

Efectos de la terapia de reemplazo hormonal de la densidad mamográfica –estrógenos por vía oral vs. transdérmica–

Dr. Camilo Rueda*, Dra. Clara Sofía Ramos**,
Dra. María Alejandra Galofre**, Dr. Carlos Eduardo Granados Gómez***

* Ginecólogo Clínico. Especialista en Menopausia.

** Ginecóloga Obstetra Universidad de la Sabana. Colombia.

*** Área de Investigaciones.

Resumen: *La Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH), revierte la sintomatología y mejora el perfil metabólico y cardiovascular durante el climaterio. Estudios previos han demostrado que la TRH aumenta la densidad mamográfica, la cual es un factor de riesgo de cáncer de mama.*

Se sabe que la vía de administración de los estrógenos influye en la farmacocinética de los mismos y que esto puede generar efectos clínicos diferentes.

El objetivo de este artículo es evaluar los efectos sobre la densidad mamográfica de los estrógenos transdérmicos comparados con estrógenos de administración oral.

De la revisión sistemática de la literatura se evidencia que los estrógenos administrados por vía transdérmica tienen un efecto protector para cualquier incremento en la densidad mamográfica.

Abstract: *hormone Replacement Therapy (HRT) reverses symptomatology and improves the metabolic and cardiovascular profile during climacteric. Previous studies have shown that HRT increases breast density, which is a risk factor for breast cancer.*

It is known that the way of administration of estrogens influences on their pharmacokinetics and this can generate different clinical effects.

The objective of this article is to evaluate the effects on the mammographic density of transdermal estrogens vs. oral administration.

Out of this systemic review of literature there is evidence that estrogens administered via transdermal have a protector effect for any increase in the breast density.

Palabras clave: síndrome climatérico, terapia de reemplazo hormonal, densidad mamográfica, vía de administración de los estrógenos.

Key words: climacteric syndrome, hormonal replacement therapy, mammographic density, estrogen administration route.

Introducción

La menopausia, momento en el que se demarca el fin de la fase reproductiva de la vida de la mujer se asocia a signos y síntomas que alteran su calidad de vida, a corto plazo en la esfera somática, psicológica y sexual. A mediano y a largo plazo, conlleva a alteraciones metabólicas que suelen asociarse a las primeras causas de morbilidad en las mujeres mayores de 65 años: *enfermedad coronaria*, *enfermedad cerebro vascular* y *fracturas secundarias a la osteoporosis*; de ahí se ha considerado que la terapia de reemplazo hormonal mejora la sintomatología y previene complicaciones a corto, mediano y largo plazo⁽¹⁻²⁾.

La Terapia de Reemplazo Hormonal ha sido cuestionada por su asociación con algunos factores de riesgo para la salud de la mujer que son hoy motivo de controversia. El tema de mayor discusión es la asociación al riesgo de cáncer de mama.

El cáncer de mama hoy en día, es la tercera causa de morbilidad en la mujer, es una enfermedad de origen multifactorial. Uno de los mayores factores de riesgo asociado a cáncer de mama es la densidad mamográfica aumentada, condición que adicionalmente suele retardar el diagnóstico oportuno y empeorar su pronóstico⁽⁴⁾.

Diversos estudios han mostrado que las mamografías de tamizaje son menos sensibles en la valoración de los hallazgos que se estudian en la mama, en aquellas mujeres que usan TRH, respecto a las que no lo usan,

E-mail: caruedab@hotmail.com

aumentando por lo tanto los riesgos de falsos positivos y falsos negativos⁽⁵⁾.

Se sabe que la TRH aumenta la **densidad mamográfica** en un 20% en pacientes que usan solamente estrógenos y en un 35% en las que usan terapia combinada (estrógenos más progestágenos) y que este efecto se ve a partir del primer mes de tratamiento. A su vez, el incremento de la densidad mamográfica se ha observado más en pacientes que reciben terapia de remplazo hormonal continua comparada con regímenes secuenciales⁽¹⁾. Además se ha encontrado que la densidad mamográfica disminuye cuando se suspende la TRH⁽⁶⁾.

Estudios preclínicos han demostrado que **la ruta de administración de la TRH** tiene impacto sobre la hormona de crecimiento y el factor similar a la insulina tipo I (IGF-I): la administración de estrógenos por vía oral se ha relacionado con una reducción del IGF I y en consecuencia aumenta la hormona de crecimiento en las mujeres postmenopáusicas⁽⁷⁾. Estudios prospectivos han encontrado asociación con los niveles circulantes de IGF-I, un potente mitógeno que estimula las células tumorales mamarias en sinergia con los estrógenos⁽⁷⁾.

Los estudios que han comparado la farmacocinética del estradiol cuando se administra por vía oral vs. por vía transdérmica, han evidenciado concentraciones séricas mayores y más fluctuantes tanto de estradiol como de estrona, cuando los estrógenos son administrados por vía oral⁽⁸⁾. También han mostrado que la vía de administración transdérmica sobre la vía oral confiere a la piel actuar tanto como una membrana semipermeable o como reservorio, condición asociada a niveles séricos de estrógeno menores y sin fluctuación⁽⁸⁾.

De igual forma se conoce que los estrógenos transdérmicos son equivalentes e igualmente efectivos que los administrados por vía oral, para el manejo de los síntomas del climaterio. Sin embargo no hay claridad respecto a los efectos diferenciales sobre la densidad mamográfica que pueden tener estas diferentes formas de administración.

El objetivo de la presente revisión es sintetizar la mejor evidencia disponible, basada en estudios aleatorizados donde se compare la vía de administración del estrógeno, bien sea oral o transdérmica, y su efecto sobre la densidad mamográfica, para brindar un mejor soporte al clínico en la elección e individualización de la TRH estrogénica, en pacientes con indicación de recibirla y con factores de riesgo de cáncer de mama.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura, utilizando las siguientes bases de datos: PUBMED, EMBASE, CENTRAL y LILACS; la fecha de la última búsqueda fue el 19 de Noviembre de 2014.

Los términos de búsqueda para PUBMED, EMBASE y Cochrane fueron términos MeSH y palabras libres. Para LILACS se utilizaron los términos DeCS (*equivalentes Mesh*) en español. También se utilizaron combinaciones con palabras claves aun cuando no sean términos MeSH. No hubo restricción de idioma o fecha de publicación (*Ver Anexo 1 Estrategia de Búsqueda*).

Con el propósito de encontrar literatura no indexada, se realizó revisión manual de referencias de publicaciones y estudios relevantes, así como búsqueda en portales de literatura gris como: GreyNet, ntlis.gov, OpenSight.

Criterios de inclusión

- Ensayos clínicos de asignación aleatoria.
- Sin restricción de idioma o año de publicación.
- Población: pacientes post menopáusicas entre los 45-70 años de edad sin contraindicaciones para recibir terapia de remplazo hormonal (con o sin progestágeno).
- Intervención: estrógenos transdérmicos.
- Comparación: estrógenos orales.
- Desenlace: densidad mamográfica, definida en los estudios.

Criterios de exclusión

- Estudios que no proporcionaran la información suficiente para permitir el cálculo de los cambios en la densidad mamográfica.
- Estudios que incluyeran mujeres con antecedentes de enfermedad oncológica mamaria.
- Grupos de intervención o de control que hayan recibido anticoncepción hormonal en el año previo al inicio de la intervención, con antecedentes de procedimientos quirúrgicos en la mama, patología mamaria previa o de cáncer hormono-dependiente.

Selección de los estudios

Luego de realizar la búsqueda de los estudios, se procedió a revisar los documentos que posiblemente se incluirán en el análisis final, con lectura de título y resúmenes. Para la selección final de los documentos en texto completo, se utilizaron los criterios de inclusión y exclusión que se listaron anteriormente. La selección se llevó a cabo por parte de dos revisores de manera independiente, cuando hubo diferencias se solicitó la participación de un tercer investigador.

Evaluación de la calidad de los estudios

A los estudios seleccionados se les realizó un análisis de riesgo de sesgo, de acuerdo las recomendaciones de la colaboración Cochrane (*Ver Anexo 2 Tabla de Selección*

de Sesgos)⁽⁹⁾. Se evaluaron los sesgos de selección, asignación y de datos incompletos, por otro lado cada ítem fue evaluado y calificado como: *bajo riesgo de sesgo*, alto riesgo de sesgo, y *“no claro”*, siguiendo las recomendaciones de la colaboración Cochrane⁽⁹⁾.

Análisis

La información se recolectó en un instrumento previamente diseñado. Debido al bajo número de eventos en uno de los brazos del estudio, se realizó meta-análisis por medio del método de OR de Peto.

Se calculó el grado de heterogeneidad entre los estudios usando la prueba de I² y el estadístico de prueba Chi-2. Debido al número de estudios realizados no se realizó exploración del sesgo de publicación.

El análisis fue realizado en RevMan 5.2

Resultados

Se encontraron 1435 artículos, de los que se seleccionaron 11 artículos luego de lectura de título y resumen. Se escogieron 2 ensayos clínicos controlados, que cumplieron los criterios de inclusión y que incluyeron un total de 271 pacientes (*Ver Figura 1*).

En cuanto a la evaluación de los riesgos de sesgos se encontró que para ambos estudios seleccionados, *Harvey y Murkes*^(10,11), el riesgo de generación aleatoria no está claro, dado que en ambos estudios no se especifica la forma de aleatorización. En cuanto al riesgo de ocultamiento en la asignación, el riesgo es alto para ambos estudios (*ninguno lo menciona*). En el análisis de cegamiento de evaluación de resultados, el estudio publicado por *Harvey*⁽¹⁰⁾, presenta riesgo bajo, ya que como se menciona en el estudio, las mamografías fueron interpretadas por radiólogos independientes ciegos, en el estudio de *Murkes*⁽¹¹⁾ no se menciona. Por último en la evaluación de datos incompletos, para el estudio de *Harvey* se especifica que iniciaron el estudio 396 pacientes y solo se analizaron 202, no se menciona el por qué.

El estudio con mayor número de pacientes incluyó a un total de 202 pacientes⁽¹¹⁾ que se seleccionaron de un estudio multicéntrico cuyo principal objetivo fue evaluar la seguridad endometrial y como objetivos secundarios comparar el incremento en densidad mamográfica en pacientes que recibían terapia de remplazo hormonal en dos esquemas:

- 1) Estradiol transdérmico 50 ugr + Acetato de Noretisterona (NETA).151 pacientes
- 2) 2mg de estradiol oral + Acetato de Noretisterona. (NETA).51 pacientes

Las pacientes fueron aleatorizadas en razón de 3:1 y se les realizó mamografía previa al inicio del tratamiento (90 días antes) y al año después.

Se incluyeron pacientes con índice de masa corporal (IMC) menor de 30, entre 45-70 años, con útero, y que no hubieran recibido terapia de remplazo hormonal 1 año antes de iniciar el tratamiento.

Se tomaron mamografías 90 días antes de iniciar la TRH. Estas mamografías fueron interpretadas por radiólogo independiente, ciego.

La densidad mamográfica se calculó en porcentaje y se categorizó de la siguiente manera: menos del 5%, densidad mamográfica no significativa, entre 5 y 14% incremento mínimo de la densidad mamográfica. Entre 14 y 24% incremento moderado, igual o mayor del 25% incremento marcado.

El estudio encontró que, al final del seguimiento las mujeres que recibieron TRH con estrógenos transdérmicos tuvieron **menor aumento en la densidad mamográfica comparada con las pacientes que recibieron terapia oral** (38,4% vs 46%).

Además se encontró que un 35.3% de pacientes con TRH oral tuvieron un incremento moderado/marcado en la densidad mamográfica (*mayor al 15% y mayor al 25%*), comparado con 12.6% del grupo de TRH transdérmica (*Ver Tabla 1*).

Adicionalmente un 2.6% de las pacientes con TRH transdérmica tuvieron un incremento de más del 75% de la densidad mamográfica, comparado con un 11.8% de las pacientes con TRH oral (*Ver Tablas 2A y 2B*).

Como objetivos secundarios en este estudio se evaluó el **dolor mamario** en relación a la terapia de reemplazo hormonal. Se encontró que el dolor fue menor en el régimen transdérmico vs. oral.

Por otro lado, se comparó, el aumento de la densidad mamográfica en relación con la edad de las pacientes en ambos regímenes. Se encontró que las pacientes de 65 años o más tuvieron mayor incremento en la densidad mamográfica, para ambos grupos, como se muestra en las siguientes tablas (*Ver Tablas 3 y 4*).

Por último, en este estudio también se evidenció que el aumento en la densidad mamográfica fue menor en las pacientes con IMC ≤25.

El segundo estudio, *“Percutaneous estradiol/ oral progesterone, has less-adverse effects and different gene regulations than oral conjugated equine estrogens/mexdroxiprogesterone acetate in the breast of health women in vivo”*, se realizó en Estocolmo y se incluyeron a 69 pacientes postmenopáusicas sanas entre los 44 y 66 años de edad. Las pacientes seleccionadas tenían un IMC entre 18-30, niveles de FSH mayores a 25 mUI/ml y estrógenos menores de 90 pg/ml⁽¹⁰⁾.

Cambios en la densidad Mamográfica de dos esquemas de TRH

Densidad Mamográfica	E2 Transdérmico/NETA N: 151 - N: %	E2 oral/NETA N: 51 - N: %
Menor 5%	100 (66.2%)	22 (43.1%)
Incremento mínimo 5-14%	32 (21.2%)	11 (11.6%)
Incremento moderado 15-24%	13 (8.6%)	10 (19.6%)
Incremento marcado mayor del 25%	6 (4%)	8 (15.7%)

(Tomado de *Hormone Replacement therapy and Breast Density. J H y Cols. Climateric 2005. Virginia USA*)

Tabla 1

Fue un estudio prospectivo con el propósito de evaluar la presencia de marcadores de proliferación epitelial como el Ki-67 y el Receptor de progesterona B mRNA, en las mujeres postmenopáusicas sanas, bajo dos regímenes de Terapia de Reemplazo Hormonal. Las pacientes (69 en total) se aleatorizaron para recibir ciclos de 28 días de TRH así:

- Estrógenos equinos conjugados orales en dosis de 0.625 mg
- 2.5 gr al 0.006% de estrógenos percutáneos en gel.

Como objetivo secundario de este estudio fue evaluada la densidad mamográfica. A las pacientes se les realizó una mamografía al inicio del estudio y se reportó la densidad mamográfica bajo la clasificación BIRADS. Se categorizó en 4 estadios:

- mayor del 25%,
- entre el 26-50%,
- entre el 51% y 75% e
- incremento mayor al 75%.

Se realizó una segunda mamografía tomada entre los días 54 a 56 del tratamiento.

Se encontró que 7 de las 37 pacientes (18.9%) con TRH oral tuvieron un incremento significativo en la densidad mamográfica; en contraste con 2 de las 32 (6.3%) usando TRH transdérmica mostraron un incremento en la densidad mamográfica en el mismo período (Ver Tabla 5).

Los otros 9 estudios no se incluyeron en el análisis, debido a que no se ajustaban a los criterios de inclusión y exclusión y se listan a continuación:

- 2 ensayos clínicos compararon estrógenos transdérmicos vs. placebo.
- 3 compararon diferentes esquemas de TRH con Tibolona.
- 2 compararon 3 regímenes de TRH, incluyendo transdérmico pero no fue aleatorizado.
- 2 no fueron estudios de revisión.

En el análisis estadístico de los estudios se encontró un incremento en la densidad mamográfica en al menos una categoría al final del seguimiento.

Con respecto a la administración de estrógenos por vía transdérmica vs. oral se encontró que los primeros tienen un efecto protector para cualquier incremento

Efectos Neutros sobre la densidad Mamográfica en los dos esquemas de TRH

Sin cambios en la densidad Mamográfica	TRH Oral	TRH Transdérmico
	15.7%	39.1%

(Tomado de *Hormone Replacement therapy and Breast Density. J H y Cols. Climateric 2005. Virginia USA*)

Tabla 2A**Efectos mayores sobre la densidad Mamográfica de los dos esquemas de TRH**

Incremento del 75% en la densidad Mamográfica	TRH Oral	TRH Transdérmico
	11.8%	2,6%

(Tomado de *Hormone Replacement therapy and Breast Density. J H y Cols. Climateric 2005. Virginia USA*)

Tabla 2B

en la densidad mamográfica (Peto OR 0.37; 95% CI 0.21 to 0.67, 2 estudios, 271 pacientes, 12 0%) (Ver Figura 1).

Por otro lado al comparar estrógenos transdérmicos con estrógenos orales se encontró que los primeros también tienen efecto protector para incremento en cambios de al menos 15% en la densidad mamaria (Peto

Cambios en la densidad Mamográfica con Terapia de Reemplazo Hormonal transdérmica en relación a la edad

Edad	N	Densidad Mamográfica	
		al inicio	a los 12 meses
Menos de 50 años	5	24.4%	32.2%
50-65	44	37.2%	48.7%
≥65 años	2	39.6%	85.4%

(Tomado de *Hormone Replacement therapy and Breast Density. J H y Cols. Climateric 2005. Virginia USA*)

Tabla 3

Cambios en la densidad Mamográfica con Terapia de Reemplazo Hormonal oral en relación a la edad

Edad	N	Densidad Mamográfica	
		al inicio	a los 12 meses
Menos de 50 años	7	43.8%	43.5
50-65	138	34.2%	37.9%
≥65 años	6	29.6%	46.4%

(Tomado de Hormone Replacement therapy and Breast Density. J H y Cols. Climateric 2005. Virginia USA)

Tabla 4

OR 0.25; 95% CI 0.12 to 0.50, 2 estudios, 271 pacientes, 12 0%)(Ver Figura 1).

Discusión

Se encontraron dos ensayos clínicos que cumplieron los criterios de búsqueda para responder nuestra pregunta de investigación: comparar estrógenos transdérmicos vs orales y su efecto sobre la densidad mamográfica. Los estudios en general tienen alto riesgo de sesgo y uno de ellos con bajo poder.

A pesar de ello se encontró que los estrógenos administrados por vía transdérmica al compararlos con los estrógenos de administración oral, tienen un efecto protector sobre la densidad mamográfica, lo que estaría en relación con lo que otros autores mencionan sobre el comportamiento de los estrógenos dependiendo de su vía de administración⁽⁸⁾.

Efecto protector de la administración transdérmica de estrógenos

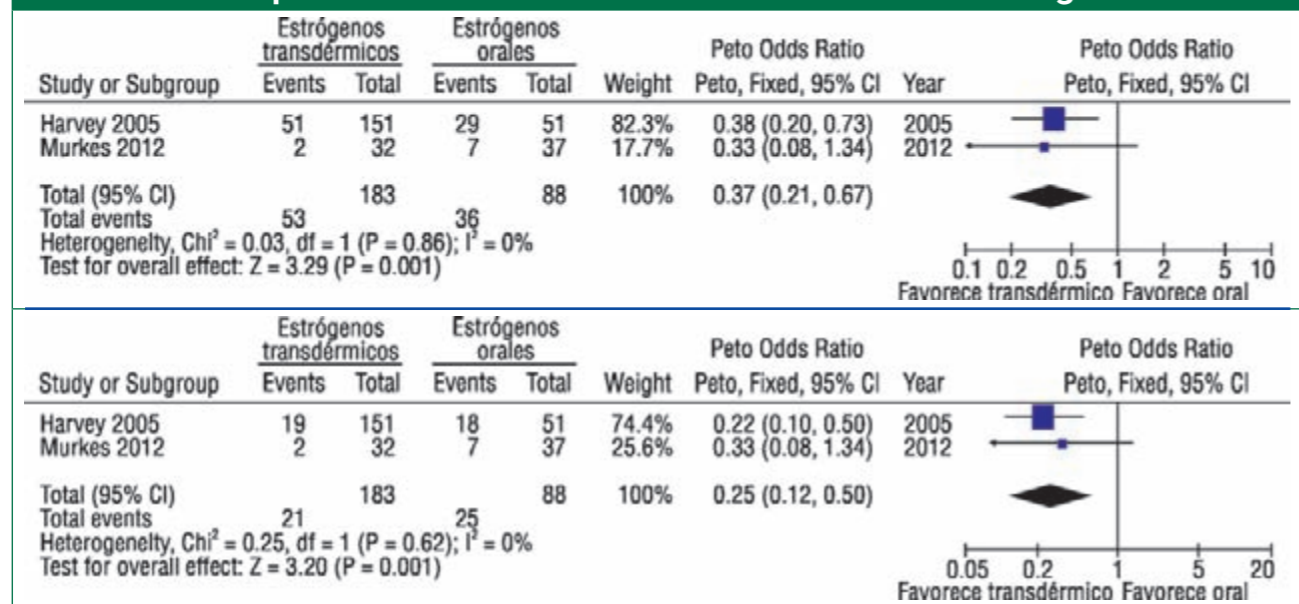


Figura 1

Densidad Mamográfica y tipo de TRH

Incremento en la densidad Mamográfica	TRH Oral	TRH Transdérmico
		7/37 (18,9)

(Tomado de Hormone Replacement therapy and Breast Density. J H y Cols. Climateric 2005. Virginia USA)

Tabla 5

Como se citó al inicio de este artículo, en el estudio de Scott y Cbsobre la farmacocinética del estrógeno, la piel funciona como un reservorio, por tanto las concentraciones de estrógenos administrados por vía transdérmica, tienen un comportamiento sérico más estable y se logran niveles séricos menores de estradiol y estrona respecto a los estrógenos administrados por vía oral. Estas diferencias farmacocinéticas, podrían explicar un comportamiento diferente de los estrógenos a nivel mamario, hallazgos que se han evidenciado en nuestros resultados.

Dentro del análisis de esta revisión sistemática, vale la pena mencionar que la densidad mamográfica tanto en los grupos que usaron estrógenos orales como en los que usaron estrógenos transdérmicos, se vio más afectada en los subgrupos poblacionales mayores de 65 años y en las mujeres con IMC mayor de 25. Es posible que en la población mayor de 65 años los hallazgos más notorios del aumento en la densidad mamográfica se expliquen por la densidad mamaria menor de base.

Por otro lado las mujeres con IMC altos tienen un riesgo mayor de cáncer de seno⁽¹⁹⁾ que sumado al incremento

en la densidad mamográfica, haría en este grupo de mujeres ser más selectivos en la elección del tipo de TRH⁽¹⁹⁾.

De los estudios que excluimos por no ajustarse a nuestros criterios de inclusión, es pertinente mencionar tres estudios.

Dos que compararon el estrógeno transdérmico vs. el placebo; el primero de ellos, un estudio publicado por Deborah Grady Y Cols. concluye que recibir estrógenos por vía transdérmica tiene un efecto no significativo sobre la densidad mamográfica, al ser comparado con pacientes que recibieron solo placebo. El segundo estudio realizado por Nicola Colacuri Y Cols. que comparó el estrógeno transdérmico sin oposición vs. placebo, soporta también los hallazgos encontrados en los artículos seleccionados sobre la TRH transdérmica y su efecto sobre la densidad mamográfica; además muestra que los cambios producidos por la TRH en la densidad mamográfica son reversibles con la suspensión del tratamiento en el mismo año del uso⁽¹⁻¹⁹⁾.

El tercer estudio publicado por Lunstrom en 2001 incluyó 158 pacientes que recibieron tres esquemas de TRH: TRH oral combinada continua, estriol oral y

estradiol en parche. A pesar de que no fue un estudio aleatorizado, encontró que la densidad mamográfica aumenta hasta en un 40%, 6% y 2% respectivamente, apoyando de igual forma a los estudios anteriormente mencionados, que tanto la vía de administración como el tipo de TRH tienen efectos diferentes. La TRH combinada es la que muestra mayor aumento en la densidad mamográfica⁽¹⁵⁾.

Conclusiones

Existe muy poca evidencia de aceptable calidad que compare, el efecto de la densidad mamográfica de los estrógenos transdérmicos con los estrógenos de administración oral. El análisis de esta revisión sistemática de la literatura muestra que, los estrógenos por vía transdérmica no incrementan la densidad mamográfica. Con base en la evidencia disponible, podemos sugerir que en aquellas pacientes con densidad mamográfica elevada e indicaciones de recibir una TRH, los estrógenos por vía transdérmica podrían ser la alternativa de elección a considerar.

Recibido: 29/08/2016
Aprobado: 06/06/2017

Bibliografía

- Hill K. The demography of menopause. Maturitas 1996; 23:113-27.
- Johansen OE, Ovigstad E. Rationale for low-dose systemic hormone replacement therapy and review of estradiol 0.5 mg/NETA 0.1 mg. Adv Ther 2008; 25(6):525-51.
- Palacios S. Spanish Menopause Society. Relevant Results of the WHI study for the management of the menopause in Spain. Maturitas 2003; 44(1):83-6.
- Nilsson K, Heimer G. Ultralow-dose transdermal estrogen therapy in postmenopausal urogenital estrogen deficiency: a placebo-controlled study. Menopause 1994; 1:191-197.
- Palacios S. Advances in hormone replacement therapy: making the menopause manageable. BMC Women's Health 2008; 8:22.
- Hsia J, Simon JA, Lin F, Applegate WB, Vogt MT, Hunninghake D, Carr M y cols. 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(18):2228-32.
- Agnès Fournier, Franco Berrino. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study Breast Cancer Res Treat. Jan 2008; 107(1): 103-111.
- Richard Scott, farmacocinética del estradiol Percutáneo: un estudio cruzado utilizando un gel y un sistema transdérmico en comparación con estradiol oral micronizado, obstetrics and gynecology 77: 7581991.
- Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Harvey J, Scheurer C, Kawakami FT, Quebe-Fehling E, dePalacios PI, Ragavan VV. Hormone replacement therapy and breast density changes. Climacteric. 2005;8(2):185-92.
- Murkes D, Lalitkumar PG, Leifland K, Lundström E, Söderqvist G. Percutaneous estradiol/oral micronized progesterone has less-adverse effects and different gene regulations than oral conjugated equine estrogens/medroxyprogesterone acetate in the breasts of healthy women in vivo. Gynecol-Endocrinol. 2012;28Suppl 2:12-51.
- Crandall C. Low doses estrogen therapy for postmenopausal women: a review of efficacy and safety. J Women's Health 2003; 12(8):723-747.
- Johansen OE, Ovigstad E. Rationale for low-dose systemic hormone replacement therapy and review of estradiol 0.5 mg/NETA 0.1 mg. Adv Ther 2008; 25(6):525-51. National Institute of Health State-of-the-Science Conference Statement: Management of Menopause-Related Symptoms. Ann Intern Med 2005; 142:1003-1013.
- De Aloisio D, Rovati LC, Giacobelli G, Setnikar, Bottiglioni F. Efficacy on climacteric symptoms and safety of low and safety of low dose estradiol transdermal matrix patches. A randomized, double-blind placebo-controlled study. Arzneimittelforschung 2000; 50(3):293-300.
- Simon JA, Bouchard C, Waldbaum A, Utian W, Zborowski J, Snabes MC. Low Dose of Transdermal Estradiol Gel for treatment of Symptomatic Postmenopausal Women. Obstet Gynecol 2007; 109:588-596.
- Nilsson K, Heimer G. Ultralow-dose transdermal estrogen therapy in postmenopausal urogenital estrogen deficiency: a placebo-controlled study. Menopause 1994; 1:191-197.
- Jennifer Blake Menopause: evidence-based practice, Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology Vol. 20, No. 6, pp. 799e839, 2006
- Wendy Y. Chen, Postmenopausal Hormone Therapy and Breast Cancer Risk: Current Status and Unanswered Questions Endocrinol Metab Clin N Am 40 (2011) 509-518
- Agnès Fournier, Franco Berrino Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort Int J Cancer 2005;114(3):448-54.