Informe de la Comisión de estudio de la Sociedad Americana de Menopausia, NAMS, sobre la Terapia Hormonal Posmenopáusica

Publicado y discutido en el Congreso de la NAMS en Chicago, 3-5 de octubre de 2002.

La publicación de dos grandes estudios prospectivos, doble ciegos, controlados con placebo de terapia continua combinada de estrógenos-progestinas en mujeres posmenopáusicas ha generado atención considerable para la profesión de la salud y para el público. Los dos estudios: El Heart and Estrogens progestin Replacement Study (HERS) y el Women's Health Initiative (WHI) nos han provisto de nuevos conocimientos que cuestionan el uso clínico y la prescripción a largo plazo. Aunque esos estudios evalúan sólo una combinación hormonal y tienen otros problemas metodológicos, ellos son los primeros estudios bien controlados y con poder estadístico adecuado. Por lo tanto, el Comité ejecutivo de la North American Menopause Society, NAMS, convocó un panel asesor que produjera recomendaciones clínicas con relación al uso de la terapia hormonal posmenopáusica. El siguiente documento es el informe del panel revisado y aprobado por el Comité de la NAMS. Este informe fue presentado primero en la reunión anual de NAMS en Chicago, octubre 3, 2002; la discusión del informe en esa reunión dio como resultado este informe enmendado y revisado. La NAMS seguirá dando recomendaciones a medida que haya datos nuevos incluyendo el análisis de otros objetivos y resultados de los otros brazos del WHI.

Miembros del panel de expertos

El panel estuvo compuesto por profesionales de la salud de diferentes áreas de la ciencia médica relacionada con el tema. Ellos fueron seleccionados por su expertismo, independiente de si eran o no miembros de la NAMS.

Co-Chair Margery L.S. Gass, MD _ Professor of Clinical Obstetrics and Gynecology, University of Cincinnati College of Medicine; Director, University Hospital Menopause and Osteoporosis Center, Cincinnati, OH; NAMS President-Elect; WHI Investigator.

Co-Chair Wulf H. Utian, MD, PhD, FACOG, FRCOG _ Arthur H. Bill Professor Emeritus of Reproductive Biology and Obstetrics and Gynecology, Case Western Reserve School of Medicine; Consultant in Gynecology, the Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH; NAMS Executive Director.

Bruce Ettinger, MD, FACP _ Senior Investigator, Division of Research, Kaiser Permanente Medical Care Program, Oakland, CA; NAMS Past-President.

J. Chris Gallagher, MD _ Professor of Medicine, Creighton University; Department of Metabolism, St. Joseph's Hospital, Omaha, N E NAMS Past-President.

David M. Herrington, MD, MHS _ Professor of Internal Medicine/Cardiology, Associate in Public Health Sciences, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC; HERS and WHI Investigator.

Marian C. Limacher, MD _ Professor of Medicine, Division of Cardiovascular Medicine, University of Florida College of Medicine, Gainesville, FL; WHI Investigator.

Rogerio A. Lobo, MD _ Willard C. Rappleye Professor of Obstetrics and Gynecology, Columbia University's College of Physicians and Surgeons, New York, NY.

Meir J. Stampfer, MD, DrPH _ Professor of Epidemiology and Nutrition and Chair, Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, MA.

Marcia L. Stefanick, PhD _ Associate Professor of Medicine, Associate Professor of Gynecology and Obstetrics (by courtesy), Stanford University, Stanford Center for Research in Disease Prevention, Palo Alto, CA; HERS and WHI Investigator; Chair, WHI Steering Committee.

Nancy Fugate Woods, PhD, RN, FAAN _ Dean, School of Nursing, Professor, Family and Child Nursing, University of Washington, Seattle, WA; NAMS Past-President; WHI Investigator.

Metodología

Los panelistas desarrollaron una serie de preguntas clínicas relevantes y cada uno dio su respuesta. Sus respuestas no siempre estuvieron de acuerdo, especialmente en temas sin datos de investigación disponibles, indicando áreas que necesitan estudio posteriormente. Los panelistas se comunicaron por vía telefónica para tratar de alcanzar un consenso para este documento. Las recomendaciones clínicas indican cuándo hubo consenso o cuándo las opiniones fueron diferentes. Al hacer las conclusiones, datos del HERS (el HERS I y HERS II), el WHI y otros estudios de hormonas publicados, fueron tenidos en cuenta. Hay un paquete de referencias bibliográficas al final de este informe.

Terminología

Se usaron los siguientes términos en este documento:

Terapia Estrogénica, TE: Regímenes de estrógenos sin oposición de progestágenos, usados en mujeres posmenopáusicas histerectomizadas

Terapia de Estrógenos-Progestágenos: TEP; Estrógenos más progestágenos.

Terapia combinada continua de TEP, CCTEP: Administración diaria de estrógenos y progestágenos.

Breve descripción del HERS y del WHI

El HERS fue un estudio aleatorizado, ciego, controlado con placebo de CCTEP en mujeres posmenopáusicas (n 2.763) con enfermedad cardiaca coronaria, ECC, documentada. La edad promedio fue de 67 años (55-79). El estudio inicial terminó a los 4.1 años en promedio de seguimiento. Debido a que un análisis post-hoc sugirió un posible mayor riesgo de eventos coronarios durante el primer año, pero un riesgo reducido del año 3 al 5 de seguimiento, el estudio se extendió en un diseño abierto (HERS II) preguntándole a las participantes si querían permanecer en el grupo asignado de tratamiento (estrógenos-progesterona o sin tratamiento activo) después de consultar con su médico. En todas, 93% de las participantes del HERS original (n 2321) continuaron el tratamiento durante 2.7 años adicionales (promedio total 6.8 años). La proporción de al menos el 80% de las adherentes al tratamiento redujo de 81% en el año 1 a 45% en el año 6; en el grupo placebo el uso de terapia hormonal pasó de 0 al año 1 a 8% en el año 6.

El WHI es un estudio financiado por la NIH, multicéntrico que se inició en 1993, consistente en un conjunto de tres estudios clínicos interrelacionados y un estudio observacional de mujeres posmenopáusicas aparentemente sanas de entre 50-79 años de edad (promedio 63.2). Al inicio del estudio, 7.7% tenía enfermedad cardiovascular previa. El estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo del WHI tiene un brazo de CCTEP para mujeres con útero (n 16.608) y un brazo de estrógenos solos (n 10.739) |para mujeres que habían sido histerectomizadas. Entre las 8.506 mujeres randomizadas a CCTEP, 33.4% estaba entre 50-59 años, 45.3% entre 60-69 años, y 21.3% entre 70-79 años. El brazo de CCTEP fue terminado en julio de 2002 después de 5.2 años de seguimiento en promedio porque los riesgos globales excedían el de los beneficios. Al final del estudio la tasa de adherencia al tratamiento fue del 58% para el brazo CCTEP y 62% para el brazo de placebo. El brazo de TE del WHI continúa, lo mismo que los estudios anexos al WHI que evalúan memoria, demencia, dieta baja, y vitamina D.

En ambos estudios en el grupo de CCTEP se utilizaron estrógenos y progesterona oral (0.625 de estrógenos equinos conjugados y 2.5 mg de acetato de medroxiprogesterona).

La mayoría de las participantes en esos estudios fueron randomizadas al menos 10 años después de la menopausia.

Ninguno de los estudios evaluaron mujeres perimenopáusicas o mujeres con menopausia temprana (40-50 años de edad) o menopausia prematura (< 40 años de edad).

Hechos clínicos importantes del HERS y del WHI

La CCTEP fue asociada con los siguientes resultados importantes. En la siguiente lista se especifica RR= riesgo relativo; RA= Riesgo absoluto; IC= 95% Intervalo de confidencia; HERS (incluye HERS II)

Efectos sobre el riesgo de enfermedad cardiaca coronaria

WHI

Aumento significativo del riesgo

RR 1.29 (IC 1.02-1.63); 29% de aumento del riesgo

RA 0.37% vs 0.30% (37 vs 30 eventos a anuales por 10.000 mujeres).

HERS Aumento de riesgo no significante

RR 0.99 (IC 0.84-1.17); 1% de disminución de riesgo

RA 3.66% vs 3.68% (366 vs 368 eventos anuales en 10.000 mujeres).

Efectos sobre el riesgo de apoplejía cerebral

WHI

Aumento significativo de riesgo

RR 1.41 (IC 1.07-1.81); 41% de aumento de riesgo

RA 0.29% vs 0.21% (29 vs 21 eventos anuales por 10.000 mujeres).

HERS Aumento no significativo de riesgo
RR 1.09 (IC 0.88-1.35); 9% aumento de riesgo
RA 2.12% vs 1.95% (212 vs 195 eventos anuales por 10.000 mujeres).

Efectos sobre el riesgo de tromboembolismo venoso

WHI

Aumento significativo del riesgo
RR 2.1 (IC 1.58-2.82); 11% aumento del riesgo
RA 0.34% vs 0.16% (34 vs 16 eventos anuales por 10.000 mujeres).

HERS

Aumento significativo del riesgo
RR 2.08 (IC 1.28-3.40);108% de aumento del riesgo
RA 0.59% vs 0.28% (59 vs 28 eventos anuales por 10.000 mujeres).

Efectos sobre el riesgo de cáncer de mama

WHI

Aumento no significante del riesgo
RR 1.26 (IC 1.00-1.59); 26% de aumento del riesgo
RA 0.38% vs 0.30% (38 vs 30 eventos anuales por 10.000 mujeres).

HERS

Aumento no significante del riesgo
RR 1.27 (IC 0.84-1.94); 27% de aumento del riesgo
RA 0.59% vs 0.47% (59 vs 47 eventos anuales por 10.000 mujeres).

Efectos sobre la incidencia de cirugía del tracto biliar

HERS

Aumento significante del riesgo
Cirugía del tracto biliar RR 1.48 (IC 1.12-1.95); 48% aumento del riesgo
Cirugía del tracto biliar RA 1.91% vs 1.29% (191 vs 129 eventos anuales por 10.000 mujeres).

Efectos sobre el riesgo de cáncer de colon

WHI

Disminución significativa del riesgo
RR 0.63 (IC 0.43-0.92); 37% disminución del riesgo
RA 0.10% vs 0.16% (10 vs 16 eventos anuales por 10.000 mujeres).

HERS

Disminución no significante del riesgo
RR 0.81 (IC 0.46-1.45); 19% disminución del riesgo
RA 0.25% vs 0.31% (25 vs 31 eventos anuales por 10.000 mujeres).

Efectos sobre el riesgo de fracturas osteoporóticas

WHI

Cadera Disminución significante del riesgo

RR 0.66 (IC 0.45-0.98); 34% disminución del riesgo

RA 0.105 vs 0.15% (110 vs 15 eventos anuales por 10.000 mujeres).

Vértebras Disminución significante del riesgo

RR 0.66 (IC 0.44-0.98); 34% disminución del riesgo

RA 0.09% vs 0.15% (9 vs 15 eventos anuales por 10.000 mujeres).

Total Disminución significante del riesgo

RR 0.76 (IC 0.69-0.85); 24% de disminución del riesgo

RA 1.47% vs 1.91% (147 vs 191 eventos anuales por 10.000 mujeres).

Cadera Aumento no significante del riesgo

RR 1.61 (IC 0.98-2.66); 61% aumento del riesgo

RA 0.48% vs 0.30% (48 vs 30 eventos anuales por 10.000 mujeres).

Vértebras Disminución no significante del riesgo

RR 0.87 (IC 0.52-1.48); 13% disminución del riesgo

RA 0.31% vs 0.35% (31 vs 35 eventos anuales por 100.000 mujeres).

Total Aumento no significativo de riesgo

RR 1.04 (IC 0.87-1.25); 4% aumento de riesgo

RA 2.97% vs 2.84% (297 vs 284 eventos anuales por 10.000 mujeres).

Este aumento de los riesgos y beneficios de la TEPCC persiste a través de la duración del WHI y del HERS. El riesgo de cáncer de mama fue directamente relacionado a la duración de la terapia. Se observó significante aumento del riesgo para enfermedad cardiaca coronaria (ECC) y tromboembolismo venoso durante el primer año de terapia, aunque el riesgo de ECC no se elevó significantemente en los años siguientes.

En las mujeres a riesgo de ECC, apoplejía o tromboembolismo o aquellas mujeres de mayor edad, el riesgo absoluto con el uso de TEPCC puede ser mayor. Para mujeres de avanzada edad, el beneficio absoluto puede ser mayor también, puesto que la osteoporosis y el cáncer de colon son más prevalentes a esa edad. Al contrario, debido a que la ECC, apoplejía y fracturas osteoporóticas son menos comunes en las mujeres más jóvenes, los riesgos y beneficios pueden ser menores en mujeres posmenopáusicas jóvenes.

Basados en datos diferentes del WHI y del HERS, los riesgos de cáncer de mama pueden ser mayores con la TEPCC que los estrógenos sin oposición/ (TE). El riesgo actual en el brazo de TE del WHI no ha sido publicado y puede no estar disponible hasta la conclusión planeada del estudio en 2005. Sin embargo, después de 5.2 años, el WHI no ha reportado que el brazo de TE haya mostrado un exceso de los riesgos sobre los beneficios. El riesgo para cáncer de mama durante el uso de TEPCC parece estar relacionado con la duración de su uso. Esto puede también aplicársela al uso de TE, como se ha reportado en estudios anteriores.

El presente informe del WHI no considera otra variedad de condiciones para las cuales la TEPCC puede o no puede proveer efectos favorables, incluyendo enfermedad de cálculos biliares, diabetes, funciones cognitivas y calidad de vida (CDV). El estudio HERS informó efectos adversos sobre cálculos biliares, el WHI y el HERS informaron sobre el efecto en fracturas osteoporóticas. Ninguno de los estudios anteriores fueron diseñados para considerar CDV en mujeres altamente sintomáticas. Los estudios ancilares del WHI, el estudio de la Memoria del WHI (WHIMS), el estudio de las funciones cognitivas relacionadas con el envejecimiento del WHI (WHISCA) podrían ayudar a determinar si la TEPCC o TE tienen efecto sobre los cambios en las funciones cognitivas con el envejecimiento. El estudio HERS no reportó efectos de la TEPCC sobre la CDV después de la menopausia. Sin embargo, este componente del HERS ha sido criticado por no haber sido diseñado para evaluar CDV en la población más relevante, las mujeres menopáusicas sintomáticas. El HERS evaluó una población vieja con ECV; además, no se utilizó una herramienta válida para valorar CDV. La extrapolación de esos datos de CDV a una población posmenopáusica típica usando TEPCC no es apropiada.

Recomendaciones básicas para la práctica clínica

El panel está de acuerdo en los siguientes puntos:

1. El tratamiento de los síntomas menopáusicos

(vasomotor y urogenital) continua siendo la indicación primaria para la TEPCC y TE.

2. La única indicación relacionada con la menopausia para el uso crónico de los progestágenos parece ser para la protección endometrial del uso de la terapia estrogénica sin oposición. En todas las mujeres con útero intacto, quienes están usando terapia estrogénica, los clínicos están avisados de usar un progestágeno adecuado, mientras que en las mujeres sin útero no se debería prescribir un progestágeno.

3. No se debe usar ningún régimen de TEP para prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardiaca coronaria, ECC. Regímenes alternos probados deben considerarse con ese fin. El efecto de la TE sobre la ECV no está claro aún. Mientras se dispone de datos confirmatorios la TE no debe ser usada para la prevención primaria o secundaria de la ECV.

4. Los datos del WHI y el HERS no puede extrapolarse directamente a mujeres perimenopáusicas sintomáticas o a mujeres posmenopáusicas tempranas (40-50 años) o en menopausia prematura (< 40 años).

5. Muchos productos de TEP y TE han sido aprobados por la FDA para la prevención de osteoporosis posmenopáusica, sin embargo, debido al riesgo asociado con esas formas de terapia, alternativas deben ser consideradas, sopesando los riesgos-beneficios de cada una.

6. El uso de TEP o TE debe limitarse a la duración más corta para conseguir los objetivos del tratamiento, riesgos y beneficios individuales, teniendo en cuenta factores de CDV.

7. Dosis más bajas que las convencionales de TEP y TE deben considerarse. El estudio HOPE (Women´s Health. Osteoporosis, Progestin, Estrogen) demostró alivio equivalente de los síntomas y preservación de la densidad ósea sin un aumento de hiperplasia endometrial, con dosis bajas de TEP.

8. Rutas alternas de administración de TEP pueden ofrecer ciertas ventajas, pero la relación riesgo-beneficio a largo plazo no ha sido demostrada.

9. Un perfil de riesgo individual para cada mujer es esencial en la escogencia de cualquier régimen de TEP o TE. La mujer debe ser informada de los riesgos conocidos.

El panel no obtuvo consenso en los siguientes puntos, pero el resumen de las respuestas es de utilidad para los médicos:

¿Cuál es la definición actual aceptable para corto plazo o largo plazo de terapia hormonal?

Terapia hormonal a corto plazo ha sido definida generalmente como hasta 3-5 años de terapia, mientras terapia hormonal a largo plazo se ha definido como mayor de 3 a 5 años. Revisando esas definiciones, los panelistas han tenido opiniones variadas en mantener esas definiciones. Datos actuales no proveen información sobre en qué tiempo los riesgos sobrepasan los beneficios para cada mujer. Los panelistas concluyen que los riesgos y beneficios potenciales de la terapia deben ser determinados por el perfil de riesgo individual, incluyendo edad y la razón para la prescripción. En este contexto, no hay mucha razón para diferenciar terapia de corto o largo plazo, así pues el panel recomendó que esos términos no sigan siendo usados. Los clínicos deben reevaluar la relación riesgo-beneficio de una mujer individual e indicaciones de la continuación de la terapia en cada visita.

¿Cuánto tiempo debería prescribirse la terapia hormonal para el alivio de la sintomatología?

La duración de la terapia para el tratamiento de los síntomas no se puede determinar con los datos existentes al momento. Las mujeres con síntomas menopáusicos severos no se incluyeron en el WHI debido a su desacuerdo en la posibilidad de ser randomizadas a placebo. El estudio SWAM (Womens Health Across de Nation) actualmente en curso, puede aclarar qué tanto tiempo persisten los síntomas más allá del período de transición o después de la suspensión de la terapia hormonal y la severidad de esos síntomas. El seguimiento del brazo de TEPCC suspendido del WHI puede darnos datos; sin embargo, no van a ser usados diarios de síntomas. Aunque no fueron dadas recomendaciones definitivas, los panelistas están de acuerdo en que como guía general, es la menor dosis por el menor tiempo.

¿Existen razones para la extensión de la terapia hormonal?

El panel considera, si hay circunstancias individuales para extender de forma apropiada, el uso de terapia hormonal. Aunque el WHI informó los primeros datos definitivos que respaldan la habilidad de la TEP posmenopáusica para prevenir las fracturas de cadera, vértebras y otros sitios, no se ha alcanzado un consenso. Sin embargo, la mayoría de los panelistas creen que el uso extendido de TEP o TE podría ser aceptable en circunstancias especiales, haciendo consciente a las mujeres de los riesgos potenciales y bajo estricta supervisión clínica. Estas circunstancias incluyen:

1. Cualquier mujer para quien en su opinión el beneficio de la mejoría de los síntomas excede los riesgos.
2. Mujeres con síntomas menopáusicos y riesgo de osteoporosis.
3. Mujeres con riesgo aumentado de osteoporosis que no son capaces de tolerar otra medicación.

¿La menopausia prematura o la falla ovárica prematura es una indicación para TEP o TE preventiva?

Aunque esas condiciones están asociadas con el inicio temprano de osteoporosis y ECV, no hay datos claros de si la administración de TEP/TE reduciría la morbilidad o mortalidad por esas condiciones. La relación beneficio-riesgos puede ser diferente en mujeres más jóvenes.

Necesidad inmediata para investigaciones futuras

Los panelistas identificaron la necesidad de los siguientes tópicos de investigación, no necesariamente en un orden particular:

a) Más allá de los síntomas, ¿hay diferencias biológicas entre mujeres sintomáticas y asintomáticas que afecten la relación riesgo-beneficio?

b) Tendrá el mismo riesgo-beneficio el uso de diferentes estrógenos progestágenos, diferentes dosis, y diferentes vías de administración de los usados en los estudios HERS y WHI?

c) ¿Las mujeres con menopausia temprana o prematura y mujeres perimenopáusicas altamente sintomáticas, tienen la misma relación riesgo-beneficio que las estudiadas en el WHI?

d) ¿Los riesgos y beneficios de la TE son sustancialmente diferentes a los de la TEP? ¿Son los progestágenos los responsables de los efectos negativos de la TEP?

e) ¿Son las progestinas continuas, al contrario de las cíclicas, responsables por los efectos cardiovasculares y el efecto en la mama?

f) ¿Cuál es el efecto de los diferentes progestágenos sobre el riesgo del cáncer de mama?

g) ¿Son los niveles de estrona y/o estradiol un modificante de la ecuación riesgos-beneficios?

h) ¿Son los factores genéticos o ambientales los que alteran significantemente la relación riesgo-beneficio de la TE/TEP?

i) ¿Cómo influyen los factores de calidad de vida en el perfil riesgo- beneficio de la TE/TEP?

j) ¿Cuál es el papel de la TE en la prevención primaria cardiovascular?

k) ¿Puede identificarse la mujer con alto riesgo de tromboembolismo venoso profundo y embolismo pulmonar?

l) ¿Cuáles son los efectos a largo plazo de la TE/TEP en la demencia o enfermedad de Alzheimer?

Lecturas recomendadas

Se recomienda leer las siguientes referencias bibliográficas:

WHI (Women's Health Initiative)

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: 321-333.

HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study)

Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F, et al, for the HERS Study Group. Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). Circulation 2002; 105: 2962-2967.

Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA, for the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. JAMA 2002; 287: 591-597.

Hsia J, Simon JA, Lin F, et al. Peripheral arterial disease in randomized trial of estrogen with progestin in women with coronary heart disease: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. Circulation 2000; 102: 2228-2232.

Hulley S, Grady D, Bush T, et al, for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 1998; 280: 605-613.

Simon JA, Hsia J, Cauley JA, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). Circulation 2001; 103: 638-642.

HERS II (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study)

Grady D, Herrington D, Bittner V, et al, for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow-up (HERS II). JAMA 2002; 288: 49-57.

Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al, for the HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow-up (HERS II). JAMA 2002; 288: 58-66.

WEST (Women's Estrogen for Stroke Trial)

Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. N Engl J Med 2001; 345: 1243-1249.

Nurses' Health Study

Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. Ann Intern Med 2000; 133: 933-941.

Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. N Engl J Med 1997; 336: 1769-1775.

Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 1996; 335: 453-461.

HOPE (Women's Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen trial)

Archer DF, Dorin M, Lewis V, Schneider DL, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxy progesterone acetate on endometrial bleeding. Fertil Steril 2001; 75: 1080-1087.

Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. JAMA 2002; 287: 2668-2676.

Lobo RA, Bush T, Carr BR, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism. Fertil Steril 2001; 76: 13-24.

Pickar JH, Yeh I, Wheeler JE, Cunnane MF, Speroff L. Endometrial effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. Fertil Steril 2001; 76: 25-31.

Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses