



## HISTORIA DE LA GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

# PASADO, PRESENTE Y FUTURO DE LAS PROGESTINAS

## PAST, PRESENT AND FUTURE OF PROGESTOGENS

Ariel Iván Ruiz Parra, M.D., MSc\*

Recibido: mayo 27/2004 – Revisado: junio 11/2004 – Aceptado: junio 25/2004

### RESUMEN

En este artículo se presentan los hitos en la historia del descubrimiento de la progesterona y de la síntesis de las progestinas, así como la asociación entre estos desarrollos y las aplicaciones terapéuticas de los progestágenos en anticoncepción hormonal y terapia de reemplazo hormonal. También se describe la clasificación actual de los progestágenos y las perspectivas de investigación futura.

**Palabras clave:** progestágenos, anticoncepción hormonal, terapia de reemplazo hormonal, historia.

### SUMMARY

This article is an historical approximation to the discovery of progesterone and the main developments in synthetic progestins. A relationship of these investigations with the application in hormonal contraception and hormone replacement therapy is also presented. The actual classification of progestogens and the future perspectives are discussed.

**Key words:** progestogens, hormonal contraception, hormone replacement therapy, history.

### PRESENTACIÓN

Este artículo no pretende ser una revisión exhaustiva de la historia de la investigación en el área de los

progestágenos. El objetivo principal es reseñar los aspectos más relevantes del descubrimiento de la progesterona y del desarrollo inicial de las progestinas sintéticas. Se espera ofrecer una visión general que permita una mejor comprensión del tema y motivar la reflexión sobre aspectos históricos de la endocrinología de la reproducción, no exentos de intereses ajenos a la ciencia y mejor interpretados si se conoce su contexto.

### EL PASADO

Quizá una de las descripciones más tempranas de los ovarios y del cuerpo lúteo se encuentra en la edición del año 1555 del libro *Humani Corporis Fabrica* escrito por el gran anatomista flamenco Andreas Vesalius (1514-1564).<sup>1</sup> Uno de los pupilos favoritos de Vesalius, Gabriel Fallopio (1523-1562), anatomista de Módena y Venecia, describió las trompas uterinas y el cuerpo lúteo. Fallopio controvirtió la idea de que los ovarios contenían semen.<sup>2</sup> Sus primeros trabajos fueron publicados en 1560, dos años antes de su muerte; pero, en 1606 se publicó en Venecia su monumental obra en tres volúmenes (1.050 páginas), la cual contenía no solamente una cantidad considerable de información sobre anatomía, sino también sobre el origen de los tumores y medicación para casi todas las patologías conocidas por la época.<sup>3</sup> Posteriormente, en 1672, Reinier de Graaf (1641-1673) también describió el cuerpo lúteo y Marcello Malpighi (1628-1694), considerado el fundador de la anatomía microscópica, le dio el nombre en latín por “cuerpo amarillo”.<sup>4</sup>

\* Especialista en Obstetricia y Ginecología UN. Especialista en Biología de la Reproducción INNSZ. MSc en Educación UIPN. MSc(c) Epidemiología Clínica PUJ. Profesor Asociado, Departamento de Obstetricia y Ginecología y Centro de Epidemiología Clínica, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

A finales del siglo XIX, el histólogo francés Louis-Auguste Prenant y el embriólogo alemán Gustav Born sugirieron que el cuerpo lúteo funcionaba como una glándula endocrina necesaria para la gestación y consideraban que se podía determinar el número de hijos que una mujer había tenido, a partir del número de cuerpos lúteos que tenía en sus ovarios.<sup>5</sup> En 1903, en los albores del siglo XX, el ginecólogo Ludwig Fraenkel, quien era alumno de Born, demostró que el cuerpo lúteo es indispensable para el anidamiento del óvulo fecundado, haciendo experimentos en los cuales cauterizaba o extirpaba el cuerpo lúteo de la coneja, a la semana siguiente del apareamiento. Por la misma época Paul Ancel y Paul Bouin, en Francia, descubrieron los cambios progesteronales que ocurrían durante el embarazo en las glándulas uterinas de la coneja y los atribuyeron —correctamente— a la actividad endocrina del cuerpo lúteo.<sup>6</sup>

En forma complementaria, ya desde 1897, John Beard, anatomista de Edimburgo, había sugerido que durante el embarazo se inhibía la ovulación por efecto del cuerpo amarillo. Posteriormente, durante la primera década del siglo XX en Filadelfia, Leo Loeb informó que la ovulación en el hámster se apresuraba removiendo sus cuerpos lúteos y Herrmann y Stein, en Viena, lograron inhibir la ovulación en la rata utilizando extractos de cuerpo lúteo. Con base en estas observaciones, en 1919, otro fisiólogo austriaco, Ludwig Haberland, produjo infertilidad con implantes subcutáneos de ovarios de conejas embarazadas y, posteriormente, con extractos de cuerpos lúteos de vacas preñadas,<sup>7,8</sup> intuyendo así la posibilidad de la contracepción hormonal en la mujer.

En el nuevo mundo, George Washington Corner (1889-1981) y Willard Myron Allen (1904-1993) de la Universidad de Rochester (EEUU), intentaron inducir la denominada “proliferación progesteronala” del endometrio en conejas inmaduras, pero después de algún tiempo quedó claro que esta respuesta solo se podía obtener si el útero de la coneja era estimulado primero por los estrógenos.<sup>9</sup> En 1929 ellos informaron:

“...parece, por lo tanto, que los extractos del cuerpo lúteo contienen una hormona especial que tiene como una de sus funciones la preparación del útero para la recepción de los embriones induciendo la proliferación progesteronala del endometrio”.<sup>10</sup>

y

“...está ahora completa la evidencia de que en la coneja el cuerpo lúteo es un órgano de secreción interna, que tiene como una de sus funciones la producción de un estado especial de la mucosa uterina (proliferación progesteronala) y que, a su vez, la función del endometrio proliferado es nutrir o proteger los blastocitos libres y hacer posible su implantación”.<sup>11</sup>

En dos años, a partir de estos experimentos, Allen, había purificado el material extraído del cuerpo lúteo y había obtenido el producto en forma cristalina. Finalmente, en 1934 cuatro grupos independientes lograron, en forma simultánea, el aislamiento de la progesterona cristalina: Willard M. Allen y Oskar P. Wintersteiner (en Estados Unidos); Adolf F.J. Butenandt y Ulrich Westphal (Alemania); Max Hartmann y Albert Wettstein (Suiza) y Kart H. Slotta y colaboradores (Alemania). El aislamiento de la hormona requirió grandes cantidades de material; Butenandt usó los cuerpos lúteos de 50.000 cerdas para obtener unos pocos miligramos de la hormona.

En 1934, Butenandt y también Slotta determinaron la estructura química de la progesterona.<sup>12</sup> Tres años antes, Butenandt había aislado la androsterona en forma cristalina a partir de 25.000 litros de orina masculina; esta hormona fue sintetizada a partir del colesterol, en 1934, por el químico suizo Leopold Ruzicka. Butenandt y Ruzicka compartieron el premio Nobel de química en 1939; el premio fue otorgado a Butenandt “por sus trabajos acerca de las hormonas sexuales” y a Ruzicka “por sus trabajos sobre los polimetileno y los terpenos altos”.<sup>13</sup>

E. Fernholz y Butenandt produjeron la progesterona de manera semisintética a partir de la estigmasterina. Un paso importante para la síntesis es la transformación, conseguida también por Butenandt, del pregnandiol en progesterona. En 1938, Wilhelm

Dirscherl y F. Hanush sintetizaron la progesterona a partir del colesterol, lo cual constituyó la base para su producción industrial.<sup>14</sup>

El nombre de “*progesterona*” surgió en la Segunda Conferencia Internacional sobre Estandarización de Hormonas Sexuales en 1935. En ésta, Allen y Corner presentaron el nombre “progestina” para la sustancia cristalina; mientras que Butenandt la había denominado “luteosterona”. Durante la Conferencia se acordó aunar ambas propuestas bajo el nombre de “progesterona”.<sup>15</sup>

El papel de las dos hormonas ováricas en el momento del climaterio fue descrito por Bernhard Zondek (1891-1966) en tres fases que él denominó: *la fase poli-estróna* con secreción excesiva de estrina; seguida de *la fase oligo-estróna* con declinación de la secreción y *la fase poli-gonadotrópica* en la que aumenta la secreción de gonadotropinas hipofisarias.<sup>16</sup> Vale la pena recordar que este autor y Selmar Aschheim (1878-1965) habían descrito en 1928 una prueba de embarazo sensible y específica basada en la presencia de hormona gonadotrópica en la orina de mujeres gestantes.<sup>17</sup>

En las décadas de 1930 y 1940, numerosas investigaciones condujeron al concepto de que la administración sostenida de progesterona, tempranamente en el ciclo menstrual, producía un bloqueo de la secreción de gonadotropinas y, en consecuencia, inhibición de la ovulación.

En 1951, Gregory Pincus (1903-1967), de la Worcester Foundation for Experimental Biology en Massachusetts, demostró que cuando se administraba a conejas una dosis superior a 5 mg de progesterona, no se producía descendencia. Pincus, después de numerosos estudios en conejas y ratas, seleccionó en 1952 en conjunto con John Rock, de Boston, un número de mujeres voluntarias a quienes se les administró progesterona oral durante un período de tiempo con fines contraceptivos. La respuesta fue significativa, aunque una de cada cinco mujeres no respondió satisfactoriamente.<sup>18</sup> Pincus había publicado sus estudios sobre la fertilización de los mamíferos en 1936<sup>19</sup> y había logrado la inducción

de la ovulación administrando hormonas gonadotrópicas; pero, posteriormente, se dedicó al estudio de la función de la glándula suprarrenal en relación con el estrés físico y mental, debido a las demandas especiales de la Segunda Guerra Mundial.

En 1943, el químico Russell Marker había encontrado la forma de producir grandes cantidades de progesterona. Como profesor en Penn State, había descubierto la forma de extraer progesterona de material vegetal y poco después logró sintetizar también estrógeno a partir de vegetales. Su proceso, que se llegó a conocer como “Degradación de Marker”, es la base de la producción de hormonas sintéticas. Marker recorrió Estados Unidos y examinó aproximadamente 400 especies diferentes de plantas tratando de encontrar la fuente vegetal que le permitiera la producción en masa de progesterona, pero no lo logró. Sin abandonar su búsqueda se dirigió a México en busca de la planta “cabeza de negro” sobre la que había leído en un texto de botánica regional en Texas. Su corazonada era correcta, los tubérculos constituyeron una excelente fuente para la producción masiva y barata de progesterona sintética. Marker sintetizó la progesterona a partir de una sapogenina, la diosgenina, que se podía obtener en grandes cantidades a partir de la raíz de la *dioscoreas pp*, una especie de ñame que crece en México y en otros sitios. Marker creó el laboratorio Syntex S.A. en México, donde en 1951 se sintetizó la noretindrona. Existe controversia respecto al origen de la “píldora anticonceptiva”; de acuerdo con Carl Djerassi, el nacimiento “químico” de la píldora anticonceptiva ocurrió en los laboratorios de investigación de Syntex S.A.:

“En Ciudad de México en la tarde del 15 de octubre de 1951, cuando un joven químico mexicano, Luis Miramontes, con apenas 20 años de edad, llevó a cabo el último paso de una larga secuencia de reacciones químicas que habíamos empezado unos meses atrás”.<sup>20</sup>

El nombre que eventualmente se le dio a la 17 $\alpha$ -etinil-19-nortestosteronase, la sustancia sintetizada por Miramontes, fue “noretindrona”. No obstante,

al parecer, para ese momento el laboratorio Syntex no tenía interés en probar la nueva molécula como anticonceptivo.

Posteriormente fueron manufacturados otros esteroides progestacionales 19-nor, entre ellos el noretinodrel ( $\alpha$ -etinil-5(10)-estraeolona). Después de establecer la actividad biológica del noretinodrel en conejas, Gregory Pincus, en colaboración con John Rock y Celso-Ramón García condujeron un ensayo a gran escala en San Juan de Puerto Rico donde administraron, desde el día 5 hasta el día 24 del ciclo, tabletas que contenían 10 mg de noretinodrel y 0,22 mg de 3-metileter de etinilestradiol en la mayoría de los ciclos; en un número menor de ciclos la concentración del etinilestradiol suministrada fue de 0,23; 0,18; 0,15 o 0,08 mg. No ocurrió ningún embarazo en los 1,279 ciclos en los cuales hubo absoluta adherencia al régimen de noretinodrel y solo ocurrieron 19 embarazos en mujeres que no siguieron meticulosamente las indicaciones; Pincus y sus colaboradores informaron:<sup>21</sup>

“En la práctica, se han encontrado varias dificultades para mantener el control completo de la fertilidad, así ocurrieron 19 embarazos, 5 de los cuales fueron en mujeres que habían omitido 3 a 17 tabletas del régimen aconsejado y 14 en individuos quienes habían suspendido la medicación debido a “reacciones” o falta de cuidado. Estos 19 producen una tasa de embarazos de 13 por 100 años matrimonio, la cual puede ser comparada con una incidencia esperada de 67 embarazos por 100 años de matrimonio de las mujeres portorriqueñas de este rango de edad quienes no practican contracepción: o una incidencia real de 63 por 100 años matrimonio entre estas mujeres... antes de entrar en el estudio”.

### **Los autores concluyeron en el mismo artículo:**

“Creemos que nuestros datos demuestran la acción de un poderoso agente para el control de la fertilidad entre las mujeres que lo usan”.

En 1957, después de confirmar su efectividad en dos estudios adicionales llevados a cabo en Rumaco y en Haití, se comercializó la combinación de nore-

tinodrel (10 mg) con 3-metileter de etinilestradiol (0,15 mg) con el nombre de Enovid ®, ipara el tratamiento de los disturbios menstruales!<sup>22</sup> En mi opinión, esto no es de extrañar habida cuenta de una de las anotaciones de Pincus y colaboradores:<sup>23</sup>

“Las observaciones anteriores indican: (a) que, si el régimen del día 5 al día 24 se sigue estrictamente, se puede esperar una frecuencia normal de longitudes del ciclo menstrual; (b) que olvidar días puede resultar en, o bien un ciclo acortado debido a hemorragia por supresión, o en un ciclo alargado, debido a la extensión de la medicación. Realmente, en vista de la capacidad de este compuesto para prevenir la hemorragia menstrual mientras se esté tomando, presumiblemente se puede producir un ciclo de cualquier longitud deseada”.

El retorno de Pincus a su línea original de estudio de las hormonas esteroides sexuales, después de haber estudiado la función de la glándula suprarrenal, fue atribuido por el propio autor a dos factores: 1) a una visita en 1951 de Margaret Sanger, presidenta de la International Planned Parenthood Federation (IPPF), quien esperaba que se desarrollara científicamente un método simple de control de la natalidad y 2) a la identificación de la importancia de la explosión de la población.<sup>24</sup>

Finalmente, el 9 de mayo de 1960 la FDA en Washington anunció la aprobación de un contraceptivo oral a base de noretinodrel, “la píldora”, producida por G. D. Searle and Co. y comercializada como Enovid ®. La aceptación del público fue inmediata y entusiasta y, para 1978, se estaban ofreciendo 29 contraceptivos orales a unas diez millones de usuarias en Estados Unidos.<sup>25</sup>

## **EL PRESENTE Y EL FUTURO**

Desde la segunda mitad del siglo XX se han desarrollado numerosas progestinas derivadas de la 19-nortestosterona, las cuales pueden ser clasificadas por generaciones de la siguiente manera:<sup>26</sup>

Primera generación: noretinodrel.

Segunda generación: noretisterona y levonorgestrel.

Tercera generación: derivados del levonorgestrel: desogestrel, 3-cetodesogestrel (o etonorgestrel), gestodeno y norgestimato.

Notas. 1). Llama la atención que la noretisterona esté clasificada como segunda generación; su síntesis en 1951 la ubicaría dentro de las progestinas de primera generación. 2). Por extensión, el metabolito activo del norgestimato, la norelgestromina (anteriormente 17-deacetil-norgestimato<sup>27</sup>) es otra progestina de tercera generación; lo mismo ocurre con el etonorgestrel que es el derivado 3-ceto del desogestrel. 3). Esta clasificación no incluye las progestinas derivadas de la progesterona.

En la actualidad el término *progestágenos* incluye tanto a la *progesterona natural* como a las *progestinas sintéticas*. La **tabla 1** muestra la clasificación actual de los progestágenos.<sup>28</sup>

Puede concluirse que el amplio desarrollo de las progestinas sintéticas ha estado íntimamente ligado a las historias de la anticoncepción hormonal y de la terapia de reemplazo hormonal (TRH). En el primer caso, el papel fundamental de las progestinas es inhibir la ovulación; los estrógenos se agregaron para disminuir la hemorragia transhormonal asociada con la administración de progestinas solas y para potenciar su efecto inhibitor de la ovulación. En el caso de la TRH el papel del progestágeno es ofrecer protección endometrial para evitar la hiperplasia y el adenocarcinoma de endometrio mientras se mantienen los beneficios estrogénicos y se minimizan los efectos colaterales inducidos por los progestágenos.<sup>29</sup>

Después de los hallazgos del estudio WHI, relacionados con un aumento absoluto pequeño pero significativo del riesgo cardiovascular, tromboembolismo, carcinoma mamario y enfermedad cerebral vascular en usuarias de TRH con estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona<sup>30</sup> y ante la consideración de que los hallazgos no necesariamente se extrapolan a otras hormonas, vías y esquemas de dosificación, se han promovido otras combinaciones y formas de administración hormonales para TRH. En realidad estas formas

de TRH no se han evaluado apropiadamente a largo plazo.<sup>31</sup> Por lo tanto, la investigación futura debe dirigirse a evaluar en experimentos clínicos controlados y aleatorizados, los riesgos y beneficios de las nuevas progestinas, así como de otras formas de administración de TRH, antes de declarar que son la solución alternativa.

Las nuevas progestinas tienen menor actividad androgénica, algunas incluso tienen actividad antian-drogénica; son más potentes, lo que permite reducir las dosis de los estrógenos que las acompañan; pueden ser administradas con menor frecuencia de dosificación y permiten su administración por vías alternativas a la vía oral (transdérmica, anillos, implantes subdérmicos, dispositivos intrauterinos liberadores de progestina, intramuscular de depósito).<sup>32,33</sup> Se espera que el desarrollo futuro sea hacia

**Tabla 1. Clasificación de los progestágenos**

- I. Progesterona
- II. Progestinas
  - A. Estructuralmente relacionadas con la progesterona
    - a. Derivados pregnano:
      - i. Acetilados (derivados 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona): acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de ciproterona, acetato de clormadinona.
      - ii. No acetilados: didrogesterona, medrogestona.
    - b. Derivados 19-norpregnanos (derivados 19-norprogesterona):
      - i. Acetilados: acetato de nomegestrol, nesterona.
      - ii. No acetilados: demegestona, trimegestona, promegestona.
  - B. Estructuralmente relacionados con la testosterona (derivados 19-nortestosterona)
    - a. Etililados:
      - i. Etranos: noretindrona (noretisterona), acetato de noretindrona, noretinodrel, linestrenol, diacetato de etinodiol.
      - ii. 18-etilgonanos: levonorgestrel, norgestrel, desogestrel, gestodeno, norgestimato.
    - b. No etililados: dienogest, drospirenona.



progesterinas cada vez más selectivas en su actividad y órgano blanco; que tengan menos efectos indeseables sobre el metabolismo lipídico, el aparato cardiovascular y el tejido mamario; que conserven la capacidad de inhibir la proliferación endometrial a bajas dosis, sin contrarrestar los efectos benéficos de los estrógenos; que aumenten la adherencia y que permitan disminuir aún más las dosis de estrógenos de los anticonceptivos hormonales combinados, lo cual, al menos en teoría, puede disminuir el riesgo de trombosis y otros efectos no deseables de los estrógenos.

## REFERENCIAS

1. Medvei VC. The History of Clinical Endocrinology. A comprehensive account of endocrinology from the earliest times to the present day. Ch. 12. The 16th Century and the Renaissance. 1a. ed. Carnforth, Lancs, UK: The Parthenon Publishing Group; 1993. p. 55-64.
2. Loc. cit.
3. O'Dowd MJ, Phillip EE. Historia de la Ginecología y Obstetricia. Narrativa - Panorámica Histórica. The Parthenon Publishing Group: Carnforth, Lancs, Inglaterra. Reimpresión de la primera edición española. Barcelona, España: 1998. Tomo 1. p. 1- 35.
4. Speert H. Obstetric & Gynecologic Milestones Illustrated. Chapter 102. The Ovarian Hormones. New York: The Parthenon Publishing Group; 1996. p. 640-4.
5. Loc. cit.
6. Loc. cit.
7. Gómez PI. Capítulo 1. Historia de la planificación familiar. En: Gómez PI y colaboradores. Planificación Familiar. Una Visión Integral. Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina, Departamento de Ginecología y Obstetricia; 1998. p. 31-42.
8. Speert H. Obstetric & Gynecologic Milestones Illustrated. Chapter 103. Contraception: The Pill, the Gräfenberg Ring. New York: The Parthenon Publishing Group; 1996. p. 645-59.
9. Medvei VC. The History of Clinical Endocrinology. A comprehensive account of endocrinology from the earliest times to the present day. Ch: 18. The troubled and exciting years of the first four decades of the 20th century – Part I. 1a. ed. Carnforth, Lancs, UK: The Parthenon Publishing Group; 1993. p. 213-39.
10. Corner GW, Allen WM. Physiology of the corpus luteum (II) Production of a special reaction: progesterational proliferation, by extracts of the corpus luteum. Am J Physiol 1929;88:326-39.
11. Allen WM, Corner GW. Normal growth and implantation of embryos after very early ablation of the ovaries, under the influence of extracts of the corpus luteum. Am J Physiol 1929;88:340-6.
12. Slotta KH, Rushing H, Fells W. Reindarstellung der hormone aus dem Corpus Luteum. Ber Dtsch Chem Ges 1934;67:1270-73.
13. García F. El Nobel. Historia, Análisis, Galardonados. 2ª. edición. Santafé de Bogotá: Editorial Voluntad; 1994. p. 183.
14. Cortina L, Fenollosa R (Coordinadores de Edición Española). Crónica de la Medicina. Crónica de los años 1900 a 1945. Tomo 3. Traducido del original en Alemán: Schott H, Müller IW, Roelcke V, Wolf-Braun B, Schadewaldt. Die Chronik der Medizin. 2a. edición. Barcelona, España: Plaza & Janés; 1994. p. 443.
15. Loc. cit.
16. Zondeck B. The Diseases of the Endocrine Glands. 2nd. Ed. London; E: Arnold; 1944.
17. Speert H. Obstetric & Gynecologic Milestones Illustrated. Chapter 32. Selmar Aschheim, Bernhard Zondek, Maurice Friedman, and Their Pregnancy Tests. New York: The Parthenon Publishing Group; 1996. p. 222-7.
18. Medvei VC. The History of Clinical Endocrinology. A comprehensive account of endocrinology from the earliest times to the present day. Ch. 20. The Americans. 1a. ed. Carnforth, Lancs, UK: The Parthenon Publishing Group; 1993. p. 275-305.
19. Pincus G. The Eggs of Mammals. New York: Mcmillan; 1936.
20. Djerassi C. Prólogo. En: Dussan A, Ojeda G, Molinos R, Velásquez R (Eds). La píldora anticonceptiva 40 años de impacto social. Bogotá: Zetta Comunicadores – Panamericana Formas e Impresos SA.; 2000. p. 7.
21. Pincus G, Rock J, Garcia CR, RiceWray E, Paniagua M, Rodriguez I. Fertility control with oral medication. Am J Obstet Gynecol 1958;75:1333-46.
22. Speert H. Chapter 103. Ibid. p. 646.
23. Pincus G, Rock J, García C-R, RiceWray E, Paniagua M, Rodríguez I. Ibid.
24. Medvei VC. Op. cit.

25. Speert H. Chapter 103. *Ibid.* p. 645.
26. Henzl MR, Edwards JA. Pharmacology of progestins: 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterone derivatives and progestins of the first and second generation. In: Sitruk-Ware R, Mishell D. (Eds). *Progestins and Antiprogestins in Clinical Practice*. New York: Marcel Dekker. 2000. Mencionado por Sitruk-Ware. Progestágenos antian-drogénicos en la terapia de reemplazo hormonal. *Foro de Ginecología* 2003;6:8-11.
27. Sicut BL, Ortho evra, a new contraceptive patch. *Pharmacotherapy* 2003;23:472-80.
28. The North American Menopause Society. Role of progestogen in hormone therapy for postmenopausal women: position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2003;10:113-32.
29. *Ibid* p.127.
30. The 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;288:321-33.
31. Solomon CG, Dluhy RG. Rethinking postmenopausal hormone therapy. *N Engl J Med* 2003;348:579-80.
32. Rowlands S. Newer progestogens. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2003;29:13-6.
33. Sitruk-Ware R, Small M. New methods of progestin delivery. *Contemp Clin Gynecol Obstet* 2002;2:287-98.