



Capítulo 17

Terapia de reemplazo hormonal en la perimenopausia. Un abordaje desde la medicina basada en la evidencia

John Jairo Zuleta Tobón

Especialista en Obstetricia y Ginecología

Magíster en Epidemiología

Docente Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

XXX Curso de actualización en GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA
Facultad de Medicina

Introducción

Se acepta que la menopausia es un evento fisiológico, no un evento patológico, sin embargo, similar a otros eventos fisiológicos a lo largo de la vida, se puede asociar con afectaciones negativas en el bienestar y la salud. El mismo fenómeno fisiopatológico que lleva a la menopausia, el hipoestrogenismo secundario al agotamiento de los folículos ováricos, causa síntomas vasomotores, algunos dolores osteomusculares y articulares, disminución en el deseo sexual y síndrome genitourinario de la menopausia (1). Este mismo hipoestrogenismo contribuye, junto con otros factores, al desarrollo de osteopenia y osteoporosis. Los estrógenos ejercen efectos metabólicos positivos que se pierden con la menopausia, por ejemplo, en el perfil lipídico, lo que se asocia con mayor riesgo cardiovascular. Por otro lado, es un evento que va acompañado por el envejecimiento o al menos el incremento en la edad, que a su vez se acompaña de desarrollo de otras enfermedades y deterioro en algunos sistemas, para los cuales el hipoestrogenismo puede contribuir, pero en otros casos es una simple concomitancia temporal sin ningún nexo causal.

Durante muchos años se pensó que el reemplazo con estrógenos exógenos al momento de la menopausia lograría mantener los efectos benéficos de los estrógenos naturales. Un alto número de estudios observacionales apoyaron esta hipótesis, sin embargo, los ensayos clínicos con más validez científica, no solo no confirmaron algunos de esos hipotéticos beneficios, sino que encontraron que el perfil global de riesgos superó el de los beneficios (2–4). A partir de ese momento cayó de manera notable el uso de la terapia hormonal de la menopausia (THM) en todo el mundo, debido al temor tanto del personal médico como de las mujeres sobre los efectos deletéreos especialmente en cáncer de mama, pero también en enfermedad cerebrovascular (ECV), trombosis, enfermedad vesicular, incontinencia urinaria y demencia (5).

Han transcurrido 20 años desde que se publicaron los resultados de los ensayos clínicos que cambiaron el panorama, Iniciativa para la Salud de las Mujeres o estudio WHI (3,4). Para ese momento, la THM identificada como terapia de reemplazo o terapia de sustitución hormonal de la menopausia, se había posicionado como una intervención de primera línea para la prevención de la enfermedad coronaria y la osteoporosis, recomendada para la mayoría de las mujeres, incluso para las asintomáticas. Las interpretaciones contradictorias por

parte de múltiples expertos clínicos y metodólogos, algunos con buena intención, otros con intereses secundarios (6,7) terminaron generando la incertidumbre que aún hoy sigue vigente.

Tanto en la literatura como en las presentaciones de los expertos en los congresos médicos es posible encontrar posiciones e interpretaciones diametralmente opuestas con respecto al perfil de riesgo/beneficio de la THM y casi sin excepción todos sustentan que están respaldados por la evidencia. Es posible que aún hoy sean más los aspectos que no se conocen con suficiente rigor que los que sí se conocen y esto también contribuye a las contradicciones en las recomendaciones. Esto es reconocido explícitamente por los autores: *“No obstante, dado el carácter multiautor de este documento, es inevitable que haya alguna variación en la coherencia con la que se han comunicado e interpretado los datos”* (8).

Un médico se va a encontrar al menos ante dos situaciones para el empleo de la THM: la prevención de enfermedades crónicas influidas por el hipoestrogenismo y el tratamiento de la sintomatología vasomotora y genital. El abordaje del perfil de riesgos y beneficios es diferente para ellas, por lo tanto, es importante conocer qué existe en la actualidad al respecto.

THM para la prevención de enfermedades crónicas

Una revisión de la Colaboración Cochrane que incluyó 22 ensayos clínicos y una de *US Preventive Services Task Force* con 18, ambas publicadas en el año 2017, son posiblemente las revisiones sistemáticas más integrales de la efectividad y la seguridad de la THM (5,9). Ambas se pueden considerar con bajo riesgo de sesgo y adicionalmente en ambas consideran que el riesgo de sesgo de la mayoría de los estudios primarios incluidos es bajo. Coinciden en que el uso de solo estrógeno en mujeres sin útero disminuye el riesgo de fracturas y de diabetes y posiblemente a largo plazo el riesgo de cáncer de mama, pero incrementa los riesgos de enfermedad cerebrovascular, enfermedades de la vesícula biliar, incontinencia urinaria, demencia probable y embolia venosa. Con respecto al uso de estrógeno combinado con progestágeno coinciden en que disminuye el riesgo de cáncer de colon, fracturas por osteoporosis y diabetes, pero incrementa el de cáncer de mama, enfermedad cerebrovascular, enfermedades de la vesícula biliar, incontinencia urinaria y embolia venosa. La

Terapia de reemplazo hormonal en la perimenopausia. Un abordaje desde la medicina basada en la evidencia

revisión Cochrane, pero no la revisión de *Task Force*, reporta incremento de los eventos coronarios (infarto de miocardio y muerte súbita) durante el primer año de uso. Específicamente en el estudio WHI se utilizó un índice global que incluye tanto los beneficios como los riesgos y se encontró que, en el periodo de intervención, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de solo estrógeno y el grupo de placebo, pero en la otra rama se presentaron 20 eventos adversos adicionales por cada 10.000 mujeres año de exposición a estrógeno más progestágeno (5).

Para una mujer perimenopáusica asintomática ¿los beneficios de la THM para prevenir enfermedades crónicas superan los riesgos?

Esta es una pregunta de gran complejidad. El primer principio de la medicina basada en la evidencia (MBE) expresa que *“la toma de decisiones clínicas óptimas requiere el conocimiento de la mejor evidencia disponible, idealmente obtenido de resúmenes sistemáticos”* y en ese sentido la mayoría de las preguntas de efectividad y seguridad de una intervención se resuelven con una revisión sistemática y metaanálisis de buena calidad, sin embargo, la multiplicidad de efectos positivos y negativos que ejerce la THM lleva a que la mayoría de las revisiones sistemáticas del tema se dediquen solo a uno de los múltiples desenlaces con lo cual en ellas se pierde el panorama del balance global de los riesgos y beneficios. Las revisiones previamente citadas superan esta limitación y adicionalmente tienen bajo riesgo de sesgo, por lo tanto, son las más adecuadas para aproximarse a ese perfil de riesgos y beneficios.

Otro principio de la MBE expresa que *“la evidencia es necesaria pero no es suficiente para la toma de decisiones”*. En este sentido, una fuente muy adecuada para la toma de decisiones son las guías de práctica clínica (GPC) basadas en la evidencia, porque se espera que los desarrolladores de ellas tomen la mejor evidencia, que se integren los resultados en un balance global de los riesgos y los beneficios, y que involucren un razonamiento sobre los valores y las preferencias de los pacientes con respecto a esos resultados al momento de generar las recomendaciones. Un tercer principio de la MBE es que *“existe una jerarquía en la evidencia”*, y esto aplica tanto para las investigaciones primarias como para las revisiones sistemáticas y para las guías. En estas condiciones, una alternativa para responder a la pregunta planteada es

acudir a las guías existentes y asumir las recomendaciones de las que tengan mayor fiabilidad del proceso de elaboración de las recomendaciones (10).

US Preventive Services Task Force en su declaración de recomendaciones realizada en el año 2017 es directa: recomienda no utilizar la combinación de estrógenos y progestágenos o los estrógenos solos para la prevención primaria de enfermedades crónicas en mujeres posmenopáusicas (11). La califica como recomendación grado D, que significa en su nomenclatura que existe una certeza moderada o alta de que el producto no tiene ningún beneficio neto o que los perjuicios son mayores que los beneficios.

La metodología empleada y la variedad del perfil de los profesionales desarrolladores de esta guía son transparentes, explícitas y queda bien calificada al realizarle una evaluación formal. De manera similar, la guía actualizada en el año 2019 por el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE, por sus siglas en inglés) en el Reino Unido aborda los riesgos y los beneficios de la THM sobre las condiciones crónicas solo como un aporte de la información que se debe dar a las mujeres que deciden utilizar la THM para el control de síntomas vasomotores, y no la recomiendan para la prevención de ninguna condición crónica (12). Esta guía también cumple con los criterios de rigor en la elaboración para considerarla una GPC verdaderamente basada en la evidencia y de buena calidad. La declaración de postura del año 2017 de *The North American Menopause Society* respaldada por otras 35 sociedades médicas de los cinco continentes tiene como primer objetivo proporcionar recomendaciones para el uso de la THM en el tratamiento de los síntomas relacionados con la menopausia (13). Con respecto a las condiciones crónicas, recomienda el uso prolongado de la THM como opción para mujeres con alto riesgo de fractura osteoporótica cuando las terapias alternativas para la osteoporosis no son apropiadas o causan eventos adversos, y adhiere a las directrices de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) en el sentido de que la THM no está indicada para la cardioprotección primaria o secundaria. No existe una descripción explícita de la metodología y los aspectos que presenta no cumplen lo que se recomienda para una GPC basada en la evidencia. Es importante reconocer que no se deben interpretar los puntos clave de esta guía como recomendaciones, ellos simplemente cumplen con el segundo objetivo declarado de revisar los

XXX Curso de actualización en GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA
Facultad de Medicina

efectos de la THM en varias condiciones de la salud de la mujer en diferentes estados de su vida, sin embargo, algunos artículos utilizan estos puntos clave como un sustento para dar recomendaciones, con lo cual queda la sensación de que son recomendadas en esta guía.

Es frecuente encontrar en la literatura revisiones narrativas de tema, no revisiones sistemáticas, más fáciles y agradables de leer que una revisión sistemática o una GPC, que proponen un panorama bien diferente, con una tendencia a favorecer el empleo de la THM. Son revisiones que se realizan sin métodos sistemáticos, por lo tanto, no son reproducibles, sin exhaustividad en la búsqueda, sin ponderación por el riesgo de sesgo de los estudios primarios, con mezcla de diseños de investigación con riesgos de sesgo inherentes variados, generalmente con una selección guiada para incluir básicamente los que convienen para las hipótesis de los autores e incluso se ha demostrado en los estrados judiciales que en ocasiones son producto de intereses secundarios (6). Allí es frecuente encontrar expresiones como *“Los efectos de la reducción de la cardiopatía isquémica y la mortalidad en las mujeres que inician el tratamiento alrededor de la menopausia sugieren un posible papel de la Terapia de Reemplazo Hormonal en la prevención primaria”*(14), *“Cuando se inicia dentro de los 10 años siguientes a la menopausia, la Terapia de Reemplazo Hormonal reduce la mortalidad por todas las causas y los riesgos de enfermedad coronaria, osteoporosis y demencias”* (15), *“El miedo a la Terapia de Reemplazo Hormonal entre las mujeres y la incomprensión de los riesgos y beneficios, junto con la falta de educación adecuada entre los proveedores, ha llevado a la infrautilización, al sufrimiento innecesario y al exceso de enfermedades crónicas y mortalidad en las mujeres posmenopáusicas durante las últimas dos décadas. ¿Por qué es tan frecuente y persistente esta desconexión?”* (15). Unos patrones repetitivos en este tipo de documentos es el llamado a que los daños y efectos secundarios de la THM se presenten en términos absolutos pero a la vez presentan los resultados benéficos en términos relativos (que inducen a pensar en una mayor magnitud) y la forma en que se demeritan los estudios observacionales cuando van en contra de los intereses (aumento de cáncer de mama, por ejemplo) pero los utilizan como respaldo cuando están a favor (disminución de la enfermedad cardiovascular, por ejemplo).

En estas condiciones, una posición prudente con respecto a la utilización de la THM para prevenir condiciones crónicas es

asumir las recomendaciones de US Task Force o de NICE y no utilizarlas con ese fin.

THM para tratamiento de sintomatología perimenopáusica

Los síntomas vasomotores, sofocos o calores acompañados de rubores, en ocasiones de sudoración y palpitaciones e incluso ansiedad, se presentan hasta en el 80 % de las mujeres durante la transición menopáusica. Estos síntomas se asocian a irritabilidad, dificultad para la concentración y para dormir. La frecuencia e intensidad de esta sintomatología alcanza a afectar negativamente la calidad de vida de la mitad de las mujeres que la presentan. Por otro lado, el síndrome genitourinario de la menopausia, que es progresivo, incluye resequeidad vaginal, atrofia vulvovaginal, disminución de la longitud y la apertura de la vagina, ardor, irritación, dispareunia y síntomas urinarios como urgencia, incremento en el número de infecciones e incontinencia (13,16). Estos síntomas tienen un promedio de 7,4 años de duración, un 10 % los presentan hasta 12 años (1) y en algunas se presentan durante toda la vida. Con este panorama, los médicos se encontrarán con este motivo de consulta con bastante frecuencia. Un estudio realizado en Australia y publicado en el año 2017 encontró que 32 % de los médicos generales evaluados, 10 % de los endocrinólogos y 23 % de los ginecólogos no prescribirían THM a mujeres con síntomas vasomotores, pero igualmente encontró que 34 %, 36 % y 31 %, respectivamente, la prescribirían a mujeres asintomáticas (17). Según lo revisado previamente, se está recomendando THM sin sustento a algunas mujeres, pero a la vez, posiblemente respaldados en el conocimiento del efecto global negativo en el contexto de la prevención de enfermedades crónicas, se esté negando un tratamiento adecuado para algunas mujeres para los cuales el balance de riesgos y beneficios es diferente.

Para una mujer perimenopáusica con síntomas vasomotores que están afectando su calidad de vida ¿los beneficios de la THM superan los riesgos?

Existe acuerdo entre las diferentes organizaciones de que, para estas mujeres, en ausencia de contraindicaciones, los beneficios de la THM superan los riesgos (8,11–13,18). Existe igualmente consenso entre ellas en que las decisiones de tomar o no THM, la dosis y la duración de su uso se

Terapia de reemplazo hormonal en la perimenopausia. Un abordaje desde la medicina basada en la evidencia

deben tomar de forma individualizada después de discutir los beneficios y los riesgos con cada paciente. Y acá aparecen algunos problemas prácticos: cómo presentar esos riesgos y beneficios, cuáles resultados presentar dada la gran variabilidad en la interpretación de estos en la literatura y el hecho de que una proporción muy alta de estas mujeres, hasta un 80 % de las mayores de 55 años, presentan alguna condición concomitante como hipertensión, obesidad, dislipidemia, diabetes, u alguna otra enfermedad que se debe tener en cuenta para la evaluación de ese perfil de riesgos y beneficios (19).

La duda que posiblemente surge en el personal de la salud es la aparente contradicción de que para una misma intervención de manera simultánea se pueda afirmar que los riesgos superan los beneficios, pero también que los beneficios superan los riesgos. Esto tiene varias explicaciones. La más importante es la relevancia que tiene para las mujeres el beneficio esperado según el contexto en que se esté utilizando la THM. En la prevención de condiciones crónicas, las mujeres asintomáticas se están exponiendo a una intervención con todos sus potenciales riesgos y efectos secundarios sin obtener ningún beneficio tangible inmediato y en el largo plazo van obteniendo algunas protecciones (osteoporosis, diabetes) pero igualmente pueden ir padeciendo algunos daños (cáncer de mama, trombosis, ECV). En el contexto de las mujeres sintomáticas, la mayoría obtiene dentro de los tres primeros meses de uso un control de un cortejo de síntomas que le están afectando la calidad de vida de manera importante, generalmente sin tener consecuencias negativas en el corto plazo. La segunda explicación tiene que ver con la magnitud de los riesgos según la edad y el tiempo transcurrido desde la aparición de la menopausia: debido a que la mayoría de los efectos secundarios graves en condiciones basales son menos frecuentes en mujeres con edades más tempranas y en momentos más cercanos al inicio de la menopausia, el incremento del riesgo inducido por la THM no alcanza la magnitud que se presenta en mujeres de mayor edad o incluso no alcanza aún a presentarse (20–22).

Múltiples reanálisis del estudio WHI con análisis de subgrupos, algunos ensayos clínicos con desenlaces subrogados de enfermedad cardiovascular y algunos estudios observacionales sugieren que el riesgo para mujeres en los primeros 10 años de menopausia o con edades entre 50 y 60 años al momento del inicio de la THM no tienen efectos negativos cardiovasculares o los presentan con mucha

menor frecuencia que las mujeres con inicio más tardío o mayor edad. Es importante aclarar que estos hallazgos aún no han sido confirmados en ensayos clínicos, pero ofrecen cierta tranquilidad para el uso en estas condiciones. El Comité Científico de *American Association of Clinical Endocrinologists* y de *American College of Endocrinology* considera que si bien estos estudios son sugestivos de un efecto diferencial según el momento de uso de los estrógenos, no alcanzan a alterar suficientemente los hallazgos existentes con respecto al mayor riesgo en el contexto de la prevención de enfermedades crónicas, pero sí son lo suficientemente tranquilizadores como para recomendarla para el tratamiento de los síntomas, dado que es menos probable que sea perjudicial cuando se inicia en esos periodos (18).

La investigación disponible sugiere que la estratificación del riesgo basada en las características clínicas del paciente tiene utilidad para identificar a aquellas para las que los beneficios de la THM probablemente superen los riesgos. Un aspecto que no se debe olvidar al momento de recomendar la THM para la mujer que tenga indicación y no tenga contraindicaciones, es que ella debe formar parte de una estrategia global que incluya recomendaciones sobre el estilo de vida en relación con la dieta, el ejercicio, el abandono del tabaco y los niveles seguros de consumo de alcohol para mantener la salud de las mujeres peri y posmenopáusicas (8).

Conclusión

Se puede tomar una serie de reflexiones que hace NICE en su guía, y que tiene como uno de los objetivos “ayudar a los médicos de cabecera y a otros profesionales sanitarios a tener más confianza en la prescripción de la THM y a las mujeres a tomarla”. “La falta de conocimientos de algunos médicos de cabecera y otros profesionales de la salud podría significar que son reacios a prescribir la THM porque sobrestiman los riesgos y las contraindicaciones, y subestiman el impacto de los síntomas de la menopausia en la calidad de vida de la mujer”. “Es necesario mejorar el conocimiento sobre los beneficios y riesgos a largo plazo de la THM”. Como el equilibrio entre los riesgos y los beneficios varía entre las mujeres, los profesionales sanitarios deben estar en condiciones de ayudar a las mujeres a tomar una decisión informada sobre los beneficios y riesgos individuales de la THM (12).

XXX Curso de actualización en GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA
Facultad de Medicina

Bibliografía

1. Sarri G, Davies M, Lumsden MA, Guideline Development Group. Diagnosis and management of menopause: summary of NICE guidance. *BMJ* [Internet]. 2015 Nov 12;351:h5746. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26563259>
2. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. 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* [Internet]. 1998 Aug 19;280(7):605–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9718051>
3. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* [Internet]. 2002 Jul 17;288(3):321–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12117397>
4. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SAA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* [Internet]. 2004 Apr 14;291(14):1701–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15082697>
5. Gartlehner G, Patel SV, Feltner C, Weber RP, Long R, Mullican K, et al. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* [Internet]. 2017;318(22):2234–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29234813>
6. Fugh-Berman AJ. The haunting of medical journals: how ghostwriting sold "HRT". *PLoS Med* [Internet]. 2010 Sep 7;7(9):e1000335. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20838656>
7. Fugh-Berman A, McDonald CP, Bell AM, Bethards EC, Scialli AR. Promotional tone in reviews of menopausal hormone therapy after the Women's Health Initiative: an analysis of published articles. *PLoS Med* [Internet]. 2011 Mar;8(3):e1000425. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21423581>
8. Baber RJ, Panay N, Fenton A, IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* [Internet]. 2016 Apr;19(2):109–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26872610>
9. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2017;1:CD004143. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28093732>
10. Brignardello-Petersen R, Carrasco-Labra A, Guyatt GH. How to Interpret and Use a Clinical Practice Guideline or Recommendation: Users' Guides to the Medical Literature. *JAMA* [Internet]. 2021 Oct 19;326(15):1516–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34665198>
11. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Barry MJ, Davidson KW, et al. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* [Internet]. 2017;318(22):2224–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29234814>
12. NICE. Menopause: diagnosis and management. NICE guideline [Internet]. 2019. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng23
13. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* [Internet]. 2017;24(7):728–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28650869>
14. Lobo RA. Hormone-replacement therapy: current thinking. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2017;13(4):220–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27716751>
15. Langer RD, Hodis HN, Lobo RA, Allison MA. Hormone replacement therapy - where are we now? *Climacteric* [Internet]. 2021;24(1):3–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33403881>

Terapia de reemplazo hormonal en la perimenopausia. Un abordaje desde la medicina basada en la evidencia

16. Ward K, Deneris A. An Update on Menopause Management. J Midwifery Womens Health [Internet]. 2018;63(2):168–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29522279>

17. Yeganeh L, Boyle J, Teede H, Vincent A. Knowledge and attitudes of health professionals regarding menopausal hormone therapies. Climacteric [Internet]. 2017 Aug;20(4):348–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28379046>

18. Cobin RH, Goodman NF, AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY POSITION STATEMENT ON MENOPAUSE-2017 UPDATE. Endocr Pract [Internet]. 2017 Jul;23(7):869–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28703650>

19. Kapoor E, Kling JM, Lobo AS, Faubion SS. Menopausal hormone therapy in women with medical conditions. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2021;35(6):101578. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34583890>

20. Manson JE, Kaunitz AM. Menopause Management--Getting Clinical Care Back on Track. N Engl J Med [Internet]. 2016 Mar 3;374(9):803–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26962899>

21. Shifren JL, Crandall CJ, Manson JE. Menopausal Hormone Therapy. JAMA [Internet]. 2019 Jun 25;321(24):2458–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31145419>

22. Manson JE, Bassuk SS, Kaunitz AM, Pinkerton J V. The Women's Health Initiative trials of menopausal hormone therapy: lessons learned. Menopause [Internet]. 2020;27(8):918–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32345788>