

Diagnóstico y tratamiento del sangrado uterino durante TRE/TRH

GUSTAVO GÓMEZ, MD*; ÁLVARO CUADROS, MD. MSc; MIGUEL BUENO, MD; CARMENZA ROMERO, MD; LIBARDO BRAVO, MD; CLARA TORRES, MD; HOOVER CANAVAL, MD; AR-LEX ECHEVERRI, MD; MARTHA CIFUENTES, NUTR.

Grupo de estudio clinica de menopausia centro medico imbanaco (cmi) - cali**

RESUMEN

La Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH) produce evidentes efectos benéficos durante la postmenopausia. Su administración es, en general, bien tolerada. Sin embargo, uno de los principales efectos adversos de la TRH, es el sangrado irregular, el cual produce ansiedad tanto en la paciente como en el médico. Existen diversos compuestos y esquemas de administración de TRH, los cuales se describen y analizan al igual como las alternativas de manejo del sangrado.

Palabras claves: TRH, sangrado uterino anormal, estrógenos, progestágenos, esquemas de administración.

SUMMARY

Hormone Replacement Therapy (HRT) has evident health benefits during menopause. Its administration is usually well tolerated. However, irregular uterine bleeding is one of the main side-effects of HRT, being troublesome for both patient and doctor. Different administration regimes and compounds exist, which are here described and analyzed, as well as management of bleeding.

Key words: Hormone Replacement Therapy (HRT), abnormal uterine bleeding, management compounds and regimens.

Introducción

A pesar del aumento en el número de mujeres que entran al período de la menopausia, en razón del incremento de la expectativa de vida al nacer y a la disminución de la mortalidad temprana, consecuencia de diagnósticos tempranos y terapias más eficaces, por un lado, y al interés despertado en los médicos por el tema por el otro, son muchos los profesionales de la medicina que todavía no usan la TRH en sus pacientes con indicaciones para ella.

No obstante existe un consenso con relación al efecto protector de la TRH en el sistema cardiovascular, con reducción de hasta el 50% del riesgo en la mortalidad por ECV y la incuestionable protección en cuanto a la pérdida de masa ósea después de la menopausia, el uso de la TRH es bajo (12% en la Clínica de Menopausia CMI, 25% en Inglaterra y 2% en Europa Oriental), como también es alto el abandono de la terapia.

Las causas de abandono de la TRH, involucran tanto a la paciente como a los médicos. La primera porque sufre los efectos secundarios o el miedo a los efectos negativos, y los segundos, porque pueden no estar suficientemente informados o, estándolo, han tomado una posición definida sobre una cierta complicación o, finalmente, por que no se sienten calificados para resolver una complicación dada en forma apropiada.

En una encuesta-estudio realizada en Estados Unidos, la razón expuesta por las pacientes para el uso de TRH arrojó estos datos:

77% para alivio de los síntomas vasomotores.
3% protección ósea.
55% protección cardiovascular.
41% prevención de la disfunción sexual.
41% prevención de ACV.
32% prevención de la enfermedad de Alzheimer.

En el mismo estudio las causas aducidas para no utilizar la TRH fueron:

34% miedo o temor al sangrado.
22% temor al cáncer.
14% aumento de peso.
12% falta de alivio de los síntomas.

En la Clínica de Menopausia del Centro Médico Imbanaco, en una encuesta realizada en 1.450 afiliadas, el 27% usaban algún tipo de terapia hormonal, después de que al ingreso, sólo el 8% lo hacían. De las usuarias de la Clínica que no usaban TRH, la encuesta arrojó el dato de que el 81% no lo hacían porque que el médico no se las había formulado.

Ahora bien, los efectos adversos más frecuentes para el abandono de la terapia TRH son:

1. Tensión mamaria.
2. Cefalea y migraña.
3. Aparición de vasos subdérmicos.
4. Aumento de dilataciones varicosas.
5. Sangrado vaginal anormal.
6. Temor al cáncer de mama.
7. Ganancia de peso.
8. Distensión abdominal.

Aproximadamente, la mitad de los síntomas y signos antes descritos, se deben al progestágeno. Adicionalmente, diversos autores han informado como la causa mayor de abandono de la TRH, el hecho de que las mujeres no quieren reiniciar la menstruación.

El sangrado anormal peri y postmenopáusico ha sido relacionado con un trastorno hormonal y con el cáncer de endometrio, principalmente. Por ello, el sangrado vaginal anormal es una de las principales complicaciones de la TRH y además del miedo al cáncer, una causa frecuente del abandono del tratamiento.

El enfoque y manejo adecuado de esta complicación deben ser prioritarios puesto que, si su manejo es apropiado implica tranquilidad para el paciente y para el médico que lo prescribió, evitando así el abandono o la pérdida de confianza a la TRH con las consecuencias de mayor riesgo cardiovascular, óseo y cerebral donde a los estrógenos se les ha atribuido un papel protector.

Tradicionalmente, se ha dicho que todo tipo de sangrado postmenopáusico debe investigarse y para ello se ha utilizado ampliamente la biopsia de endometrio. Sin embargo, el incremento del uso de la TRH ha cambiado tal enfoque y creemos que el concepto de Hemorragia Uterina Disfuncional Inducida (HUDI), debe ser redefinido.

Definiciones

El sangrado menstrual normal, se produce cada 21-35 días, durante 3-5 días y en cantidades que no exceden los 80 cc (5 paños /día).

Semiológicamente, es considerado sangrado anormal, en las situaciones siguientes:

Oligomenorrea: Ciclos frecuentes de más de 35 días.
Polimenorrea: Sangrados con intervalos menores de 21 días.

Hipermenorrea: Sangrado abundante, en cantidad mayor de 80 cc/día (más de 5 toallas higiénicas bien empapadas).

Hipomenorrea: Sangrado escaso, menor de 30 cc (2-3 toallas ligeramente manchadas).

Metrorragia: Sangrado irregular, intermenstrual, durante un ciclo normal.

Menorragia: Sangrado aumentado en número de días, en cantidad normal o aumentada.

Exámenes y pruebas de Laboratorio previas al inicio de la TRH

Aunque no hay unanimidad al respecto, antes de iniciar la TRH, es importante tener alguna información acerca del estado de salud de la paciente y sus factores de riesgo obtenidos por medio de los exámenes específicos de laboratorios.

Indispensables: Mamografía, perfil lipídico, citología vaginal tumoral, TSH.

Aconsejables: Ecografía Transvaginal Pelviana, Densitometría Ósea.

Opcionales: FSH.

La Biopsia de Endometrio no la consideramos indispensable para iniciar TRH en mujeres con menopausia establecida. En tanto en las pacientes quienes presentan irregularidades menstruales perimenopáusicas, la utilización de la biopsia dependerá de los datos obtenidos mediante una ecografía transvaginal previa.

Esquemas de terapia de reemplazo hormonal

Los esquemas utilizados para administrar la TRH son:

1. Sólo estrógenos (simple)
 - a) Continuo
 - b) Cíclico
2. Estrógenos - Progestágenos (combinados)
 - a) Continuo
 - b) Cíclico
3. Sólo progestágenos
 - a) Continuos
 - b) Cíclicos

principales indicaciones de los diferentes esquemas de THR

A. Sólo estrógenos

En mujeres quienes no tienen útero se utiliza el esquema de sólo estrógenos, ya sea en forma continua o cíclica. En pacientes postmenopáusicas, el esquema continuo y en pacientes premenopáusicas el cíclico, puesto que, en éstas últimas se supone que aún tienen niveles apreciables de estrógenos, siendo ideal la menor dosis efectiva. Se está trabajando en dosis efectivas bajas de estrógenos para ser utilizadas en casos especiales como la premenopausia sin útero y la postmenopausia muy tardía (mayores de 70 años). Se busca no privar del efecto benéfico de los estrógenos en situaciones de contraindicaciones relativas.

En pacientes con útero y por lo tanto susceptibles de sangrados anormales y de cáncer de endometrio, los estrógenos sin oposición de progestágenos, están contraindicados.

Sin embargo, las indicaciones eventuales para su uso, serían:

1. Intolerancia severa a los progestágenos: (aumento exagerado de peso, distensión abdominal, depresión severa).
2. Sangrado por atrofia, difícil de controlar.
3. Efectos antiestrogénicos marcados en el perfil lipídico (HDL bajo, aumento del colesterol LDL, aumento del colesterol total).

En estos casos, si llegare a ocurrir sangrado anormal, deberá evaluarse la paciente con ecografía, para descartar patología endometrial y tomar la conducta adecuada.

Sangrado Uterino Anormal y Esquemas Estrogénicos Simples

La consecuencia del uso de estrógenos sin la oposición del progestágeno, es la hiperplasia endometrial cuya manifestación clínica es la hipermenorrea, la cual puede aparecer en esquemas ya sean continuos o cíclicos. El sangrado tiene relación directa con la dosis del estrógeno y la duración de su uso. También, depende de la sensibilidad particular y singular de los receptores a la hormona.

La relación directa de la terapia estrogénica sin oposición con la del carcinoma del endometrio, debe tenerse presente para el diagnóstico oportuno y manejo adecuado de la complicación. La incidencia de sangrado anormal con estrógenos cíclicos, sin oposición progestacional, es aproximadamente del 24%. Por otra parte, trabajos realizados en los años 70, informan de un incremento de 8 ó 9 veces el riesgo relativo de adenocarcinoma de endometrio en mujeres que reciben terapia estrogénica sin oposición.

En cuanto al diagnóstico y manejo de este sangrado, la ecografía pélvica transvaginal y la biopsia-legrado de endometrio, son herramientas muy importantes. Una línea endometrial mayor o igual a 5 mm a la ecografía, en una mujer menopáusica con sangrado vaginal anormal y aún sin estar bajo terapia hormonal, es indicación para un legrado-biopsia.

El uso de progestágenos continuo oral o IM con medicación del depósito (Depo-provera) son útiles para el manejo. Sin embargo, si hay contraindicaciones absolutas para el progestágeno se debe pensar en la ablación endometrial o histerectomía.

La histerectomía en principio no se recomienda como tratamiento del sangrado anormal durante la TRH a menos que se haga el diagnóstico de cáncer endometrial y según los

protocolos de manejo de esta patología.

En cuanto a la ablación endometrial, su uso ha sido recomendado por algunos autores, aún para el manejo de la hemorragia uterina disfuncional clásica, con indicaciones y contraindicaciones similares. Indicación para la ablación es por ejemplo, la existencia de contraindicaciones para cirugía mayor (edad avanzada o riesgo anestésico alto).

Otra manifestación clínica del empleo del esquema de estrógenos solos, es la metrorragia, cuyo manejo es similar al de la hipermenorrea.

Con el uso del esquema continuo de sólo estrógenos también se puede presentar amenorrea.

En el caso del esquema sólo estrógenos se aconseja la monitoría ecográfica transvaginal una o dos veces al año.

B. Estrógenos Progestágenos Continuos

En pacientes con útero la TRH combinada es un esquema indispensable a excepción de los casos arriba mencionados. La inducción de hiperplasia endometrial y/o carcinoma de endometrio por el esquema de sólo estrógenos y la protección demostrada por los progestágenos, hacen que este esquema sea unánimemente empleado.

La dosis/día mínima recomendada de algunos progestágenos para proteger el endometrio, administrados durante 12-14 días calendario, son los siguientes:

Medroxiprogesterona 5-10 mg
Noretisterona 0.7-1.0 mg
D-Norgestrel 150 mcg
Acetato de ciproterona 1-2 mg
Progesterona micronizada oral 300 mg

El esquema combinado continuo es aconsejable en pacientes con menopausia establecida y con varios años sin sangrado y en pacientes a quienes el reinicio del sangrado les provoca ansiedad (miedo al cáncer), molestias (sangrado en edad avanzada) y costos adicionales (aumento de la canasta familiar). También se indica en mujeres que no quieren menstruar más o que se encuentran en el período postmenopáusico temprano y en las cuales la suspensión de la menstruación no sea una condición importante en detrimento de su feminidad y autoestima.

Sangrado Anormal y Esquemas Combinados Continuos

En el esquema combinado continuo, el sangrado anormal se presenta indistintamente como metrorragias, menorragias e hipermenorreas.

La hipermenorrea es consecuencia de un aumento relativo de estrógenos. Se presenta principalmente cuando se administra la terapia combinada en tomas separadas. En presentaciones que tienen ambos componentes en la misma píldora, es menos frecuente este tipo de sangrado.

El manejo del sangrado en estos casos está orientado a disminuir la dosis del estrógeno o aumentar la del progestágeno, lo cual es más fácil de llevar a cabo cuando el estrógeno y el progestágeno se administran en dosis separadas.

En la terapia continua con medicación combinada en una dosis se presenta, más frecuentemente, metrorragias y menorragias. La histología endometrial ha sido de tipo proliferativo en estas pacientes y por consiguiente lo indicado es el incremento del progestágeno.

Con este esquema el 56% de los pacientes muestran atrofia a los seis meses de tratamiento.

En nuestro laboratorio, en un trabajo cooperativo multicéntrico con el uso de 2mg de 17 beta estradiol y 1 mg de noretisterona, después de un año de tratamiento continuo, las biopsias de endometrio mostraron atrofia 80%; proliferativo 12.5% y secretor tardío 4%. Recordamos que la atrofia, en ocasiones, es causa de sangrado de mayor intensidad que el secundario a hipermenorrea. La diferencia puede establecerse por medio de un estudio ecográfico.

La amenorrea se espera después de algunos meses de tratamiento, en un período de tres a nueve meses de iniciada la medicación.

En resumen, con relación al sangrado anormal en el esquema combinado continuo:

1. Se espera en los primeros tres o cuatro meses de iniciada la terapia.
2. Después comienza a disminuir, hasta llegar a menos de 5% a los trece meses de terapia.
3. Presenta una incidencia de amenorrea mayor comparada con otros esquemas de TRH.
4. El patrón histológico más común es la atrofia endometrial.
5. Por consiguiente, en el manejo sintomático, debería agregarse un suplemento de estrógenos.
6. Si hay síntomas atribuidos a efectos progestacionales, la dosis de éstos, debe reducirse.
7. El manejo con biopsia endometrial, aún con curetas extradelgadas del tipo "Pipelle", debe reservarse para los casos con sangrado irregular y prolongado.
8. La ecografía pélvica como indicador para la biopsia endometrial en la terapia combinada continua, tiene como punto de referencia un endometrio igual o mayor de 5 mm de grosor.
9. El esquema de solo estrógenos, ya sea continuo

o cíclico, no está indicado en las pacientes con útero, a menos que haya una contraindicación absoluta para el empleo de progestágenos en cuyo caso, la ablación endometrial es una buena opción.

C. Estrógenos-Progestágenos Cíclicos

En la terapia cíclica combinada de estrógenos y progestágenos, éste se puede administrar mensual, bimensual o trimestralmente. Por su parte los estrógenos pueden administrarse en forma continua o cíclica.

Los esquemas podríamos agruparlos así:

1. Estrógenos continuos (1-28 días)/ Progestágenos (1-28 días). Descanso de 8 días.
2. Estrógenos (1-28 días)/ Progestágenos 14 días (del 15 al 28 del ciclo). Descanso 8 días.
3. Estrógenos continuos / Progestágenos 14 días (del 15 al 28 del ciclo).

En los esquemas 1 y 2 se puede administrar un comprimido con estrógeno y otro con progestágeno o ambos compuestos combinados en una única píldora o un parche de estrógenos y el progestágeno oral en la secuencia indicada.

Estos esquemas se indican en pacientes en premenopausia sintomática con o sin irregularidades menstruales. Son útiles como regulador menstrual en pacientes que no presenten otros síntomas.

Los esquemas combinados cíclicos son aplicables a pacientes en postmenopausia, para quienes es importante menstruar por lo que para ellas la menstruación representa: feminidad, sexualidad conservada, autoestima, no sentirse en menopausia.

Sangrado anormal en Esquemas Combinados Cíclicos

Las anormalidades principales con relación al sangrado son: hipermenorrea (por el aumento relativo de estrógenos) y metrorragia y menorragia (descamación irregular).

D. Progestágeno Cíclico

Se utiliza el progestágeno cíclicamente por 10 a 14 días cuando la paciente en perimenopausia y con irregularidades menstruales, todavía tiene un nivel y acción biológica estrogénica razonable, en donde el progestágeno actúa como regulador menstrual.

E. Progestágeno Continuo

El Progestágeno continuo y como medicación única sólo se utiliza en pacientes que presentan contraindicaciones absolutas al estrógeno. Su administración protege a la mujer de los síntomas vasomotores, y actúa como osteogénico al au-

mentar la masa ósea; sin embargo, puede producir depresión, somnolencia, sequedad de la vagina, distensión abdominal y efectos cardiovasculares adversos. En la etapa perimenopáusica con ciclos regulares o no, aumenta la incidencia de amenorrea, por supresión hipotalámica. Esta amenorrea se diferencia de la postmenopáusica propiamente dicha, por los niveles de FSH, los cuales son bajos en la primera y altos en ésta última.

Enfoque del sangrado anormal en paciente con TRE/TRH

La incidencia alta de sangrado irregular (metrorragias) y profuso (hipermenorreas) con el empleo del esquema continuo-combinado y la reiniciación de la menstruación con el esquema cíclico induce al médico a solicitar una ecografía transvaginal y si es del caso practicar una biopsia del endometrio. Estos procedimientos preocupan a la pacientes y, cuando se vuelven repetitivos hacen insostenible la terapia.

Algunos autores han recomendado la toma de la biopsia de endometrio antes del inicio de la TRE/TRH, pero la baja incidencia del cáncer de endometrio en una población de mujeres sin irregularidades, es muy bajo (1.5%) para justificarlo como un procedimiento de rutina. Una condición premaligna se presenta aproximadamente en un 5% o menos. En pacientes con sangrado postmenopáusico inexplicable.

En mujeres postmenopáusicas asintomáticas la incidencia de hiperplasia atípica o de cáncer de endometrio es de 0.76%. Además el grado histológico del tumor es bajo y la supervivencia a los 5 años es del 98%. Estas estadísticas limitan la utilización rutinaria de la biopsia sólo a pacientes con sangrado anormal sin explicación.

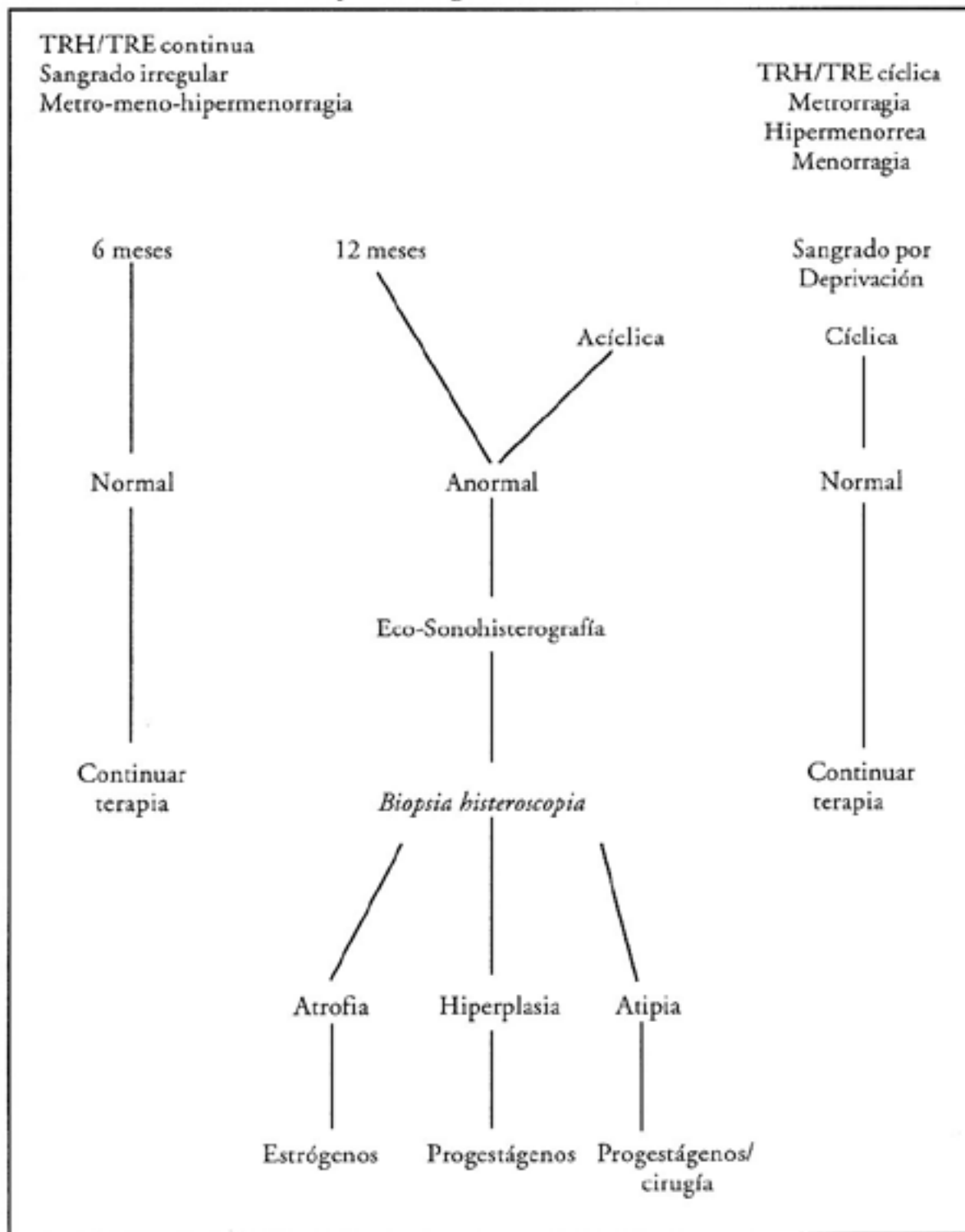
En pacientes con tratamiento combinado cíclico quienes reciben progestágenos durante 10-14 días, la biopsia del endometrio sólo sería necesaria cuando hay un sangrado abundante, irregular y prolongado.

En pacientes con terapia combinada continua cualquier sangrado en los tres o cuatro primeros meses de la terapia, se considera como un síntoma secundario al tratamiento hormonal. El 60% de las pacientes sometidas a este esquema mancharon o sangraron en los primeros seis meses de tratamiento, pero este sangrado disminuyó a un 2-5% después de un año.

En la terapia con 17 estradiol y acetato noretisterona el sangrado pasó de 55% en los dos primeros meses de tratamiento a 0% al final del año.

La evaluación ecográfica de pacientes con sangrado anormal durante la postmenopausia se ha documentado ampliamente. En pacientes que reciben sólo estrógenos se ha descrito un límite de seguridad de 6, 7 mm; con terapia de

Gráfica 1. Enfoque del sangrado anormal durante TRE/TRH



La histeroscopia clínica es considerada una prueba definitiva para el estudio del endometrio, principalmente cuando se usa el histeroscopia de contacto que da la posibili-

ANEXO

Principales compuestos hormonales susceptibles de ser utilizados en la THR, disponibles en el mercado colombiano

SÓLO ESTRÓGENOS			
1. Parches		2. Oral	
Uno por semana		Premarin	estrógenos equinos conjugados: 0.625; 1.25; 2.5 mg
LINDISC 50	17 b estradiol 3.9 mg	Prodynova	valerato de estradiol, 2 mg
FEM 7	Hemihidrato de estradiol 1.5 mg	3. Inyectable	
CLIMADERM	17 b estradiol 3.55 mg	Prodynon D	valerato de estradiol, 10 mg
Dos por semana		Menodin R	Hexahidroxibenzoato de estradiol, 5 mg
Estraderm TTS	17 b estradiol	4. Vaginales	
Estraderm		Premarin (crema)	estrógenos equinos conjugados, 0.625
Matrix	17 b estradiol 0.75; 1.25 mg	Ovestin (crema)	estriol, 1 mg
Evorel 25 SST	17 b estradiol 1.6 mg	Ortogynest	(óvulos) Estriol, 3.5 mg
Menorest	17 b estradiol 3.28; 4.33; 6.57 mg	Divigel (gel)	hemidrato de estradiol 1gm 1mg/día
Menodin TTS 50	Estradiol 4.0 mg		

ESTRÓGENOS PROGESTÁGENOS			
1. Parches		Climatrol	Estrógenos conjugados sintéticos 0.625; acetato de medroxiprogesterona aceto, 2.5; 5.0; 10.0 mg
Estragest	Estradiol/acetato de noretisterona 0.25/50 mg 50ug/250ug/día	Kliogest	Hemihidrato de estradiol 2 mg- acetato de noretisterona 1.0 mg
2. Oral		Premelle	Estrógenos Conjugados equinos 0.625 mg; acetato de medroxiprogesterona 2.5-5.0-10.0 mg
En un comprimido		Primosiston	Etinil estradiol 0.01 mg; acetato de noretisterona 2.0 mg
Climene	valerato de estradiol 2 mg; valerato de estradiol 2 mg/ acetato de ciproterona 1 mg		
Cliane	17b estradiol 2 mg; acetato de noretisterona, 1 mg		

PROGESTÁGENOS	
1. Oral	
Provera	Acetato de medroxiprogesterona, 2.5-5.0-10.0 mg
Primolut-Nor	Acetato de noretisterona, 10 mg
2. Inyectable	
Depo-Provera	Ac medroxiprogesterona, 150.0 mg
Proluton D	Caproato de hidroxiprogesterona, 250.0 mg

estrógenos más progesterona de 5,4 mm. En endometrios de 8,0 mm o más de espesor, el 30% presentan hiperplasia endometrial. Es aceptable decir que de 4 mm de espesor endometrial constituye un buen límite de seguridad con relación a hiperplasia endometrial o patología tumoral del endometrio.

Se ha demostrado que el promedio de espesor endometrial para carcinoma es de 17 mm, 10 mm para hiperplasia y 5 mm para las pacientes normales. La sensibilidad del método en promedio, es del 91% y la especificidad de 84%, cuando se compara con la biopsia endometrial.

La presencia de líquido en la cavidad endometrial ha sido asociado con cáncer; sin embargo en ocasiones el líquido endometrial es producto de estenosis cervical y colección de secreciones; en estos casos la ecografía es útil si muestra un grosor de 4 mm o menos. La histerosonografía separa las dos paredes del endometrio y produce una ventana sonoluciente a través de la cual se explora de una manera completa el grosor del endometrio, este método ha sido útil en el diagnóstico de fibromas y pólipos, lo mismo que de áreas de epitelio endometrial sospechoso de patología.

Lecturas recomendadas

- Barrett-Connor E, Espeland MA, Greendale GA, Trabal J, Johnson S, Legault C, Krist-Silverstein. Postmenopausal hormone use following a 3-year randomized clinical trial. *J Womens Health Gend Based Med*. 2000; 9(6): 633-43.
- Boroditsky RS. Balancing Safety and efficacy focus on endometrial protection. *J Reprod Med*. 2000; 45(3 Suppl): 273-84. Review.
- den Tonkelaar I, Oddens BJ. Determinants of long-term hormone replacement therapy and reasons for early discontinuation. *Obstet Gynecol*. 2000; 95(4): 507-12.
- Bjarnason K, Cerin A, Lindgren R, Weber T. Adverse endometrial effects during long cycle hormone replacement therapy. *Scandinavian Long Cycle Study Group*. *Maturitas*. 1999; 32(3): 161-70.
- Faulkner DL, Young C, Hutchins D, McCollam J. Patient noncompliance with hormone replacement therapy: a nationwide estimate using a large prescription claims database. *Menopause*. 1998 Winter; 5(4): 226-9.
- McKinney KA, Severino M, McFall P, Burry K, Thompson W. Treatment-seeking women at menopause: a comparison between two university menopause clinics. *Menopause*. 1998 Fall; 5(3): 174-7.
- Chung TH, Lau TK, Cheung LP, Haines CJ. Compliance with hormone replacement therapy in Chinese women in Hong Kong. *Maturitas*. 1998 an; 28(3): 213-9.
- Porzio G, Patacchiola F, Toro G, Moscarini M. [Hormone substitution therapy during menopause. Increase of compliance] *Minerva Ginecol*. 1997; 49(11): 515-9, Italian.
- Oddens B, Bouler MJ. Hormone replacement therapy among Danish Women aged 45-65 years: prevalence, determinants, and compliance. *Obstet Gynecol*. 1997; 90(2): 269-77.
- Oanay N, Studd J. Progestogen intolerance and compliance with hormone replacement therapy in menopausal women. *Hum Reprod Update*. 1997; 3(2): 159-71. Review.
- Comerci JT Jr, Fields AL, Runowicz CD, Goldberg GL. Continuous low-dose combined hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 1997; 64(3): 425-30.
- Samsioe G. Hormone replacement therapy: aspects of bleeding problems and compliance. *Int J Fertil Menopausal Stud*. 1996; 41(1): 11-5 Review.
- Groeneweld FP, Bareman FP, Barentsen R, Dokter HJ, Drogendijk AC, Hoes AW. Determinants of first prescription of hormone replacement therapy. A follow up study among 1689 women aged 45-60 years. *Maturitas*. 1994; 20(2-3): 81-9.
- Ettinger B, Li DK, Klein R. Unexpected vaginal bleeding and associated gynecologic care in postmenopausal women using hormone replacement therapy: comparison of cyclic versus continuous combined schedules. *Fertil Steril*. 1998; 69(5): 865-9.
- Haines CJ, Chung TK, Lau TK. Sonographic measurement of endometrial thickness as a predictor of vaginal bleeding in women using continuous combined hormone replacement therapy. *Gynecol Obstet Invest* 1997; 44(3): 187-90.
- Bakos O, Smith P, Heimer G. Transvaginal ultrasonography for identifying endometrial pathology in postmenopausal women. *Maturitas*. 1994; 20(2-3): 181-9.
- Archer OF, Lobo RA, Land HF, Pickar JH. A comparative study of transvaginal uterine ultrasound and endometrial biopsy for evaluating the endometrium of postmenopausal women taking hormone replacement therapy. *Menopause*. 1999 Fall; 6(3): 201-8.
- Thomas AM, Hickey M, Fraser IS. Disturbances of endometrial bleeding with hormone replacement therapy.

Hum Reprod. 2000; Suppl 3: 7-17. Review.

19. Meuwissen JH, van Langen H, Navarro I. Ultrasound determination of the effect of progestogens on the endometrium in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *Maturitas*. 1994; 18(2): 77-85.
20. Cohen MA, Sauer MV, Keltz M, Lindheim SR. Utilizing routine sonohysterography to detect intrauterine pathology before initiating hormone replacement therapy. *Menopause*. 1999 Spring; 6(1): 68-70.
21. Gull B, Carlsson S, Karisson B, Ylostalo P, Milsom I, Granberg S. Transvaginal Ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: is it always necessary to perform an endometrial biopsy? *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 182(3): 509-15.
22. Affinito P, Palomba. Pellicano M, Sorrentino C, Di Carlo C, Morgers R, Arienzo MP, Nappi C. Ultrasonographic measurement of endometrial thickness during hormonal replacement therapy in postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11(5): 343-6.