

## REVISION BIBLIOGRAFICA

**Menopausia y climaterio. Tratamiento hormonal sustitutivo, sus indicaciones, las pautas del tratamiento y su seguridad.**

**Menopause and Climacteric. Substituted Hormonal Treatment. Its indications, guidelines and safety.**

Dr. Rubén Darío García Núñez<sup>1</sup>, Dr. María Aurelia San Juan Bosch<sup>2</sup>, Dr. Mikhail Benet Rodríguez<sup>3</sup>, Dr. Irene Delgado Pérez<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Asistente. <sup>2</sup>Especialista de Primer Grado en Neonatología. Profesora Instructora. <sup>3</sup>Doctor en Ciencias Fisiológicas. Profesor de Fisiología de la Facultad de Ciencias Médicas. Cienfuegos. <sup>4</sup> Especialista de I Grado en Microbiología. Hospital Policlínica de Aguada de Pasajeros.

## RESUMEN

Se realizó una revisión actualizada acerca del periodo climatérico- menopáusico y su tratamiento hormonal sustitutivo cuando es necesario. Se exponen las indicaciones de la terapia hormonal sustitutiva, sus principales contraindicaciones y las pautas de tratamiento.

**Palabras Clave:** Menopausia; climaterio; terapia de reemplazo de hormonas

## ABSTRACT

An updated revision was carried out about climateric and menopause period and its substituted hormonal treatment when it is necessary. The indications of the substituted hormonal therapy, its main contraindication and the directions of the treatment are shown.

**Key words:** Climateric; Menopause; Substituted Hormonal Treatment

## INTRODUCCIÓN

La menopausia es el momento en que finaliza el periodo de reproducción en las mujeres, significa el cese permanente de la menstruación y, por tanto, la desaparición de la manifestación externa más evidente de la vida reproductiva femenina; este hecho constituye uno de los momentos más importantes y significativos de la vida, suele ocurrir entre 45 y 52 años de edad. La menopausia se diagnostica, desde el punto de vista clínico, cuando se constata la ausencia de menstruación al menos por un año; también puede diagnosticarse por

la presencia de amenorrea durante más de 6 meses en mujeres mayores de 40 años, sintomatología climatérica y valores de hormonas estimulantes de folículos >40 UI/l (1).

El climaterio y la menopausia son términos que, aunque se han empleado como sinónimos, se refieren a situaciones o momentos distintos. El climaterio, a diferencia de la menopausia, es un largo periodo que incluye los periodos de la premenopausia, la perimenopausia y la posmenopausia. Este tiempo representa además, la progresión de un estado reproductivo a uno no reproductivo en la vida de las mujeres, y es el resultado de un proceso de envejecimiento natural del sistema reproductor femenino. El climaterio en la actualidad, debido al aumento de la esperanza de vida en las mujeres, supone al menos un tercio de su vida, y constituye un problema de salud importante debido a la presencia del síndrome climatérico, así como del deterioro del sistema cardiovascular, óseo y nervioso.

En las etapas iniciales de esta transición se pueden hallar hormonas sexuales en concentraciones similares a las del periodo reproductivo; pero va ocurriendo una disminución gradual de la producción de estradiol y como consecuencia una elevación de los niveles plasmáticos de gonadotropinas (hormonas estimulantes de folículos y hormonas luteinizantes). Finalmente, todos los folículos se agotan y con ellos la producción de estradiol ovárico. Los niveles elevados de hormona luteinizante (LH) estimulan las células del estroma ovárico y continúan produciendo androstenediona. La conversión periférica de la androstenediona suprarrenal

**Recibido:** 8 de octubre de 2002

**Aprobado:** 17 de diciembre de 2002

## Correspondencia:

Dr. Rubén Darío García Núñez

y ovárica en estrona, hace que ésta se convierta en el estrógeno dominante.

Es objetivo de este trabajo exponer el concepto de terapia hormonal sustitutiva (TSH), así como ofrecer una visión general de los fármacos que se utilizan en esta terapia, vías de administración y pautas de tratamiento. Por último, describiremos aspectos relacionados con la seguridad y las contraindicaciones de su utilización.

### TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA

La pérdida de la función ovárica, y la consecuente caída de los estrógenos, desencadena un gran número de manifestaciones clínicas a corto, mediano y largo plazo.

**Tabla 1.** Consecuencias de la caída de los estrógenos a corto, medio y largo plazo

	Consecuencias.
A corto plazo	Síntomas vasomotores (sofocos, sudoraciones nocturnas). Alteraciones del sueño. Depresión, ansiedad, fatiga, nerviosismo, irritabilidad
A medio plazo	Sequedad vaginal, atrofia, dispareunia y susceptibilidad a las infecciones urogenitales. Atrofia de las mamas. Pérdida de la libido. Sequedad de la piel. Dificultades urinarias (disuria, incremento de la frecuencia, incontinencia acusada/ urgente). Incremento del riesgo de prolapso de la pared vaginal y del útero.
A largo plazo	Incremento del riesgo de osteoporosis y de fracturas de huesos vulnerables ej.: vértebras, caderas y muñecas. Incremento del riesgo de enfermedades cardiovasculares. Incremento del riesgo de enfermedad de Alzheimer.

Para corregir esta situación, se ha venido utilizando desde hace más de medio siglo el tratamiento de sustitución con estrógenos; al principio para tratar los síntomas del periodo climatérico (fundamentalmente sofocos y atrofia de la mucosa genital), y con posterioridad para prevenir y tratar la osteoporosis y la enfermedad coronaria. A esta intervención utilizando estrógenos se le ha llamado terapia hormonal sustitutiva o tratamiento hormonal sustitutivo (THS). En la actualidad, junto con los estrógenos también se administra algún progestágeno, fundamentalmente en las mujeres no histerectomizadas, con el fin de frenar la capacidad mitogénica endometrial de los estrógenos.

La visión y, en consecuencia, el uso de la THS han variado en el transcurso de los más de 50 años de la era de los estrógenos. Diferentes informes científicos presentados en distintos momentos han provocado modificaciones en el consumo. En 1975 aparecieron referencias que vinculaban el uso de estrógenos con un incremento de riesgo de cáncer endometrial (2,3).

Este hecho desvió la dirección de su consumo y se tomaron medidas importantes para el uso de estos medicamentos (4). Poco después, aparecieron algunos artículos sugiriendo que la asociación de progestágenos con estrógenos podía disminuir el riesgo de este tipo de cáncer (5,6), lo que provocó un nuevo giro en la dirección del uso de estos medicamentos. En 1985, y sobre la base de los datos del estudio Framingham(7), se informó de un aumento de enfermedades del corazón asociado a los estrógenos, lo que causó otra vez preocupación e influyó una vez más en el consumo. Más tarde el análisis de los datos de otros estudios (8), arrojó como resultado que el riesgo de enfermedades del corazón disminuía con el uso de los estrógenos, y se crearon de nuevo las condiciones para que se modificara la dirección del consumo. Por último, la reciente publicación de los datos del estudio HERS II (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) (9), vuelve a poner en duda el uso de esta terapia en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, lo cual debe influir en su utilización durante los próximos años.

Los estudios de consumo muestran que la THS se utiliza fundamentalmente entre los 45 y 55 años, principalmente en la perimenopausia, declina en la posmenopausia hasta hacerse casi insignificante después de los 70 años. Se utiliza en primer lugar para aliviar los síntomas del periodo climatérico; en segundo lugar para prevenir la osteoporosis, y en menor proporción para prevenir o tratar las enfermedades cardiovasculares y otros trastornos (10, 11). Los mayores valores de prevalencia de uso por países se encuentran en los Estados Unidos de Norteamérica, Australia y en los países del norte de Europa (12-14). Los especialistas en ginecología son los que indican con mayor frecuencia esta terapia, y se ha observado de manera general, que son las mujeres con un mayor nivel de escolaridad, un nivel socioeconómico más alto, y con un índice de masa corporal menor las que más utilizan esta terapéutica (15,16).

### Indicaciones de la THS

La THS está indicada en la menopausia precoz, antes de los 40 años, independientemente de que la causa sea natural o quirúrgica, por el alto riesgo de la pérdida de la masa ósea en esta etapa. Además, está indicada en la menopausia sintomática, sobre todo con sintomatología vasomotora o genitourinaria que invalida, en la prevención de la osteoporosis o en la osteoporosis establecida en las mujeres posmenopáusicas; algunos autores mencionan la prevención de las enfermedades cardiovasculares como otro motivo importante para indicar esta terapia.

### Fármacos y vías de administración que se utilizan

Hay una gran variedad de productos para la THS y vías de administración disponibles, incluyendo preparados transdérmicos, orales, geles, anillos vaginales e implantes subcutáneos.

**Tabla 2.** Principios activos, presentaciones comerciales y dosis recomendada de algunos productos que se utilizan en la THS

Principio activo	Dosis habitual	Especialidades comerciales
<b>Estrógenos y afines.</b>		
<b>(Orales)</b>		
Derivados equinos conjugados.	0,6-1,2 mg/día	Carentin®.
Estriol	4-12 mg	Equin®, Premarin®.
Estradiol valerato	1-2 mg/día	Ovestinon®, Synopause®.
Tibolona <sup>a</sup>	2,5 mg/día	Meniembra®, progynova®.
		Boltin®
<b>(Transdérmicos)</b>		
17-β estradiol TTS	0,025-0,1 mg	Absorlent®, Cliogan®, Dermestril®, Esotran®, Estraderm®, Evopad®, Menorest®, Progynova®.
17-β estradiol gel	1,5 mg/dosis	Oestraclin®.
<b>(Tópica vaginal)</b>		
Estriol óvulos	1 óvulo/día	Ovestinon®.
Colpotrofin (crema)	1-3 aplicaciones diarias.	Promiestreno®.
<b>Progestágenos.</b>		
<b>(orales)</b>		
Medroxiprogesterona acetato.	5-10 mg/día pauta cíclica/ 12-14 días mes. 2,5 mg/día pauta continua.	Progevera®.
Progesterona micronizada.	200 mg/día pauta cíclica 12-14 días al mes. 100 mg/día pauta continua.	Utrogestan®, Progeffik®.

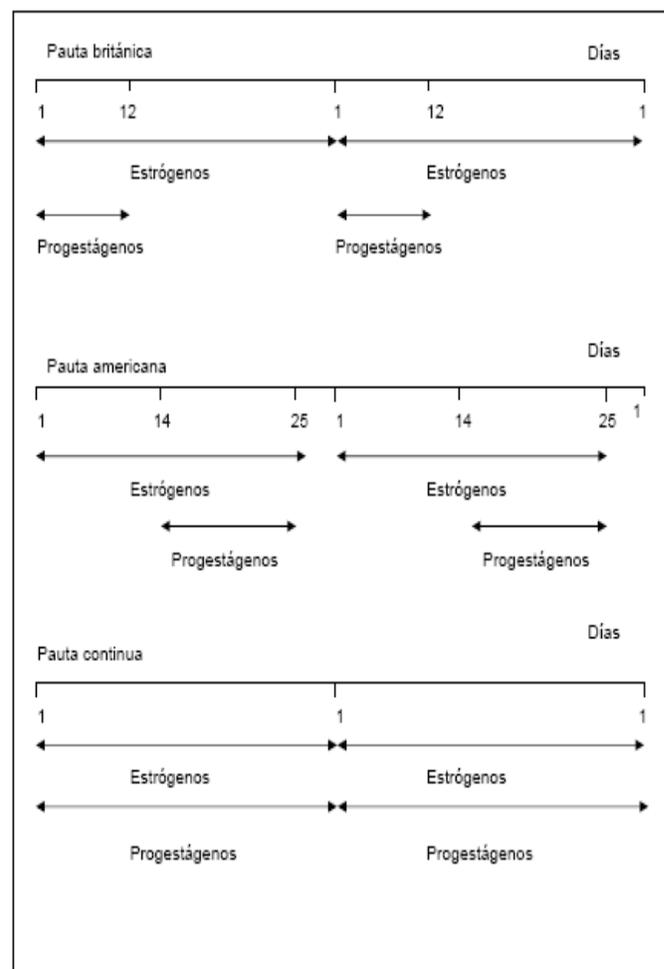
Constituyen un amplio espectro en el tipo y cantidad de estrógeno liberado, pero debería ser posible encontrar un método de liberación adecuado y un régimen de dosis adecuado para cada mujer individualmente.

Para satisfacer este carácter individual del tratamiento, se dispone de diferentes productos con dosis y pautas de tratamiento diferentes. De manera general estas pautas se pueden dividir en dos: la pauta cíclica y la pauta continua. Esta división se realiza teniendo en cuenta si la administración del progestágeno es durante algunos días de cada ciclo o durante todos los días del ciclo. (Figura 1)

Dentro de la pauta cíclica existen a su vez algunas variantes, de forma que los estrógenos se pueden prescribir diariamente y los progestágenos del 1<sup>ero</sup> al 12 del mes (pauta británica) o que los estrógenos se prescriban 25 días de cada mes y los progestágenos del día 14 al 25 (pauta americana). A diferencia de las pautas cíclicas, en la continua, se tomarían estrógenos y progestágenos los 30 días de cada mes. Por último, se administraría (exclusivamente) estrógenos a las pacientes histerectomizadas.

En la pauta americana o tradicional, se descansa aproximadamente 5 días entre ciclo y ciclo, y en este periodo aparece muchas veces una hemorragia menstrual regular similar a la fisiológica; también

pueden aparecer síntomas menopáusicos (17, 18). Un incremento de la hemorragia puede deberse a dosis excesivas de estrógenos o déficit de progestágenos. Por otro lado, con la pauta británica se evitan los síntomas menopáusicos que aparecen durante la semana de descanso (18). Por este hecho, algunos autores recomiendan el uso continuo de los estrógenos.



**Figura 1** Distintas pautas que se utilizan en la terapia hormonal sustitutiva.

**Farmacología de la THS.**

Para poder seleccionar uno de los tipos de estrógenos y las vías de administración se requiere de un gran conocimiento del mecanismo de acción de cada agente. Algunos médicos consideran a la menopausia como un padecimiento endocrino que debe ser tratado con THS.

Pero persiste la duda de si el término THS implica que se debe replicar el medio hormonal exacto de la mujer premenopáusica y que el estradiol deba ser el estrógeno predominante. Si es así, entonces la THS verdadera sólo puede lograrse con el uso de estrógenos no orales, debido a que todas las formulaciones de estradiol oral son metabolizadas a estrona, el estrógeno predominante en las mujeres menopáusicas. El aumento de los niveles

plasmáticos de estrona con estrógenos orales externos permite sustituir las deficiencias hormonales de las mujeres que se encuentran en la menopausia natural. Independientemente de la aproximación filosófica al tratamiento con estrógenos, la THS con estrógenos externos no orales o con preparaciones orales es más farmacológica que fisiológica.

Al igual que con cualquier otro tipo de tratamiento médico, el beneficio debe superar los riesgos potenciales y el tratamiento debe ajustarse a cada persona de manera individual.

En las mujeres que tienen niveles bajos de colesterol en lipoproteínas de alta densidad (HDLc) en plasma, es preferible el uso de una formulación oral. Por el contrario, las mujeres con hipertensión arterial, coleditiasis, obesidad y diabetes mellitus pueden tener mejor respuesta con la vía transdérmica. No todos los estrógenos son iguales. Los tejidos blancos sólo responden a los estrógenos libres, pero algunos productos reducen la cantidad de estrógeno libre al estimular la síntesis de proteína ligadora de esteroides sexuales. A pesar de que la cantidad de estradiol y estrona es muy similar entre las diferentes dosis y tipos de estrógenos mencionados, los estrógenos equinos conjugados son los más potentes para estimular la síntesis de diferentes proteínas ligadoras, lo que influye en la cantidad de estrógeno libre.

Si bien la adición de progestágenos no parece alterar la farmacocinética de la absorción de los estrógenos, los andrógenos disminuyen los niveles de la proteína ligadora de hormonas sexuales (PLHS) y pueden incrementar los niveles de estradiol libre biológicamente activo. El nivel máximo de estrógeno en plasma se alcanza entre las 4 a 6 horas después de la administración oral. Los síntomas vasomotores y las alteraciones del sueño, alcanzan su máximo en las primeras horas de la mañana (4 am), por lo que si las mujeres toman los estrógenos antes de dormir pueden lograr un control óptimo de sus síntomas.

#### **LINEAMIENTOS RECOMENDADOS PARA MEJORAR LOS BENEFICIOS Y REDUCIR LOS RIESGOS DEL TRATAMIENTO ESTROGENICO.**

- Individualice el tratamiento mediante un examen clínico exhaustivo de la paciente y el uso de pruebas seleccionadas.
- Use la dosis mínima de estrógenos, estrógenos/progestágenos efectiva para lograr el control terapéutico.
- Vigile la respuesta de la paciente al tratamiento( a los tres meses de iniciado y después anualmente) y ajústelo de acuerdo a sus evaluaciones.
- Elija el tipo y vía de administración que aumentarán de manera efectiva la adhesividad al tratamiento.

- Considere el uso de mediciones de estrógenos para mimetizar el medio hormonal de las mujeres premenopáusicas (tratamiento de reemplazo hormonal) o de aquellas que se encuentran en la posmenopausia (tratamiento de complementación hormonal).

#### **Seguridad de la THS**

La THS produce un aumento de los triglicéridos, característica que hay que valorar en relación con la patología cardiovascular. Además del aumento desfavorable de los triglicéridos, la THS incrementa el riesgo de trombosis venosa y embolia. En mujeres sanas, el número absoluto de eventos de trombosis venosa y embolismo pulmonar atribuidos a la THS parece estar entre 5 – 20 casos por 100 000 mujeres tratadas al año. (19- 21)

Cuando los estrógenos son usados sin progestágenos, el riesgo de hiperplasia endometrial, precursora del cáncer endometrial, se incrementa significativamente.(22) Sin embargo, el riesgo de esta hiperplasia endometrial y de cáncer endometrial no se incrementa, o es mucho menor, en mujeres a las que se les prescribe una dosis apropiada de progestágenos.(23,24)

No obstante, el aumento de los triglicéridos, así como el riesgo de sufrir trombosis, embolia e hiperplasia endometrial no son los riesgos asociados a la THS que más inquietan. El cáncer de mama constituye la patología que más preocupa, tanto a los médicos como a las pacientes. Existe una gran controversia en relación con el riesgo potencial de cáncer de mama y el THS durante más de 5 años. Los resultados de los distintos estudios y sus interpretaciones son contradictorios y no dan una respuesta clara a este importante problema.

Un estudio reciente de la División de Epidemiología del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos de Norteamérica, y publicado en la Journal American Medical Association (25) comparó el riesgo de cáncer de mama en las mujeres que consumían estrógenos más progestágenos y de las que sólo utilizaban estrógenos, frente a las que no utilizaron la THS.

Los autores encontraron que el riesgo de cáncer de mama era superior en las mujeres con régimen de estrógenos más progestágenos (RR=1,4; IC 95 %, 1,1-1,8), así como en las que sólo consumieron estrógenos (RR= 1,2; IC 95 %, 1,0 -1,4), cuando se compararon con las que no consumieron THS. Otros estudios también han mostrado un mayor riesgo de cáncer de mama en las mujeres que utilizan la THS, sobre todo cuando el tratamiento se hace prolongado. Sin embargo, algunos autores consideran que en muchos casos este riesgo no debe ser un freno, porque éste se produce con el tratamiento a largo plazo y porque los efectos beneficiosos de la THS exceden el posible riesgo de cáncer de mama(24)

**Tabla 3** Algunos de los estudios más representativos sobre la relación tratamiento hormonal sustitutivo y cáncer de mama.

Autor	Año	Tipo de estudio	Tamaño de la muestra N° casos/N° control	Riesgo relativo (RR)
Hinton	1981	Caso-control	881/863	Aumenta.
Hulka	1982	Caso-control	199/451/852	Aumenta.
Wingo	1987	Caso-control	1369/1645	No aumenta el riesgo
Kaufman	1991	Caso-control	1686/2077	No aumenta
Palmer	1991	Caso-control	607/1214	Aumenta si se utiliza más de 15 años.
Nachtigall	1979	1979 doble ciego	84	Disminuye
Gambrell	1983	Prospectivo	5563	Disminuye (RR=0,4).
Bergkvist	1989	Prospectivo	23/244	Aumenta con el uso prolongado (RR=1,8 si uso más de 9 años). Aumenta (RR=1,4).
Colditz	1990	Cohorte	121700	Aumenta, (RR=1.32 IC95 % 1,14-1,54) si estrógenos y (RR 1.41 IC 95 % 1,15-1,74), si estrógenos más progestágenos.
Coditz	1995	Cohorte	62.573	
Schailer C	2000	Cohorte	46355	Con régimen de estrógenos más progestágenos RR=1,4 IC95% 1,1-1,8; en las que sólo consumieron estrógenos (RR=1,2 IC 95% 1-1,4).
Beral V	1997	Revisión Internacional	52.705/108.411	Para el uso de menos de 5 años no hubo diferencias. Significativas, cuando el uso fue de 5 años el riesgo fue de (RR=2 IC 95 % 1-3), cuando fue de 10 años (RR=6 IC 95 % 3-9) y cuando fue de 15 años (RR=12 IC 95% 5-20).
Bates	1990	Metaanálisis	11 estudios	No aumenta el riesgo.
Dupont	1991	Metaanálisis	28 estudios	No aumenta el riesgo
Steinberg	1991	Metaanálisis	16 estudios	Aumenta, (RR=1,3, IC 95% 1,2-1,6).
Sillero-Arenas	1992	Metaanálisis	27 estudios	Aumenta, (RR=1,8 IC 95% 1-1,18).

### Contraindicaciones de la THS

La THS puede tener contraindicaciones absolutas y relativas que los médicos tienen que tener en cuenta cuando van a prescribir esta terapéutica. Estas contraindicaciones son:

#### Absolutas.

1. Tumores hormonodependientes (neoplasia mamaria y endometrial).
2. Hemorragia uterina de causa no definida.
3. Antecedentes de enfermedad tromboembólica.
4. Antecedentes de tromboflebitis profunda.
5. Hepatopatía aguda.
6. Síndrome de Dubin-Johnson.
7. Melanoma maligno.
8. Embarazo

#### Relativas.

1. Antecedentes de tromboflebitis superficial.
2. Miomatosis uterina.
3. Cefalea por migraña.
4. Historia familiar de cáncer de mama.
5. Síndrome varicoso severo.

6. Disfunción hepática crónica.
7. Porfiria.
8. Valvulopatías embolígenas.
9. Enfermedad benigna de mama: hiperplasia ductal, adenomiosis.
10. Hipertensión arterial grave.
11. Endometriosis.
12. Hipertrigliceridemia (vigilar).

#### No está contraindicada en:

1. Hipertensión arterial leve o moderada previa.
2. Dislipidemia.
3. Diabetes Mellitus.

No obstante, antes de prescribir la THS el médico debe tener en cuenta varios elementos importantes como:

1. Historia médica consistente con el diagnóstico de menopausia.
2. Evaluar las contraindicaciones absolutas y relativas de las pacientes.
3. Discutir el riesgo- beneficio de la THS con las pacientes.
4. Examen físico incluyendo la presión sanguínea y el examen de la pelvis y de las mamas.

5. Que los resultados del examen ginecológico cervical y de la mamografía sean negativos de procesos malignos.

Por último, los médicos deben estar seguros de que la función ovárica ha cesado, para eso pudieran indicar la determinación de los niveles de la hormona foliculo estimulante (FSH) en el plasma, estos deben ser superiores a 40 IU/L.<sup>(1)</sup> Por ejemplo, si el médico fuese a considerar la prescripción de THS a una mujer de 48

años de edad, asintomática, que tiene una histerectomía y alto riesgo de osteoporosis, debe medir la FSH. Los niveles de FSH pudieran también ayudar para descartar amenorrea por embarazo y confirmar la menopausia en mujeres que experimentan calores pocos meses después de la amenorrea. Finalmente los médicos deben indicar la FSH en las mujeres que tienen una temprana menopausia (antes de los 40 años) para descartar amenorreas secundarias.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McNagny SE. Prescribing hormone replacement therapy for menopausal symptoms. *Ann Intern Med* 1999;131:605-16.
2. Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrmann WL. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1975;293:1164-7.
3. Ziel HK, Finkle WD. Association of estrone with the development of endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124:735-40.
4. Gass ML. Hormonal replacement therapy. *South Med J* 1999; 92: 1124-27.
5. Gambell RD. The prevention of endometrial cancer in postmenopausal women with progestogens. *Maturitas* 1978; 1:107-12.
6. Gambell RD, Massey FM, Castaneda TA, Ugenas AJ, Ricci CA. Reduced incidence of endometrial cancer among postmenopausal women treated with progestogens. *J Am Geriatr Soc* 1979;27:389-94.
7. Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1985;313:1038-43.
8. Bush TL. The epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women. *Ann N Y Acad Sci* 1990;592:263-71.
9. Hulley S, Grady C, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-13.
10. de Velde ER, van Leusden HA. Hormonal treatment for the climacteric: alleviation of symptoms and prevention of postmenopausal disease. *Lancet* 1994;343:654-8.
11. Willett WC. Re: "Prior to use of estrogen replacement therapy, are users healthier than nonusers?". *Am J Epidemiol* 1997;146:283-4.
12. Brett KM, Madans JH. Use of postmenopausal hormone replacement therapy: estimates from a nationally representative cohort study. *Am J Epidemiol* 1997;145:536-45.
13. Mattsson LA, Stadberg E, Milsom I. Management of hormone replacement therapy: the Swedish experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;64 Suppl:S3-5.
14. MacLennan AH, Taylor AW, Wilson DH. Changes in the use of hormone replacement therapy in South Australia. *Med J Aust* 1995 ;162:420-2.
15. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Bianchi MM, Benzi G, Ricci E, Chiantera V. Correlates of hormone replacement therapy use in Italian women, 1992-1996. *Maturitas* 1999;33:107-15.
16. Derby CA, Hume AL, Barbour MM, McPhillips JB, Lasater TM, Carleton RA. Correlates of postmenopausal estrogen use and trends through the 1980 in two southeastern New England communities. *Am J Epidemiol* 1993;137:1125-35.
17. Berek JS, ed. *Novak's Gynecology*. 12th ed. Baltimore : Williams & Wilkins;1996.
18. Azaña MJ, Goy E. Terapia hormonal sustitutiva en la menopausia. *Inf Ter Nac Salud* 1999;23:33-44.
19. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Mason JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996;348:983-7.
20. Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996;348:981-3.
21. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;348:977-80.
22. Hargrove JT, Eisenberg E. Menopause. *Med Clin North Am* 1995;79:1337-56.

23. Beresford SA, Weiss NS, Voigt LF, Mcknight B. Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet* 1997;349:458-61.
24. Gaspard U. Risks, benefits and costs of hormone replacement therapy in menopause. *Rev Med Liege* 1998;53:298-304.
25. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S; Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283:485-91.