



Categoría: Congreso de la Fundación Salud, Ciencia y Tecnología 2023

ORIGINAL

Hormone Replacement Therapy (HRT) and its correlation with endometrial cancer in climacteric women: A systematic review

La Terapia De Reposición Hormonal (TRH) y su correlación con el cáncer endometrial en mujeres climatéricas: Una revisión sistemática

Marilia Rebeca da Silva Oliveira¹ , José Vicente Postorivo Nauman¹  

¹Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Abierta Interamericana. Buenos Aires, Argentina.

Citar como: da Silva Oliveira MR, Postorivo Nauman JV. Hormone Replacement Therapy (HRT) and its correlation with endometrial cancer in climacteric women: A systematic review. SCT Proceedings in Interdisciplinary Insights and Innovations. 2023; 1:153. DOI: <https://doi.org/10.56294/piii2023153>

Recibido: 16-09-2023

Revisado: 24-09-2023

Aceptado: 01-10-2023

Publicado: 10-11-2024

Editor: Rafael Romero-Carazas 

ABSTRACT

Background: During the climacteric, the female body suffers from a decrease in ovarian activity with a reduction in circulating estrogen levels and consequently signs and symptoms appear such as infertility, vasomotor disorders, atrophy of the genitalia and, in the long term, increased bone turnover, cardiovascular diseases, alterations of the lipid profile among others that interfere with the quality of life. Hormone replacement therapy (unopposed estrogens or associated with progestins) is used as part of the treatment to suppress these symptoms, but it is associated with the risk of developing endometrial cancer, which is hormone dependent. **Material and methods:** A systematic search of the best available evidence is carried out in information sources and databases, such as PubMed, Cochrane, Epistemonikos, Societies (SEGO, NCCN, FIGO, ESMO-ESGO-ESTRO) in search of studies that correlate HRT as a risk factor for developing endometrial cancer. **Results:** the evidence showed that estrogen HRT in isolation considerably improves symptoms in women, but that it substantially increases the risk of developing endometrial cancer because it is hormone dependent. **Conclusion:** It is necessary to understand the use of HRT, be it unopposed estrogens or associated with progestogens, in the climacteric, to whom it can be indicated and how to implement it to improve the quality of life of these women.

Keywords: Hormone replacement therapy; climacteric; risk factor; endometrial cancer; systematic review.

RESUMEN

Introducción: Durante el climaterio, el organismo femenino sufre disminución de la actividad ovárica con la reducción de los niveles de estrógenos circulantes y en consecuencia aparecen signos y síntomas

como infertilidad, trastornos vasomotores, atrofia de los genitales y a largo plazo aumento del recambio óseo, enfermedades cardiovasculares, alteraciones del perfil lipídico entre otros que interfieren en la calidad de vida. La terapia de reemplazo hormonal (estrógenos sin oposición o asociado a progestágenos) es utilizada como parte del tratamiento para suprimir dicha sintomatología, pero se asocia al riesgo de desarrollar cáncer de endometrio, que es hormono dependiente. Material y métodos: Se realiza una búsqueda sistemática de la mejor evidencia disponible en las fuentes de información y bases de datos, como PubMed, Cochrane, Epistemonikos, Sociedades (SEGO, NCCN, FIGO, ESMO-ESGO-ESTRO) en busca de estudios que correlacionen la TRH como un factor de riesgo para desarrollar cáncer endometrial. Resultados: la evidencia demostró que la TRH de estrógenos de forma aislada mejora considerablemente síntomas en las mujeres, pero que aumenta sustancialmente el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio por ser hormono dependiente. Conclusión: Es necesario comprender el uso de la TRH, sea estrógenos sin oposición o asociado a progestágenos, en el climaterio, a quienes se les puede indicar y cómo implementar para mejorar la calidad de vida de estas mujeres.

Palabras clave: Terapia hormonal sustitutiva; climaterio; factor de riesgo; cáncer de endometrio; revisión sistemática.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio es el tumor ginecológico más frecuente en los países desarrollados. La sobrevida global a 5 años es del 80%. La edad media de presentación es de 63 años y solo el 9% de los tumores ocurre en menores de 45 años, con un pico de incidencia entre los 55 a 74 años (periodo del climaterio). En Argentina la incidencia es de 8 tumores cada 100.000 mujeres y la mortalidad de 2 por 100.000 mujeres al año, representando en frecuencia el 6to cáncer entre las mujeres. [1]

La incidencia está aumentando en todo el mundo. Debido a factores como el envejecimiento de la población y la obesidad, que conduce a altas concentraciones de estrógeno y está relacionado con la proliferación anormal de células endometriales. [2]

El climaterio es un periodo de la vida de la mujer, en que hay transición entre la vida reproductiva y la no reproductiva, hay disminución de la fertilidad y a nivel clínico, alteraciones del ciclo menstrual y signos y síntomas debido a las alteraciones hormonales como (aumento de FSH y disminución de los estrógenos) por falencia ovárica.[3]

Con la deficiencia hormonal en este periodo, hay manifestaciones a corto, medio y largo plazo interfiriendo en la calidad de vida de las mujeres y este concepto durante esta etapa de la vida abarca numerosas facetas que incluyen además de la salud, una perspectiva psíquica y sociológica, con un alto componente subjetivo. Para tratar las sintomatologías, la terapia con reemplazo hormonal con estrógenos ha estado disponible para las mujeres menopáusicas por más de 60 años. [4]

Es constatado que el cáncer de endometrio es estrógeno sensible en 90% de los casos (tipo I) con efecto dañino de los estrógenos aislados demostrado desde hace tiempo.[5]

Durante los últimos treinta años, la mayoría de los estudios han demostrado una relación entre la presencia y la cantidad de receptores de esteroides y el grado de diferenciación histológica, el grado nuclear y arquitectónico, el estadio FIGO y la supervivencia. Las hormonas esteroides afectan la proliferación celular, la diferenciación y la muerte celular en pacientes con cáncer de endometrio. [6]

El endometrio atrófico asume una débil actividad proliferativa y el estrógeno, que es la hormona principal en algunos tipos de TRH, puede estimular el crecimiento de algunos tipos de células de cáncer de endometrio en mujeres predispuestas y con otros factores de riesgo. En virtud de los riesgos que cada opción implica se ha suscitado una amplia controversia acerca de su indicación, por esto la terapia debe ser individualizada.[7] El cáncer endometrial generalmente tiene un buen pronóstico y, por lo tanto,

representa solo el 2% de las muertes relacionadas con el cáncer en mujeres a pesar de su alta incidencia y prevalencia.

Es de fundamental importancia correlacionar el uso de la TRH como tratamiento de signos y síntomas de la menopausia y correlacionarse como un factor de riesgo para este cáncer que es hormono dependiente. Pues, aunque la mortalidad ha disminuido a lo largo de los años, los proveedores de atención médica enfrentan desafíos para controlar este cáncer. [8]

MATERIALES Y MÉTODOS

Protocolo de Revisión sistemática de la literatura. Se realizó búsqueda sistemática en Pubmed, Cochrane, Epistemonikos y Sociedades (SEGO, NCCN, FIGO, ESMO-ESGO-ESTRO).

Estrategia de Búsqueda

La estrategia de búsqueda consistió palabras claves seleccionadas de los términos Mesh (Medical Subject Headings), y conectores por medio de operadores booleanos, aplicando una búsqueda avanzada como: “terapia de reemplazo hormonal” Términos MeSH OR “hormone” All Fields AND “replacement” All Fields AND “therapy” All Fields OR “terapia de reemplazo hormonal” Todos los campos Y “cancer endometrial” TérminosMeSH O “endometrial” Todos los campos Y “cancer” Todos los campos. Se utilizo filtros para artículos clinical trial y systematic review.

Criterios de Elegibilidad

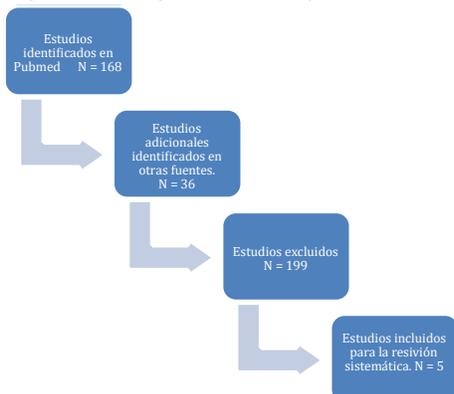
Se seleccionaron los resúmenes de revisiones sistemáticas que evaluaron la terapia de reemplazo hormonal utilizada en mujeres en el climaterio a partir de los 50 años y el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio limitando a las publicaciones en los últimos 10 años sin restricción de idiomas.

Datos recolectados Selección y evaluación de Estudios

La búsqueda inicial identifico en Pubmed un total de 168 artículos. Adicionados a estes, se identificó en otras fuentes como Cochrane, Epistemonikos y las Sociedades (SEGO, NCCN, FIGO, ESMO-ESGO-ESTRO) un total de 36 artículos. Se realizó un análisis detallado de los títulos y fueron encontrados y excluidos reportes de casos que no tengan evidencia estadística suficiente que correlacione la TRH con el cáncer endometrial e informes de casos, editoriales, cartas, revisiones narrativas y estudios que no cumplieran con la pregunta pico. (Figura 1)

La recopilación de datos se basó en lecturas exhaustivas de artículos que fueron guardados según los criterios de inclusión y luego por criterios de elegibilidad se seleccionó 5 artículos para esta revisión.

Figura 1. Diagrama de Flujo de la Revisión Sistemática



RESULTADOS

Los estudios seleccionados para esta revisión sistemática de la literatura, presentes en la Figura 2 fueron publicados en base de datos en los últimos diez años, sobre el uso de la terapia de reposición hormonal como tratamiento para mejorar la sintomatología y la calidad de vida de las mujeres menopáusicas y posmenopáusicas y su asociación a un mayor riesgo de desarrollar Cáncer de endometrio estrógeno sensible.

Sjögren et [9] realizó una revisión sistemática buscando en PubMed, EMBASE y en la Cochrane Library y citó que, En 1975, se encontró que el estrógeno solo estaba asociado con un mayor riesgo de cáncer de endometrio. En noviembre de 2015, se publicaron las directrices de NICE sobre terapia hormonal que hicieron no tener en cuenta este riesgo.

Se incluyeron en su revisión, 28 estudios. La literatura observacional encontró un mayor riesgo entre usuarios de estrógeno solo. La terapia combinada continua mostró un riesgo menor que la secuencial terapia combinada. La progesterona micronizada comercializada más reciente aumentó el riesgo notablemente, también cuando se administra continuamente. En la mayoría de los estudios, la tibolona se asoció con un mayor riesgo. Concluyeron en este estudio que El uso de estrógeno sin oposición, tibolona y terapia combinada secuencial aumenta el riesgo de cáncer de endometrio. La terapia combinada continua parece libre de riesgos, pero posiblemente no cuando se usa progesterona micronizada.

Kern et [10], realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en las bases de datos PubMed y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados para identificar ensayos clínicos controlados y no controlados que informaran sobre la prevalencia y/o incidencia de cáncer de endometrio entre mujeres que usan la terapia de reemplazo hormonal.

El antecedente de la terapia hormonal para la menopausia (THM) es un tratamiento adecuado para las mujeres con síndrome climatérico y que el componente de estrógeno de la THM alivia eficazmente los síntomas del climaterio, pero también estimula el endometrio y, por lo tanto, puede aumentar el riesgo de cáncer de endometrio. Identificaron 31 publicaciones que informan sobre 21 306 mujeres con cáncer endometrial diagnosticadas durante o después de la THM. Se demostró una reducción significativa del riesgo de

Figura 2. Resumen de los artículos de esa Revisión Sistemática.

Estudio	Producción/ año/ Título	Delineamiento de estudio y metodología	Objetivos	Principales resultados
SJOGREN et al, 2016	Artículo, 2016 La terapia de reemplazo hormonal y el riesgo de cáncer de endometrio: una revisión sistemática.	Revisión sistemática de la literatura. 527 artículos publicados sobre mujeres menopáusicas con úteros intactos tratados con estrógeno solo, estrógeno más progestina o tibolona durante un mínimo de un año.	Evaluar la seguridad de la terapia con estrógeno más progestina según el riesgo de cáncer de endometrio.	Se incluyeron 28 estudios. La literatura observacional encontró un mayor riesgo entre usuarios de estrógeno solo. La TRH combinada continua mostró un riesgo menor.

KERN et al, 2020	Artículo, 2020. Terapia hormonal menopáusica y riesgo de cáncer de endometrio: una revisión sistemática.	Revisión sistemática de la literatura en PubMed y el Registro Cochrane Central.	Evaluar si la terapia hormonal con estrógenos y/o estrógenos combinados con progestágenos aumenta el riesgo de cáncer de endometrio en mujeres perimenopáusicas o posmenopáusicas.	Se seleccionaron 31 citas apropiadas que informaban sobre la incidencia y la prevalencia de EC entre mujeres sometidas a THM.
ARTEAGA GOMEZ et al, 2021	Terapia hormonal de reemplazo y riesgo de cáncer ginecológico en mujeres en el climaterio. Revisión narrativa	Estudio retrospectivo, de búsqueda bibliográfica efectuada en ensayos publicados de 2010 a 2020 con desenlaces oncológicos asociados con la terapia de reemplazo hormonal. La búsqueda en las bases de datos PubMed y Google Scholar.	Identificar y actualizar, mediante una revisión bibliográfica, la magnitud del riesgo que implica la terapia hormonal de reemplazo en la incidencia y recurrencia del cáncer de endometrio en mujeres en el climaterio.	Con base en lo publicado, la evidencia sugiere que Para el endometrio el riesgo es mayor con estrógenos aislados.
MARJORIBANKS J et al, 2017	Efectos de la terapia de reemplazo hormonal transdérmica versus oral en la posmenopausia: una revisión sistemática.	Revisión sistemática con búsquedas en las siguientes bases de datos hasta septiembre de 2016: Registro de ensayos del Grupo Cochrane de Ginecología y Fertilidad, Ensayos Controlados (CENTRAL), MEDLINE, Embase y PsycINFO.	Evaluar los efectos de la TH a largo plazo (al menos 1 año de duración) sobre la mortalidad, afecciones Cardiovasculares, el cáncer, enfermedad vesícula biliar, fracturas y cognición en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas durante y después del tratamiento.	El riesgo de cáncer de endometrio en mujeres con útero que toman TH con estrógeno solo está bien documentado.
SOUSA et al, 2022.	Identificación de áreas con riesgo de aumento de cáncer de endometrio en América Latina: desarrollo de un modelo geoespacial.	Estudio ecológico basado en datos de incidencia y mortalidad por cáncer de endometrio, prevalencia de obesidad y población femenina mayor de 65 años.	Analizar las tasas de obesidad y la evolución de la población femenina mayor de 65 años en los países de América Latina y el alto riesgo de aumento en la incidencia de cáncer de endometrio en los próximos años.	Aumento de la incidencia del cáncer de endometrio debido al envejecimiento y la obesidad que conduce a altas concentraciones de estrógeno aumenta la proliferación anormal de células endometriales.

CE entre las usuarias de MHT combinada continua (cc) con progestágenos sintéticos (SP) en 10/19 estudios con razones de probabilidad (OR)/cociente de riesgos instantáneos (HR) entre 0,24 y 0,71. Solo un estudio documentó un mayor riesgo de CE entre usuarias a largo plazo (≥ 10 años), no confirmado en otros tres análisis de subgrupos de mujeres con ≥ 6 , ≥ 5 y > 10 años de uso de ccMHT. En 6/12 estudios con OR/HR entre 1,38 y 4,35 se demostró un riesgo significativamente mayor de CE entre los usuarios de MHT combinado secuencial (sc) con SP. El número de días de progestina por mes fue un modulador significativo del riesgo de EC. Se demostró un riesgo significativamente mayor de EC entre las usuarias de THM con estrógeno solo en 9/12 estudios con OR/HR entre 1,45 y 4,46. El efecto adverso de la THM con estrógeno solo fue mayor entre las mujeres obesas

Como conclusión de este estudio, la Terapia hormonal continúa combinada con progestágenos sintéticos reduce el riesgo de EC, mientras que la terapia con estrógeno solo aumenta el riesgo.

Arteaga-Gomez et [5], hizo un estudio retrospectivo, de búsqueda bibliográfica efectuada en ensayos publicados de 2010 a 2020 con desenlaces oncológicos asociados con la terapia de reemplazo hormonal. La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos PubMed y Google Scholar.

Tenía el objetivo de Identificar y actualizar, mediante una revisión bibliográfica, la magnitud del riesgo que implica la terapia hormonal de reemplazo en la incidencia y recurrencia del cáncer de mama, ovario, endometrio y cuello uterino en mujeres en el climaterio. Además, evaluar la relación con el tiempo y tipo de tratamiento indicado.

Se encontraron 5848 artículos relacionados y se descartaron 3828 por haberse publicado antes del 2010. Se revisaron los resúmenes de 2020 artículos y se eliminaron 1980 por no cumplir con los criterios de inclusión. La revisión final se efectuó con 40 artículos.

Como conclusión y con base en lo publicado, la evidencia sugiere que hay para el cáncer de endometrio el riesgo es mayor con el uso de la terapia hormonal con estrógenos aislados. Los riesgos y beneficios de la terapia hormonal de reemplazo tienen variaciones considerables dependientes del régimen específico y las circunstancias individuales de cada paciente. Marjoribanks j et [11], realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos hasta septiembre de 2016: Registro de ensayos del Grupo Cochrane de Ginecología y Fertilidad, Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL), MEDLINE, Embase y PsycINFO. Se realizaron búsquedas en los registros de ensayos en curso y las listas de referencias proporcionadas en estudios previos y revisiones sistemáticas.

Se incluyeron 22 estudios con 43 637 mujeres. Obtuvieron casi el 70% de los datos de dos estudios bien realizados (HERS 1998; WHI 1998). La mayoría de las participantes eran mujeres estadounidenses posmenopáusicas con al menos algún grado de comorbilidad, y la edad media de las participantes en la mayoría de los estudios fue de más de 60 años. Como resultado los autores constataron que las mujeres con síntomas menopáusicos intolerables pueden desear sopesar los beneficios del alivio de los síntomas frente al pequeño riesgo absoluto de daño que surge del uso a corto plazo de Terapia hormonal en dosis bajas, siempre que no tengan contraindicaciones específicas y que el riesgo de cáncer de endometrio entre mujeres con útero que toman TH con estrógeno solo está bien documentado, siendo un factor de riesgo para este.

Sousa et [12], hizo un estudio con el propósito de analizar las tasas de obesidad y la evolución de la población femenina mayor de 65 años en los países de América Latina y el Caribe, mapeando áreas de alto riesgo de aumento en la incidencia de cáncer de endometrio en los próximos años. Hizo un estudio ecológico basado en datos de incidencia y mortalidad por cáncer de endometrio, prevalencia de obesidad y población femenina mayor de 65 años, disponibles en las bases de datos de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer y la Organización Panamericana de la Salud.

Hallazgos Actualmente, Brasil, México, Argentina, Cuba y Chile son los países latinoamericanos con mayor incidencia de cáncer de endometrio. Puerto Rico, Uruguay, Cuba, Chile y Argentina son los que tienen la mayor proporción de mujeres de 65 años o más. Las tasas más altas de obesidad se observan actualmente en México, Argentina, Chile y Barbados.

Concluyo que la incidencia de cáncer de endometrio está aumentando en todo el mundo. Los países de bajos y medianos ingresos, donde el acceso al tratamiento puede ser limitado, deben prepararse para esta creciente incidencia. México, Argentina, Chile y Barbados se encuentran, al mismo tiempo, en el cuartil más alto de obesidad y proporción de mujeres de 65 años o más y, por lo tanto, tienen el mayor riesgo de una incidencia creciente de cáncer de endometrio en el futuro cercano. Con esta información georreferenciada que integra los datos de salud disponibles permite la identificación de poblaciones clínicamente vulnerables para delinear aún más estrategias personalizadas y que los formuladores de políticas deben tomar acciones coordinadas para aumentar la prevención, la concientización y la preparación del sistema de salud.

DISCUSIÓN

El objetivo de esta presente revisión sistemática fue correlacionar el tratamiento de reemplazo hormonal hecho por mujeres en el climaterio, para disminuir los síntomas de esta etapa y la susceptibilidad de desarrollar cáncer de endometrio.

Esta correlación es importante para evaluar los riesgos y beneficios de los diferentes tipos de TRH y el uso de forma individual en las mujeres.

La edad de la menopausia, entre 45 y 55 años, no ha cambiado, pero sí que se ha modificado la esperanza de vida de la mujer; por tanto, cada vez más existirá un mayor número de mujeres posmenopáusicas. [4] Durante el climaterio las mujeres están expuestas a la reducción de los niveles de estrógenos por falla ovárica y como consecuencia ocurre sintomatologías que interfieren en la calidad de vida.

Se ha demostrado en los estudios la asociación del carcinoma endometrial con numerosos factores de riesgo. Los más importantes con una fuerte evidencia para el cáncer de endometrio son el estado posmenopáusico, un índice de masa corporal (IMC) de 25 mg/m² o más, excesivo consumo de grasas, nuliparidad, anovulación y uso de estrógenos sin oposición progestacional. [13] También se asocia con el envejecimiento, el síndrome metabólico, incluyendo la hiperglucemia o diabetes mellitus, hipertensión arterial y altos niveles de triglicéridos en sangre.[2]

El cáncer de endometrio es estrógeno sensible en 90% de los casos (tipo I), con efecto dañino de los estrógenos aislados demostrado desde hace tiempo. [5] Es un adenocarcinoma compuesto por glándulas que se asemejan a las glándulas endometriales normales. Este grupo de carcinomas se acompañan de hiperplasia endometrial en aproximadamente un 33% de las piezas de histerectomía estudiadas. La mayoría de los carcinomas endometrioides conservan la expresión de receptores de estrógeno (RE). a mutación o sobreexpresión del P53 en el carcinoma endometrial se ha visto asociada a factores de mal pronóstico. [13]

Es documentado que la terapia de reemplazo hormonal hace referencia a la administración de la hormona sexual estrógenos, de forma aislada o combinada con los progestágenos haciendo un mecanismo de oposición y pueden ser utilizados mediante distintas vías, dosis y duración para contrarrestar los síntomas del climaterio.

Según los estudios, la evidencia demostró que la terapia de reemplazo de estrógenos de forma aislada mejora considerablemente síntomas en las mujeres, principalmente los relacionados a trastornos vasomotores, atrofas genitales, enfermedades cardiovasculares pero que aumenta sustancialmente el riesgo de una mujer de desarrollar cáncer de endometrio por ser hormono dependiente.

Según los estudios, se recomiendan en aquellas mujeres que pueden utilizar la TRH como tratamiento, que, para reducir este aumento del riesgo, se han agregado progestágenos a la terapia de reemplazo de estrógenos durante entre 5 y 15 días (por lo general, 7 o 10 días) por "mes" de manera secuencial (terapia de reemplazo secuencial de estrógenos y progestágenos) o con cada dosis de reemplazo de estrógenos. (terapia de reemplazo combinada continua). [14]

Los estudios corroboran que la TRH no debe ser un tratamiento obligado en la menopausia; su objetivo principal es mejorar la calidad de vida y prevenir determinadas patologías. [4] La decisión de utilizarla depende de la presentación clínica, una evaluación exhaustiva de los riesgos y beneficios y una discusión informada con el paciente. [15] Sigue siendo la medida más efectiva para los síntomas menopáusicos y la

recomendación es que después de cinco años se debe realizar una evaluación individual y así decidir sobre la conveniencia y la seguridad de continuar con tal tratamiento.

CONCLUSIÓN

Basado en esta revisión sistemática de la literatura se concluye que uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de endometrio en mujeres climatéricas es la exposición prolongada de estrógenos de forma aislada, sin oposición debido al CE ser hormono dependiente en su forma más frecuente.

Es necesario comprender el uso de la TRH, sea estrógenos sin oposición o asociado a progestágenos, en el climaterio, a quienes se les puede indicar y cómo implementar para mejorar la calidad de vida de dichas mujeres. Conocer los riesgos de esta a corto (ACV, TVP), medio (Hiperplasia endometrial) y largo plazo (los cánceres hormono dependientes) hace que los profesionales adopten las estrategias de prevención y tratamiento adecuadas, no solo a nivel poblacional sino individual, de cada mujer.

Solicitar un seguimiento a las pacientes climatéricas que utilizan la terapia hormonal de reposición, evaluando los beneficios y riesgos es de suma importancia para evitar que el tratamiento se convierta en la causa del desarrollo de este cáncer.

REFERENCIAS

1. D. G. Franco, «Consenso de Ginecología FASGO 2019 “Cáncer de Endometrio”», p. 41.
2. I. C. Llach y D. A. S. Rubert, «PROTOCOLO ASISTENCIAL PARA EL MANEJO DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE ENDOMETRIO», p. 57.
3. M. Š. Goldštajn et al., «Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopause: a systematic review», Arch Gynecol Obstet, jun. 2022, doi: 10.1007/s00404022-066475.
4. J. Urdaneta M, M. Cepeda de V, M. Guerra V, N. Baabel Z, y A. Contreras B, «CALIDAD DE VIDA EN MUJERES MENOPAUSICAS CON Y SIN TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL», Revista chilena de obstetricia y ginecología, vol. 75, n.o 1, pp. 17-34, 2010, doi:10.4067/S071775262010000100004.
5. A. C. Arteaga-Gómez et al., «Terapia hormonal de reemplazo y riesgo de cáncer ginecológico en mujeres en el climaterio. Revisión narrativa», Ginecología y obstetricia de México, vol. 89, n.o 6, pp. 464-471, 2021, doi: 10.24245/gom.v89i6.5189.
6. R. J. Zaino et al., «Histologic effects of medroxyprogesterone acetate on endometrioid endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study», Int J Gynecol Pathol, vol. 33, n.o 6, pp. 543-553, nov. 2014, doi: 10.1097/PGP.000000000000177.
7. K. A. Edey, S. Rundle, y M. Hickey, «Hormone replacement therapy for women previously treated for endometrial cancer», Cochrane Database of Systematic Reviews, n.o 5, 2018, doi: 10.1002/14651858.CD008830.pub3.
8. D. Brüggmann, K. Ouassou, D. Klingelhöfer, M. K. Bohlmann, J. Jaque, y D. A. Groneberg, «Endometrial cancer: mapping the global landscape of research», J Transl Med, vol. 18, n.o 1, p. 386, oct. 2020, doi: 10.1186/s12967020-02554-y.
9. L. L. Sjögren, L. S. Mørch, y E. Løkkegaard, «Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review», Maturitas, vol. 91, pp. 25-35, sep. 2016, doi: 10.1016/j.maturitas.2016.05.013.
10. P. Kern, I. Juhasz-Boess, y G. A. Rezniczek, «Menopausal Hormone Therapy and Risk of Endometrial Cancer: A Systematic Review», Cancers (Basel), vol. 12, n.o 8, p. E2195, ago. 2020, doi: 10.3390/cancers12082195.

11. J. Marjoribanks, C. Farquhar, H. Roberts, A. Lethaby, y J. Lee, «Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women», *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n.o 1, 2017, doi: 10.1002/14651858.CD004143.pub5.
12. F. G. de Sousa, A. B. C. Prates, A. N. A. Leal, L. B. Xavier, D. A. P. de Andrade, y A. NogueiraRodrigues, «Identifying areas at risk of endometrial cancer increase in Latin America: development of a geospatial model», *The Lancet Oncology*, vol. 23, p. S41, jul. 2022, doi: 10.1016/S1470-2045(22)00440-5.
13. «Consenso Nacional Intersociedades sobre Cáncer de Endometrio. Junio de 2016», *Revista Argentina de Radiología*, vol. 81, n.o 3, pp. 242-255, jul. 2017, doi: 10.1016/j.rard.2017.05.005.
14. M. C. Pike et al., «Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer», *J Natl Cancer Inst*, vol. 89, n.o 15, pp. 1110-1116, ago. 1997, doi: 10.1093/jnci/89.15.1110.
15. D. A. Hill, M. Crider, y S. R. Hill, «Hormone Therapy and Other Treatments for Symptoms of Menopause», *Am Fam Physician*, vol. 94, n.o 11, pp. 884-889, dic. 2016.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno.