Estrógeno + progéstina	0,97 (0,92-1,02)	1,10 (1,06-1,15)†	1,02 (0,93-1,11)	0,55 (0,50-0,60)↓	0,93 (0,84-1,03)	0,79 (0,71-0,89)↓
Por tipo						
ECO	1,03 (0,97-1,09)	1,12 (1,06-1,19)†	0,91 (0,79-1,05)	0,65 (0,58-0,72)↓	0,81 (0,69-0,96)↓	0,89 (0,76-1,04)
E2	0,98 (0,91-1,06)	1,09 (1,03-1,16)†	1,07 (0,94-1,23)	0,52 (0,46-0,60)↓	0,99 (0,85-1,15)	0,73 (0,61-0,87)↓
EEUU	0,83 (0,76-0,90)↓	1,13 (1,06-1,20)†	0,96 (0,83-1,11)	0,52 (0,41-0,66)↓	0,91 (0,76-1,08)	0,94 (0,77-1,14)
Por ruta						
Oral	0,90 (0,86-0,93)↓	1,15 (1,11-1,19)†	0,96 (0,89-1,03)	0,50 (0,46-0,56)↓	0,91 (0,84-0,99)↓	0,78 (0,68-0,89)↓
Transdérmico	0,88 (0,75-1,04)	1,09 (0,96-1,23)	1,07 (0,80-1,42)	0,54 (0,42-0,70)↓	0,99 (0,73-1,35)	1,01 (0,76-1,34)
Vaginal	1,26 (1,12-1,41)†	1,02 (0,92-1,12)	1,10 (0,88-1,37)	0,68 (0,57-0,82)↓	0,92 (0,71-1,19)	0,65 (0,49-0,86)↓
Por dosis						
Bajo	0,96 (0,88-1,04)	1,00 (0,94-1,07)	1,06 (0,91-1,22)	0,51 (0,44-0,59)↓	0,88 (0,74-1,05)	0,83 (0,69-0,99)↓
Medio	0,93 (0,88-0,97)↓	1,16 (1,11-1,20)†	0,92 (0,84-1,02)	0,57 (0,52-0,63)↓	0,90 (0,80-1,01)	0,87 (0,77-0,98)↓
Alto	1,06 (0,91-1,23)	1,20 (1,06-1,36)†	1,12 (0,85-1,48)	0,59 (0,45-0,76)↓	1,09 (0,80-1,48)	0,64 (0,44-0,93)↓
Progesterona sin estrógenos	0,78 (0,73-0,82)↓	0,90 (0,86-0,94)↓	0,81 (0,73-0,90)↓	1,38 (1,28-1,50)†	0,90 (0,81-1,00)	1,23 (1,10-1,37)†
Estrógenos + progesterona	0,98 (0,93-1,03)	1,19 (1,14-1,24)†	1,05 (0,96-1,16)	1,33 (1,23-1,44)†	0,97 (0,87-1,08)	1,19 (1,08-1,31)†
Por tipo						
ECO	0,92 (0,81-1,05)	1,23 (1,11-1,35)†	1,25 (1,02-1,52)†	1,62 (1,37-1,91)†	1,09 (0,86-1,38)	1,28 (1,02-1,59)†
E2	1,00 (0,95-1,06)	1,17 (1,12-1,23)†	0,99 (0,89-1,10)	1,24 (1,14-1,35)†	0,93 (0,83-1,05)	1,16 (1,04-1,29)†
Por ruta						
Oral	0,87 (0,80-0,95)↓	1,24 (1,16-1,33)†	1,12 (0,97-1,29)	1,64 (1,46-1,85)†	0,98 (0,83-1,17)	1,32 (1,13-1,55)†
Transdérmico	1,01 (0,92-1,11)	1,16 (1,08-1,23)†	0,79 (0,66-0,95)↓	1,22 (1,07-1,39)†	0,90 (0,75-1,08)	1,11 (0,94-1,31)
Vaginal	1,14 (1,02-1,28)†	1,13 (1,04-1,23)†	1,27 (1,06-1,52)†	1,03 (0,88-1,20)	1,03 (0,83-1,27)	1,07 (0,89-1,29)
Por dosis						
Bajo	0,96 (0,87-1,06)	1,17 (1,10-1,25)†	1,07 (0,91-1,25)	1,39 (1,23-1,58)†	0,90 (0,75-1,08)	1,27 (1,09-1,48)†
Medio	1,01 (0,93-1,11)	1,19 (1,11-1,28)†	1,10 (0,95-1,28)	1,44 (1,28-1,62)†	1,07 (0,91-1,27)	1,18 (1,00-1,40)†
Alto	0,96 (0,85-1,08)	1,21 (1,10-1,32)†	0,97 (0,78-1,21)	1,14 (0,95-1,36)	0,95 (0,74-1,20)	1,10 (0,88-1,37)

Notas: Los datos se presentan como índice de riesgos instantáneos ajustado (aHR) y su IC del 95 %.  
 ↓ =muy significativamente bajo conPAGvalor < 0,001, ↓ =significativamente bajo con 0,001≤PAGvalor < 0,05. † = muy significativamente alto conPAGvalor < 0,001, † =significativamente alto con 0,001≤PAGvalor < 0,05.

la monoterapia se asoció con un mayor riesgo (8%) de CI. Asimismo, la progéstina E+, en general, se asoció con una reducción significativa del riesgo de CI del 5 %, mientras que la progesterona E+ no tuvo asociación con la CI (Tabla 4A y contenido digital complementario 6A, <http://links.lww.com/MENO/B236>).

Lo positivo es que el uso de ET, en general, se asoció con una reducción del riesgo de insuficiencia cardíaca del 5%, pero las dosis altas y la ET inyectable aumentaron su riesgo entre un 5% y un 17%. Marginalmente, ambas formulaciones de EPT se asociaron con una reducción del 4% al 5% en el riesgo de insuficiencia cardíaca, pero dichas reducciones se concentraron en la progéstina E+ (Tabla 4B y Contenido digital suplementario 6B, <http://links.lww.com/MENO/B236>).

ETuse, en general, no tuvo asociación o tuvo pequeñas reducciones en el riesgo de accidente cerebrovascular y demencia. Las preparaciones de ET transdérmica y vaginal mostraron reducciones de riesgo pequeñas (<10%) pero significativas para estas dos afecciones, mientras que las dosis altas de ET aumentaron los riesgos de ambas afecciones, en un 8% y un 3%, respectivamente. EPTuse, en promedio, no tuvo tales asociaciones. Las dosis bajas de progéstina CEE/E2+ oral y de progesterona E2+ se asociaron con una reducción del 6% al 10% y del 10% en el riesgo de accidente cerebrovascular y demencia, respectivamente. Además,

una dosis baja de progéstina CEE+ oral mostró una reducción del 5% al 13% en los riesgos de las seis afecciones CV (Tabla 4D y G y Contenido digital suplementario 6D y G, <http://links.lww.com/MENO/B236>).

## DISCUSIÓN

Durante décadas, la TH menopáusica después de los 65 años se consideró innecesaria porque los síntomas debidos a la abstinencia de estrógenos rara vez persistían más allá de los 65 años. Sin embargo, un creciente conjunto de evidencia sugiere que algunos síntomas vasomotores persisten en muchas mujeres de edad avanzada. y así la HT puede beneficiarlos. Reconociendo esta realidad, en 2022, The Menopause Society cambió su posición sobre el uso de TH en mujeres de 65 años o más, sugiriendo que la decisión de iniciar o continuar con HT después de los 65 años debe ser individualizada (es decir, basada en las necesidades específicas del individuo, su salud general y su historial médico) y destacó el uso de dosis más bajas y preparaciones no orales para minimizar los riesgos de efectos adversos. En este estudio, exploramos el inicio/ continuación de la TH menopáusica más allá de los 65 años y los efectos de 40 preparaciones diferentes de TH en 13 resultados de salud.

EFFECTOS DE LA TERAPIA HORMONAL POSMENOPÁUSICA

TABLA 4.Efectos marginales de los regímenes de TH sobre los resultados CV y la demencia

HT marginal	(a) CI	b) franco suizo	(c) TEV	(d) Accidente cerebrovascular	(e) AF	(f) IAM	(g) Demencia
Estrógeno sin progestágeno	1,04 (1,03-1,05)†	0,95 (0,94-0,96)‡	0,97 (0,96-0,98)‡	1,01 (0,99-1,02)	0,96 (0,95-0,98)‡	0,89 (0,87-0,92)‡	0,98 (0,97-1,00)‡
Por tipo							
ECO	1,04 (1,03-1,05)†	0,99 (0,98-1,01)	0,98 (0,97-1,00)‡	1,05 (1,04-1,07)†	1,00 (0,98-1,01)	0,94 (0,91-0,96)‡	1,01 (1,00-1,03)
E2	1,03 (1,02-1,05)†	0,94 (0,92-0,95)‡	0,97 (0,95-0,99)‡	0,99 (0,97-1,01)	0,95 (0,93-0,97)‡	0,88 (0,85-0,91)‡	0,97 (0,95-0,99)‡
Por ruta							
Oral	1,04 (1,03-1,04)†	1,01 (1,00-1,02)	0,98 (0,97-1,00)‡	1,06 (1,05-1,07)†	1,00 (0,99-1,02)	0,93 (0,91-0,95)‡	1,02 (1,01-1,03)†
Transdérmico	1,01 (1,00-1,03)	0,90 (0,88-0,91)‡	0,94 (0,92-0,97)‡	0,95 (0,93-0,97)‡	0,93 (0,90-0,95)‡	0,86 (0,82-0,90)‡	0,92 (0,89-0,94)‡
Vaginal	1,03 (1,00-1,05)†	0,87 (0,84-0,90)‡	0,96 (0,93-0,99)‡	0,96 (0,93-0,99)‡	0,93 (0,90-0,97)‡	0,83 (0,77-0,89)‡	0,95 (0,92-0,99)‡
Inyección	1,17 (1,10-1,25)†	1,17 (1,07-1,27)†	1,02 (0,91-1,13)	1,06 (0,96-1,18)	0,94 (0,84-1,05)	1,05 (0,89-1,25)	1,08 (0,97-1,19)
Por dosis							
Bajo	0,99 (0,98-1,00)‡	0,87 (0,86-0,88)‡	0,93 (0,92-0,95)‡	0,94 (0,92-0,95)‡	0,94 (0,92-0,95)‡	0,82 (0,79-0,85)‡	0,92 (0,90-0,94)‡
Medio	1,02 (1,01-1,04)†	0,93 (0,90-0,95)‡	0,96 (0,94-0,99)‡	0,99 (0,96-1,02)	0,96 (0,93-0,99)‡	0,89 (0,84-0,95)‡	0,98 (0,95-1,02)
Alto	1,09 (1,08-1,11)†	1,05 (1,03-1,07)†	1,01 (0,98-1,04)	1,08 (1,05-1,11)†	0,99 (0,96-1,01)	0,96 (0,92-1,00)	1,03 (1,00-1,06)†
Progesterina sin estrógeno	1,00 (0,98-1,02)	1,08 (1,05-1,11)†	1,12 (1,08-1,16)†	0,97 (0,94-1,01)	0,95	1,08 (1,04-1,13)†	1,00 (0,96-1,04)
Estrógeno + progesterina	0,93 (0,92-0,94)‡	0,95 (0,91-0,98)‡	0,95 (0,91-0,99)‡	0,98 (0,94-1,02)	0,98 (0,94-1,02)	0,97 (0,89-1,05)	1,03 (0,98-1,07)
Por tipo							
ECO	0,98 (0,95-1,01)	0,96 (0,91-1,01)	0,94 (0,89-0,99)‡	0,91 (0,86-0,97)‡	0,93 (0,87-0,98)‡	0,92 (0,83-1,03)	1,00 (0,94-1,06)
E2	0,94 (0,90-0,97)‡	0,96 (0,91-1,01)	0,94 (0,89-1,00)	1,02 (0,96-1,08)	1,00 (0,94-1,06)	1,03 (0,91-1,16)	1,03 (0,97-1,10)
EE.UU.	0,96 (0,92-1,00)	0,88 (0,83-0,94)‡	0,98 (0,92-1,05)	0,92 (0,86-0,99)‡	0,96 (0,90-1,04)	0,81 (0,70-0,94)‡	1,04 (0,97-1,12)
Por ruta							
Oral	0,96 (0,94-0,98)‡	0,91 (0,88-0,93)‡	0,95 (0,92-0,98)‡	0,90	0,94 (0,90-0,97)‡	0,93 (0,90-0,96)‡	0,89 (0,83-0,95)‡
Transdérmico	0,83 (0,83-0,97)‡	0,97 (0,86-1,09)	0,94 (0,83-1,07)	1,15 (1,02-1,29)†	1,04 (0,92-1,18)	1,13 (0,88-1,44)	1,00 (0,87-1,14)
Vaginal	0,99 (0,93-1,05)	1,02 (0,94-1,12)	0,96 (0,87-1,05)	0,91 (0,82-1,02)	1,03 (0,93-1,14)	1,01 (0,82-1,24)	0,96 (0,87-1,07)
Por dosis							
Bajo	0,93 (0,89-0,97)‡	0,96 (0,90-1,02)	0,95 (0,89-1,02)	0,96 (0,90-1,04)	0,97 (0,90-1,04)	0,95 (0,82-1,09)	0,92 (0,85-0,99)‡
Medio	0,98 (0,96-1,01)	0,93 (0,90-0,97)‡	0,95 (0,92-0,99)‡	0,93 (0,89-0,97)‡	0,93 (0,89-0,97)‡	0,96 (0,88-1,04)	1,05 (1,01-1,10)†
Alto	0,93 (0,86-1,01)	0,95 (0,85-1,07)	0,93 (0,82-1,06)	1,07 (0,95-1,21)	1,07 (0,94-1,22)	1,02 (0,80-1,31)	1,19 (1,05-1,35)†
progesterona sin estrógeno	1,08 (1,06-1,11)†	0,94 (0,90-0,97)‡	0,94 (0,90-0,98)‡	1,01 (0,97-1,05)	0,98 (0,94-1,03)	0,79 (0,72-0,86)‡	0,95 (0,91-1,00)
Estrógeno + progesterona	0,98 (0,96-1,01)	0,96 (0,92-1,00)‡	1,02 (0,98-1,06)	0,97 (0,93-1,01)	0,98 (0,94-1,03)	0,96 (0,88-1,05)	1,01 (0,97-1,06)
Por tipo							
ECO	0,98 (0,93-1,03)	0,91 (0,83-1,00)‡	1,02 (0,93-1,12)	0,91 (0,82-1,00)	0,96 (0,86-1,06)	0,98 (0,80-1,21)	1,07 (0,97-1,18)
E2	0,99 (0,96-1,01)	0,98 (0,94-1,02)	1,02 (0,98-1,06)	0,99 (0,95-1,03)	0,99 (0,95-1,04)	0,95 (0,87-1,05)	0,99 (0,95-1,04)
Por ruta							
Oral	0,97 (0,93-1,01)	0,90 (0,84-0,95)‡	1,01 (0,94-1,08)	0,95 (0,89-1,01)	0,92 (0,86-0,99)‡	0,95 (0,82-1,09)	1,01 (0,94-1,08)
Transdérmico	1,00 (0,96-1,03)	1,01 (0,95-1,07)	1,02 (0,96-1,09)	0,95 (0,89-1,02)	1,01 (0,94-1,08)	0,88 (0,75-1,02)	0,98 (0,91-1,05)
Vaginal	1,00 (0,96-1,05)	1,03 (0,96-1,11)	1,04 (0,96-1,12)	1,02 (0,94-1,11)	1,06 (0,98-1,15)	1,09 (0,91-1,30)	1,06 (0,98-1,15)
Por dosis							
Bajo	0,98 (0,94-1,02)	0,94 (0,88-1,01)	0,95 (0,89-1,02)	0,97 (0,90-1,04)	0,98 (0,91-1,05)	0,99 (0,85-1,16)	0,99 (0,92-1,06)
Medio	0,97 (0,94-1,01)	0,95 (0,90-1,02)	1,06 (0,99-1,13)	0,91 (0,85-0,98)‡	0,97 (0,90-1,04)	0,91 (0,78-1,05)	1,07 (1,00-1,14)
Alto	1,00 (0,95-1,05)	0,99 (0,92-1,08)	1,06 (0,97-1,15)	1,05 (0,97-1,14)	1,01 (0,92-1,11)	1,00 (0,82-1,21)	0,98 (0,89-1,08)

Notas: Los datos se presentan como índice de riesgos instantáneos ajustado (aHR) y su IC del 95 %.

FA: fibrilación auricular; IAM, infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardíaca; CI, cardiopatías isquémicas; TEV, tromboembolismo venoso. † = muy significativamente bajo conPAGvalor < 0,001, ‡ = significativamente bajo con 0.001 ≤ PAGvalor < 0,05. † = muy significativamente alto conPAGvalor < 0,001, ‡ = significativamente alto con 0.001 ≤ PAGvalor < 0,05.

Encontramos variaciones importantes entre los diferentes tipos, rutas y puntos fuertes de HT.

En comparación con nunca usar o suspender la TH después de 65 años, el uso de ET después de los 65 años, en general, se asoció con reducciones significativas en el riesgo de mortalidad. También se asoció con riesgos reducidos de tres cánceres (mama, pulmón y colorrectal), cuatro afecciones cardiovasculares (insuficiencia cardíaca congestiva [ICC], TEV, FA e IAM) y demencia. En general, la reducción del riesgo fue mayor para E2 (frente a CEE), vaginal y transdérmico (frente a oral) y dosis baja o media (frente a dosis alta). Para el uso de EPT, la progesterina E+ mostró reducciones marginales del riesgo en cánceres de endometrio y ovario, CI, ICC y TEV, mientras que la progesterona E+ mostró una reducción del riesgo sólo en ICC.

Asociación con la mortalidad por todas las causas

CEE oral de 0,625 mg, la única preparación estudiada en los ensayos de WHI, mostró una reducción de la mortalidad cercana al 6% en el seguimiento acumulado de 18 años de los ensayos de WHI.<sup>22</sup> lo que da verosimilitud a

La reducción de la mortalidad del 9% se observó con el uso de ECE en dosis medias por vía oral. La reducción de la mortalidad del 19% que observamos con la ET en general es consistente con los resultados de un metanálisis de 31 estudios observacionales y ECA que informaron una reducción de la mortalidad entre los usuarios de HT.<sup>23</sup> y con los nuevos análisis del RTC de detección de cáncer de próstata, pulmón, colorrectal y ovario, que informó una disminución del 23% en la mortalidad por todas las causas entre los usuarios actuales de cualquier TH. La dosis media (o 0,625 mg) de progesterina oral CEE+ no mostró reducción del riesgo de mortalidad ni en nuestro estudio ni en el seguimiento acumulativo de 18 años de los ensayos WHI.<sup>22</sup> Sin embargo, nuestro estudio encontró una reducción significativa de la mortalidad asociada con diferentes preparaciones de EPT: dosis bajas de progesterina CEE+ oral, progesterona CEE+, E2 + progesterina y dosis media de progesterina E2+ oral y transdérmica, lo que confirma el consejo de la declaración de posición de 2022 de la Menopause Society sobre la mitigación del riesgo mediante el uso de dosis bajas, vía de administración no oral y diferentes tipos de estrógeno y progestágeno.

8

Descargado de <http://journals.lww.com/menopausejournal> por BhdMf5epHkav/zEounm1tQFN4a+KlLHEZg05sHto4x  
 M0hCwCk1AMvnyQp/1Qr-HD3i3D00dRy/7TV5FH4CE3AC1y0abgGQZXdggGjZMwIZLei= el 10/04/2024

## Asociaciones con cánceres

En nuestro estudio, la ET general y la dosis media de CEE oral se asociaron con reducciones del 16 % y del 26 % en el riesgo de cáncer de mama, respectivamente. En general, la EPT y la progestina CEE+ oral en dosis media se asociaron con lo contrario: un aumento del 10 % al 19 % en el riesgo de cáncer de mama. El estudio postintervención WHI informó una disminución significativa, y de tamaño similar, del 21 % en el riesgo de cáncer de mama con EEC solo y un aumento del 28 % con EEC + medroxiprogesterona, dando credibilidad a nuestros resultados. Es importante destacar que nuestro estudio encontró un riesgo insignificante pero numéricamente reducido de cáncer de mama asociado con dos EPT (dosis bajas de progestina E2+ transdérmica y vaginal). En promedio, el uso de ET también se asoció con reducciones significativas del riesgo de cáncer de pulmón y colorrectal del 13% y 12%, pero la EPT no tuvo asociación con estos dos cánceres. Por el contrario, el estudio postintervención de WHI sólo informó asociaciones insignificantes para los cánceres de pulmón y colorrectal. Sin embargo, nuestros resultados se basaron en al menos 100.000 casos de cada cáncer, 1.000 veces más casos que los del estudio postintervención WHI, lo que proporciona un poder estadístico mucho mayor para ver asociaciones. Unos pocos estudios observacionales respaldan nuestros hallazgos de reducción del riesgo de cáncer de pulmón en asociación con el uso de TH.<sup>24,25</sup> Dos estudios observacionales<sup>26,27</sup> y un nuevo análisis de los datos de los ensayos de próstata, pulmón, colorrectal y ovario<sup>28</sup> respaldan nuestras asociaciones protectoras entre el uso de TH y el cáncer colorrectal. La mayor incidencia de enfermedad colorrectal (79%)<sup>29</sup> y cáncer de pulmón (26%)<sup>30</sup> entre mujeres con niveles más bajos de estrógeno debido a ooforectomía como parte de su histerectomía en comparación con mujeres histerectomizadas sin extirpación de ovario también respalda nuestros resultados de ET use al implicar que el estrógeno protege contra estos dos cánceres.

## Asociaciones con enfermedades CV y demencia

Similar a los resultados de CEE oral 0,625 mg en el estudio postintervención WHI,<sup>5</sup> Nuestra dosis media de CEE oral no mostró reducciones de riesgo ni en seis afecciones CV ni en demencia. Nuestros resultados también sugieren aumentos significativos del riesgo de CI y accidente cerebrovascular asociados con una dosis media de ECE oral. Sin embargo, las dosis bajas de ET se asociaron con reducciones significativas del riesgo de todas las afecciones CV y demencia. ET transdérmica y vaginal que debería evitar los efectos procoagulantes y proinflamatorios atribuidos al paso del hígado.<sup>31,32</sup> exhibió un riesgo reducido de demencia y accidente cerebrovascular, de acuerdo con los resultados de otros estudios.<sup>33</sup>

Cuando se usó sola, la progesterona se asoció con una disminución significativa del riesgo de tres afecciones CV (ICC, TEV e IAM), mientras que la progestina no mostró ninguna reducción del riesgo. Sin embargo, cuando se combinó con estrógeno, la progestina E+ mostró reducciones significativas del riesgo de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva y TEV, mientras que la progesterona E+ mostró una reducción del riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva sola.

## Fortalezas y limitaciones

Nuestra disponibilidad de datos solo comenzó a los 65 años y la información sobre histerectomía y otras condiciones de salud antes del año de Medicare no estaba disponible y, por lo tanto, no teníamos una forma de corregirlas. Dependemos de las afirmaciones para los diagnósticos de encuentros y no pudimos validarlos mediante la revisión de los expedientes. Como ocurre con todos los estudios observacionales, podrían haber estado presentes influencias diferenciales de factores de confusión no medidos, como la adherencia a un comportamiento saludable entre los usuarios de HT.

Una fortaleza fue el uso de registros de recetas completadas, en lugar de retiros, para determinar el uso de HT. Otro punto fuerte fue el tamaño de la muestra (>10 millones), que incluía a casi todas las mujeres menopáusicas de edad ≥65 años y la incidencia de cada resultado (hasta 1,6 millones) – casi un orden de magnitud mayor que cualquier estudio previo de HT.<sup>34</sup> Su enorme tamaño de muestra e incidencia nos permitieron estimar los efectos diferenciales de 40 combinaciones diferentes de tipos, vías y dosis de TH en los resultados del estudio.

## CONCLUSIONES

Nuestro estudio sugiere la posibilidad de importantes beneficios para la salud con el uso de TH menopáusica después de los 65 años. El uso de ET, recetado principalmente a mujeres sin útero intacto, puede proteger contra los riesgos de mortalidad por todas las causas, cáncer de mama, pulmón y colorrectal, insuficiencia cardíaca congestiva, TEV, FA, IAM y demencia. Las implicaciones de la EPT para las mujeres que todavía tienen su útero son menos claras. El uso de EPT no aumenta los riesgos de casi todas las afecciones, pero sí aumenta el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, dosis bajas de EPT transdérmica y vaginal (especialmente progestina E+) pueden mitigar el riesgo de cáncer de mama. En general, la reducción del riesgo parece ser mayor con dosis bajas que con dosis medias o altas, con preparaciones vaginales o transdérmicas más que orales, y con E2 en lugar de CEE, como han destacado otros.<sup>35</sup>

Nuestro seguimiento comenzó cuando las mujeres ingresaron a Medicare alrededor de los 65 años, pero es probable que muchas de ellas comenzaran a tomar TH más cerca del momento de sus síntomas menopáusicos y continuaran haciéndolo durante sus años de Medicare. Si es así, nuestros resultados positivos se alinean con las hipótesis de sincronización.<sup>36</sup> que afirma que el uso de TH al principio de la menopausia es mejor que después, pero lo amplía informando efectos positivos con el uso continuado durante los años de Medicare. Nuestros hallazgos ofrecen información importante sobre las variaciones entre las diferentes terapias hormonales menopáusicas, lo que podría ayudar a adaptar la terapia hormonal posmenopáusica de forma individual.

## REFERENCIAS

- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al.; Grupo de redacción de investigadores de la Iniciativa de Salud de la Mujer. Riesgos y beneficios del estrógeno más progestina en mujeres posmenopáusicas sanas: resultados principales del ensayo controlado aleatorio de la Iniciativa de Salud de la Mujer. *JAMA J Am Med Assoc* 2002;288:321-333. doi: 10.1001/jama.288.3.321
- Brown S. Conmoción, terror y controversia: cómo reaccionaron los medios ante la Iniciativa de Salud de la Mujer. *Climatérico* 2012;15:275-80. doi: 10.3109/13697137.2012.660048
- Langer RD. La base de evidencia para la TRH: ¿qué podemos creer? *Climatérico* 2017;20:91-96. doi: 10.1080/13697137.2017.1280251
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al.; Comité Directivo de la Iniciativa de Salud de la Mujer. Efectos del estrógeno equino conjugado en mujeres posmenopáusicas con histerectomía: ensayo controlado aleatorio de la Women's Health Initiative. *JAMA* 2004;291:1701-1712. doi: 10.1001/jama.291.14.1701
- Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Terapia hormonal menopáusica y resultados de salud durante la intervención y las fases extendidas posteriores a la interrupción de los ensayos aleatorios de la Iniciativa de Salud de la Mujer. *JAMA* 2013;310:1353-1368. doi: 10.1001/jama.2013.278040
- Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al. Duración de los síntomas vasomotores de la menopausia durante la transición a la menopausia. *JAMA Intern Med* 2015;175:531-539. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8063.
- Gartoulla P, Worsley R, Bell RJ, Davis SR. Los síntomas vasomotores y sexuales de moderados a graves siguen siendo problemáticos para las mujeres de 60 a 65 años. *Menopausia* 2015;22: 694-6701 . doi: 10.1097/GME.0000000000000383
- Declaración de posición sobre terapia hormonal de 2022 del Panel Asesor de la Sociedad Norteamericana de Menopausia. Declaración de posición sobre terapia hormonal de 2022 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia. *Menopausia* 2022; 29:767-794. doi: 10.1097/GME.0000000000002028



9. Los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid. CMS anuncia nueva herramienta para compartir datos | CMS [Internet]. 2013. Disponible en: <https://www.cms.gov/newsroom/press-releases/cms-announces-new-data-sharing-tool>. Consultado el 11 de enero de 2019.
10. Shreibati JB, Manson JAE, Margolis KL, Chlebowski RT, Stefanick ML, Hlatky MA. Impacto de la terapia hormonal en el gasto de Medicare en los ensayos clínicos aleatorios de la Iniciativa de Salud de la Mujer. *Soy corazón* 2018;198: 108-114. doi: 10.1016/j.ahj.2017.12.016
11. Shintani AK, Girard TD, Eden SK, Arbogast PG, Moons KGM, Ely EW. Sesgo del tiempo inmortal en la investigación de cuidados críticos: aplicación de la regresión de Cox variable en el tiempo para estudios de cohortes observacionales. *Cuidado médico crítico* 2009;37: 2939-2945 . doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b7fbbb
12. Husain H, Thamrin SA, Tahir S, Mukhlisin A, Apriani M. La aplicación del método de riesgo proporcional de Cox extendido para estimar el tiempo de supervivencia del cáncer de mama. *Ser Conf IOP J Ser Conf Phys*2018;979:12087. doi: 10.1088/1742-6596 /979/1/012087
13. Biblioteca Nacional de Medicina. Medicina diaria. Disponible en: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/>. Consultado el 29 de octubre de 2020.
14. El almacén de enfermedades crónicas. Almacén de datos sobre condiciones crónicas: Algoritmos de condiciones crónicas CCW [Internet]. Disponible en: <https://www.ccwdata.org/web/guest/condition-categories>. Consultado el 23 de enero de 2017.
15. Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial en bioestadística: riesgos competitivos y modelos multiestatales. *estadística médica*2007;26: 2389-2430 . doi: 10.1002/sim.2712
16. Willemss SJW, Schat A, van NoordenMS, FioccoM. Corrección de la censura dependiente en los datos de seguimiento de resultados de rutina mediante la aplicación del estimador ponderado de censura de probabilidad inversa. *Métodos estadísticos Med Res*2018;27: 323-335. doi: 10.1177/0962280216628900
17. Wyss R, Gagne JJ, ZhaoY, et al. Uso de puntuaciones de propensión dependientes del tiempo para ajustar las estimaciones del índice de riesgos instantáneos en estudios de cohortes con agotamiento diferencial de susceptibles. *Epidemiología*2020;31:82-89. doi: 10.1097/EDE.0000000000001107
18. Spreeuwenberg MD, Bartak A, Croon MA, et al. La puntuación de propensión múltiple como control del sesgo en la comparación de más de dos brazos de tratamiento: una introducción a partir de un estudio de caso en salud mental. *Atención médica*2010; 48:166-174. doi: 10.1097/MLR.0b013e3181c1328f
19. Adams H, Adams HHH, Jackson C, Rincon-Torroella J, Jallo GI, Quiñones-Hinojosa A. Evaluación del alcance de la resección en el glioblastoma pediátrico: un análisis poblacional ajustado por puntuación de propensión múltiple. *Sistema nervioso infantil*2016;32:493-503. doi: 10.1007/s00381-015-3006-x
20. Samson LW, Finegold K, Ahmed A, Jensen M, Filice CE, Joynt KE. Examinar medidas de ingresos y pobreza en datos administrativos de Medicare. *Atención médica*2017;55:e158-e163. doi: 10.1097/MLR.0000000000000606
21. Parker WH. Ooforectomía bilateral versus conservación ovárica: efectos sobre la salud de las mujeres a largo plazo. *Ginecol invasivo J Minim*2010;17:161-166. doi: 10.1016/j.jmig.2009.12.016
22. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. Terapia hormonal menopáusica y mortalidad a largo plazo por todas las causas y por causas específicas: ensayos aleatorios de la Iniciativa de Salud de la Mujer. *JAMA*2017;318:927-938. doi: 10.1001/jama. 2017.11217
23. Stute P, Stadler A, Heufelder A. El impacto de la terapia hormonal menopáusica en la mortalidad general: una revisión exhaustiva. *J Climatérico*2020;23:447-459. doi: 10.1080/13697137.2020.1767568
24. Schwartz AG, Wenzlaff AS, Prysak GM y otros. Factores reproductivos, uso de hormonas, expresión de receptores de estrógenos y riesgo de cáncer de pulmón de células no pequeñas en mujeres. *J Clin Oncol*2007;25: 5785-5792 . doi: 10.1200/JCO. 2007.13.3975
25. Pesatori AC, Carugno M, Consonni D, et al. Uso de hormonas y riesgo de cáncer de pulmón: un análisis conjunto del Consorcio Internacional de Cáncer de Pulmón (ILCCO). *Hno. J Cáncer*2013;1091954-1964. doi: 10.1038/bjc.2013.506.
26. Newcomb PA, Zheng Y, Chia VM y col. Uso de estrógeno más progestina, inestabilidad de microsátélites y riesgo de cáncer colorrectal en mujeres. *Cáncer Res*2007;67:7534-9. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4275
27. Delellis Henderson K, Duan L, Sullivan-Halley J, et al. Uso de terapia hormonal menopáusica y riesgo de cáncer de colon invasivo: el estudio de maestros de California. *Am J Epidemiol*2010;171:415-25. doi: 10.1093/aje/kwp434
28. Symer MM, Wong NZ, Abelson JS, Milsom JW, Yeo HL. Terapia de reemplazo hormonal e incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal en el ensayo de detección del cáncer de próstata, pulmón, colorrectal y ovario. *Cáncer colorrectal clínico*2018;17:e281-e288. doi: 10.1016/j.clcc.2018.01.003
29. Koch T, Therning Jørgensen J, Christensen J, et al. Ooforectomía bilateral y tasa de cáncer colorrectal: un estudio de cohorte prospectivo. *Cáncer Internacional* 2022; 150:38-46. doi: 10.1002/ijc.33776.
30. Parker WH. Conservación ovárica versus ooforectomía bilateral en el momento de la histerectomía por enfermedad benigna. *Menopausia*2014;21:192-194. doi: 10.1097/GME.0b013e31829be0a0
31. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietilä T, et al. Efectos de la terapia de reemplazo de estrógenos oral y transdérmico sobre los marcadores de coagulación, fibrinólisis, inflamación y lípidos y lipoproteínas séricas en mujeres posmenopáusicas. *Trombo hemostático*2001;85:619-625.
32. Luyer MDP, Khosla S, OwenWG, Miller VM. Estudio prospectivo aleatorizado de los efectos de la terapia de reemplazo de estrógenos sin oposición sobre los marcadores de coagulación e inflamación en mujeres posmenopáusicas. *J Clin Endocrinol Metab*2001; 86: 3629-3634 . doi: 10.1210/jcem.86.8.7768
33. Mohammed K, Dabrh AMA, Benkhadra K, et al. Terapia con estrógenos orales versus transdérmicos y eventos vasculares: una revisión sistemática y un metanálisis. *J Clin Endocrinol Metab*2015;100: 4012-4020 . doi: 10.1210/jc.2015-2237
34. Beral V; Millones de mujeres colaboradoras del estudio. Cáncer de mama y terapia de reemplazo hormonal en el Estudio Millones de Mujeres. *Lanceta*2003; 362:419-427. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14065-2
35. Speth RC, D'ambra M, Ji H, Sandberg K. Un mensaje sincero, terapia de reemplazo de estrógenos: úselo o piérdalo. *Am J Physiol Corazón Circ Physiol* 2018;315:H1765-H1778. doi: 10.1152/ajpheart.00041.2018
36. Hodis HN, Collins P, Mack WJ, Schierbeck LL. La hipótesis del momento oportuno para la prevención de la enfermedad coronaria con terapia hormonal: pasado, presente y futuro en perspectiva. *Climatérico*2012;15:217-228. doi: 10.3109/13697137. 2012.656401