

# Estrógenos a dosis bajas y estrógenos de síntesis. ¿Opciones para el reemplazo hormonal en el climaterio?

**Vitelio  
Velasco-Murillo**

Coordinación de Salud  
Reproductiva,  
Dirección  
de Prestaciones Médicas,  
Instituto Mexicano  
del Seguro Social

Comunicación con:  
Vitelio Velasco-Murillo,  
Tel: 5536 1539.  
Correo electrónico:  
viteliiov@att.net.mx  
viteliiov@yahoo.es

## RESUMEN

El aumento en los riesgos para enfermedad cardiovascular y cáncer mamario señalado en el estudio *Women's Health Initiative* en 2002, en usuarias de estrógenos equinos conjugados a dosis estándar (0.625 mg) para terapia hormonal de reemplazo en el climaterio y la posmenopausia, renovó el interés mundial por determinar si dosis más bajas de estrógenos o el empleo de estrógenos de síntesis pueden ser de igual utilidad para estos fines y reducir al mismo tiempo los efectos colaterales o asociados. Si bien todavía no existe evidencia científica que demuestre lo segundo, la información disponible indica que estos esquemas de administración son efectivos para la supresión del síndrome climatérico y para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, además disminuyen significativamente la frecuencia e intensidad de algunos efectos colaterales como el sangrado transvaginal irregular. Ya que en el Cuadro Básico de Medicamentos del Instituto Mexicano del Seguro Social sólo se cuenta con estrógenos conjugados de origen equino a dosis estándar, el propósito de este trabajo es revisar la información científica actual sobre el uso de dosis bajas de estrógenos y de estrógenos de síntesis en el climaterio y la posmenopausia, con el fin de contribuir con elementos de juicio para valorar la incorporación de estos productos a las opciones terapéuticas existentes, que permitan al médico clínico disponer de mayor número de opciones y más seguras para el manejo de las pacientes.

## SUMMARY

A significant increase for cardiovascular disease and breast cancer risks was found in the *Women's Health Initiative* study in 2002, for current users of conjugated equine estrogens in habitual dose of 0.625 mg for hormone replacement therapy (HRT) for treating menopausal symptoms. This unexpected finding has caused newly interest in the world to determine if the use of low-dose estrogens or synthetic estrogens can be useful and safer. At present, there is no scientific evidence about the reduction of such risks with the use of low-dose estrogens. Current medical information has showed that HRT is effective to treat climacteric syndrome and to prevent postmenopausal osteoporosis. In addition, HRT reduces significantly the frequency and severity of vaginal bleeding. Currently the Climacteric and Menopause Program at the Instituto Mexicano del Seguro Social only considers the use of conjugated equine estrogens at the standard dose (0.625 mg). The purpose of this paper is to present some results about use of low-dose estrogens and points of view about synthetic estrogens founded in current medical literature. This review aims at contributing to analyze a possible future use of this type of hormone treatment within the institutional program with the goal to give safer options to clinicians to manage women with menopausal symptoms.

## Antecedentes

La información derivada del estudio *Women's Health Initiative* en 2002, acerca del incremento en los riesgos de accidente vascular cerebral, enfermedad tromboembólica y de cáncer mamario en las usuarias de la combinación de estrógenos conju-

gados de origen equino y acetato de medroxiprogesterona durante el climaterio y la posmenopausia a partir del quinto año de administración,<sup>1</sup> ha generado cambios y controversias sobre los criterios e indicaciones para la prescripción del tratamiento hormonal de sustitución en estas etapas de la vida, que en el momento actual pueden resumirse así:

## Palabras clave

- ✓ climaterio
- ✓ estrógenos de baja dosis
- ✓ estrógenos de síntesis

## Key words

- ✓ climacteric
- ✓ low-dose estrogens
- ✓ synthetic estrogens

- El reemplazo hormonal con estrógenos no debe utilizarse para la prevención de patología cardiovascular primaria o secundaria o de la enfermedad de Alzheimer, ya que no se ha demostrado un efecto benéfico para evitar estos problemas de salud o ha quedado de manifiesto un aumento en el peligro de su presentación.<sup>2,3</sup>
- Aunque el estudio *Women's Health Initiative* corroboró una disminución en el riesgo de fracturas secundarias a osteoporosis en las usuarias, el hecho de que la prevención de la osteoporosis de este origen requiera su administración prolongada, hace aconsejable considerar otras alternativas para este fin.<sup>4</sup>
- El uso de estrógenos, solos o en combinación con un progestágeno, de preferencia debe limitarse al tratamiento del síndrome climatérico, situación clínica en la que continúa siendo el fármaco de elección y en la cual sólo se requieren tres o cuatro años de uso continuo.<sup>5</sup>
- Cuando se prescriban estrógenos, deben emplearse las menores dosis efectivas y por el tiempo más corto posible.<sup>6</sup>

Esta situación ha provocado un renovado interés acerca de las posibles ventajas del empleo de estrógenos a dosis menores de las tradicionales para el reemplazo hormonal en el climaterio y también del uso de estrógenos de síntesis en lugar de los equinos conjugados, ya que el aumento de los riesgos mencionados al principio en el estudio *Women's Health Initiative* sólo fueron informados para estos últimos.<sup>7-10</sup>

Este interés se explica por la acentuada disminución en la prescripción y uso de la terapia hormonal de reemplazo que ha sido registrada en diversos países como consecuencia de la difusión inadecuada de los riesgos encontrados en el estudio *Women's Health Initiative* y en algunos otros, lo que ha ocasionado que un número considerable de mujeres dejen de beneficiarse con su empleo debido a temores no fundamentados, tanto propios como de los médicos tratantes.<sup>11-13</sup>

A la fecha, los estrógenos destinados a la sustitución hormonal en el programa para la atención del climaterio y la menopausia en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) incluyen conjugados de origen equino a dosis estándar

(0.625 mg), solos o en combinación con un progestágeno, así como estrógenos solos de origen vegetal. Debe mencionarse que los estrógenos solos de cualquier origen están indicados en mujeres histerectomizadas y los combinados con una progestina para las que conservan el útero. En cualquiera, la normatividad técnico-médica al respecto limita su utilización a periodos menores a cinco años desde que se conocieron los resultados del estudio *Women's Health Initiative*.<sup>14</sup>

En virtud de lo anterior, resulta conveniente analizar el estado actual de la información científica respecto a los riesgos y beneficios de otras alternativas para el tratamiento estrogénico, con el propósito de disponer de elementos de juicio para valorar opciones que puedan enriquecer en el futuro el *armamentarium* terapéutico disponible en el IMSS para estos fines y contribuir a la prescripción y uso racional de este valioso recurso médico para mejorar la calidad de vida de las mujeres, particularmente en la etapa del climaterio.

## **Estrógenos de dosis bajas**

En la literatura médica actual, esta expresión abarca cualquier producto a base de estrógenos, naturales o de síntesis, que contenga la mitad o menos de la cantidad que habitualmente se utiliza para la terapia hormonal de reemplazo por vía oral o transdérmica en el climaterio o la posmenopausia. A manera de ejemplo para la vía oral, en los estrógenos equinos conjugados, estrógenos conjugados sintéticos y estrógenos esterificados cuya dosis estándar es de 0.625 mg diarios, el uso a dosis baja significa la administración de 0.300 mg por día; para el caso del 17 beta estradiol, representa el empleo de 1 mg por día en lugar de 2 mg.

## **Efectividad**

Puede medirse a través del impacto que el tratamiento con estrógenos a dosis bajas tiene sobre tres de los principales problemas relacionados con la deprivación hormonal ovárica: síndrome climatérico, atrofia vaginal y disminución en la densidad mineral ósea.<sup>8,15</sup>

Respecto al primero, Crandall<sup>16</sup> en una revisión que abarcó el uso de estrógenos equinos conjugados, estrógenos conjugados sintéticos, estrógenos esterificados y estradiol transdérmico a baja dosis, informa que la disminución o supresión de los síntomas vasomotores (bochornos y sudoración nocturna) se produjo en 60 a 70 % en comparación con 80 a 90 % observado con las dosis estándar. Por su parte, Ettinger,<sup>17</sup> en otra revisión más amplia, comunica la reducción de episodios vasomotores severos en 65 %, en comparación con 35 a 40 % observado con placebo y 75 a 80 % obtenido con las dosis tradicionales. En ambos estudios, las diferencias no fueron significativas entre los diversos tipos de estrógenos.

En la misma forma que puede apreciarse efectividad discretamente menor de las dosis bajas de estrógenos para disminuir los síntomas vasomotores, también se ha descrito que el nivel máximo de dicha efectividad se obtiene en forma menos rápida. En efecto, con las dosis estándar de estrógenos el beneficio completo se alcanza en un promedio de cuatro semanas, en contraste con las ocho a 12 semanas que se requieren con las dosis bajas. No obstante, conviene señalar que a pesar de estas diferencias, diversos productos que contienen estrógenos a baja dosis están aceptados por la *Food and Drug Administration* para el tratamiento del síndrome climatérico en Estados Unidos.<sup>17</sup>

Otra de las manifestaciones clínicas frecuentes del síndrome climatérico que afectan en forma considerable el bienestar general de la mujer son los trastornos del sueño. Al respecto, en un estudio realizado por Gambacciani<sup>18</sup> las mujeres que recibieron 0.300 mg de estrógenos conjugados naturales, mostraron reducción significativa en dichos trastornos en relación con el grupo control que recibió calcio y vitamina D como único tratamiento.

Por lo que toca al segundo problema, la vaginitis atrófica, las dosis bajas de estrógenos se han mostrado rápidas y efectivas también para la supresión de los síntomas de esta manifestación clínica. Entre los estudios recientes puede mencionarse el de Marx<sup>19</sup> en 71 mujeres posmenopáusicas sanas con atrofia vaginal, en quienes la administración de 0.300 mg diarios de estrógenos conjugados sintéticos mostró, en cuatro semanas, incremento promedio de 17.7 % en el

índice de maduración vaginal en comparación con 4.1 % en el grupo placebo. De igual manera, otros parámetros como el incremento en la proporción de células superficiales y la disminución en las parabasales, en unión de una reducción en el pH vaginal, resultaron en diferencias significativas a las 16 semanas, todo ello en relación con el grupo placebo. Algo similar se informa en un estudio multicéntrico reciente en países asiáticos.<sup>20</sup> En consecuencia, se puede considerar que la evidencia disponible indica que el uso de dosis bajas de estrógenos es efectivo para el tratamiento sistémico de la vaginitis atrófica posmenopáusica.

En relación con su efecto sobre la densidad mineral ósea, debe mencionarse que desde hace 12 años, Gambacciani<sup>21</sup> y Netter<sup>22</sup> informaron que las dosis bajas de estrógenos eran suficientes para reducir la pérdida en la posmenopausia, con el beneficio adicional de una mejor tolerancia y un costo más bajo del tratamiento. Estas observaciones iniciales han sido confirmadas en análisis posteriores. En efecto, Lindsay<sup>23</sup> observó que 15.6 % de mujeres que recibieron 0.300 mg diarios de estrógenos conjugados por un periodo de 24 meses, sufrieron una pérdida no mayor de 2 % en la densidad mineral ósea de la columna vertebral, porcentaje que se compara favorablemente con la pérdida de 36.5 % registrada en las que utilizaron placebo. De igual manera Greenwald<sup>24</sup> encontró que dosis bajas de 17 beta estradiol (de 0.25 a 1 mg) diarios por 24 meses, produjeron incrementos significativos en la densidad mineral ósea de columna vertebral y cadera de 327 mujeres, en comparación con una reducción de 2.5 % en el grupo placebo.

### **Efectos colaterales**

Uno de los efectos secundarios más comunes e importantes de las dosis estándar de estrógenos para la terapia hormonal de reemplazo, consiste en las alteraciones del ciclo menstrual consecutivas a su uso continuo. Entre los trastornos observados con mayor frecuencia se encuentran sangrados irregulares, que incluyen manchado o goteo, los cuales pueden presentarse hasta en 50 % de las usuarias durante el primer año de uso<sup>25</sup> y que influyen en forma negativa en la adherencia al tratamiento, ya que para las muje-

res en esta etapa de la vida la condición aceptable es la amenorrea.

En relación con este aspecto, Simon<sup>26</sup> informa acerca de un estudio comparativo con placebo en 357 mujeres posmenopáusicas sanas tratadas durante un año. Un grupo recibió dosis bajas (5 microgramos) de etinil estradiol combinado con 1 mg de noretindrona, y otro grupo recibió dosis tradicionales (0.625 mg) de estrógenos conjugados naturales más 2.5 mg de acetato de medroxiprogesterona. A los tres meses de observación, el primer grupo mostró una incidencia de sangrado de 12 %, en comparación con 23 % del segundo; de igual manera, el goteo o manchado se redujo a 22 % en el primer grupo contra 44 % del segundo.

En un estudio similar comunicado por Mattsson<sup>27</sup> se registró disminución significativa en la incidencia de sangrados anormales con el uso de dosis bajas (1 mg) de valerato de estradiol con 2.5 mg de acetato de medroxiprogesterona, en comparación con el empleo de 2 mg de valerato de estradiol combinado con el mismo progestágeno, lo cual resultó en menor y significativa discontinuación del tratamiento a dos años con el primero de los productos.

Otro de los problemas más conocidos del empleo de estrógenos con fines de reemplazo hormonal en el climaterio o la posmenopausia, es la hiperplasia endometrial y el consecuente incremento en el riesgo de carcinoma endometrial, fenómeno que se observa sobre todo cuando se usan estrógenos solos, no antagonizados por el empleo concomitante de progestinas. Al respecto, el estudio *Women's Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen (Women's Hope)* mostró que, a dos años de tratamiento con dosis bajas y tradicionales de estrógenos conjugados naturales solos, la incidencia de hiperplasia endometrial resultó en 3.17 y 27.27 %, respectivamente. En el mismo estudio no se registraron casos de hiperplasia en los grupos tratados con las mismas dosis estrogénicas cuando estaban combinadas con acetato de medroxiprogesterona.<sup>28</sup> En consecuencia, ya que el efecto sobre el crecimiento endometrial de los estrógenos es dosis-dependiente y la información científica actual así lo indica, se puede concluir que el riesgo de esta complicación es mínima o inexistente si se utilizan combinados con una progestina en mujeres con útero intacto.

El cuadro I resume algunos resultados en efectividad y efectos colaterales de los estrógenos de baja dosis en comparación con las dosis habituales.

## **Riesgos**

Como se señaló al principio, uno de los aspectos más controvertidos en la actualidad consiste en los hallazgos del incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular en las usuarias de estrógenos conjugados naturales, con y sin acetato de medroxiprogesterona informado por el estudio *Women's Health Initiative*.

Entre las diversas explicaciones formuladas al respecto, se ha invocado un efecto proinflamatorio manifestado a través del aumento en la concentración de proteína C reactiva y de interleucina-6 en plasma y mediado por la terapia estrogénica de reemplazo a dosis habituales. En este sentido, Wakatsuki<sup>29,30</sup> ha informado que las bajas dosis de estrógenos equinos conjugados no tienen efecto sobre los marcadores mencionados, en tanto se conservan sus propiedades favorables sobre la adhesión celular y la función endotelial. Por su parte, Borgfeldt<sup>31</sup> informa que dosis bajas de 17 beta estradiol ocasionan descenso en el factor VII, fibrinógeno, antitrombina y activador del inhibidor 1 de plasminógeno, todo lo cual puede llevar a incremento en la actividad fibrinolítica. Estos cambios, a su vez, podrían asociarse con disminución en el riesgo de desarrollo de enfermedad coronaria y de tromboembolismo venoso, los cuales fueron precisamente dos de los problemas encontrados en la población estudiada por *Women's Health Initiative*.

No obstante lo anterior, al no existir aún estudios controlados al respecto, tales hallazgos no permiten inferir algún significado clínico debidamente sustentado. Algo similar puede plantearse respecto al riesgo aumentado de cáncer mamario.

En este punto conviene recordar que Wright<sup>32</sup> alerta sobre el riesgo de la aceptación acrítica de innovaciones o modificaciones en medicina cuando no se cuenta con información verificable, y precisamente aplica este punto de vista a la historia del desarrollo y aplicación de

la terapia hormonal de reemplazo hasta 2002, como un ejemplo de tal conducta.

## Estrógenos de síntesis a dosis estándar

Como es en la actualidad de conocimiento general, la publicación de los resultados del estudio HERS (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*) en 1998 y la de los primeros resultados de *Women's Health Initiative* en julio de 2002, no permitieron demostrar los supuestos beneficios del uso de estrógenos equinos conjugados (0.625 mg) combinados con acetato de medroxiprogesterona (2.5 mg) en mujeres posmenopáusicas, para lograr algún grado de prevención de la enfermedad cardiovascular primaria o secundaria. En contraste, en el último estudio citado se puso de manifiesto un incremento en los riesgos de ciertos eventos adversos como accidente vascular cerebral, enfermedad tromboembólica y cáncer mamario.

Pese a lo anterior, conviene reafirmar que existe acuerdo general en que dichos hallazgos, al referirse a una combinación muy específica de fármacos, no pueden ser extrapolados a todas las variedades de tratamiento hormonal para la terapia hormonal de reemplazo en el climaterio y la menopausia, las cuales implican diferentes tipos de productos con potencia biológica y propiedades en ocasiones distintas, vías de administración diferentes y administrados por periodos variables, en pacientes con características particulares o ciertos atributos individuales.<sup>33</sup>

Entre las interrogantes aún no resueltas que sostienen este planteamiento se encuentran tres consideraciones:

1. Que los resultados obtenidos en *Women's Health Initiative* estuvieran relacionados con el tipo de estrógenos empleados.
2. Que haya existido influencia de la combinación con un progestágeno y de su tipo específico.

**Vitelio Velasco-Murillo.**  
**Estrógenos a dosis bajas en el climaterio**

**Cuadro I**  
**Efectividad y efectos colaterales de los estrógenos a dosis estándar y a dosis bajas**

	Dosis estándar	Dosis baja
<b>Efectividad</b>		
Supresión de trastornos vasomotores	80 a 90 %	60 a 70 % (Crandall, 2003) 65 % (Ettinger, 2005)
Tiempo para máxima efectividad	Cuatro semanas	8 a 12 semanas (Ettinger, 2005)
Remisión de la atrofia vaginal	Efecto favorable	Efecto favorable (Marx, 2004)
Aumento de la densidad mineral ósea	Efecto favorable	Efecto favorable Lindsay (2005) Greenwald (2005)
<b>Efectos colaterales</b>		
Incidencia de sangrado irregular	23 %	12 %
Incidencia de manchado o goteo	44 %	22 % (Simon, 2003)
Incidencia de hiperplasia endometrial con estrógenos solos	27.3 %	3.2 % (Pickar, 2003)



3. Que las poblaciones estudiadas tuvieran características o factores de riesgo particulares no existentes en otras.

Éstos y otros aspectos más han sido objeto de numerosas publicaciones de 2002 a la fecha.<sup>33,34</sup>

En tanto pueden dilucidarse estas cuestiones prevalece la posición técnica de individualizar el uso de la terapia hormonal sustitutiva en el climaterio y la posmenopausia, con base en un balance de riesgos y beneficios para cada paciente, cualquiera que sea el hormonal de reemplazo que se utilice. Sin embargo, parecería razonable favorecer por el momento en la práctica clínica un cambio paulatino hacia un mayor empleo de estrógenos de síntesis en lugar de estrógenos conjugados naturales, hasta que se disponga de evidencia científica adicional sobre los riesgos de estos últimos.

## Conclusiones

Por el momento no existe evidencia sustentada de que el riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular o de cáncer mamario, asociado al uso prolongado de estrógenos conjugados de origen equino combinados con progestina encontrados en *Women's Health Initiative*, pudieran reducirse con el empleo de dosis bajas de ellos o con la utilización de estrógenos de síntesis.

No obstante, los estrógenos a dosis bajas han mostrado elevada efectividad, aunque discretamente menor que a las dosis tradicionales, para obtener un control adecuado de las manifestaciones más importantes del síndrome climatérico, así como para prevenir la atrofia urogenital y osteoporosis posmenopáusica.

Debido a que las dosis bajas de estrógenos reducen en forma significativa la frecuencia de sangrados irregulares en comparación con las dosis estándar, parecen ofrecer un perfil de aceptabilidad y continuidad mayor entre las mujeres que cursan el climaterio o la posmenopausia.

Los riesgos cardiovascular y de incremento en el cáncer mamario con el empleo prolongado de estrógenos únicamente fueron informados para los conjugados de origen equino.

En consecuencia, y con base en la menor frecuencia de efectos secundarios y su mejor perfil de aceptabilidad y continuidad, se considera recomendable proponer un uso progresivamente mayor de estrógenos de síntesis, a dosis bajas, en lugar de estrógenos conjugados naturales a las dosis habituales.

## Referencias

1. 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(3):321-333.
2. Reed SD, Newton KM, Lacroix AZ. Indications for hormone therapy: the post-Women's Health Initiative era. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33(4):691-715.
3. Ancelin ML, Berr C. Hormonal replacement therapy and Alzheimer's disease. All quiet on the Western front? *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2003; 1(4):251-257.
4. Prelevic GM, Kocjan T, Markou A. Hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Minerva Endocrinol* 2005;30(1):27-36.
5. Schindler AE. Climacteric symptoms and hormones. *Gynecol Endocrinol* 2006;22(3):151-154.
6. Azoulay C. Menopause in 2004: "hormone replacement therapy" is not what it used to be anymore. *Rev Med Interne* 2004;25(11):806-815.
7. Lobo RA. The rationale for low-dose hormonal therapy. *Endocrine* 2004;24(3):217-221.
8. Peeyananjarassi K, Baber R. Effects of low-dose hormone therapy on menopausal symptoms, bone mineral density, endometrium and the cardiovascular system: a review of randomized clinical trials. *Climacteric* 2005;8(1):13-23.
9. Yasui T, Uemura H, Takikawa M, Irahara M. Hormone replacement therapy in postmenopausal women. *J Med Invest* 2003;50(3):136-145.
10. Burger H. Hormone replacement therapy in the post-Women's Health Initiative era. Report a meeting held in Funchai, Madeira, February 24-25, 2003. *Climacteric* 2003;6(Suppl 1):11-36.
11. Faber A, Bouvy ML, Loskamp L, Van den Berg PB, Egberts TC, de Jon-van den Berg LT. Dramatic change in prescribing replacement therapy in the Netherlands after publication of the Million Women Study: a follow-up study. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60(6):641-647.
12. Clanget C, Hinke V, Lange S, Fricke R, Botko R, Pfeilschifter J. Patterns of hormone replacement

- therapy in a population-based cohort of postmenopausal German women. Changes after HERS II and WHI. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113(9):529-533.
13. Haimov-Kochman R, Hochner-Celnikier D. Are there second thoughts about the results of the WHI study? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85(4): 387-393.
14. Dirección de Prestaciones Médicas, Unidad de Salud Pública. Coordinación de Salud Reproductiva. Lineamiento técnico-médico para el uso de la terapia hormonal de reemplazo en el climaterio y la menopausia; México: IMSS; 2005.
15. Mattson LA, Sporrang T. Low dose hormone replacement therapy. *Minerva Ginecol* 2003; 55(3):201-207.
16. Crandall C. Low-dose estrogen therapy for menopausal women: A review of efficacy and safety. *J Women Health* 2003;12(8):723-747.
17. Ettinger B. Vasomotor symptom relief versus unwanted effects: role of estrogen dosage. *Am J Med* 2005;118(12 Suppl 2):74-78.
18. Gambacciani M, Ciapponi M, Cappagli B, Monetteleone P, Benussi C, Bevilacqua G, et al. Effects of low-dose, continuous combined replacement therapy on sleep in symptomatic postmenopausal women. *Maturitas* 2005;50(2):91-97.
19. Marx P, Schade G, Wilbourn S, Blank S, Moyer DL, Nett R. Low-dose (0.3 mg) synthetic conjugated estrogens is effective for managing atrophic vaginitis. *Maturitas* 2004;47(1):47-54.
20. Tan D Haines CJ, Limpaphayom KK, Holinka CF, Ausmanas MK. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with three doses of conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate in postmenopausal Asian women from 11 countries: The Pan-Asia menopause (PAM) Study. *Maturitas* 2005;52(1):35-51.
21. Gambacciani M, Spinetti A, Taponeco F, Cappagli B, Piaggese L, Fioretti P. Longitudinal evaluation of perimenopausal vertebral bone loss: effects of a low-dose oral contraceptive preparation on bone mineral density and metabolism. *Obstet Gynecol* 1994; 83(3):392-396.
22. Netter AP, Janaud A. A simple and inexpensive treatment of menopause: prophylaxis of postmenopausal bone loss. *Hum Reprod* 1994;9(10):1801-1802.
23. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Bone response to treatment with lower doses of conjugated estrogens with and without medroxyprogesterone acetate in early postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2005;16(4):372-379.
24. Greenwald MW, Gluck OS, Lang E, Rakov V. Oral hormone therapy with 17-beta-estradiol and 17-beta estradiol in combination with norethindrone acetate in the prevention of bone loss in early postmenopausal women: dose-dependent effects. *Menopause* 2005;12(6):741-748.
25. Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, Nygaard I, Williams RS, McGovern PG et al. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol* 2005;105(5 Pt 1):1063-1073.
26. Simon JA, Liu JH, Speroff L, Shumel BS, Symons JP. Reduced vaginal bleeding in postmenopausal women who receive combined norethindrone acetate and low-dose ethinyl estradiol therapy versus combined conjugate equine estrogens and medroxy-progesterone acetate therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(1):92-99.
27. Mattsson LA, Skouby SO, Heikkinen J, Vaheri R, Maenpaa J, Timonen U. A low-dose start in hormone replacement therapy provides a beneficial bleeding profile and few side-effects: randomized comparison with a conventional-dose regimen. *Climacteric* 2004;7(1):59-69.
28. Pickar JH, Yeh IT, Wheeler JE, Cunnane ME, Speroff L. Endometrial effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate: two-year substudy results. *Fertil Steril* 2003;80(5): 1234-1240.
29. Wakatsuki A, Ikenoue N, Shinohara K, Watanabe K, Fukaya T. Effect of lower dosage of oral conjugated equine estrogens on inflammatory markers and endothelial function in healthy postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(3):571-576.
30. Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, Shinohara K, Watanabe K, Fukaya T. Effect of lower dose of oral conjugated equine estrogen on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation* 2003;108(7):808-813.
31. Borgfeldt C, Li C, Samsioe G. Low-dose oral combination of 17beta-estradiol and norethisterone acetate in postmenopausal women decreases factor VII, fibrinogen, antithrombin and plasminogen activator inhibitor-1. *Climacteric* 2004;7(1):78-85.
32. Wright J. Hormone replacement therapy: an example of McKinley's theory on the seven stages of medical innovation. *J Clin Nur* 2005;14(9): 1090-1097.
33. Velasco-Murillo V. Terapia hormonal de reemplazo. Consideraciones sobre los hallazgos de 2002. *Rev Med IMSS* 2003;41(4):321-327.
34. Velasco-Murillo V. Tratamiento con estrógenos en el climaterio y la posmenopausia después de 2002. ¿Aún puede prescribirse? *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006;44(1):61-69. 