

# PARTICULAR HISTORIA DE LAS TERAPIAS HORMONALES DE LA MENOPAUSIA: UNA EXPERIENCIA VIVIDA

Ítalo Campodonico Garibaldi<sup>1</sup>

## RESUMEN

La historia de las terapias hormonales de la menopausia (THM) comienza durante la década de los cuarenta del siglo pasado al reconocerse los beneficios de los estrógenos sobre el síndrome climatérico. Desde entonces las THM han sufrido permanentes altibajos alternando períodos de gran euforia con períodos de profunda depresión. Al cabo de más de treinta años de prescripción de estrógenos no opuestos se demostró un significativo mayor riesgo de cáncer e hiperplasias endometrial. ¡La estrógenoterapia fue proscrita! A poco andar se demostró que el agregado de progestinas ofrecía efectiva protección, evitando los riesgos de hiperplasia y cáncer endometrial. Hacia fines del siglo xx el empleo de THM alcanza su cúspide, al atribuírsele beneficios adicionales sobre el aparato cardiovascular, la memoria y procesos cognitivos, la piel y fanerios y la calidad de vida. Los resultados del estudio WHI, publicados el año 2002 echaron todo por tierra, al señalar un incremento significativo de los riesgos de enfermedad coronaria, accidente cerebro vascular, trombo embolismo venoso y cáncer de mama. Como consecuencia, la THM totalmente execrada. Sin embargo, el reanálisis de los datos demostró, en mujeres menores de 60 años, efectos favorables de la THM sobre el riesgo enfermedad coronaria. Estudios más recientes señalan que estrógenos administrados por vía transdérmica asociados a progestinas no MPA no aumentan los riesgos de accidente cerebro vascular, tromboembolismo venoso y cáncer de mama; y, tienen un fuerte impacto sobre la calidad de vida de las usuarias. Nuevamente las THM estarían encontrando un adecuado cauce.

**Palabras clave:** Historia; Terapia hormonal; Menopausia (Fuente DeCS BIREME).

## PARTICULAR HISTORY OF HORMONAL THERAPIES OF MENOPAUSE: A LIVED EXPERIENCE

## ABSTRACT

The history of menopausal hormone therapies (THM) begins during the 1940s when the benefits of estrogen on the climacteric syndrome were recognized. Since then the THM have suffered permanent ups and downs alternating periods of great euphoria with periods of deep depression. After more than thirty years of prescription of non-opposite estrogens, a significant increased risk of cancer and endometrial hyperplasias was demonstrated. Estrogenoterapia was proscribed! A short walk proved that the addition of progestins offered effective protection, avoiding the risks of hyperplasia and endometrial cancer. Towards the end of the 20th century, the use of THM reaches its peak, with additional benefits attributed to the cardiovascular system, memory and cognitive processes, skin and skin and quality of life. The results of the WHI study, published in 2002, all went astray, pointing to a significant increase in the risks of coronary heart disease, stroke, venous embolism and breast cancer. As a consequence, the THM totally execrated. However, the reanalysis of the data showed, in women under 60 years of age, favorable effects of THM on coronary heart disease risk. More recent studies indicate that transdermally administered estrogens associated with non-MPA progestins do not increase the risks of stroke, venous thromboembolism and breast cancer; and, they have a strong impact on the quality of life of the users. Again the THM would be finding an adequate channel.

**Key words:** History; Hormone therapy; Menopause (Source: MeSH NLM).

## Comienza la historia

La historia moderna de las terapias hormonales comienza en los Estados Unidos en la década de los cuarenta del siglo pasado al disponerse, en gran escala, de estrógenos conjugados ( E.C.), obtenidos de orina de yeguas preñadas y activos por vía oral. Más o menos en forma simultánea en Europa se comenzaba a utilizar, con el mismo fin, el recientemente sintetizado 17 beta-estradiol .

La publicación en 1966 del libro de Robert A. Wilson “Femenine for Ever” (Femenina para siempre), constituyó un hito que despertó gran interés mundial al destacar las consecuencias negativas que sufre la mujer como consecuencia de la menopausia. En su libro Wilson “señalaba que la sintomatología menopáusica era consecuencia de la falla ovárica y del subsecuente déficit hormonal. Utilizando estrógenos toda mujer, independiente de su edad, podría disfrutar

<sup>1</sup> Profesor Emérito. Universidad de Chile. Santiago de Chile.

plenamente su sexualidad". Wilson fue aún más lejos al sostener que los estrógenos podían curar todos los trastornos del envejecimiento, fueran o no estrógeno dependientes<sup>1</sup>.

### **Estrógeno terapia exclusiva**

Reconocidos los efectos beneficiosos de los estrógenos sobre las manifestaciones del síndrome climatérico, la atrofia urogenital y la calidad de vida. Se acostumbraba indicar dosis bastante elevadas: entre una y hasta cuatro grageas de E.C. 0,625 mg al día<sup>2</sup>. El péndulo se inclinó fuertemente a su favor. ¡Estrógenos para todas! (1era oscilación).

### **Debutan los andrógenos**

A fines de los cincuenta, época en que iniciaba mi formación como ginecólogo, se difundió en Chile el uso de un inyectable de depósito que contenía altas dosis de estradiol y de testosterona, el Duofem Depot R. No he conocido otra terapia más formidable para aliviar la sintomatología climatérica. Las usuarias estaban felices, con un ánimo y una libido que hacía temblar a sus parejas; con el tiempo el clítoris se les engrosaba. Pero a poco andar comenzaban a presentarse otros signos de virilización: marcado aumento del vello facial y corporal, alopecia, ganancia de peso y un tono de voz más grave. Hasta el día de hoy persiste en nuestro país la leyenda negra que las terapias hormonales aumentan de peso y hacen salir pelos.

### **El primer desastre**

Después de treinta años de empleo de estrógeno terapia exclusiva, diversas publicaciones alertaron sobre un aumento significativo del riesgo de desarrollar hiperplasias y cáncer endometrial; así como también un importante incremento en el número de metrorragias, legrados biópsicos e hysterectomías<sup>1</sup>.

Un medio de prensa norteamericano publicó un lapidario artículo que alcanzó difusión mundial, cuyo título decía: "¡La cruel ironía de tratar de ser Femeninas para siempre! cómo una terapia hormonal, que causa cáncer, se pudo convertir en la "curación" de la menopausia"<sup>3</sup>, ¡cundió el pánico!. La estrógeno terapia fue unánimemente proscrita: "¿Hormonas? ¡A ninguna mujer!". El péndulo osciló por primera vez hacia su extremo más negativo (2da oscilación).

A partir de entonces la historia de las THM ha sufrido permanentes altibajos que me hacen recordar pacientes bipolares, alternando períodos de gran euforia con otros de profunda depresión.

### **La buena nueva**

Afortunadamente, como en casi todas las cosas de la vida, después de una mala suele venir una buena. La buena nueva fue que agregando medroxiprogesterona acetato (MPA) durante 10-14 días cada mes, se lograba inducir transformación secretoria y efectiva protección endometrial, evitando los riesgos de hiperplasia y cáncer endometrial<sup>4,5</sup>. Estudios ulteriores señalaron que la efectiva protección endometrial dependía del tipo de progestina, dosis y días de administración. Simultáneamente comenzaron a indicarse dosis más bajas de E.C. 0,625-1,25 mg diarios<sup>6</sup>. Me correspondió comprobar que en Alemania, con bastante anterioridad, se acostumbraba proteger al endometrio agregando acetato de noretisterona (NETA) a la terapia estrogénica<sup>7</sup>.

### **Terapias estro-progestativas secuenciales y combinadas continuas**

El empleo combinado de estrógenos y progestinas dio origen al concepto de terapia de reemplazo o de sustitución hormonal; denominada en la actualidad terapia hormonal de la menopausia (THM). (En inglés: menopausal hormone therapy MHT).

Como consecuencia del empleo de terapias estro-progestativas y el agregado secuencial de progestinas, la mayoría de las usuarias continuaba presentando sangrados cíclicos. Para algunas mujeres, estas "menstruaciones" eran bienvenidos, pero otras preferían no continuar presentando sangrados. Con este objetivo se desarrollaron esquemas combinados continuos: estrógeno y progestina todos los días, sin pausas, con el objetivo de inducir atrofia endometrial y la amenorrea subsecuente<sup>8</sup>.

### **El péndulo alcanza su extremo más favorable**

En el interin se demostró que la protección cardiovascular de los estrógenos, no dependía únicamente de su efecto favorable sobre las lipoproteínas, sino que también por sus acciones sobre el endotelio vascular, efecto antioxidante, acciones vasodilatadoras e inhibición de la formación de la placa.

Junto con el alivio del síndrome climatérico, la protección ósea y sus favorables efectos sobre el aparato génito urinario, comenzó a atribuirse a la THM beneficios adicionales: protección cardiovascular<sup>9</sup>, sobre la memoria y los procesos cognitivos<sup>10</sup>, sobre la piel y fanerios, destacando su impacto sobre la calidad de vida<sup>11</sup> y una significativa disminución de la mortalidad general y cardiovascular. Se alertaba sobre un discreto

aumento del riesgo de cáncer de mama<sup>12</sup>. Estábamos a fines del siglo XX y en los albores del nuevo milenio. La prescripción de THM se incrementaba sostenidamente. Las empresas farmacéuticas alcanzaban ventas record. El péndulo alcanzaba su extremo positivo máximo (3ª oscilación).

Durante esos años participamos en la fundación de la Sociedad Chilena de Climaterio y Menopausia SOCHICLIM en 1991 y de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia FLASCYM en 1993.

### Lo mejor es enemigo de lo bueno. El estudio WHI

Para cumplir con los postulados de la Medicina basada en la Evidencia se requería de un estudio clínico prospectivo, con un número suficiente de mujeres, doble ciego y aleatorizado contra placebo que confirmara definitivamente los resultados de numerosos estudios observacionales sobre THM y protección cardiovascular.

Para tal efecto se diseñó el RCT (randomized clinical trial) Women's Health Initiative (RCT WHI) cuya objetivo era confirmar que los beneficios de la THM superaban los potenciales riesgos. La hipótesis basal consideraba como riesgos potenciales el cáncer de mama y como riesgo adicional la enfermedad tromboembólica y como beneficios el accidente cerebrovascular y la enfermedad coronaria y como beneficios adicionales fracturas de cadera, cáncer de colon, mortalidad general e Índice global.

Participaron en el estudio alrededor de 50 clínicas universitarias norteamericanas, Entre 1993 y 1998 fueron incorporadas 27.347 mujeres postmenopáusicas, divididas en dos brazos:

- \* 16.608 mujeres con útero intacto que recibirían en forma aleatoria terapia combinada E.C. 0,625mg+ MPA 2,5mg o placebo.
- \* 10.739 mujeres histerectomizadas que recibirían E.C. 0,625mg o placebo.

### Tormenta en cielo estrellado

El 17 de Julio del año 2002 ocurrió la catástrofe al publicarse los primeros resultados del estudio WHI, que debió ser cancelado prematuramente debido a que, contra lo esperado, los E.C. + MPA administrados en forma combinada continua aumentaban en forma significativa (Daño Evidente) los riesgos de enfermedad cardiovascular, de tromboembolismo venoso y cáncer de

mama; con riesgos relativos (RR) de 1,29 para infarto del miocardio; 1,41 para accidente vascular encefálico; 2,11 para enfermedad tromboembólica y de 1,26 para cáncer de mama<sup>13</sup>.

La publicación causó tremendo impacto tanto en la clase médica, como entre las potenciales usuarias, al ser difundidos sus resultados, en forma masiva y sensacionalista.

Algunas sociedades médicas norteamericanas reaccionaron de inmediato, avalando las conclusiones del estudio y poniendo énfasis en los riesgos que implicaba la THM, limitando en forma extrema sus indicaciones. Las restrictivas guías Oficiales del American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) fueron emitidas el 09/09/2002, es decir, menos de dos meses después de la publicación del RCT WHI. Poco después la North American Menopause Society NAMS publicó recomendaciones restrictivas similares.

Frente a estas "recomendaciones" qué médico se atrevería a recetar THM y qué mujer aceptaría utilizarla. ¡Terapias hormonales nunca más!. El péndulo se salió de madre (4ta. oscilación).

¿Cómo entender la publicación inicial sobre los resultados del RCT WHI?

Con el tiempo se fueron conociendo diversos factores confundentes, sesgos y falacias.

Entre los requisitos de incorporación: las candidatas debían ser mujeres postmenopáusicas, sanas, que no debían presentar sintomatología climática. ¿Qué les parece!? La razón que adujeron los epidemiólogos autores del estudio fue que si se administraba el tratamiento a mujeres con sintomatología vasomotora esta mejoraría, en comparación al grupo placebo, con lo que se perdería el doble ciego. ¡Increíble, pero cierto!

Producto de esta limitante la edad promedio de las incorporadas fue de 63,3 años con un 66% de ellas mayores de 60 años. Coincidentemente el 64% tenía más de 10 años transcurridos desde de la menopausia.

Además un 36% eran hipertensas, 64% obesas o con sobrepeso, 50% fumadoras actuales o pasadas.

En nuestra práctica clínica es excepcional que iniciemos THM después de los 60 años, lo habitual es que la indiquemos en mujeres más jóvenes, con sintomatología climática moderada a severa.

Haremos una somera revisión de las patologías más relevantes abordadas por el WHI y del actual "estado del arte:

a) Enfermedad coronaria. Diversos estudios clínicos sostenían que la THM podía prevenir la aterosclerosis y reducir la enfermedad cardiovascular (E.C.V.)<sup>14</sup>. Los resultados del RCT WHI derrumbaron esta hipótesis.

En la publicación inicial del estudio WHI el RR global para enfermedad coronaria fue de 1,27; pero al estratificar a las usuarias según años transcurridos desde la menopausia se observó que el riesgo dependía del momento de inicio de la terapia; en aquellas con menos de 10 años el RR fue sólo de 0,89; entre 10-19 años RR 1,22 y > 20 años 1,71<sup>15</sup>.

En el brazo E.C. 0,625 exclusivos el RR global para enfermedad coronaria fue de 0,91, destacando el subgrupo grupo de 50-59 años de edad en que se observó reducción significativa del RR 0,65<sup>16</sup>.

El riesgo coronario depende del momento de inicio de la terapia: la THM puede ser cardioprotectora si se inicia alrededor de la menopausia y perjudicial si se inicia después de los 10 años de ocurrida<sup>17</sup>.

Las mujeres de 60 o más años ya tienen sus paredes vasculares con algún tipo de daño y la TH tendría potenciales efectos adversos; en cambio, mujeres menores de 60 años tienen sus arterias con endotelio sano y sobre ellas la THM sería beneficiosa. Es la denominada: "ventana de oportunidades"<sup>18</sup>.

Un reciente estudio confirma que el estradiol (oral o transdérmico), iniciado oportunamente, reduce significativamente la mortalidad coronaria y por todas las causas<sup>19</sup>.

b) El riesgo de accidente vascular cerebral (AVC). Se relaciona con la edad y es un evento excepcional antes de los 60 años<sup>20</sup>.

En usuarias depende de la dosis de estrógenos: RR de 0,93 al administrar 0,3 E.C.; con 0,625mg el RR sube a 1,54 y con 1,25 mg es de 1,63<sup>21</sup>.

El iniciar THM en menores de 60 años no tiene efecto favorable sobre el riesgo de AVC; pero éste se incrementa si se inicia después de los 60 años<sup>22</sup>.

El aumento del riesgo de AVC isquémico se relaciona con la vía oral; la vía transdérmica no lo incrementa en absoluto<sup>23</sup>.

c) El trombo embolismo venoso (TEV) es el efecto adverso más importante de los estrógenos orales en mujeres postmenopáusicas recientes. En el clásico

estudio de las enfermeras el RR global para cualquier tipo de terapia fue en promedio de 2,1<sup>24</sup>.

Se observa un aumento del riesgo al iniciar la THM en mujeres mayores y en menor grado, con la administración combinada o continua<sup>25</sup>.

Lo importante es que las terapias transdérmicas no aumentan en absoluto el riesgo de TEV<sup>26</sup>.

d) Cáncer de mama. En el brazo EC + MPA del WHI el RR para cáncer de mama fue de 1,26. Sin embargo, en histerectomizadas en las que se utilizó E.C: 0,625 mg exclusivos el RR fue de solo 0,77<sup>27</sup>.

Lo anterior apunta a que el agregado de medroxiprogesterona, en forma combinada continua, sería el responsable del aumento del riesgo<sup>28</sup>.

La progesterona micronizada o la dehidrogesterona utilizadas en forma secuencial con estradiol percutáneo pueden asociarse a un mejor perfil de riesgo para cáncer de mama que utilizando progestágenos sintéticos. En el estudio de cohorte E3N-EPIC que incluyó 54.548 mujeres postmenopáusicas francesas, con edad promedio de 52,8 años el RR fue de 1,1 en las mujeres histerectomizadas que utilizaron estradiol transdérmico; de 1.4 cuando se agregó progestinas sintéticas y de sólo 0,9 al agregar progesterona micronizada<sup>29</sup>.

En el caso del cáncer de mama no existen diferencias en el riesgo si el estradiol es administrado por vía oral o transdérmica<sup>30</sup>.

El sobrepeso<sup>31</sup> y el exceso de alcohol<sup>32</sup> son factores de riesgo mucho más importantes para cáncer de mama que cualquier tipo de TH.

e) Los principales beneficios reportados en ambos brazos del estudio WHI fueron reducción significativa de las fracturas y de cáncer de colon. Reiteramos que no se evaluó efecto sobre sintomatología climática, ni calidad de vida que son las indicaciones que privilegiamos.

## La Reconquista

Durante los 10 años posteriores a la publicación del RCT WHI se vivió mucha confusión que llevó a privar a muchas mujeres de los beneficios de la THM.

Poco a poco se fueron conociendo los reanálisis de los datos del mismo estudio WHI y de nuevas publicaciones. El año 2012 la International Menopausal Society -IMS- tomó la iniciativa de convocar a las más importantes sociedades de climaterio y/o menopausia del mundo,

**Tabla 1.** Recomendaciones para la prescripción de THM

Iniciar en mujeres:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menores de 60 años o con menos de 10 años desde la menopausia.</li> <li>• Con sintomatología biométrica moderada a severa que afecte su calidad de vida y que deseen utilizar THM.</li> <li>• Sin patologías que la contraindiquen.</li> <li>• Privilegiar estrógenos transdérmicos.</li> <li>• Dosis bajas.</li> <li>• Progesterona micronizada o progestinas no MPA.</li> <li>• Terapias individualizadas.</li> <li>• Terapias combinadas continuas o secuenciales?</li> <li>• Duración?</li> </ul>

con el objeto de lograr y elaborar un Consenso sobre recomendaciones esenciales relativas a la THM, cobrando especial relevancia la edad de inicio y el buen perfil de seguridad en mujeres menores de 60 años.

## El presente

Declaración de consenso global sobre la terapia hormonal de la menopausia

La siguiente declaración de consenso está respaldada por The American Society for Reproductive Medicine, The Asia Pacific Menopause Federation, The Endocrine Society, The European Menopause and Andropause Society; The International Menopause Society, The International Osteoporosis Foundation and The North American Menopause Society<sup>33</sup>.

De acuerdo con las principales conclusiones del Consenso consideramos válidas las siguientes recomendaciones (Tabla 1).

Dosis bajas de estrógenos, equivalentes a E.C. 0,3mg por día, administradas por cualquier vía, son suficientes para el alivio de los síntomas vasomotores<sup>34</sup> y evitar la pérdida ósea<sup>35</sup>.

Preferimos administrar las progestinas en forma secuencial y de acuerdo con la dosis de estrógeno las indicamos mensualmente e incluso cada tres meses con lo que se logra sangrados regulares o amenorrea además de adecuada protección endometrial. Las terapias combinadas continuas no siempre cursan con amenorrea; frecuentemente se acompañen de sangrados irregulares, inesperados, a veces prolongados, que pueden crear inquietud y requerir de estudios más invasivos<sup>36</sup>.

Existen caracteres biológicos y clínicos que pueden modificar la respuesta a la THM, siendo algunas candidatas más apropiadas que otras. Debemos intentar personalizar la dosis óptimas, las formulaciones y la vía de administración<sup>37</sup>.

Respecto a la duración de la terapia se concuerda en 10 años, pero el plazo puede prolongarse si la mujer lo solicita y no aparecen contraindicaciones.

Se recomienda estrógenos locales vaginales en mujeres arias con síndrome genito urinario.

¿El péndulo pareciera estar tranquilo y centrándose?

## Futuro

La THM ha sido, es y seguirá siendo, una prescripción controvertida y polémica.

Nuestras pacientes tienen acceso a variadas fuentes de información y nos exigen aclarar sus dudas y temores. Debemos compartir con ellas certezas e incertidumbres, privilegiando nuestra experiencia clínica.

No se debe perder de vista que la prolongación de la vida más allá de la menopausia sería también un hecho artificial, con consecuencias deletéreas para la salud de la mujer. Solo artificialmente y lo más probable utilizando terapias hormonales, podremos balancear esta situación y promover una vejez digna y saludable a nuestras mujeres.

## Colofón

La principal misión del médico, cualquiera sea su especialidad, al ser consultado por una mujer de edad mediana, es mantenerla en buenas condiciones de salud, previniendo o tratando enfermedades crónicas, identificando y eliminando factores de riesgo; de modo que pueda disfrutar de una buena calidad de vida por muchos años.

Junto con la prescripción de THM, cuando esté indicada, debemos preocuparnos de prevenir la enfermedad cardiovascular, la osteoporosis, la sarcopenia y las enfermedades neoplásicas. La E.C.V. es la principal causa de morbilidad y mortalidad en mujeres postmenopáusicas; las principales medidas de prevención primaria son: dejar de fumar, perder peso, alcohol moderado, reducir la presión arterial, ejercicio aeróbico regular, control de lípidos y diabetes.

Muchas mujeres durante el período del climaterio no presentan molestia alguna y la transición les pasa inadvertida. Otras experimentan sintomatología muy severa y lo pasan mal, muy MAL; pero... le tienen miedo al cáncer y a las ¡hormonas!. A éstas últimas, si no tienen contraindicaciones, me atrevo a aconsejarlas: Señora:...Con todo respeto... Estimo que se pasa

de “.....” si no se atreve a probar con una terapia hormonal.

**Financiamiento:** Autofinanciado.

**Conflicto de interés:** El autor declara no tener algún conflicto de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Wilson RA. *Feminine Forever*. Ed M. Evans. USA. 1966.
- Herrington JL. Estrogen therapy and risk of endometrial cancer. *Ann Epidemiol*. 1973;3:303-18.
- Robert Bazell. *NBC News*, 1972.
- Gambrell RD Jr. The prevention of endometrial cancer in postmenopausal women with progestogens. *Maturitas*. 1978;1:107-12. DOI: [https://doi.org/10.1016/0378-5122\(78\)90016-6](https://doi.org/10.1016/0378-5122(78)90016-6).
- Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugates estrogens with medroxyprogesterone acetate or conjugates estrogens alone. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170:1213-23
- Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ, Dossus L, Kaaks R, Lund E, et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol*. 2010;172:1394-403. doi:10.1093/aje/kwq300.
- Kaiser R. Primary hormone treatment or curettage in pathological uterine hemorrhages?. *Munch Med Wochenschr*. 1967;109:10-5.
- The Writing Group for the PEPI trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. *JAMA* 1996; 275: 370-5.
- The Writing Group for the PEPI trial. Effects of estrogen or estrogen progestin regimes on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA*. 1995; 274: 199-208
- Henderson VW. Estrogen, cognition and women's risk of Alzheimer's disease. *Am J Med*. 1997; 103:11-18.
- Wilklund I. Quality of life *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 183: 824-30
- Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589-93.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al; 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;288:321-33.
- Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336:1769-75.
- Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297: 1465-77. DOI:10.1001/jama.297.13.1465.
- Manson JE, Chlebowsky RT, Stefanick ML, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended post-stopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013;310:1353-68. doi: 10.1001/jama.2013.278040.
- Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormonal replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2004;19:791-804.
- Hodis HN, Collins P, Mack WJ, Schierbeck LL. The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy. *Climacteric*. 2012;15:217-28. doi:10.3109/13697137.2012.656401.
- Mikkola TS, Toumikoski P, Lyytinen H, Korhonen P, Hoti F, Vattulainen P et al. Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease and all-causes mortality . *Menopause*. 2015;22:976-83. doi: 10.1097/GME.0000000000000450.
- Henderson VW, Lobo RA. Hormone therapy and risk of stroke: perspective 10 years after the Women's Health Initiative trials. *Climacteric*. 2012;15:229-34.
- Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode K. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med*. 2008; 168:861-6.
- Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;3:CD002229.
- Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ*. 2010; 340: c2519.
- Grodstein F, Stampfer MJ, Golghaber SZ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996; 348: 983-87.
- Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS et al. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestins and risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004;292:1573-80
- Scarabin PY. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. *Front Horm Res*. 2014;43:21-32. doi: 10.1159/000360554.
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al; 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: 1701-12.
- Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, Kuller LH, Manson JE, Gass M et al. Conjugated equine estrogens and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal

- women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:476-86. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70075-X.
29. Fournier A, Berrino F, Clavell-Chapellon F. Unequal risk for breast cancer associated with different replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107: 103-11. DOI:10.1007/s10549-007-9523-x.
30. Bakken K, Fournier A, Lund D, Waaseth M, Dumeaux V, Clavel-Chapelon F et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. *Int J Cancer.* 2011; 128: 144-56. doi: 10.1002/ijc.25314.
31. Willet WC, Browne ML, Bain C, Lipnick RJ, Stampfer MJ, Rosner B et al. Relative weight and risk of breast cancer among premenopausal women. *Am J Epidemiol.* 1985;122:731-40.
32. Longnecker MO, Berlin JA, Orza MJ, Chalmers TC. A meta-analysis of alcohol consumption in relation to risk of breast cancer *JAMA.* 1988;260:652-57.
33. de Villiers TJ, Gass MI, Hamel CL, Hall JE, Lobo RA, Pierroz DD et al. Global Consensus on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric.* 2013; 16: 203-14. doi: 10.3109/13697137.2013.771520.
34. Archer DF. Lower doses of oral estrogen and progestogens as treatment for postmenopausal women. *Semin Reprod Med* 2005;23:188-95.
35. Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, Johnson KC, Cummings SR, Yankov V, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol.* 2004; 104:443-51.
36. Campodonico I, Valdivia I. Hormonoterapia de reemplazo con dos esquemas de terapia combinada continua. *Patrones de sangrado. Rev Chil Obstet Ginecol.* 1997; 62: 229-38.
37. Manson JE. The role of personalized medicine in identifying appropriate candidates for menopausal estrogen therapy. *Metabolism.* 2013;62 Suppl 1:S15-9. doi:10.1016/j.metabol.2012.08.015.