



Reemplazo hormonal en la menopausia

El tratamiento hormonal para el control de los síntomas

Thelma E. Canto de Cetina

ESTADO ACTUAL Y LINEAMIENTOS DE LA TH

Previamente se consideraba que la terapia hormonal (TH) de reemplazo con estrógenos solos o combinados con progestágenos para tratar los síntomas en la peri- y postmenopausia ofrecían más beneficios que riesgos. Lo anterior se basó en estudios clínicos, epidemiológicos y observacionales que mostraban mejor pronóstico cardiovascular usando estas hormonas. Recientemente los estudios aleatorizados y controlados, como "Heart and Estrogen/progestin Replacement Study" (HERS), "Estrogen Replacement and Atherosclerosis Study" (ERAS) y "Women's Health Initiative" (WHI) llevaron a re-evaluar el papel de la TH.

El estudio HERS reportó que en 2,763 mujeres con enfermedad coronaria establecida, la terapia con 0.625 mg de estrógenos equinos conjugados y 2.5 mg de acetato de medroxiprogesterona no mostró reducción del riesgo de eventos cardiovasculares.¹

Por otra parte el estudio ERAS evaluó 309 mujeres postmenopáusicas con enfermedad coronaria demostrada angiográficamente y ni los estrógenos solos ni combinados con progestina afectaron la progresión de la aterosclerosis coronaria.²

El estudio Women's Health Initiative (WHI) tuvo mayor impacto mundial, a pesar de las críticas de que fue objeto, llevó a una clara disminución de uso y a una amplia reevaluación de la TH de reemplazo. Cambiaron las guías de las organizaciones internacionales para el tratamiento de los síntomas en la postmenopausia. La Food and Drug Administration (FDA) obligó a incluir en las presentaciones con estrógenos una leyenda con los riesgos cardiovasculares. También aumentó el interés en la terapia alternativa para manejar los síntomas de la menopausia.

El estudio WHI prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo, tuvo dos vertientes: la de estrógenos conjugados solos (0.625 mg) y estrógenos + medroxipro-

gesterona (2.5 mg); la primera incluyó 16,608 mujeres de 50-79 años (media de 63.2) con útero, programado para 8.5 años, pero se discontinuó después de 5.2 años debido a que los riesgos (aumento de cáncer de mama, enfermedad coronaria, accidentes vasculares cerebrales y embolia pulmonar) superaron los beneficios (disminución de fractura de cadera y cáncer de colon), sin mostrar efecto cardioprotector.³ El brazo de pacientes histerectomizadas bajo estrógenos solos se discontinuó a los 7 años, por aumento de riesgo vascular cerebral y tromboembolismo venoso, aunque en contraste al brazo del tratamiento combinado no aumentó del riesgo de cáncer de mama.⁴

Con estos hallazgos, se recomienda no usar TH para prevención primaria o secundaria de la enfermedad coronaria^{5,6} y limitar el uso a corto plazo para aliviar síntomas vasomotores o urogenitales, o para prevenir osteoporosis después de considerar otras alternativas.

El tratamiento combinado alivia los síntomas vasomotores y se consideraba mejor la calidad de vida. Sin embargo, los datos recientes son variables e inconsistentes, dependiendo del diseño del estudio, de la población y de la prueba utilizada.⁷

Terapia hormonal (TH) para síntomas específicos

La indicación primaria para la TH es el tratamiento de los síntomas, los cuales generalmente inician durante la perimenopausia y disminuyen 1-3 años después de la menopausia, sin embargo en el 25% de las mujeres persisten más de 5 años.^{8,9}

Desde el estudio WHI se debate la duración de la TH, se recomiendan 5 años excepto cuando continúan los síntomas, entonces se puede continuar el tratamiento con supervisión anual. Se recomienda iniciar dosis bajas de estrógenos y utilizar las cantidades mínimas para aliviar los síntomas.¹⁰

TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS

Tratamiento de los bochornos

Aunque en la mayoría de las mujeres desaparecen los bochornos los primeros años de la postmenopausia, en la tercera parte continúan hasta 5 años.¹¹⁻¹⁵ La terapia con estrógenos es efectiva pero está contraindicada en algunas mujeres y su uso debe limitarse o evitarse en otras, debido a los efectos colaterales. Sin embargo aún está indicada como tratamiento de primera línea para este problema.

Una revisión de 21 estudios de cuando menos 3 meses de duración mostró que la terapia de estrógenos a corto plazo con o sin progestinas es muy efectiva para los bochornos y sudores nocturnos, con 90% de mejoría comparada con 51% obtenida con placebo.¹⁶

Las diferentes presentaciones (orales, parches, geles, implantes e intranasal) no difieren en eficacia. Pero la administración transdérmica de estrógenos tiene mayores ventajas porque con dosis bajas se alcanzan concentraciones fisiológicas y se evita el primer paso hepático de la vía oral. Por tal motivo es la vía de elección para las mujeres con triglicéridos elevados, o con problemas hepáticos y de vesícula biliar. Los estrógenos intravaginales sea como supositorios o anillos también alivian los síntomas vasomotores.^{17,18}

Si se descontinúa repentinamente el tratamiento es frecuente que los bochornos retornen por lo que se aconseja disminuir la dosis paulatinamente durante semanas o meses.¹⁰

La terapia con estrógenos solos está indicada en mujeres con histerectomía. Para quienes tienen útero se recomienda TH combinada (estrógenos y progestinas), para disminuir el riesgo de hiperplasia y cáncer endometrial, en lo cual lo importante no es la dosis sino la duración de la administración de la progestina.¹⁹

Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados¹⁴ demostró que el uso de estrógenos solos o combinados disminuyen los síntomas vasomotores tanto en la peri- como en postmenopausia (90% y 65% respectivamente). Se sugiere que la TH combinada es más efectiva porque algunas mujeres con ovarios intactos requieren menos cantidad de hormonas para aliviar los síntomas.¹⁷

Progestinas

Las progestinas solas se usan para disminuir los bochornos cuando está contraindicado el estrógeno. La progesterona micronizada tiene mejor efecto que la medroxiprogesterona ya que disminuye las alteraciones del sueño por el efecto hipnótico de sus metabolitos.²⁰ No se recomienda usar crema de progesterona pues su efecto no es

constante, y sobre todo porque no protege al endometrio contra el efecto proliferativo del estrógeno.²¹

Los progestágenos como medroxiprogesterona, noretisterona y megestrol, ofrecen más beneficios que el placebo, son menos efectivos que la terapia hormonal combinada, pero no aumentan el riesgo de trombosis venosa o tromboembolismo arterial. Por lo tanto son una opción para las mujeres en riesgo. Sin embargo, con base al estudio WHI hay que considerar que pueden aumentar el riesgo de cáncer de mama.

La terapia hormonal debe ser individualizada, vigilando la tolerancia y el beneficio buscado. Los efectos colaterales de estrógenos y progestinas son: hipersensibilidad de mamas, sangrado por privación, retención de líquidos, náuseas, irritabilidad, cambios de humor, dolor de cabeza y otros. La mayoría cesan después de algunos meses de tratamiento.

Tratamiento de los síntomas urogenitales

La sequedad vaginal, dispareunia, urgencia para orinar, disuria y descarga vaginal se asocian con la menopausia y con la edad. La terapia básica para vaginitis atrófica es la TH a base de estrógenos.²²

Tanto la vía sistémica (oral, transdérmica e implantes) como la local (tabletas vaginales, supositorios, cremas, anillos)²³⁻²⁵ disminuyen los síntomas vaginales, pero la vía vaginal es superior;²⁶ otra ventaja de ésta es que a dosis baja, tienen alta efectividad y producen niveles bajos de estradiol con menos efectos colaterales como la estimulación endometrial, el sangrado uterino y la mastalgia. A las 2 semanas de tratamiento se observa mejoría. Además, esta vía puede utilizarse en mujeres tratadas por cáncer estrógeno dependiente.²⁷

Al inicio del tratamiento la absorción es baja, porque el epitelio vaginal es atrófico pero al continuar la aplicación mejora la vascularización y por ende la absorción.²⁸ Por esto se requieren bajas dosis de estrógeno intravaginales para mantener el trofismo de la vagina, 2 veces a la semana, sin necesidad de progestinas.²⁹⁻³³

También se puede combinar terapia estrogénica local y sistémica, y usar adicionalmente lubricantes solubles en agua para mejorar el bienestar. Hay otras presentaciones de estrógenos de alta efectividad (**quitar aunque no disponibles en nuestro país**) como el anillo vaginal que libera estradiol con gran aceptación en otros países.³³

Otros productos mejoran las relaciones sexuales y disminuyen la sequedad vaginal y dispareunia pero no modifican el epitelio vaginal, ni tienen efecto a largo plazo. Debe recomendarse a las mujeres con atrofia vaginal crema de estrógenos equinos conjugados, anillo intravaginal de liberación sostenida de estradiol o tabletas de estradiol de dosis baja.

A las mujeres con infecciones recurrentes del tracto urinario y sin contraindicaciones se les debe ofrecer reemplazo local con estrógenos vaginales.³⁴ Existen múltiples terapias alternativas y naturales, pero no se ha comprobado que aumenten la lubricación natural.

Cambios de humor y ánimo depresivo: No hay evidencias suficientes de que la TH mejore los estados de ánimo, y otros síntomas relacionados con el ánimo depresivo.¹⁰

Cognición y demencia: En contra del concepto de que TH previene o disminuye los síntomas o retarda el desarrollo de Alzheimer³⁵ los estudios WHI tanto con terapia combinada como con estrógenos solos, encontraron aumento del riesgo de demencia en mayores de 65 años comparados con placebo. Pero no sabemos si esto se aplica a mujeres postmenopáusicas más jóvenes. Es importante considerar que el efecto sobre la enfermedad de Alzheimer no fue el propósito principal del estudio WHI.³⁶

Lo anterior está en conflicto con estudios observacionales que sugieren que TH mejora o preserva la función cognitiva en mujeres con y sin demencia respectivamente³⁷⁻³⁹ y los resultados de un meta-análisis que indican que TH mejora la memoria verbal, y el estado de vigilancia.⁴⁰ Pero, en los estudios en mujeres con demencia establecida indican que TH ni aumenta la progresión de la enfermedad ni mejora los síntomas. Se informa que la respuesta cognitiva a TH varía y sólo protege a quienes no tienen el genotipo de la apolipoproteína E (APOE), considerada un factor de riesgo genético para Alzheimer, aunque aún no se sabe si esto es aplicable a todas las edades, esquemas y formas de TH.⁴¹

En resumen, no se recomienda TH para preservar la función cognitiva o prevenir la demencia.⁴² La FDA requiere se informe a las pacientes: "Los estrógenos no deben usarse para prevenir la demencia" y "Usar estrógenos con o sin progestinas puede aumentar el riesgo de demencia".⁴³

Disfunción sexual. La función sexual permanece durante la vida, pero la actividad sexual declina al aumentar la edad y es influida por la cultura, actitudes, estabilidad de la relación, salud, y la disponibilidad de pareja por enfermedad, divorcio o muerte. La pérdida de la lubricación y elasticidad vaginal por deficiencia de estrógenos lleva a dispareunia. La terapia mejora los síntomas aumentando la lubricación, elasticidad y flujo sanguíneo.⁴⁴

Es controvertido el uso de testosterona o terapia androgénica debido a la dificultad para definir la insuficiencia androgénica y detectar los bajos niveles de testosterona. Pero se sigue utilizando para tratar la disfunción sexual en mujeres postmenopáusicas. Hay mejor efecto de estrógenos y testosterona combinados que con estrógenos solos.

Deben recordarse los posibles efectos adversos de los andrógenos: acné, hirsutismo, aumento de peso, engro-

samiento de la voz, impacto en hígado y lípidos, aunque la vía parenteral produce menos efectos metabólicos. Es importante que dehidroepiandrosterona (DHEA) y testosterona, se aromatizan a estrógenos, con el consiguiente riesgo.

La FDA no ha aprobado los andrógenos para la disfunción sexual, pero se utilizan varios tipos y preparaciones como geles tópicos, cremas, implantes subcutáneos, inyecciones, parches de testosterona, metiltestosterona y DHEA oral.⁴⁵ La metiltestosterona se usa a dosis de 1.25 mg combinada con 0.625 mg de estrógenos conjugados orales por día y los implantes de 50 a 100 mg testosterona. Ambos aumentan el deseo sexual.^{46,47}

Sangrado vaginal. Menorragia

Se puede usar tratamiento hormonal y no hormonal.

Tratamiento no hormonal. Los dos medicamentos más efectivos son el ácido tranexámico y mefenámico, ambos están entre las drogas de primera línea, son útiles para las mujeres que no necesitan, no desean o tienen contraindicada la anticoncepción.⁴⁸

Antiinflamatorios no esteroideos (Nsaids): El más utilizado es el ácido mefenámico. Inhiben la ciclooxigenasa que convierte el ácido araquidónico a prostaglandinas y leucotrienos. Las prostaglandinas participan en la patogénesis del sangrado menstrual; siendo abundantes en el endometrio, aumentan aún más en la menorragia.

El ácido mefenámico disminuye 25% la pérdida sanguínea y son baratos, pero con el inconveniente de que no regularizan los ciclos menstruales. Se deben iniciar al principio del sangrado, pues son menos efectivos cuando ya es abundante. El ácido tranexámico es un antifibrinolítico que disminuye la pérdida sanguínea hasta en 35-51% y es más efectivo que los antiinflamatorios no esteroideos, pero produce más efectos gastrointestinales colaterales.

Tratamiento hormonal

Anticonceptivos (ao). Las píldoras anticonceptivas de dosis bajas son efectivas para disminuir la cantidad de sangrado menstrual, regularizar los ciclos y disminuir los bochornos. Pueden producir sangrado en goteo (spotting), durante las primeras 12 semanas de uso, pero reducen la pérdida sanguínea hasta 50%.⁴⁹ Deben considerarse los efectos colaterales de los anticonceptivos orales combinados tanto los severos y poco frecuentes (enfermedad tromboembólica, hipertensión, alteraciones en la función hepática) como los menos graves y frecuentes como náuseas, vómitos, mastalgia, dolor de cabeza, cambios de humor, etc.

Terapia de reemplazo. Es particularmente útil en la perimenopausia. Las mujeres que no pueden usar ao tie-

nen la opción de la terapia de reemplazo, pues las dosis son más bajas, pero debe recordarse la falta de efecto anticonceptivo. Sin embargo, se ha dudado su efectividad ya que la incidencia de menorragia es igual en quienes no la toman.⁵⁰

Los progestágenos orales o preparaciones de depósito (acetato de noretisterona (Noristerat) y el acetato de medroxiprogesterona (DepoProvera) se administran cada 2 y 3 meses respectivamente y producen atrofia endometrial; las dos tienen efectos colaterales ya que pueden producir durante los primeros meses sangrado en goteo, la medroxiprogesterona no se recomienda por riesgo de osteoporosis.

The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists recomienda los anticonceptivos orales combinados y los progestágenos de larga duración como medicamentos de primera línea para el manejo de la menorragia en mujeres que requieren anticoncepción.⁵¹

Dispositivos intrauterinos liberadores de progestágenos: El dispositivo intrauterino de levonorgestrel (Mirena) dura hasta 5 años, y es una buena opción para quienes lo aceptan y aún necesitan anticoncepción. Afecta el endometrio local con mínima absorción sistémica, libera pequeñas cantidades de levonorgestrel (20 µg/24 horas), disminuye hasta 90% la pérdida sanguínea y 20% de las mujeres tiene amenorrea al año de inserción. Algunas tienen sangrado irregular durante los primeros meses, lo que lleva a discontinuar el método. Este dispositivo es más efectivo para disminuir el sangrado que las progestinas orales o los ao, su efectividad se compara a la histerectomía, con menores costos económico y para la salud.⁵²

Otros síntomas

No hay evidencias consistentes de que la TH mejore otros síntomas somáticos que se han reportado en la perimenopausia y postmenopausia como dolores articulares y musculares, inflamación articular, cefalea.⁵³

Otros medicamentos y medicina alternativa para tratar síntomas en la menopausia

La tibolona se usa como terapia específica para tejidos. Inhibe las enzimas dentro de la mama y el útero, y el metabolismo local. Tiene efecto estrogénico en hueso y tejido vaginal, de tipo progestina en el útero, y androgénico en el cerebro y el hígado. En las mamas inhibe enzimas bloqueando la conversión de sulfato de estrona a estradiol.⁵⁴ Disminuye los bochornos, sudores nocturnos y sequedad vaginal, normaliza el índice de maduración vaginal y mejora la lubricación vaginal. Los efectos de tibolona sobre los cambios de humor son benéficos con

mejor respuesta que al placebo, también se observa mejoría en la memoria semántica pero no en la de reconocimiento. La libido y otros aspectos relacionados con la sexualidad y la excitación sexual mejoran más que con estrógenos. Estas respuestas se atribuyen a acciones centrales y periféricas estrogénicas y androgénicas, y a disminución de la globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG).

La tibolona sólo es conveniente en la postmenopausia. Los efectos adversos incluyen: sangrado vaginal en 10% después de 3 meses de terapia y mastalgia en algunos casos.⁵⁵

CONCLUSIONES

Los estrógenos son el tratamiento de primera línea para los síntomas vasomotores.

El uso de TH con estrógenos y progestinas a corto plazo debe limitarse al alivio de los síntomas vasomotores o urogenitales y para la prevención de osteoporosis después de una cuidadosa consideración de las alternativas.

La TH a base de estrógenos únicamente se utiliza en mujeres sin útero, la TH combinada (estrógenos-progestina) se recomienda en mujeres que tienen útero para minimizar los riesgos de hiperplasia y cáncer endometrial.

Es importante recordar que en el estudio WHI se utilizaron estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona y existen otros tipos de estrógenos y progestinas, y no es conveniente extrapolar los resultados de ese estudio y otros a hormonas diferentes.

La TH debe limitarse a las mujeres con osteoporosis u osteopenia sin historia familiar de cáncer de mama u otras contraindicaciones. No se recomienda su uso por más de 5 años. Después debe continuarse con terapias alternativas como raloxifeno o bifosfonatos.

Si una mujer usando TH se siente bien y desea continuar el tratamiento, puede hacerlo después de valoración médica del balance de beneficios y riesgos, y bajo estricta vigilancia.

RECOMENDACIONES

Se recomienda que las mujeres que reciben estrógenos para el alivio de los síntomas, los disminuyan paulatinamente para minimizar la recurrencia de los síntomas. En 2002 el U.S. Preventive Service Task Force recomendó no utilizar rutinariamente estrógenos y progestinas para la prevención de enfermedades crónicas. También concluyó que la evidencia fue insuficiente para recomendar en pro o en contra del uso de estrógenos solos para la prevención de enfermedades crónicas.

Se debe indicar a las pacientes los riesgos específicos asociados al uso de estrógenos y cuando se aconseja

sobre el tratamiento para síntomas vasomotores y alteraciones en el sueño asociados con menopausia.

El uso de estrógeno solo o estrógeno-progestágeno para aliviar bochornos y sudoraciones nocturnas debe ser reconsiderado anualmente.

Se debe utilizar la dosis más baja y el menor tiempo posible para aliviar los síntomas. La terapia hormonal debe ser individualizada tomando las precauciones preventivas y haciendo seguimiento del resultado, del efecto y tolerancia. Con el tratamiento se mejoran el sueño, la letargia y el bienestar general.

La FDA recomienda no usar estrógenos solos o combinados con progestinas para la prevención de enfermedad cardiovascular o demencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-613.
- Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522-529.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
- Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugate equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-1712.
- The North American Menopause Society (NAMS). *Report from the NAMS Advisory panel on Postmenopausal Hormone Therapy*. The North American Menopause Society. October 3, 2002. *Menopause* 2003; 10: 6-12.
- Michels KB, Manson JE. Postmenopausal hormone therapy. A reversal of fortune. *Circulation* 2003; 107: 1830-1833.
- Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson RE, Aragaki A, Shumaker A, Brzyski RG, LaCroix AZ, Granek IA, Valanis Bg, for the Women's Health Initiative Investigators. *New Engl J Med* 2003; 348: 1839-1854.
- Coope J. Hormonal and non-hormonal interventions for menopausal symptoms. *Maturitas* 1996; 23: 159-168.
- Greendale GA, Reboussin BA, Hogan P et al. Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions trial. *Obstetrics and Gynecology* 1998; 92: 982-988.
- Farrell E. Medical choices available for management of menopause. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 17: 1-16.
- Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 592: 52-86.
- Sturdee DW, Wilson KA, Pipili E, Crocker AD. Physiological aspects of menopausal hot flush. *BMJ* 1978; 2: 79-80.
- Freedman R. Physiology of hot flushes. *Am J Human Biol* 2001; 13: 453-464.
- Shanafelt TD, Barton DL, Adjei AA, Loprinzi CL. Pathophysiology and treatment of hot flashes. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 1207-1218.
- Stearns V, Ullmer L, Lopez JF, Smith Y, Issacs C, Hayes DF. Hot flushes. *Lancet* 2002; 360: 1851-1861.
- MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral estrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes: a systematic review. *Climacteric* 2001; 4: 58-74.
- Supplement *Obstet Gynecol* 2004; 14: 106S-117S.
- Potts RO, Lobo RA. Transdermal drug delivery: Clinical considerations for the Obstetrician-Gynecologist. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 953-961.
- Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer: a meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology* 1995; 85: 304-313.
- Montplaisir J, Lorrain MD, Denesle R, Petit D. Sleep in menopause: differential effects of two forms of hormone replacement therapy. *Menopause* 2001; 8: 10-16.
- Wren BG, McFarland K, Edwards P et al. Effect of sequential transdermal progesterone cream on endometrium, bleeding pattern, and plasma and salivary progesterone levels in postmenopausal women. *Climacteric* 2002; 3: 155-160.
- Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Villero J, Nohales F, Juliá. Management of post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas* 2005; 52S: S46-S52.
- Palacios S, Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Vazquez F. Low dose, vaginally administered oestrogens may enhance local benefits of systemic therapy in the treatment of urogenital atrophy in post-menopausal women on hormone therapy. *Maturitas* 2005; 50: 98-104.
- Keenan NL, Franks AL, Croft JB, Scholes D, Murray ET. Vaginal oestrogen creams: use patterns among a cohort of women. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 65-70.
- Akrivis Ch, Varras M, Thodos A, Hadjopoulos G, Bellou A, Antoniou N. Action of 25 microg 17beta-oestradiol vaginal tablets in the treatment of vaginal atrophy in Greek postmenopausal women: clinical study. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2003; 30: 229-234.
- Cardozo L, Bachmann G, McClish D et al. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the hormones and urogenital therapy committee. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 722-727.
- Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 351-358.
- Heimer G, Englund DE. Effect of vaginally administered estriol on post-menopausal urogenital disorders: a cyto-hormonal study. *Maturitas* 1992; 14: 171-179.
- Fraser IS, Ayton R, Farrell E, Weisberg E, Darling G, Murkies A. A multicenter Australian trial of low dose oestradiol therapy for symptoms of vaginal atrophy using a vaginal ring as delivery system. *Maturitas* 1995; 22(Suppl.): S41.

30. Santen RJ, Pinkerton JV, Conaway M et al. Treatment of urogenital atrophy with low-dose oestradiol: preliminary results. *Menopause* 2002; 9: 179-187.
31. Eriksen PS, Rasmussen H. Lowdose 17[beta] oestradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a double blind placebo controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 44: 137-144.
32. Vooijs GP, Geurts TB. Review of endometrial safety during intravaginal treatment with estriol. *European Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995; 62: 101-106.
33. Ayton RA, Darling GM, Murkies AM et al. A comparative study of safety and efficacy of continuous lowdose oestradiol released from a vaginal ring compared with conjugated equine oestrogen vaginal cream in the treatment of postmenopausal urogenital atrophy. *Brit J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 351-358.
34. Eriksen BC. A randomized, open, parallel-group study on the preventative effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1072-1079.
35. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease. *Journal of the American Medical Association* 2000; 283: 1007-1015.
36. Shumaker S, Legault C, Rapp SR et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study, a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2651-2662.
37. Lokkegaard E, Pedersen AT, Laursen P, Loft IP, Larsen S, Jorgensen T. The influence of hormone replacement therapy on the aging-related change in cognitive performance: analysis based on a Danish cohort study. *Maturitas* 2002; 42: 209-218.
38. Carlson MC, Zandi PP, Plassman BL et al. Hormone replacement therapy and reduced cognitive decline in older women: the Cache County Study. *Neurology* 2001; 57: 2210-2216.
39. McBee WL, Dailey ME, Dugan E, Shumaker SA. Hormone replacement therapy and other potential treatments for dementias. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 329-345.
40. Le Blanc E, Janowsky B, Chan Nelson H. HRT and cognition: systematic review and meta-analysis. *N Engl J Med* 2001; 285: 1489-1499.
41. Burkhardt MS, Foster JK, Laws SM et al. Oestrogen replacement therapy may improve memory functioning in the absence of APOE epsilon4. *J Alzheimers Dis* 2004; 6: 221-228.
42. Naftolin F, Schneider H, Sturdee D. Guidelines for the hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond: position statement by the executive committee of the IntStefanick ML. Estrogens and progestins: background and history, trends in use, and guidelines and regimens approved by the US Food and Drug Administration. *Am J Med* 2005; 118: 64S-73S.
43. Stefanick ML. Estrogens and progestins: background and history, trends in use, and guidelines and regimens approved by the US Food and Drug Administration. *Am J Med* 2005; 118: 64S-73S.
44. Sarrel PM, Dobay B, Wiita B. Estrogen and estrogen-androgen replacement in postmenopausal women dissatisfied with estrogen-only therapy: sexual behaviour and neuroendocrine responses. *Journal of Reproductive Medicine* 1998; 43: 847-856.
45. Buster JE. Aging, androgens, and female desire: can we restore what time takes away? *Sexuality Reproduction & Menopause* 2005; 3: 3-7.
46. Lobo RA, Rosen RC, Yang HM et al. Comparative effects of oral esterified estrogens with and without methyltestosterone on endocrine profiles and dimensions of sexual function in postmenopausal women with hypoactive sexual desire. *Fertil Steril* 2003; 79: 1341-1352.
47. Davis SR, McCloud P, Strauss BJ, Burger H. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas* 1995; 21: 227-236.
48. O'Leary AJ, Tejura H. Medical management of menorrhagia. *Reviews in Gynaecological Practice* 2005; 5: 159-165.
49. Irvine GA, Cameron IT. Medical management of dysfunctional uterine bleeding. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 1999; 13: 189-202.
50. Rees MCP, Barlow DH. Quantitation of hormone replacement induced withdrawal bleeds. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 106-107.
51. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The initial management of menor Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P et al. Clinical outcomes and costs with the evonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia. *J Am Med Assoc* 2004; 291: 1456-1463.
52. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P et al. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia. *J Am Med Assoc* 2004; 291: 1456-1463.
53. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocr and Metab* 2002; 87: 16-23.
54. Davis SR. The effects of tibolone on mood and libido. *Menopause* 2002; 3: 162-170.