



Reemplazo hormonal en la menopausia

Indicaciones de la terapia de reemplazo

Ángela Cabeza Gómez

Hace 10 años la terapia hormonal de reemplazo, fundamentalmente los estrógenos, parecían algo menos que la "fuente de la juventud" para las mujeres en la postmenopausia. Hablábamos de protección cardiovascular, de la osteoporosis y del deterioro mental. En este lapso algunos reportes han modificado los criterios en relación con estas sustancias y lo que se espera de ellas. En todos los análisis recientes sobre el tema hay un "antes" y un "después" del estudio WHI,¹ que se repite en forma obligada en cada revisión del tema.

Igualmente la terminología se ha modificado y en este consenso se ha determinado aceptar la del estudio "STRAW"² descrita con amplitud anteriormente.

El propósito de este trabajo es analizar el uso de la terapia hormonal en la menopausia y algunas alternativas en relación con las manifestaciones clínicas de esta etapa. En este análisis se expondrán por separado medidas que pueden aplicarse a la menopausia prematura (antes de los 40 años) y a la menopausia precoz, secundaria a la ablación quirúrgica, radiológica o química.

La transición a la menopausia, se refiere al tiempo en el cual la frecuencia e intensidad de las menstruaciones es variable con 2 períodos de 60 días sin sangrado o ausencia del mismo en dos ocasiones. Hormonalmente se trata de ciclos en su mayoría anovulatorios con incremento de FSH, disminución de la inhibina y estrógenos en cantidad variable. La división entre la etapa temprana y la tardía es difícilmente distinguible en el consultorio al igual que la asociación precisa en cuanto al inicio de los síntomas más frecuentes de este estado.

En este período, los sangrados anormales pueden variar no sólo en longitud sino en cantidad, lo que obliga a descartar enfermedad uterina independiente, como las neoplasias, que deben ser manejadas por el especialista. Si esto último se descarta, la normalización de los ciclos se consigue con anticonceptivos de baja dosificación lo que además supondría un método para evitar el embarazo. La duración del mismo probablemente enmascare la menopausia y la sintomatología correspondien-

te, por lo es aconsejable que se suspenda en algún momento para valorar la cantidad de FSH circulante o cambiar paulatinamente a la posología que se recomienda para esta entidad.

Los síntomas principales en la transición a la menopausia pueden reunirse en lo que se llama perimenopausia que comprende el período de transición y un año posterior al último período menstrual.

El cuadro clínico predominante comprende bochornos y oleadas de calor nocturno, resequedad vaginal y dispareunia, incontinencia urinaria, alteraciones del sueño, la memoria y la atención, además de la disfunción sexual. Otro signo frecuente es el aumento de peso que desde luego está relacionado con múltiples factores. Es evidente que la magnitud de cada uno es individual.

TRATAMIENTO HORMONAL EN LA PERIMENOPAUSIA

Recientemente se publicó una revisión exhaustiva del Brigham and Women's Hospital³ sobre tratamiento hormonal y alternativas en la misma. De esta publicación se extraen algunos criterios que se exponen a continuación. Las contraindicaciones absolutas para la terapia hormonal son:

- Sangrados vaginales de etiología desconocida.
- Sobrevivientes de cáncer de mama.
- Enfermedad hepática activa.
- Historia de cáncer de endometrio (estadio II o más, o estadio I con invasión linfática).
- Antecedente de tromboembolia venosa.

Contraindicaciones relativas:

- Enfermedad activa de la vesícula biliar.
- Historia de cefalea o migraña.
- Antecedentes de familiares en primer grado de cáncer de mama.

- Antecedente de tumores fibroides.
- Hiperplasia ductal atípica de la mama.

La indicación precisa es:

- Manejo de síntomas vasomotores.

Aunque está demostrado que la terapia estrogénica disminuye el riesgo de fracturas espontáneas, no se acepta como tratamiento de primera línea para osteoporosis.

Los estrógenos solos o combinados con progestinas se han usado como suplemento hormonal desde hace más de 60 años para tratar síntomas de la menopausia. Estudios controlados indican que reduce la frecuencia de los bochornos y la sudoración nocturna hasta en un 80% ó 2.5 a 3 episodios por día con una respuesta mayor en relación a la dosis. Las cantidades más empleadas son 0.625 mg de estrógenos conjugados, 1 mg de estradiol micronizado, 50 µg de estradiol transdérmico ó 5 µg de etinilestradiol. Los progestágenos más utilizados son la medroxiprogesterona, noretindrona y clormadinona; recientemente se han agregado la ciproterona, dienogest, drospirenona, desogestrel, megesterol, levonogestrel, trimegestona y gestodeno.

Las mujeres con útero necesitan terapia combinada estrógeno-progestágeno, con el fin de evitar hiperplasia y cáncer endometrial. Cuando no existe el útero esta medida no es necesaria.

La ruta de administración de los estrógenos puede ser oral, transdérmica, nasal, intradérmica o intravaginal. La experiencia en nuestro país abarca fundamentalmente a las dos primeras. Cualquier vía con la dosis adecuada es eficaz para eliminar los síntomas vasomotores.⁴ En mujeres con insuficiencia venosa periférica, triglicéridos elevados, historia de hepatopatía y enfermedad de la vesícula biliar activa, es recomendable la terapia transdérmica con parches o gel.

Los efectos indeseables más frecuentes de los estrógenos son náusea, cefalea, mastalgia y sangrados anormales. En cuanto a los progestágenos, especialmente los más antiguos, son: mastalgia, aumento de peso, edema, depresión e irritabilidad.

Se recomienda que en la peri o menopausia reciente se utilicen preparaciones secuenciales de 21 días estrógeno, agregando un progestágeno en los últimos 14, lo que resulta en sangrados mensuales regulares. Posteriormente, sobre todo para evitar sangrados cíclicos, son convenientes las preparaciones combinadas que incluyen ambos esteroides en un comprimido, que logra con varios meses de uso, la atrofia endometrial. Es frecuente que este régimen ocasione sangrados irregulares de poca cantidad hasta por un año.⁵

Una revisión sobre este tema⁶ indica que el uso de estrógenos tanto en dosis bajas o las tradicionales sin

progestágenos, se asocian con aumento de la hiperplasia endometrial, sangrados irregulares y menor adherencia al tratamiento. El tratamiento secuencial produce menos anormalidades durante el primer año de uso, pero se sugiere que el continuo, a mayor tiempo de uso, confiere mayor protección al endometrio. La tendencia actual de las minidosas de estrógenos favorece la idea, que puede ser peligrosa, de dar tratamiento durante algunos meses sin la descamación endometrial. Hay que poner atención en referencia a que la combinación EP parece acompañarse de mayor incidencia de Ca de mama al menos en las preparaciones con las dosis tradicionales de los esteroides.

Estudios transversales y longitudinales demuestran que el hipoestrogenismo de la transición a la menopausia ocasiona un aumento de la grasa intra-abdominal, independiente del peso y de la edad, que físicamente se traduce en incremento en la relación cintura-cadera.⁷ Debemos recordar que la disminución de los andrógenos circulantes contribuye activamente en este proceso. El efecto de la terapia sola o combinada con progestágenos en el peso corporal fue el tema de un metaanálisis reciente,⁸ en el que se concluyó que no hay relación directa entre ellos en el IMC, ni influencia en el incremento del mismo en la peri o postmenopausia.

Otros síntomas frecuentemente asociados a la transición menopáusica son la disminución en la memoria y modificaciones en la vida afectiva. Aunque se acepta que existe un "estado de ánimo depresivo", cuadros reales de depresión ocurren con frecuencia en mujeres con antecedentes previos de depresión o de síndrome premenstrual severo. Los bochornos, la dispareunia, las irregularidades en el sueño así como factores socioeconómicos influyen en este estado. No existe una clara relación entre los niveles circulantes estrogénicos y el cambio emocional, pero es un hecho que la terapia sustitutiva mejora el estado de ánimo. Los estrógenos favorecen la acción de inhibidores de la recaptura de serotonina en el tratamiento de la depresión.^{9,10}

La actividad sexual frecuentemente está disminuida u ofrece un problema de pareja tanto por la disminución de la libido como por la falta de lubricación vaginal. En el último caso, los lubricantes o cremas vaginales que contienen estrógenos, en mujeres no usuarias de terapia estrogénica, son adecuados. En cuanto a la libido, el uso de testosterona o andrógenos más débiles (DHEA) proporciona mejoría.^{11,12} Desafortunadamente en nuestro país no contamos con prescripciones comerciales que ofrezcan cantidades fisiológicas de testosterona para estos casos. Algunos reportes sobre DHEA sugieren efectos moderados usando 50 mg al día, pero siendo este un producto catalogado como complemento, debe recomendarse con reserva.

En relación con el empleo de minidosis (0.3 mg EC, 0.25- 0.50 µg de 17 β-estradiol micronizado, 0.25 17 β-estradiol transdérmico) se concluye que en la mayoría de los casos son suficientes para evitar los síntomas neurovegetativos, mantener la DMO, evitar la atrofia urogenital y corregir trastornos en el sueño. Estas dosis no representan riesgo para ocasionar hiperplasia endometrial si se produce un sangrado con progestágenos cada 3, 6 o más meses, a criterio del médico¹³ aunque se requiere de estudios a largo plazo para validar el concepto. Otra conclusión importante es que en mujeres con hábitos higiénico-dietéticos buenos, la TH no ofrece mayores beneficios.

El empleo de progestágenos para mejorar los bochornos parece tener resultados moderados. Los más efectivos parecen ser el acetato de megestrol y la medroxiprogesterona; los resultados se limitan a la experiencia en mujeres con Ca de mama.¹⁴

Se ha reportado que los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), particularmente venlafaxina y fluoxetina, o de norepinefrina (ISRN) el veralipride, disminuyen el número de bochornos, según algunos estudios que se han hecho sobre todo en mujeres con Ca de mama. Los efectos adversos colaterales son importantes y se desconoce su impacto en tratamiento crónico.¹⁵

El uso de los moduladores de estrógenos (raloxifeno) en esta etapa no ofrece ventajas sobre el tradicional, ya que aumentan los bochornos y no regularizan el sangrado. Resultado de estudios con tibolona reportan disminución en los bochornos y algún sangrado ocasional.

La posición de la Sociedad Norteamérica de Menopausia en 2004, recomienda que en presencia de bochornos de poca intensidad y número moderado, se estimulen medidas higiénico-dietéticas, incluyendo ejercicio, el control de la respiración y ropa adecuada, apoyadas con medicamentos alternativos o paroxetina, venalaxina, veralipride, gabapentina o clonidina. Se enfatiza que la medicación más efectiva es la estrogénica con progestágenos cuando el síndrome lo amerite.¹⁶

TRATAMIENTO EN LA POSTMENOPAUSIA

El uso de terapia hormonal en la postmenopausia, ha estado enfocado a prevenir o disminuir el impacto de las enfermedades cronicodegenerativas.

Se acepta que la privación estrogénica se acompaña de cambios en los lípidos circulantes que favorecen la enfermedad cardiovascular. Los estudios HERS¹⁷ y WHI^{1,18} demostraron que tanto los estrógenos solos o combinados con progesterona no son eficaces ni recomendables en la prevención secundaria. Mayor amplitud sobre el tema se encuentra en el capítulo correspondiente.

Sin embargo, también hay numerosa evidencia que indica que las usuarias de mucho tiempo tienen menor

mortalidad, de cualquier causa, que el grupo sin tratamiento.^{19,20} En el análisis hecho por Dubey²¹ en 2005 de la literatura, así como resultados de su laboratorio, sobre el impacto en la esfera cardiovascular pudiera ofrecer una visión que explicara situaciones conflictivas. Este autor enfatiza que el tiempo de inicio de la terapia y la salud individual del sistema circulatorio son fundamentales para el papel protector de los estrógenos contra enfermedades cardiovasculares y sugiere que hay cambios en la interacción gen-RE que podrían influir en la respuesta. Propone que el inicio en etapas tempranas de la menopausia y de preferencia la vía transdérmica, ofrece protección cardiovascular.

Otra área de gran controversia es la influencia del tratamiento sobre el Ca de mama (ver capítulo correspondiente). El análisis del estudio WHI sugiere que la combinación de estrógeno-medroxiprogesterona aumenta moderadamente la incidencia de la neoplasia, después de 5 años de tratamiento. Esta observación no ha sido totalmente validada para otros tipos de progestágenos ni la vía de administración que no sea la oral. La rama del mismo estudio en mujeres histerectomizadas con solo estrógenos²² no mostró esta tendencia. La conclusión de expertos de la Sociedad de Medicina Reproductiva²³ y de la Sociedad de Menopausia en los Estados Unidos²⁴ sobre este tema en 2003 es que el uso prolongado de estrógenos favorece modestamente la aparición de Ca de mama, que se acentúa con la combinación con progestágenos. Para aclarar el tema, en el reporte de marzo del presente año del Nurses Health Study²⁵ de la incidencia en 28,835 mujeres histerectomizadas tratadas sólo de estrógenos, describe que el riesgo relativo con 5 años o menos de uso es de 0.96 (95% IC, 0.75-1.22); entre 5 y 9.9 años de 0.90 (95% IC, 0.73-1.06), entre 10 y 14.9 años de 1.06 (95% IC, 0.87-1.3), de 15 a 19.9 años de 1.18 (95% IC, 0.95-1.48) y más de 20 años de 1.42 (95% IC 1.13-1.77). Los autores concluyen que las mujeres que usan estrógenos únicamente, aumentan su riesgo después de 15 años de tratamiento.

Probablemente el área en donde se han encontrado beneficios claros es la prevención de fracturas espontáneas secundarias a osteoporosis. El empleo de 0.300 mg de estrógenos conjugados o sintéticos por cualquier vía utilizada, han demostrado mantener la DMO, pero sin definir si esto refleja también menor incidencia de fracturas.²⁶ Si pensamos en limitar el tiempo o discontinuar el uso de la TH, esperamos que se inicie la pérdida de la masa ósea tal como ocurre en las mujeres menopáusicas sin tratamiento. En 2004, el Dr. Yates y colaboradores participantes del estudio Nacional Osteoporosis Risk Assessment (NORA) reportaron que en concordancia con el estudio WHI las participantes usuarias de estrógenos tenían 40% menos riesgo de tener una fractura de cadera

en comparación con las de no tratamiento; un grupo de seguimiento del primer reporte del mismo grupo²⁷ que suspendió la terapia voluntariamente después del anuncio del estudio WHI, a los 5 años tenía el mismo riesgo de fractura que las que nunca la habían tomado.²⁸ Otro estudio interesante es el reportado en 2003 por Prestwood en mujeres mayores de 65, promedio 64.7 años, sin tratamiento con TH o bifosfonatos en los 6 meses previos, a las que se les prescribió 25 µg de 17 β estradiol/día por 3 años; el resultado fue un aumento de la DMO en cuello femoral, cadera total, segmento L1-L4 y muñeca.²⁹ La recomendación sería que en pacientes con densitometría diagnóstica de osteoporosis u osteopenia de -1.5 y factores de riesgo iniciar terapia con bifosfonatos al suspender la TH.

Los estudios sobre sexualidad favorecen el empleo de andrógenos en dosis fisiológicas como complemento de la TH.

El estudio WHI menciona la probabilidad de incremento de la enfermedad de Alzheimer en su grupo de estudio. El mismo reporte y otros sugieren que después de los 75 años la TH afecta el estado mental; debemos aclarar que fueron conclusiones secundarias al propósito principal de la investigación. Tampoco hay evidencia concluyente sobre memoria y función cognitiva.

La decisión de la duración del tratamiento y la vía del mismo debe ser una decisión compartida entre el médico y la paciente valorando el riesgo y beneficio del mismo.

Tratamientos alternativos

Moduladores de estrógenos: Aunque existen muchos en estudio y pronto a aparecer en el mercado, los más utilizados son el tamoxifeno y el raloxifeno. El primero se emplea efectivamente en el Ca de mama con receptores a estrógenos (RE) positivos y es por el momento el único aceptado para este propósito. Su efecto estrogénico es débil en algunos sistemas por lo que produce bochornos, pero positivo en el útero por lo que es recomendable producir sangrados vaginales periódicos. Mantiene la DMO, aunque no se sabe su efecto en fracturas.³⁰

El raloxifeno, puede ser el medicamento de elección en mujeres con factores de riesgo para Ca de mama y osteoporosis si tanto el médico como la paciente no quieren el tratamiento hormonal. Sin efecto en glándula mamaria, ofrece protección únicamente para la aparición del cáncer RE positivo; además mantiene la DMO y reduce en 40% las fracturas vertebrales después de 4 años de tratamiento. Aumenta el número de los bochornos por lo que no se recomienda en la transición o postmenopausia temprana. Tiene las mismas contraindicaciones en el área vascular que los estrógenos.³¹

Reguladores de la actividad estrogénica

El compuesto comercialmente disponible es la tibolona que tiene acción dividida de estrógeno, progestágeno y andrógeno. De acuerdo a algunos estudios reduce los bochornos, previene la pérdida de DMO y mejora el deseo sexual sin estimular el endometrio. Efectos adversos son ganancia en el peso, mastalgia, cefalea y algún sangrado vaginal por goteo.³² En febrero de este año la farmacéutica Organon cerró el estudio LIFT, encaminado al estudio de tibolona, 2.5 mg por día, en la reducción de fracturas vertebrales en mujeres ancianas por incremento de accidentes vasculares cerebrales a los 2 años de tratamiento.³³ En estudios en mujeres postmenopáusicas más jóvenes no se han observado estas reacciones adversas.

HORMONAS BIOIDÉNTICAS Y “NATURALES”

Recientemente se ha iniciado la terapia “adaptable” basada en la medición en el consultorio de la concentración de hormonas en saliva; el médico prescribe combinaciones de estrona, estradiol, estriol, DHEA, progesterona, pregnenolona y testosterona de acuerdo a las “necesidades” individuales. Este tratamiento no está comprobado como efectivo ni autorizado por la FDA.⁴

Los compuestos más estudiados son los productos derivados de la soya. A pesar de que se han empleado diferentes dosis en los estudios sobre extractos de isoflavonas de red clover que contienen genisteína, daidzeína, formononetina y biocanina) o de soya (daidzeína, genisteína y sus glucoconjugados) hasta el momento no es evidente una diferencia con placebo, aunque en algunos se sugiere disminución en la intensidad de los bochornos.¹⁵

Una de las plantas más estudiadas es la *Cimicifuga racemosa* de la que investigaciones recientes demuestran que no posee semejanza con los estrógenos y por lo tanto no es un fitoestrógeno. El reporte de la Clínica Mayo sobre sus efectos en bochornos es negativo en cuanto a su eficacia.³⁴

ANDRÓGENOS

Se ha sugerido que las mujeres menopáusicas tienen un síndrome de deficiencia andrónica por lo que estas hormonas se usan buscando mejorar: a) síntomas y signos vasomotores, b) energía y sensación de bienestar general, c) masa muscular, preservación de la densidad mineral ósea y d) aumentar la libido. Los más empleados han sido la metiltesterona en dosis de 1.25 a 2.5 mg por día en combinación con estrógenos conjugados 0.625 a 1.25 mg, el enantato de testosterona y el decanoato de nandrolona. La vía de aplicación puede ser por inyección.

nes, transdérmica, pellets, intramuscular y oral. Salvo la metilttestosterona, ninguno produce daño hepático, aunque las pequeñas dosis usadas en algunas investigaciones no reportan consecuencias.

La mejor experiencia se ha reportado en Australia en donde a pesar de no estar aprobados, llevan más de 10 años usándolos como terapia complementaria en la menopausia. Las presentaciones más usadas son los parches y pellets de testosterona o inyecciones de undecanoato de nandrolona. Con las dosis recomendadas que elevan la testosterona a niveles fisiológicos altos, no se han observado efectos masculinizantes.

De acuerdo con los resultados obtenidos en el varón se puede extrapolar que los andrógenos aumentan la masa ósea a expensas de la corteza ósea.³⁵ También las mujeres menopáusicas han mostrado incremento en la DMO fundamentalmente cuando se usan en combinación con estrógenos.

A las dosis recomendadas se observa disminución del colesterol total, HDL y triglicéridos, sin cambios significativos en LDL. La testosterona tiene efecto potencializador con los estrógenos para la disminución de bochornos. Se desconoce su acción a largo plazo en sistema cardiovascular o cáncer de mama. Revisiones sobre el tema se encuentran en los estudios del grupo de la Dra. Davis³⁶ y en el de la Universidad de Monash en Australia.³⁷

Los andrógenos disponibles en México, en combinación de etinilestradiol, son prasterona (DHEA) o enantato de testosterona de administración intramuscular que se aplica mensualmente. Si se desea utilizar este régimen, es conveniente vigilar la cantidad de testosterona circulante y evitar alcanzar valores suprafisiológicos modificando la dosis.

La DHEA en tabletas se vende en farmacias y tiendas naturistas como complemento. No se ha establecido la dosis de este producto; en algunas investigaciones serias se recomienda una dosis diaria de 50 mg para obtener resultados favorables.¹² Los resultados en el área sexual o anímica son controversiales, probablemente porque hay diversidad de tiempos de tratamiento y edades en los grupos tratados aunque parece ser más efectiva en mujeres en la 7ª y 8ª décadas.

MENOPAUSIA PRECOZ Y TEMPRANA

Aunque el origen es diferente, tienen en común la ausencia de producción de esteroides sexuales ováricos. Los factores de riesgo en relación al hipoestrogenismo e hipoandrogenismo en este grupo, son mayores en comparación con las menopáusicas naturales. Así, es mayor la intensidad en bochornos, trastornos en la libido y resequedad vaginal, además del riesgo de osteoporosis y enfermedades cardiovasculares.

En 2004, se describieron los cambios endoteliales en mujeres con falla ovárica prematura.³⁸ En 18 mujeres con menopausia prematura comparadas con mujeres jóvenes se encontró disminuido el flujo hiperémico y en respuesta a trinitrato de glicerol. Después de un tratamiento de 6 meses con TH la dilatación mediada por el flujo dependiente se restableció indicando la importancia del iniciar de la medicación.

Los andrógenos además del beneficio en libido, estado general y preservación de la DMO producen una reducción en el nivel de los triglicéridos en ooforectomizadas, beneficios notablemente mayores en comparación con las mujeres con menopausia natural.

Un área importante en este grupo es la disfunción sexual. El reemplazo estrogénico sólo mejora la lubricación vaginal, pero no es satisfactorio en incrementar la libido. Sumar andrógenos a este régimen favorece los resultados.

En conclusión, la terapia androgénica aunada a la estrógena, empleando ambas a mínimas dosis, ofrece una buena alternativa para el manejo de la menopausia temprana, particularmente en las mujeres ooforectomizadas.

Los bochornos de mujeres jóvenes tratadas con quimioterapia o radioterapia para cáncer de mama, pueden mejorar parcialmente con progestágenos, inhibidores selectivos de la captura de serotonina y/norepinefrina; se desconoce sus efectos a largo plazo.¹⁴ Finalmente debemos hacer énfasis en las medidas higiénico-dietéticas para preservar una vida sana. El tabaquismo en particular es un riesgo agregado; se ha demostrado incremento en el número de las fracturas de cadera y adelanto en la edad de la menopausia, sin mencionar sus acciones en el área cardiovascular. En el caso de las fracturas parece ser más importante la edad del tabaquismo que la duración del mismo, con la buena noticia que al suspenderse se detiene el deterioro del hueso.³⁹

BIBLIOGRAFÍA

1. Anderson GL, Judd HL et al. Women's Health Initiative. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancer and associated diagnostic procedures; the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1739-1748.
2. Gracia CR, Sammel MD, Freeman EW et al. Defining menopause status: creation of a new definition to identify the early changes of the menopausal transition. *Menopause* 2005; 12: 128-135.
3. Bringham and Women's Hospital. *Menopause: A guide to management*. Boston Ma. Brigham and Women's Hospital, 2005: 15.
4. NIH State-of-the-Science Panel. National Institutes of Health State-of-the Science. Conference statement: management of menopause-related symptoms. *Ann Intern Med* 2005; 142: 1003-1013.

5. Cochrane review. *Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding*. The Cochrane library, Issue 2, 2006.
6. Carr MC. The emerge of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocr Metab* 2003; 88: 2404-2411.
7. Norman RJ, Flight JHK, Rees MCP. *Oestrogen and progesteron hormon replacement therapy for peri menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution*. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2.
8. Birkhauser M. Depression, menopause and estrogens: is there a correlation? *Maturitas* 2002; 15: 41 Suppl.
9. *Medscape Diabetes & Endocrinology*. Coverage of the 2nd World Congress of Women's Mental Health, 2004.
10. Cameron DR, Braunstein GD. Androgen replacement therapy in women. *Fertil and Steril* 2004; 82: 273-289.
11. Simon JA. Safety of estrogen/androgen regimens. *J Reprod Med* 2001; 46 (3 Suppl.): 281-290.
12. American Society for Reproductive Medicine. Estrogens: Using lower doses and alternative delivery systems. *Fertil and Steril* 2001: 1065-1079.
13. Hickey M, Saunders CM, Stuckey BGA. Management of menopausal symptoms in patients with breast cancer: an evidence-based approach. *Lancet* 2005; 6: 687-695.
14. Nelson HD, Vesco KK, Haney E et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes. Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 2057-2070.
15. *The Journal of the American Menopause Society*. Treatment of menopause associated vasomotor symptoms: position statement of the American Menopause Society. 2004; 11: 11-33.
16. Viltinghoff E, Shlipak MG, Varosy PD et al. For the Heart and Estrogen Replacement Study. *Ann Inter Med* 2003; 138: 81-89.
17. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 2673-2684.
18. Paganini-Hill A, Corrada M, Kawas C. Increased longevity in older users of postmenopausal estrogen therapy: the Leisure World Cohort Study. *Menopause* 2006; 13: 12-18.
19. Colditz GA, Hankinson SE et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589-1593.
20. Dubey RK, Imthurn B, Barton M, Jackson EK. Vascular consequences of menopause and hormone therapy: Importance of timing of treatment and type of estrogen. *Cardiovascular Research* 2005; 66: 295-306.
21. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-1712.
22. Recommendations for Hormone Therapy by National Organizations and their Implications for the Practitioner. Annual Meeting of the ASRM, panel of experts. Estrogens: using lower doses and alternative delivery systems. *Amer Soc Reprod Med* 2003.
23. Estrogen and progesterone use in peri and postmenopausal women. Sept. 2003 position Statement of the North American Menopause Society.
24. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Inter Med* 2006; 166: 166.
25. Lindsay R, Gallagher JCH, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 2002; 287: 2668-2676.
26. Prestwood KM, Kenny AM, Kleplinger A, Kullforff M. Ultralow-dose micronized 17 β -estradiol and bone density and bone metabolism in older women. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1042-1048.
27. Barrett-Connor E, Wehren LE, Siris ES et al. Regency and duration of postmenopausal hormone therapy: effects on bone mineral density and fracture risk in the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) study. *Menopause* 2003; 10: 412-419.
28. Yates J, Barrett-Connor E, Barlas S et al. Rapid loss of hip fracture protection after estrogen cessation: evidence from of National Osteoporosis Risk Assessment. *Obstet & Gynecol* 2004; 103: 440-446.
29. The Cochrane Library. Tamoxifen for early breast cancer. *Early breast cancer trialists' collaborative group*. Issue 2, 2006.
30. Ettinger B, Black B, Mitlak BH et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282(7): 637-645.
31. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: Systematic review of randomized trials. *J Clin Endocr Metab* 2002; 87: 16-23.
32. *Medical News Today*, 20 Feb 2006. Organon to close the LIFT study.
33. *Mayo Clinic News en Español*. 12 de mayo de 2005. Los investigadores de la Mayo Clinic informan sobre la efectividad de los tratamientos para los bochornos.
34. Vanderschueren D, Vandenput L, Boonen S et al. Androgens and bone. *Edocr Rev* 2004; 25: 389-425.
35. Davis SR, Davison SL, Donath M, Bell RJ. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA* 2005; 294: 294-291.
36. Testosterone therapy. *Produced by the Women's Health Program, Monash University*.
37. Kalantaridou SN, Naka KK, Papanicolaou E et al. Impaired Endothelial Function in Young Women with Premature Ovarian Failure: Normalization with Hormone Therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89: 89.
38. Gelfand MM. Role of androgens in surgical menopause. *J Obstet Gynecol* 1999; 180: S325-S327.
39. Baron JA, Farahmand BY, Weiderpass E et al. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of hip fracture in women. *Arch Intern Med* 2001; 161: 983-988.