



*Terapia Hormonal en la Menopausia: Efectos a corto y Largo Plazo en la Salud*

*Hormonal Therapy in Menopause: Short and Long Term Effects on Health*

*Terapia hormonal na menopausa: efeitos na saúde a curto e longo prazo*

Jennifer Irlanda Cellan-Garcia <sup>I</sup>  
[jcellan1@utmachala.edu.ec](mailto:jcellan1@utmachala.edu.ec)  
<https://orcid.org/0009-0003-8050-5673>

Karen Paulette Colcha-Cruz <sup>II</sup>  
[kcolcha1@utmachala.edu.ec](mailto:kcolcha1@utmachala.edu.ec)  
<https://orcid.org/0009-0007-4263-0018>

Sylvana Alexandra Cuenca-Buele <sup>III</sup>  
[sacuenca@utmachala.edu.ec](mailto:sacuenca@utmachala.edu.ec)  
<https://orcid.org/0000-0002-1236-056X>

**Correspondencia:** [jcellan1@utmachala.edu.ec](mailto:jcellan1@utmachala.edu.ec)

Ciencias de la Salud  
Artículo de Investigación

\* **Recibido:** 12 de mayo de 2024 \* **Aceptado:** 29 de junio de 2024 \* **Publicado:** 31 de julio de 2024

- I. Universidad Técnica de Machala, Facultad de Ciencias Químicas y de la Salud, Ecuador.
- II. Universidad Técnica de Machala, Facultad de Ciencias Químicas y de la Salud, Ecuador.
- III. Universidad Técnica de Machala, Facultad de Ciencias Químicas y de la Salud, Ecuador.

## Resumen

La mujer experimenta diferentes etapas a lo largo de su vida, una de ellas es la menopausia, marcada por la disminución de la función ovárica y los niveles hormonales. Durante décadas, la terapia hormonal de la menopausia (THM) se ha empleado con el fin de aliviar los síntomas asociados a esta transición y prevenir las complicaciones a largo plazo derivadas del déficit hormonal. El estudio pretende analizar los efectos a corto y largo plazo de la THM mediante una revisión sistemática de la literatura científica actualizada. Se realizaron búsquedas exhaustivas en bases de datos como Cochrane, PubMed y SCOPUS. Los resultados evaluando la THM en la reducción de los síntomas vasomotores a corto plazo y como método preventivo de la osteoporosis a largo plazo. Sin embargo, también se asocia con ciertos riesgos y efectos secundarios. La decisión de utilizar la THM debe basarse en una evaluación individualizada de los beneficios y riesgos para cada paciente.

**Palabras clave:** Menopausia; THM; Terapia de reemplazo de estrógenos; efectos a corto plazo y largo plazo; calidad de vida.

## Abstract

Women experience different stages throughout their lives, one of them is menopause, marked by a decrease in ovarian function and hormonal levels. For decades, menopausal hormone therapy (MHT) has been used to alleviate the symptoms associated with this transition and prevent long-term complications derived from hormonal deficiency. The study aims to analyze the short- and long-term effects of MHT through a systematic review of the updated scientific literature. Extensive searches were performed in databases such as Cochrane, PubMed and SCOPUS. The results evaluating MHT in the reduction of vasomotor symptoms in the short term and as a preventive method of osteoporosis in the long term. However, it is also associated with certain risks and side effects. The decision to use MHT should be based on an individualized evaluation of the benefits and risks for each patient.

**Keywords:** Menopause; THM; Estrogen replacement therapy; short-term and long-term effects; quality of life.

## Resumo

As mulheres passam por diferentes fases ao longo da vida, uma delas é a menopausa, marcada pela diminuição da função ovariana e dos níveis hormonais. Durante décadas, a terapia hormonal da menopausa (THM) tem sido utilizada para aliviar os sintomas associados a esta transição e prevenir complicações a longo prazo derivadas da deficiência hormonal. O estudo tem como objetivo analisar os efeitos da TH em curto e longo prazo por meio de uma revisão sistemática da literatura científica atualizada. Ext

ensas pesquisas foram realizadas em bases de dados como Cochrane, PubMed e SCOPUS. Os resultados avaliam a TH na redução dos sintomas vasomotores em curto prazo e como método preventivo da osteoporose em longo prazo. No entanto, também está associado a certos riscos e efeitos colaterais. A decisão de usar a TH deve ser baseada em uma avaliação individualizada dos benefícios e riscos para cada paciente.

**Palavras-chave:** Menopausa; THM; Terapia de reposição de estrogênio; efeitos de curto e longo prazo; qualidade de vida.

## Introducción

En la vida reproductiva femenina, la menopausia constituye una etapa fisiológica. Se distingue por reducción en la actividad de los ovarios y disminución en la producción de hormonas relacionadas con la sexualidad. Este proceso se confirma cuando la mujer experimenta la ausencia continua de menstruación durante 12 meses, marcando así el cese definitivo de este ciclo biológico, este suele acontecer entre los 49 y 52 años (1).

La terapia hormonal Menopáusica (THM), también conocida como terapia de reemplazo hormonal, se ha utilizado durante décadas para mitigar las molestias asociadas a la menopausia y reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo asociadas con la deficiencia hormonal. Consiste en la administración de estrógeno solo o en combinación con progesterona, en diferentes formas y vías de administración (2).

La terapia hormonal conlleva ciertos riesgos y efectos secundarios; pero la decisión de usarla a largo plazo debe fundamentarse en un análisis personalizado que sospeche los posibles riesgos y ventajas, tomando en cuenta factores como la edad, su historial clínico y sus propias inclinaciones o deseos.

El objetivo de esta investigación es examinar los efectos inmediatos y duraderos mediante una revisión sistemática de la literatura científica más reciente. Se revisaron ensayos clínicos, estudios de casos y controles, así como revisiones sistemáticas, con el propósito de evaluar la efectividad del Tratamiento con Hormonas en la reducción de riesgos y los posibles efectos adversos asociados, que nos permite una comprensión integral de los impactos de la terapia hormonal en mujeres menopáusicas.

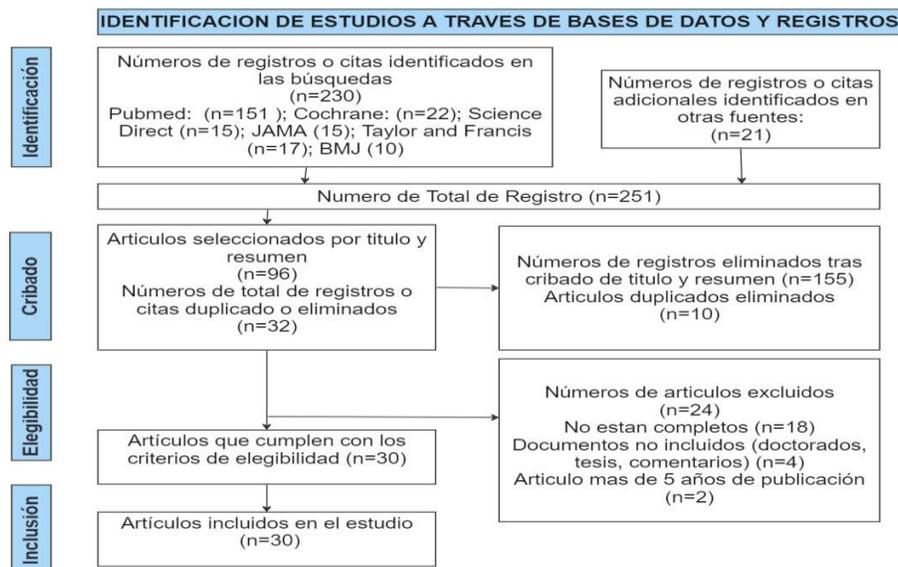
## Materiales y métodos

Se hizo una revisión sistémica para analizar los efectos a corto y largo plazo de la THM a través de estrategia de búsqueda exhaustiva en bases datos PubMed, Cochrane, SCOPUS, Taylor & Francis.

Con respecto a las palabras claves se utilizaron términos revisados en Medical Subject Headings (MeSH) y operadores booleanos Menopause OR Perimenopause OR Climacteric, AND Hot Flashes OR Night Sweats OR Menopausal Symptoms OR Sleep Disturbances AND, Bone Density Conservation Agents OR Osteoporosis OR Cardiovascular Diseases OR Cognitive Aging. Para la realización de esta investigación se empleó el diagrama (PRISMA) **Figura 1** (3).

**Figura 1.**

*Flujograma PRISMA en la búsqueda de información.*



*Nota. Elaboración propia.*

La selección de los estudios se fundamenta en los siguientes parámetros de inclusión: publicaciones realizadas en el último 5 años, publicados entre 2019 al 2024, se tomaron en cuenta artículos publicados en inglés y español, con acceso libre, vinculados con las palabras claves, la población de mujeres en etapa de menopausia. Se incluyeron revisiones bibliográficas, estudios de caso y casos controles, artículos originales y metaanálisis.

Se excluyeron bajo los siguientes criterios: artículos que no dispongan doi, doctorados, tesis, comentarios, artículos incompletos, artículo más de 5 años de publicación.

La información fue organizada mediante la herramienta de Excel. Además, se analizó el impacto de los artículos en referencia de las revistas que fueron publicados según Scientific Journal Rankings (SJR)

## Resultados

Los investigadores emprendieron la investigación de manera individual, abordando el tema de estudio, abarcando diferentes metodologías de búsqueda, realizando una revisión exhaustiva literaria. Al aplicar la ecuación de búsqueda, se logró encontrar un conjunto de 251 fuentes bibliográficas pertinentes. En una primera instancia, se leyó ágilmente los títulos y resúmenes, lo que permitió descartar 218 artículos. Asimismo, se detectaron y excluyeron 3 documentos duplicados, dejando finalmente una selección de 30 documentos para profundizar en el análisis. De acuerdo a los criterios de inclusión, resaltando la importancia de la investigación, culmina la búsqueda con 30 artículos, los cuales se encuentran en **tabla 1 y 2**.

El grupo poblacional de los artículos analizados es diverso, los cuales presentan diferentes efectos del uso terapia hormonal desde 3 meses hasta posterior a diez años. Los artículos seleccionados exhiben revisión sistemática, metaanálisis y estudios de casos y controles, de acuerdo a los datos proporcionados por Sci-mago Journal Rankings, se ha identificado que la totalidad del material empleado (30 artículos de diferentes metodologías) se encuentran clasificado dentro del cuartil Q1.

**Tabla 1.***Artículos seleccionados de los efectos a largo plazo de la TRH en las mujeres menopáusicas.*

<b>Autores y año</b>	<b>Título</b>	<b>Diseño</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Muestra</b>	<b>Efectos Largo Plazo</b>
(Vinogradova et al., 2019)	Uso de terapia de reemplazo hormonal y riesgo de tromboembolismo venoso: estudios de casos y controles anidados utilizando las bases de datos QResearch y CPRD	Dos estudios de casos y controles anidados.	Evaluar la asociación entre el riesgo de tromboembolismo venoso y el uso de diferentes tipos de terapia de reemplazo hormonal.	80.396 mujeres de entre 40 y 79 años	Tromboembolismo Venoso
(Liu et al., 2019)	Terapia de reemplazo hormonal para la menopausia y riesgo de cáncer de ovario: un metanálisis	Metaanálisis	Evaluar la asociación de la TRH menopáusica con el riesgo de cáncer de ovario por subtipo histológico	36 estudios observacionales con 4.229.061 participantes	Cáncer de ovario principalmente cáncer seroso y endometrial
(Weller et al., 2023a)	Exposición hormonal y tromboembolismo venoso en mujeres aseguradas comercialmente de 50 a 64 años.	Estudio de casos y controles anidado	Estimar el riesgo de TEV asociado a hormonas por vía y formulación en mujeres expuestas y no expuestas de 50 a 64 años en los EE. UU.	Casos (n = 20.359) y controles (n = 203.590)	Tromboembolismo Venoso
(Zhu et al., 2019a)	Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data	Revisión bibliográfica	Evaluar las asociaciones entre la edad de la menopausia natural y la incidencia y el momento de la enfermedad cardiovascular.	15 estudios observacionales, 301.438 mujeres	Accidente cerebrovascular, disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular
(Sundell et al., 2022)	Embolia pulmonar en la terapia hormonal menopáusica: un estudio de registro poblacional	Casos y controles	investigar el riesgo de EP en mujeres que utilizan MHT según la vía de administración, el tipo de progestina y la duración del tratamiento.	1.771.253 mujeres de entre 40 y 69 años	Embolia Pulmonar
(Sheedy et al., 2023)	Discontinuation of hormone therapy and bone	Casos y controles	Este estudio observacional prospectivo	480 mujeres no utilizaban terapia hormonal, mientras que	Prevención de la pérdida ósea

	mineral density: does physical activity modify that relationship?		exploró el cambio de 5 años en la densidad mineral ósea entre mujeres posmenopáusicas mayores después de que se publicaran los hallazgos del histórico ensayo de terapia hormonal	481 eran usuarias actuales.	
(Pourhadi et al., 2023)	Terapia hormonal menopáusica y demencia: estudio de casos y controles anidado a nivel nacional	Caso y controles	Evaluar la asociación entre el uso de la terapia hormonal menopáusica y el desarrollo de demencia según el tipo de tratamiento hormonal, la duración del uso y la edad en el momento de su uso.	Se identificaron 5.589 casos incidentes de demencia y 55.890 controles de la misma edad	Demencia
(Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2019)	Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence	Revisión bibliográfica	Asociación del cáncer de mama y pacientes menopáusicas	Se incluyeron 108.647 mujeres posmenopáusicas desarrollaron cáncer de mama a la edad media de 65 años	Cáncer de mama
(Jee et al., 2021)	Efectos de la terapia de reemplazo hormonal sobre la opacidad del cristalino, las citocinas inflamatorias séricas y los niveles de antioxidantes	Caso y controles	Evaluar el efecto de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) sobre la opacidad del cristalino medida por densitometría de Scheimpflug, citocinas inflamatorias séricas y niveles de antioxidantes.	Se incluyeron un total de 264 mujeres que habían pasado al menos cinco años de la menopausia.	Efecto protector de la formación de cataratas
(Poggio et al., 2022)	Seguridad de la terapia de reemplazo hormonal sistémica en sobrevivientes de cáncer de mama: una revisión	Revisión bibliográfica	Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed hasta el 20 de abril de 2021 para identificar ensayos controlados aleatorios (ECA)	En total, 2.022 pacientes fueron aleatorizados para recibir TRH (combinación de estrógeno/progestágeno o tibolona) y 2.023 al grupo de control con placebo o sin TRH.	Cáncer de mama

	sistemática y un metanálisis		que investigaron el riesgo de recurrencia de la enfermedad con el uso de TRH en sobrevivientes de BC.		
(Chlebowski et al., 2020)	Association of Menopausal Hormone Therapy with Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials	Ensayos clínicos aleatorios controlados	Evaluar la asociación del uso aleatorio previo de estrógeno más progestina o el uso aleatorio previo de estrógeno solo con la incidencia y mortalidad del cáncer de mama en los ensayos clínicos de la Iniciativa de Salud de la Mujer.	27.347 mujeres posmenopáusicas de 50 a 79 años sin cáncer de mama previo y mamografía de detección inicial negativa	Cáncer de mama
(Vinogradova et al., 2021)	Uso de terapia hormonal menopáusica y riesgo de demencia: estudios de casos y controles anidados utilizando bases de datos de QResearch y CPRD	Dos estudios de casos y controles anidados.	Evaluar los riesgos de desarrollar demencia asociados con diferentes tipos y duraciones de terapia hormonal menopáusica.	118.501 mujeres de 55 años o más con un diagnóstico primario de demencia	Demencia
(Savolainen-Peltonen et al., 2019)	Uso de la terapia hormonal posmenopáusica y riesgo de enfermedad de Alzheimer en Finlandia: estudio de casos y controles a nivel nacional	Estudio de casos y controles a nivel nacional	Comparar el uso de la terapia hormonal entre mujeres posmenopáusicas finlandesas con y sin diagnóstico de enfermedad de Alzheimer.	mujeres posmenopáusicas (n = 84 739) en Finlandia	Mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer
(Donohoe et al., 2023)	Using menopausal hormone therapy after a cancer diagnosis in Ireland	Revisión bibliográfica	Resumir los datos disponibles para guiar a los médicos que tratan a mujeres con síntomas menopáusicos después de los diagnósticos de cáncer comunes encontrados en Irlanda	557 personas diagnosticadas con cáncer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduce el riesgo de cáncer colorrectal</li> <li>• Aumenta riesgo cáncer de mama</li> </ul>

(Li et al., 2023)	Exogenous hormone therapy and non-melanoma skin cancer (keratinocyte carcinoma) risk in women: a systematic review and meta-analysis	Revisión sistemática y metaanálisis	Investigar la asociación entre el uso de hormonas sexuales exógenas y el riesgo de KC entre las mujeres.	Se incluyeron para el análisis un total de 5293 pacientes con KC y 106,424 controles	Desarrollo de carcinoma de células escamosas
(Doll et al., 2024)	Estrógenos exógenos en el desarrollo del cáncer de cabeza y cuello	Estudio de cohorte multicéntrico	Evaluar el papel de la exposición a estrógenos exógenos en el desarrollo de HNC en pacientes femeninas.	131.835 pacientes	Menor riesgo cáncer de cabeza y cuello
(Gartlehner et al., 2022)	Terapia hormonal para la prevención primaria de enfermedades crónicas en personas posmenopáusicas	Revisión de ensayos clínicos	Actualizar la evidencia para el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE. UU. sobre los beneficios y daños de la terapia hormonal para reducir los riesgos de enfermedades crónicas.	20 ensayos (N = 39.145) y tres estudios de cohortes (N = 1.155.410)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menor riesgo de Diabetes</li> <li>Aumento de enfermedad vesicular biliar, accidente cerebrovascular, aumento Tromboembolismo</li> <li>Aumento Cáncer de mamá y demencia</li> </ul>

Nota. Elaboración propia.

**Tabla 2.**

Artículos seleccionados de los efectos a corto plazo de la TRH en las mujeres menopáusicas.

Autores	Título	Diseño	Objetivo	Muestra	Efectos a corto plazo
(Malik et al, 2023)	Effectiveness of Tibolone in Relieving Postmenopausal Symptoms for a Short-Term Period in Indian Women	Caso Control	Se observaron mejoras en los síntomas al mes y a los 3 meses. También se observaron efectos secundarios.	53 mujeres, menores de 60 años	Se redujo los síntomas psicológicos, síntomas somáticos, síntomas genitourinarios después de 3 meses, 3 pacientes experimentaron manchado vaginal
(Meziou et al, 2023)	Terapia hormonal para la función sexual en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas: una revisión sistemática y una actualización del metaanálisis	Metaanálisis	Síntesis de evidencia sobre el efecto de la terapia hormonal, en comparación con el control, sobre la función sexual en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas.	47 ensayos controlados aleatorios (35 912 participantes) y en el metaanálisis se incluyeron 34 ensayos controlados aleatorios (15 079 participantes).	Mejora la función sexual

(P. Feng et al, 2023)	Impactos de la terapia hormonal de la menopausia en los trastornos del estado de ánimo entre las mujeres posmenopáusicas	Caso y control	Explorar los efectos moduladores de la terapia hormonal de la menopausia (MHT) sobre los trastornos del estado de ánimo entre mujeres posmenopáusicas.	Se determinaron un total de 230 casos	Encontramos que la MHT sirvió como un modulador favorable en el estado de depresión de las mujeres posmenopáusicas.
CM van Driel et al, 2023)	Mindfulness, cognitive behavioral and behavior-based therapy for natural and treatment-induced menopausal symptoms: a systematic review and meta-analysis	Revisión bibliográfica	Revisar la evidencia sobre la efectividad de las intervenciones psicológicas para reducir los síntomas asociados con la menopausia en mujeres con menopausia natural o inducida por tratamiento.	10116 mujeres	Se incluyeron doce ECA. Se observaron efectos a corto plazo (<20 semanas) de las intervenciones psicológicas en comparación con ningún tratamiento o control para los sofocos
Andreu Y et al, 2023)	Impact of hormone therapy side effects on health-related quality of life, distress, and well-being of breast cancer survivors	Control	Explorar el papel modulador de la terapia hormonal adyuvante (THA) sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CdV), el bienestar subjetivo y la prevalencia de angustia en sobrevivientes de cáncer de mama	733 supervivientes del CM	Entre los principales efectos secundarios relacionados con la salud física se encuentran el dolor articular, síntomas musculoesqueléticos como dolor en todo el cuerpo, síndrome del túnel carpiano
Lucia A Lara et al, 2023)	Terapia hormonal para la función sexual en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas	Metaanálisis	Evaluar el efecto de la terapia hormonal sobre la función sexual en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas.	36 estudios (23 299 mujeres) 35 posmenopáusicas y 1 perimenopáusicas	Mujeres posmenopáusicas ligero beneficio la función sexual en los dominios lubricación, dolor y satisfacción
Gartlehner Gerald et al, 2023)	Terapia hormonal para la prevención primaria de enfermedades crónicas en personas posmenopáusicas	Revisión de ensayos clínicos	Actualizar la evidencia para el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE. UU. sobre los beneficios y daños de la terapia hormonal para reducir los riesgos de enfermedades crónicas.	veinte ensayos (N = 39.145) y tres estudios de cohortes (N = 1.155.410)	Aumento de incontinencia urinaria

Scavello I et al, 2023)	Análisis de la menopausia y aplicación de la terapia hormonal como manejo terapéutico	Caso y control	Abordar factores modificables, actualmente se encuentran disponibles muchas opciones de tratamiento hormonales y no hormonales, locales y sistémicos	1.805 mujeres posmenopáusicas	tratamiento de los sofocos en la menopausia
Guo-Qiang Zhang et al 2023)	Terapia hormonal menopáusica y salud de la mujer: una revisión general	Revisión bibliográfica	Revisión general para resumir exhaustivamente la evidencia sobre los beneficios y daños de la THM en diversos resultados de salud.	1104 mujeres	Disminución de atrofia vaginal (ET intravaginal), función sexual, fractura vertebral y no vertebral, diabetes mellitus.
Palacios Santiago, et al 2023)	Impacto de las terapias de atrofia vulvovaginal en la calidad de vida de mujeres posmenopáusicas en el estudio CRETA medida mediante la escala de Cervantes	Caso y control	Evaluar la correlación de diferentes opciones terapéuticas para la atrofia vulvovaginal con la calidad de vida de las mujeres posmenopáusicas.	752 mujeres	Mejora la lubricación vaginal
(Madsen TE et al, 2022)	Una revisión de las opciones de terapia hormonal y no hormonal para el tratamiento de la menopausia	Revisión bibliográfica	Comprender el papel de la terapia hormonal menopáusica (MHT) junto con las opciones no hormonales para el tratamiento de los síntomas vasomotores.	234.811 mujeres	Mejora y alivia síntomas vasomotores, la alteración del sueño y los síntomas genitourinarios
(Genazani Andrea et al, 2024)	Asesoramiento en mujeres menopáusicas: cómo abordar los beneficios y riesgos de la terapia hormonal para la menopausia. Un documento de posición de FIGO	Revisión	Explorar los beneficios siempre superen los riesgos. Este documento de posición de la FIGO se centra en los beneficios y riesgos de la MHT en los ámbitos de la salud, los órganos y sistemas diana, y en los regímenes de MHT sistémica y vaginal	30000 mujeres	Eficacia en el estado de ánimo cuando se inicia a una edad más temprana. Además, la THM y los antidepressivos parecen tener un efecto acumulativo positivo sobre la depresión clínica

(Nerattini Matilde et al, 2023)	Revisión sistemática y metaanálisis de los efectos de la terapia hormonal de la menopausia sobre el riesgo de enfermedad de Alzheimer y demencia.	Caso y control	revisión sistemática y un metaanálisis de los efectos de la TH sobre la EA y el riesgo de demencia.	768.866 casos de pacientes y 5,5 millones de controles	Mayor riesgo de demencia
---------------------------------	---	----------------	---	--	--------------------------

*Nota.* Elaboración propia

## Efectos de la TRH a largo plazo

### Evidencia de TRH y Tromboembolismo Venoso

El tromboembolismo Venoso (TEV) es uno de los riesgos vinculados al uso de Terapia de Reemplazo Hormonal Menopáusica. Un estudio clasificó la dosis de TRH como baja ( $\leq 0,625$  mg para estrógeno equino conjugado oral,  $\leq 1$  mg para estradiol oral,  $\leq 50$   $\mu$ g para estradiol transdérmico) o alta, y a su vez su duración como corto plazo ( $\leq 84$  días) o a largo plazo ( $>84$  días), se evidenció que los resultados están basados en mujeres que tomaron por más de 84 días, donde las preparaciones con estrógeno equino conjugado se asociaron con mayores riesgos que las que usaban estradiol. El estrógeno equino conjugado con acetato de medroxiprogesterona tuvo el riesgo más alto y el estradiol con didrogesterona tuvo el riesgo más bajo. Las dosis más altas de estrógeno se asociaron con mayores riesgos de TEV (4).

En otro estudio se evidencia que el riesgo de (TEV) varía según el tipo y la vía, si es vía oral el riesgo aumenta el doble que la administración transdérmica o vaginales, en referencias las preparaciones son mayor el riesgo para las combinaciones de MHT con etinilestradiol, seguido del estrógeno equino conjugado (ECE) y el más bajo para el estradiol. En relación con la exposición existe un riesgo significativo cualquier exposición en los 61 a 365 días anteriores a diferencia de 0-61 días (5).

Específicamente, los resultados sugieren que el riesgo de TEV es menor con el estradiol que con la EEC y que la THM transdérmica no aumenta el riesgo.

### Evidencia de TRH y Embolia pulmonar

Las mujeres que utilizan terapia hormonal menopáusica (THM), tienen un mayor riesgo de embolia pulmonar (EP). Este riesgo es más pronunciado con la THM oral en comparación con la

transdérmica. Además, el riesgo de EP fue mayor en las usuarias de THM con estrógeno combinado con acetato de medroxiprogesterona (MPA) en comparación con las usuarias de estrógeno combinado con noretisterona (NETA) (6).

Estos hallazgos sugieren que el tipo de administración y la composición de la THM pueden influir en el riesgo de EP en mujeres menopáusicas.

## **Evidencia de THM y Cáncer**

Aunque la THM puede ofrecer beneficios en el manejo de los síntomas menopáusicos. Asimismo, se ha vinculado con un incremento en la probabilidad de desarrollar determinadas formas de cáncer.

### **Cáncer de mama**

Se asoció que el riesgo aumenta en aquellas mujeres que comenzaron su terapia a las edades de 40 y 50 años, y, por tanto, con relación a la duración del uso, especialmente de 1 a 4 años y aumenta el doble a 5 a 14 años, con la duración media del uso de MHT fue de 10 años, principalmente en preparaciones de estrógeno-progestágeno que para estrógeno solo, en relación de la vía de administración todas sus formas aumentaban el riesgo, excepto los estrógenos vaginales (7).

En referencia a la seguridad de THM en mujeres que han superado el carcinoma mamario, la probabilidad aumentó significativamente en pacientes con enfermedad con receptores hormonales positivos, pero no con receptores hormonales negativo (8).

El uso aleatorio previo de estrógeno equino conjugado (ECE) a dosis de 0,625 mg diarios, combinado con acetato de medroxiprogesterona (MPA) con dosis de 2,5 mg/d, en comparación con placebo, entre mujeres con un útero intacto, se asoció con una incidencia de cáncer de mama estadísticamente significativamente que persistió durante más de una década después de suspender su uso, sin embargo, no se observará una variación estadísticamente relevante en la tasa de fallecimientos debidos al carcinoma mamario (9).

### **Cáncer de ovario**

Se sugiere que la TRH menopáusica puede aumentar la posibilidad del riesgo de cáncer de ovario, especialmente para tumores serosos y endometrioides.

## **Otros cánceres**

Se observó un menor riesgo de detección de neoplasias en la región cefálica y cervical en mujeres posmenopáusicas con TRH, a diferencia de aquellas que no recibieron (10).

Así mismo, un menor riesgo desarrollar neoplasias colorrectales al emplear una combinación de estrógenos y progestágenos por cada 10 000 personas, durante 5,6 años (59 frente a 93 casos; 34 menos) (11). Además, la terapia combinada con estrógenos y progestina se relacionó con un incremento en la probabilidad de desarrollar carcinoma mamario, pero una disminución en el riesgo de cáncer de endometrio (9).

Otra investigación, asoció el uso de TRH con un aumento de riesgo de cáncer de piel de carcinoma de células escamosas (CCE) (12)

## **Evidencia de THM y Enfermedad Cardiovascular**

El uso de (THM) durante más de 10 años y su inicio temprano, dentro del primer año después de la menopausia, se vinculan con una disminución en la probabilidad de padecer afecciones del sistema circulatorio en mujeres con menopausia prematura o temprana. Además, iniciar la THM antes de los 60 años también se relaciona con un menor riesgo cardiovascular en comparación con iniciarla después de esa edad (13).

En mujeres con menopausia prematura que utilizaron estrógeno solo su riesgo de padecer accidente cerebrovascular se asoció su aumento significativamente durante 7,2 años (11)

Estos hallazgos sugieren que la THM, cuando se administra de manera oportuna y prolongada, podría ofrecer una acción preventiva frente a enfermedades del aparato circulatorio en mujeres con menopausia temprana o prematura.

## **Evidencia de THM y la pérdida ósea**

La terapia de reemplazo hormonal continúa actúa como protector contra la disminución de la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas. Después de 5 años, las no usuarias de TH disminuyeron más en la densidad mineral ósea (DMO) de cadera que en comparación con las que discontinuaron el uso de TH. La discontinuación de la terapia, durante el intervalo de tiempo de 1 a 2 años y >2 años antes del año 5, se asocia con una mayor pérdida de DMO en la cadera y el cuello femoral (14).

### **Evidencia de TRH y deterioro cognitivo**

El uso de la terapia hormonal menopáusica con estrógeno y progestina se asocia con un mayor riesgo de desarrollar demencia, incluyendo demencia de aparición tardía y enfermedad de Alzheimer. Este riesgo aumenta con duraciones más prolongadas de uso y es más prominente en mujeres que inician la terapia entre los 45 y 60 años. Los regímenes continuos y cíclicos de TH tienen un impacto similar en el riesgo de demencia. No obstante, no se encontró una evaluación estadísticamente relevante entre la utilización de progestina sola o estrógeno vaginal y el riesgo de demencia. Estos hallazgos sugieren que la terapia combinada con estrógeno y progestina puede tener un efecto perjudicial en la función cognitiva y aumentar el riesgo de demencia en mujeres posmenopáusicas (15).

El empleo continuado de terapia combinada con estrógenos y progestágenos se ha relacionado con un ligero aumento en el riesgo de Alzheimer, especialmente entre las mujeres que la han utilizado por más de 5 años (16). El uso exclusivo de estradiol vaginal no afectó el riesgo de padecer la enfermedad (17).

### **Evidencia de la TRH y opacidad del cristalino**

Las mujeres que utilizaron terapia de reemplazo hormonal (TRH) durante al menos 5 años exhibieron una disminución en la densidad nuclear y subcapsular posterior del cristalino en comparación con aquellas que no la utilizaron, según evaluaciones realizadas mediante densitometría de Scheimpflug. Esto sugiere un posible efecto protector contra: la opacidad del cristalino y la formación de cataratas en mujeres posmenopáusicas, posiblemente mediado por la reducción inflamatoria y mayores niveles de antioxidantes séricos (18).

### **Evidencia de TRH y otras patologías**

Aunque las mujeres que tomaron estrógeno en contraste con las que tomaron un placebo, con menor probabilidad de desarrollar diabetes en los 7,1 años de seguimiento, experimentaron un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de la vesícula biliar (11)

## **Efectos a corto plazo**

Este fármaco, utilizado en la terapia hormonal de sustitución, se administró durante tres meses en un grupo de estudio. La investigación realizada por Malik R demuestra una reducción en los síntomas psicológicos, somáticos y genitourinarios. Los síntomas somáticos disminuyeron de  $8,33 \pm 2,299$  a  $3,4 \pm 1,167$ , y los síntomas genitourinarios disminuyeron de  $3,64 \pm 1,42$  a  $2,150 \pm 0,948$  tras tres meses de tratamiento (19).

## **Función sexual**

El estudio realizado en 2023 por Meizou determinó que la terapia hormonal puede mejorar levemente el funcionamiento sexual. Esto es relevante porque entre el 71% y el 76% de las mujeres de mediana edad consideran que la actividad sexual es un aspecto importante en sus vidas. El síndrome genitourinario de la menopausia (GSM), que afecta a la mitad de las mujeres posmenopáusicas, produce síntomas como falta de lubricación, malestar y dolor durante la actividad sexual. La terapia hormonal podría ser beneficiosa para mejorar la función sexual durante la menopausia al reducir los síntomas genitourinarios y los trastornos del sueño (20). El siguiente estudio realizado un mes después, por Lucia Lara, establece, que la terapia hormonal con estrógenos mejora ligeramente la función sexual en los dominios lubricación, dolor y satisfacción, empleada en los primeros años (21). Las evidencias de diferentes estudios realizados en diferentes partes del mundo corroboran la relación y eficacia de la terapia hormonal al disminuir los síntomas vasomotores y mejorar la función sexual, en España, el estudio realizado por Santiago Palacios muestra que en 29 hospitales donde se aplicó terapia con estrógenos locales ( $p < 0,05$ ), tuvo una mejoría en la función sexual (22).

## **Síntomas psicológicos**

En el año 2021, en el análisis de 230 casos, se determinó que la THM reducía principalmente en dos aspectos: la emoción depresiva y los síntomas somáticos o las actividades retardadas estaban implicadas principalmente en la mejora de la depresión, sin embargo, no demostró ser eficaz para la ansiedad (23).

Los trastornos del estado de ánimo, la depresión y la ansiedad pueden recaer o empeorar durante la perimenopausia, especialmente en mujeres vulnerables, la THM es la primera línea de

tratamiento, as mujeres con menopausia prematura que inician THM antes de los 50 años logran el beneficio más significativo en términos de longevidad, por lo que la investigación realizada por Genazzani, demuestra su eficacia en mejorar el estado de ánimo, reduciendo los episodios depresivos (24). Además de demostrar viabilidad para el control de sofocos en episodios de índole psicológica (25).

Los ensayos controlados aleatorios realizados en mujeres posmenopáusicas de 65 años demostraron un índice mayor al ser propensas en padecer demencia al ser tratadas con TH, Los resultados sugieren que un uso prolongado de la terapia de reemplazo de estrógenos se asocia con un mayor riesgo de demencia. Sin embargo, el riesgo de enfermedad de Alzheimer no se mantuvo significativo después de 12 años de uso (26).

### **Síntomas genitourinarios**

Madsen TE, analiza el uso de la terapia hormonal para el tratamiento de los síntomas vasomotores, la alteración del sueño y los síntomas genitourinarios, durante la menopausia, haciendo énfasis en, su uso para aliviar Los síntomas que incluyen síntomas vasomotores (VMS) (p. ej., sofocos, sudores nocturnos), alteraciones del sueño, disfunción sexual y síntomas del tracto genitourinario (p. ej., atrofia vulvovaginal, dispareunia, frecuencia urinaria) (27). Además del tratamiento de los síntomas de la menopausia, la MHT puede mejorar la salud ósea entre las mujeres después de la menopausia, especialmente aquellas con osteopenia o riesgo elevado de fractura, además, determina la relación entre el tiempo y tipo de administración y los efectos posteriores a diez años de su uso (28).

Sin embargo, Guo-Qiang Zhang, asocia la THM, con la mejora de síntomas vasomotores e incontinencia urinaria, además de ser beneficiosa en mejorar la atrofia vaginal, además, de la función sexual, en campos como excitación, interés sexual, orgasmos y disminución del dolor, además de un aumento de la densidad mineral ósea en la columna lumbar, el antebrazo y el cuello femoral, de tal manera, determinando un menor riesgo de fracturas (29).

### **Otros efectos secundarios a corto plazo**

La terapia hormonal puede conllevar diversos efectos secundarios físicos, como dificultades cognitivas como falta de concentración y pérdida de memoria, sofocos y sudores nocturnos que afectan el sueño, falta de energía general, e incluso problemas de imagen corporal por aumento de

peso (30). También se han reportado síntomas musculoesqueléticos como dolores generalizados, problemas en el túnel carpiano, y dolor en las articulaciones. Estos efectos adversos frecuentemente se identifican como obstáculos importantes que dificultan que las pacientes continúen y se adhieran adecuadamente al tratamiento (31). De hecho, aproximadamente la mitad de las mujeres no toman la dosis completa prescrita, e incluso hasta la mitad interrumpen el tratamiento antes del quinto año. Este patrón de baja adherencia y abandono prematuro se asocia con mayores tasas de recaída y mortalidad. Sin embargo, pese a su relevancia, estos efectos secundarios suelen ser minimizados y pasados por alto durante las consultas de seguimiento, las cuales se centran principalmente en el riesgo de reaparición de la condición médica (31).

## **Discusión**

Los resultados de nuestro estudio proporcionan una visión integral de los efectos a corto y largo plazo de la terapia hormonal menopáusica (THM) en diferentes aspectos de la salud de las mujeres posmenopáusicas.

Los hallazgos sugieren que el uso prolongado de la terapia hormonal menopáusica (THM) puede tener implicaciones significativas en la salud de las mujeres posmenopáusicas. Estos efectos a largo plazo deben ser considerados cuidadosamente al evaluar los riesgos y beneficios de la TH.

En el riesgo de (TEV) y (EP), se encontró que las preparaciones que contienen estrógeno equino conjugado y acetato de medroxiprogesterona administradas por vía oral presentan el mayor riesgo (4) (5) (6).

En cuanto al riesgo de cáncer, el incremento en la probabilidad de desarrollar carcinoma mamario asociado al empleo prolongado de la THM, especialmente en preparaciones de estrógeno-progestágenos, otros datos de otros estudios indican que aumenta el riesgo a los 5,6 años, en especialmente a los 20, mientras que la mortalidad por cáncer de mama aumento a los 11 años (11). Sin embargo, se observará una disminución en el riesgo de cáncer de endometrio, colorrectal y de cabeza y cuello (10) (11) (9). Estos resultados enfatizan la importancia de considerar los riesgos y beneficios específicos de cada tipo de cáncer al evaluar la THM.

El inicio temprano de la TRH en la enfermedad cardiovascular, dentro del primer año después de la menopausia, y su uso prolongado por más de 10 años, otras investigaciones refieren en la etapa inicial del climaterio (menos de 10 años desde la última menstruación) o en mujeres con menos de

60 años (32), se asocian con un menor riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres con menopausia prematura o temprana (13).

Una investigación ha indicado que el tratamiento con estrógenos administrados de forma local, como por vía vaginal, presenta un perfil de seguridad favorable en el manejo de los síntomas relacionados con la deficiencia de estrógenos. Sin embargo, se ha observado que la combinación de andrógenos y estradiol en dosis elevadas se asocia con un riesgo aumentado de alteraciones cardiovasculares (33).

Se sabe que la terapia hormonal menopáusica administrada por vía oral incrementa el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular. Este factor podría ser la razón detrás de la relación encontrada entre el uso de (TRH) y un mayor riesgo de desarrollar demencia (34).

Es importante considerar que el análisis de riesgo-beneficio de la TRH varía significativamente según las circunstancias individuales de cada paciente. Por lo tanto, cuando la terapia hormonal no es una opción viable, se debe contemplar el manejo no hormonal de los síntomas vasomotores. En estos casos, resulta fundamental incorporar aspectos cruciales como una nutrición adecuada, la práctica de actividad física y la adopción de hábitos saludables, ya que estos factores contribuyen notablemente a disminuir la probabilidad de padecer enfermedades del sistema circulatorio, episodios isquémicos cerebrales, neoplasias y lesiones óseas (35).

## Conclusiones

La terapia de reemplazo hormonal (MHT) tiene un equilibrio complejo entre beneficios y daños en múltiples resultados de salud. Algunos efectos difieren cualitativamente entre la monoterapia y la terapia combinada (EPT).

Los resultados disponibles, evidencian que los efectos de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) es de calidad moderada a baja. Existen incertidumbres significativas acerca de sus riesgos y beneficios a largo plazo, especialmente para diferentes subgrupos de mujeres. Se requiere más estudios de alta calidad para comprender mejor el perfil de riesgos y beneficios de la TRH. En general, la decisión de utilizar TRH debe ser personalizada, teniendo en cuenta los síntomas y riesgos específicos de cada mujer, y en consulta cuidadosa con un profesional de la salud.

## Referencias

1. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, Pandeya N, Giles GG, Bruinsma F, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health*. 2019 Nov;4(11):e553–64.
2. Hamoda H, Panay N, Pedder H, Arya R, Savvas M. The British Menopause Society & Women's Health Concern 2020 recommendations on hormone replacement therapy in menopausal women. *Post Reprod Health*. 2020 Dec 12;26(4):181–209.
3. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol*. 2021 Sep;74(9):790–9.
4. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2019 Jan 9;k4810.
5. Weller SC, Davis JW, Porterfield L, Chen L, Wilkinson G. Hormone exposure and venous thromboembolism in commercially insured women aged 50 to 64 years. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023 Mar;7(3):100135.
6. Sundell M, Spetz Holm AC, Fredrikson M, Hammar M, Hoffmann M, Brynhildsen J. Pulmonary embolism in menopausal hormone therapy: a population-based register study. *Climacteric*. 2022;25(6):615–21.
7. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *The Lancet*. 2019 Sep;394(10204):1159–68.
8. Poggio F, Del Mastro L, Bruzzone M, Ceppi M, Razeti MG, Fregatti P, et al. Safety of systemic hormone replacement therapy in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2022 Jan 3;191(2):269–75.
9. Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, Manson JE, Stefanick ML, Pan K, et al. Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2020 Jul 28;324(4):369.

10. Doll C, Hofmann E, Preissner R, Heiland M, Seeland U, Konietzschke F, et al. Exogenous Estrogen in the Development of Head and Neck Cancer. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2024 Mar 28;
11. Gartlehner G, Patel S V., Reddy S, Rains C, Schwimmer M, Kahwati L. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Persons. *JAMA*. 2022 Nov 1;328(17):1747.
12. Li L, Pei B, Feng Y. Exogenous hormone therapy and non-melanoma skin cancer (keratinocyte carcinoma) risk in women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2023 Oct 6;23(1):946.
13. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, Pandeya N, Giles GG, Bruinsma F, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health*. 2019 Nov;4(11):e553–64.
14. Sheedy AN, Wactawski-Wende J, Hovey KM, LaMonte MJ. Discontinuation of hormone therapy and bone mineral density: does physical activity modify that relationship? *Menopause*. 2023 Dec;30(12):1199–205.
15. Pourhadi N, Mørch LS, Holm EA, Torp-Pedersen C, Meaidi A. Menopausal hormone therapy and dementia: nationwide, nested case-control study. *BMJ*. 2023 Jun 28;e072770.
16. Vinogradova Y, Dening T, Hippisley-Cox J, Taylor L, Moore M, Coupland C. Use of menopausal hormone therapy and risk of dementia: nested case-control studies using QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2021 Sep 29;n2182.
17. Savolainen-Peltonen H, Rahkola-Soisalo P, Hoti F, Vattulainen P, Gissler M, Ylikorkala O, et al. Use of postmenopausal hormone therapy and risk of Alzheimer’s disease in Finland: nationwide case-control study. *BMJ*. 2019 Mar 6;l665.
18. Jee D, Park SH, Hwang HS, Kim HS, Kim MS, Kim EC. Effects of hormone replacement therapy on lens opacity, serum inflammatory cytokines, and antioxidant levels. *Ann Med*. 2021 Jan 22;53(1):707–14.
19. Malik R, Meghana Reddy P. Effectiveness of Tibolone in Relieving Postmenopausal Symptoms for a Short-Term Period in Indian Women. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2023 Jun 11;73(3):242–7.

20. Meziou N, Scholfield C, Taylor CA, Armstrong HL. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis update. *Menopause*. 2023 Jun;30(6):659–71.
21. Lara LA, Cartagena-Ramos D, Figueiredo JB, Rosa-e-Silva ACJ, Ferriani RA, Martins WP, et al. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023 Aug 24;2023(8).
22. Palacios S, Sánchez-Borrego R, Suárez Álvarez B, Lugo Salcedo F, González Calvo AJ, Quijano Martín JJ, et al. Impact of vulvovaginal atrophy therapies on postmenopausal women's quality of life in the CRETA study measured by the Cervantes scale. *Maturitas*. 2023 Jun;172:46–51.
23. Feng P, Lin L, Wang Y, Chen L, Min J, Xie Y, et al. Impacts of menopause hormone therapy on mood disorders among postmenopausal women. *Climacteric*. 2022 Nov 2;25(6):579–85.
24. Genazzani AR, Divakar H, Khadilkar SS, Monteleone P, Evangelisti B, Galal AF, et al. Counseling in menopausal women: How to address the benefits and risks of menopause hormone therapy. A <scp>FIGO</scp> position paper. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2024 Feb 4;164(2):516–30.
25. van Driel C, Stuursma A, Schroevers M, Mourits M, de Bock G. Mindfulness, cognitive behavioural and behaviour-based therapy for natural and treatment-induced menopausal symptoms: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2019 Feb 15;126(3):330–9.
26. Nerattini M, Jett S, Andy C, Carlton C, Zarate C, Boneu C, et al. Systematic review and meta-analysis of the effects of menopause hormone therapy on risk of Alzheimer's disease and dementia. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2023 Oct 23;15. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2023.1260427/full>
27. Madsen TE, Sobel T, Negash S, Shrout Allen T, Stefanick ML, Manson JE, et al. A Review of Hormone and Non-Hormonal Therapy Options for the Treatment of Menopause. *Int J Womens Health*. 2023 May;Volume 15:825–36.
28. Gartlehner G, Patel S V., Reddy S, Rains C, Schwimmer M, Kahwati L. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Persons. *JAMA*. 2022 Nov 1;328(17):1747.

29. Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, Mathur MB, Anagnostis P, Nurmatov U, et al. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. *PLoS Med.* 2021 Aug 2;18(8):e1003731.
30. Scavello I, Maseroli E, Di Stasi V, Vignozzi L. Sexual Health in Menopause. *Medicina (B Aires).* 2019 Sep 2;55(9):559.
31. Andreu Y, Soto-Rubio A, Ramos-Campos M, Escriche-Saura A, Martínez M, Gavilá J. Impact of hormone therapy side effects on health-related quality of life, distress, and well-being of breast cancer survivors. *Sci Rep.* 2022 Nov 4;12(1):18673.
32. Hurtado-Martínez L, Saldarriaga-Giraldo CI, Jaramillo-Jaramillo LI, Hormaza-Ángel MP. Riesgo cardiovascular durante la menopausia: una visión del cardiólogo y del ginecólogo. *Revista Colombiana de Cardiología.* 2022 Feb 1;29(1).
33. Amancha Moyulema GL, Fernández Nieto MI. Analysis of menopause and application of hormone therapy as therapeutic management. *Enfermería Cuidándote.* 2024;7.
34. Johansson T, Fowler P, Ek WE, Skalkidou A, Karlsson T, Johansson Å. Oral Contraceptives, Hormone Replacement Therapy, and Stroke Risk. *Stroke.* 2022 Oct;53(10):3107–15.
35. Silva TR, Oppermann K, Reis FM, Spritzer PM. Nutrition in Menopausal Women: A Narrative Review. *Nutrients.* 2021 Jun 23;13(7):2149.

© 2024 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).