



Ginecología y Obstetricia

© Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología

Ginecol. obstet. 1993; 39 (15): 86-96

LIVIAL R: PERFIL CLÍNICO Y METABÓLICO

*[Dyonne VAN DUREN](#).

RESUMEN

La terapia de reemplazo hormonal, está llegando a ser cada vez más, un área importante. Todos los tratamientos actuales presentan problemas de seguridad o de aceptación por parte de los pacientes. En especial, el sangrado vaginal regular, comúnmente es inaceptable en mujeres postmenopáusicas.

Livial, un esteroide gonadomimético, trata con efectividad los síntomas climatéricos, y previene la pérdida ósea postmenopáusica, sin estimular el endometrio, de tal forma que no causa sangrado en mujeres que se encuentran en esta etapa. Livial parece tener efectos secundarios poco significativos, más aún puede ejercer efecto benéfico sobre el sistema cardiovascular y el perfil sérico de los lípidos.

INTRODUCCIÓN

Hacia el final de los años fértiles, la producción de las hormonas ováricas declina gradualmente; esta reducción acelera la menopausia y por consiguiente, el síndrome climatérico, el cual es caracterizado por trastornos menstruales, cambios psicológicos y pérdida acelerada del hueso. En la medida que la expectativa y la demanda por una mejor calidad de vida aumenta, la terapia de reemplazo hormonal cobra mayor importancia, no sólo para las mujeres climatéricas, sino también para los médicos y para la industria farmacéutica.

Cuando se prescribe la terapia de reemplazo hormonal, es importante sopesar los posibles riesgos, así como los beneficios. Una terapia de reemplazo hormonal ideal podría aliviar los síntomas climatéricos, prevenir la pérdida ósea y, mejor dicho, aumentar la masa ósea en mujeres osteoporásicas. Sin embargo, la terapia de reemplazo hormonal podría no estimular el endometrio, tener un efecto negativo sobre el sistema cardiovascular o aumentar el riesgo de malignidad.

Un avance racional al tratamiento de las molestias climatéricas y a la prevención de secuelas silenciosas, como la osteoporosis, es el reemplazo de toda la variedad de hormonas que el ovario producía anteriormente; esto significaría la compensación de progesterona y andrógenos así como estrógenos.

PROBLEMAS QUE SE PRESENTAN CON LAS OPCIONES ACTUALES DE REEMPLAZO HORMONAL

A pesar de haber sido reconocido los beneficios terapéuticos del reemplazo de estrógenos junto con progestágenos y andrógenos, el tratamiento con estrógenos solos, ha recibido amplia aceptación.

Debido a que los estrógenos deben ser administrados en dosis relativamente altas, para suprimir los bochornos y otros síntomas vasomotores, la monoterapia estrogénica lleva el riesgo de una sobre estimulación endométrica. Actualmente ha sido entendido el efecto protector de los progestágenos sobre el endometrio, por lo tanto, la terapia combinada de estrógeno progestágeno ha sido utilizada con éxito. No obstante, esta terapia puede producir sangrado endometrial regular, como efecto secundario. Muchas mujeres postmenopáusicas encuentran inaceptable continuar con un sangrado regular, y ésta es la razón principal para la suspensión de la terapia de reemplazo hormonal.

La utilización de progestágenos solos, es una terapia particularmente adecuada en el pre y perimenopausia, cuando predominan los trastornos del ciclo, y en la enfermedad benigna del seno, cuando los estrógenos están



contraindicados. El tratamiento de los trastornos vasomotores con progestágenos solos, requiere a la larga, de dosis altas las cuales pueden producir efectos secundarios.

La eficacia terapéutica de los andrógenos, especialmente la testosterona, en el tratamiento de los síntomas climatéricos como la depresión, se descubrió hace algún tiempo, pero debido a sus efectos secundarios, esta terapia no llegó a ser de rutina. No obstante, las combinaciones de estrógenos y andrógenos, han demostrado ser efectivas en el tratamiento de los síntomas psicológicos que siguen a la menopausia quirúrgica.

La búsqueda de una sustancia que pudiera combinar los efectos favorables de las tres hormonas sexuales clásicas (estrógenos, andrógenos y progestágenos), condujo al descubrimiento del esteroide Livial, cuyo nombre genérico es tibolone y su nombre codificado Org. OD 14.

Livial presenta un perfil de acción único, descrito como gonadomimético debido a sus débiles acciones

- * estrogénicas,
- * progestogánicas y
- * androgénicas

Las cuales no resultan en una estimulación endometrial.

FARMACOCINÉTICA

Absorción y excreción:

Livial es absorbido rápidamente; luego de la administración oral de 14/C rotulado Livial a voluntarios sanos hombres y mujeres, la radioactividad apareció en el plasma a los 30 minutos y los valores pico se alcanzaron luego de 1.5 - 4 horas.

La excreción de Livial sigue los patrones usuales de los esteroides; las heces son la ruta más importante. Las tasas tanto urinarias como fecales, muestran una completa excreción.

La vida media eliminatoria basada en la radioactividad total es de cerca de 45 horas, lo cual está dentro de los patrones de vida media de los otros esteroides. No se ha ubicado circulación enterohepática de Livial o de sus metabolitos.

Livial es metabolizado ampliamente en el hígado e intestino delgado, y sus productos metabólicos se describen en el capítulo 1.

ESTUDIOS DE EFICACIA

Se han llevado a cabo estudios clínicos a fin de comprobar la eficacia de Livial, utilizando una dosis oral diaria de 2.5 mg., la cual es la dosis clínica recomendada. Se escogió esta dosis, luego que se demostró que 5 mg. por día, inducía en ciertas pacientes, sangrado vaginal, mientras que 1.25 mg. por día era una dosis muy baja para suprimir los trastornos vasomotores. Una dosis diaria de 2.5 mg. en mujeres climatéricas, alivió los bochornos y suprimió completamente los niveles de la hormona foliculo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH).

FARMACODINÁMICA

Efectos centrales:

Livial suprime significativamente los niveles plasmáticos de FSH y, en un grado menor los de LH./1,2 Esto quedó demostrado en un estudio cruzado, de pacientes climatéricas (ver fig. 1). No se detectaron efectos sobre la secreción de prolactina.



Fig. 1a
Valores Medios plásticos
De FSH

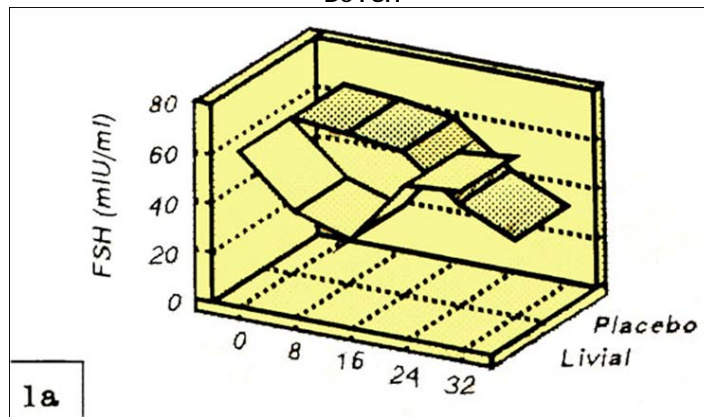


Fig. 1b
Valores Medios plásticos
de prolactina

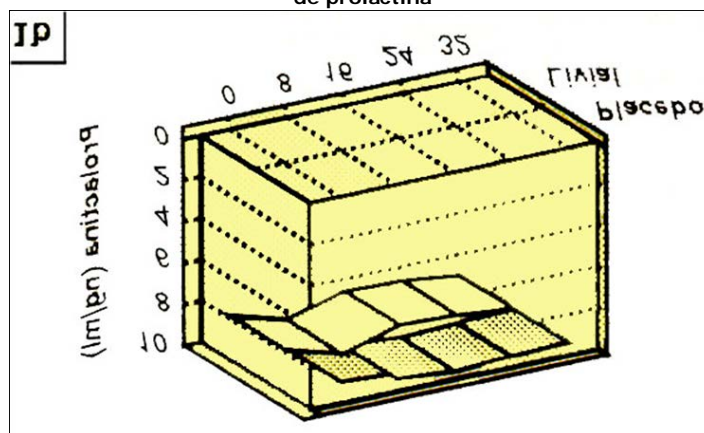
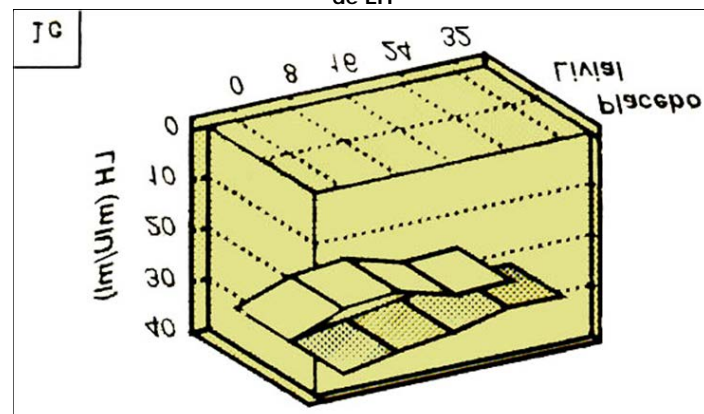


Fig. 1c
Valores Medios plásticos
de LH



Se encontró también, que Livial inhibía la ovulación en mujeres jóvenes fértiles./3 La figura 2. muestra la supresión de LH, FSH, estradiol y progesterona, cuando se administró Livial a mujeres premenopáusicas. Este estudio se realizó con el especial interés de buscar los efectos centrales de Livial; debido al riesgo de manchado, o sangrado vaginal irregular, Livial no está recomendado en mujeres premenopáusicas, y su uso como contraceptivo no está indicado.



Fig. 2a
Niveles plásticos medios
De FSH

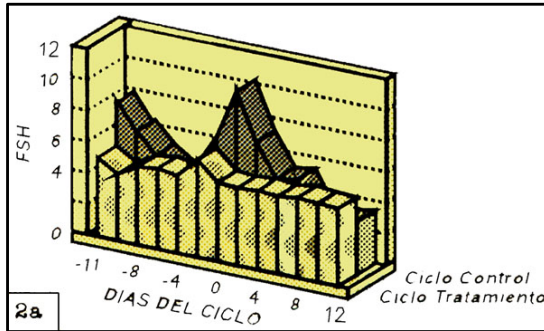


Fig. 2b
Niveles plásticos medios
De LH

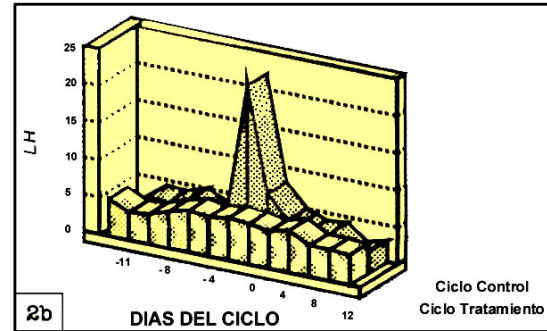


Fig. 2c
Niveles plásticos medios
De Estradio

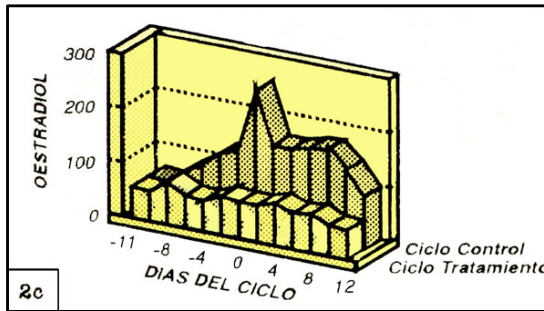
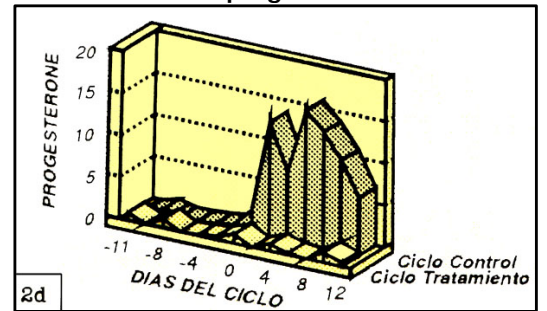


Fig. 2d
Niveles plásticos medios
De progesterona



Efectos periféricos:

En mujeres, la actividad estrogénica de Livial es débil y se puede apreciar a nivel vaginal. En todas las pacientes que recibieron Livial/4, la producción de mucus citológico y cervical se mostró levemente mejorada. Este efecto sobre la citología vaginal, puede conducir al beneficio clínico de reducir la dispareunia y aliviar la predisposición a la infección.

Livial no ejerce un efecto proliferativo sobre el endometrio de mujeres postmenopáusicas. Exámenes histológicos del endometrio realizados, antes y durante el tratamiento en 72 mujeres estudiadas por un periodo de 5.5 años, no mostraron cambios proliferativos en 69 pacientes (96%).

En las tres pacientes restantes, el cuadro histológico cambió de atrófico a ligeramente proliferativo. Este número es comparable con los hallazgos esperados en un grupo no tratado de mujeres postmenopáusicas. El grado de proliferación no aumentó con la duración del tratamiento, y en ningún caso se observó hiperplasia (ver Tabla 1)/5.

Tabla 1 endometrio durante el tratamiento con Org OD 14			
Período de tratamiento	Número de Pacientes	Sin cambios de atrofia	Ligera proliferación
Más de 8 ,eses	138	123 (89%)	15 (11%)
1 - 5.5 años	72	69 (96%)	3 (4%)



PROBLEMAS O SÍNTOMAS CLIMATERICOS

La eficacia de Livial en relación a los trastornos climatéricos, fue evaluada en estudios doble ciego, controlados con placebo.

Bochornos:

En un estudio de 60 pacientes tratadas durante 12 meses con 2.5 mg de Livial al día, esta droga mostró tener un mejor efecto que placebo sobre los bochornos, transpiración, somnolencia y fatiga (ver fig. 3)/6. Estos resultados fueron confirmados en un estudio multicéntrico doble-ciego cruzado, que duró 32 semanas y que involucra a 256 mujeres (ver fig. 4)/7. Las pacientes fueron tratadas con Livial durante 16 semanas y otras 16 semanas con placebo. Livial se mostró significativamente mejor que placebo al reducir la incidencia de bochornos.

En otro estudio comparativo de Livial con estrógeno y placebo, a largo plazo, para el tratamiento de la prevención de los bochornos, se confirmó nuevamente la eficacia de Livial (ver fig. 5)/8

Trastornos del estado de ánimo y conducta:

Los trastornos del estado de ánimo son más comunes, luego que antes de la menopáusia. Muchas pacientes han reportado sentirse mejor de ánimo durante el tratamiento con Livial. En un estudio cruzado, Livial mostró tener efecto positivo sobre el estado de ánimo, el mismo que fue evaluado utilizando la escala análoga visual (ver fig. 6)/7.

Se sabe que los cambios en los niveles de B-endorfinas están involucrados en la patogénesis de los trastornos del estado de ánimo y conducta en el síndrome climatérico. 9,10 Livial ha demostrado levantar los niveles de B-endorfinas en mujeres postmenopáusicas (ver fig. 7)/10. Se observó que el efecto de Livial sobre los niveles de endorfinas, son más potentes que el de los estrógenos conjugados. El hecho de que Livial aumente los niveles de los receptores opioides centrales como periféricos, podría explicar sus efectos positivo sobre el humor.

Osteoporosis:

Las hormonas sexuales han demostrado ser efectivas en la prevención de la pérdida ósea postmenopáusica./11 Todos los estudios publicados indican de forma amplia que Livial posee un efecto positivo, tanto en la prevención de la osteoporosis como en el cuadro ya establecido. En un estudio realizado por Lindsay y Hart, controlado con placebo, la tasa de pérdida ósea fue la esperada en el grupo control de pacientes, pero no hubo pérdida neta de hueso en los pacientes que recibieron Livial (ver fig. 8)/12.

Los niveles de fosfato sérico, calcio sérico y urinario (todos estos parámetros del metabolismo óseo) estuvieron reducidos en los pacientes tratados con Livial.

En estudios clínicos a corto plazo, Livial también demostró reducir significativamente la pérdida ósea, y la disminución de la tasa de calciocreatinina en la orina fue similar a la observada luego de terapia estrogénica.

En un estudio controlado con placebo, llevado a cabo por Geusens y col. en mujeres con Osteoporosis postmenopáusica establecida, la densidad mineral ósea de la espina aumentó en un 8% luego de 2 años de tratamiento.

En el grupo control, se dio una pérdida ósea anual del 2%/13.

EFFECTOS SECUNDARIOS

La incidencia de efectos secundarios, en pacientes tratadas con Livial fue baja; se presentaron cambios ocasionales en el peso corporal y sangrado vaginal, con una incidencia comparable con la de placebo (ver Tabla 2).



Razones	Livial (n-350)	Placebo (n-350)
Efectos secundarios		
Aumento de peso	2	2
Náuseas/espasmos estomacales/vómitos	0	3
Dolor de Cabeza	1	1
Vértigo	1	1
Dolor de espalda + dolor de piernas y brazos	1	0
Sensación de pesadez, edema pretibial	1	0
Poca eficacia	11	18
Mejoría, sin terapia posterior	1	5
Enfermedad intercurrente	1	0
Pérdida de seguimiento	11	2

No se vieron efectos secundarios androgénicos, con el tratamiento de Livial.

No hubo aumento en el acné o hirsutismo, y no se presentaron cambios en la voz.

SEGURIDAD

Endometrio:

El hecho de que Livial, a diferencia de los estrógenos, no estimula el endometrio fue anteriormente discutido. Esta característica se explica, ya que Livial posee un perfil hormonal único. No induce sangrado, proporcionando una enorme ventaja sobre todas las otras terapias hormonales de reemplazo disponibles actualmente.

Presión sanguínea y ritmo cardíaco:

En estudios comparativos a largo plazo, versus placebo, no fueron reportados efectos clínicos significativos de Livial, sobre la presión sanguínea o el ritmo cardíaco. /14,15

Función hepática:

Durante tratamientos a largo plazo con Livial, se realizaron pruebas de la función hepática, la cual no fue alterada, es más los niveles de fosfatasa alcalina disminuyeron ligeramente como resultado del efecto protector de Livial sobre el hueso. /6, 16, 17

Metabolismo de los Lípidos:

En las mujeres premenopáusicas, los niveles plasmáticos de colesterol total, las lipoproteínas de baja densidad (LDL), el colesterol y los triglicéridos son más altos que en las mujeres postmenopáusicas.

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL)-colesterol, no cambia o disminuye con el estatus menopáusico./18,19 La relación entre los cambios inducidos farmacológicamente en los lípidos del plasma y el riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular, aún no está clara. La terapia con estrógenos no compuestos lleva a niveles elevados de colesterol HDL y triglicéridos y a niveles bajos de colesterol LDL; los progestágenos ejercen un efecto opuesto./20

Si se consideraran solamente los niveles de colesterol HDL y LDL, entonces la terapia estrogénica podría ser cardioprotectora. Pero las controversias continúan, y el real efecto de las combinaciones estrógeno/progestágeno sobre los lípidos depende de la dosis de cada componente, y del régimen de dosificación.



Cuando Livial se administró por más de 5 años, las concentraciones séricas de lípidos fueron estudiadas en ensayos controlados con placebo. En estos pacientes tratados con Livial se encontraron niveles de lipoproteínas de densidad muy baja (VLDL)-colesterol, colesterol-HDL y triglicéridos (ver tabla) 16, 10, 14, 15, 21-23

	Pretratamiento	12 meses	36 meses
Colesterol total (mmol/1)	5.85	5.54	5.69
Colesterol-LDL (mmol/1)	4.26	4.41	4.24
Colesterol-HDL (mmol/1)	0.95	0.63	0.93
Triglicéridos totales (mmol/1)	1.42	1.11	1.13

A medida que el tratamiento progresó, los niveles de colesterol HDL volvieron a los valores anteriores al tratamiento, mientras que los niveles de colesterol LDL no fueron afectados significativamente./22,24

Los niveles totales de colesterol no fueron alterados o disminuyeron ligeramente./6,10,14,15,21,23 Todos los valores retornaron a los hallados antes del tratamiento, posteriormente a la suspensión del mismo.

La reducción transitoria en los niveles de colesterol-HDL, es considerado como un resultado del débil efecto androgénico de Livial.

Un efecto similar ha sido observado, luego de la administración de progestágenos como el acetato de noretisterona, levonorgestrel y el acetato de medroxiprogesterona sólo o en combinación con estrógenos/24,25

Debido a que la reeducación transitoria de los niveles de colesterol HDL, observados al administrar Livial no están acompañados por una elevación del colesterol-total o del colesterol-LDL, estos cambios metabólicos no deberían considerarse como negativos.

En todos los estudios llevados a cabo, Livial ha demostrado reducir los niveles de triglicéridos. Esta reducción persiste luego de tratamientos prolongados./21,23

Los hallazgos epidemiológicos recientes indican que, en mujeres por encima de los 50 años de edad, una elevación de los niveles de triglicéridos plasmáticos pueden ser más importantes que la reducción de los niveles de colesterol-HDL en el pronóstico del riesgo cardiaco./26,27

Por lo tanto, la reducción en los niveles de triglicéridos refleja una ventaja que presenta Livial frente a la terapia estrogénica.

Los efectos generales de Livial sobre el metabolismo de los lípidos, luego de la menopausia son probablemente favorables, si los comparamos con los tratamientos combinados de estrógenos/progestágenos o con la ausencia de tratamiento.

Hemostasis:

Otro resultado importante en la seguridad de la terapia de reemplazo hormonal, es su efecto sobre la coagulación de la sangre y la fibrinólisis. En un estudio comparativo entre Livial y etinilestradiol, Livial no afectó el sistema de coagulación; el tiempo de protrombina y coagulación permanecieron sin cambios (ver tabla 4). Cuando se comparó la terapia de Livial con la de etinilestradiol, Livial presentó niveles más bajos de los factores VII y VIII y niveles más altos de antitrombina III./28



Tiempo de protombina y coagulación	Sin cambios
Factor VII, VIII, X	Sin Cambios
Antitrombina III	Aumentada
Fibrinógeno	Disminuido
Plasminógeno	Aumentado
Lisis, Placas de fibrina	Aumentada

En dos estudios controlados con placebo, llevados a cabo por Walker y col., se observó nuevamente una elevación en los niveles de antitrombina III con Livial.²² Mientras que los niveles de fibrinógeno estuvieron reducidos significativamente en comparación con el grupo placebo (ver fig. 9) Los niveles de plasminógeno y el promedio de actividad fibrinolítica en las placas de fibrina, estuvieron significativamente aumentadas comparadas con el grupo placebo (ver fig. 10).²³ Estos valores retornaron a los niveles anteriores al tratamiento, luego de la suspensión del mismo.

De acuerdo con las investigaciones realizadas por Parkin y colegas, los niveles de antitrombina III se encontraban aumentados, aún después de 5 - 6 años posteriores a la suspensión de la terapia con Livial.²⁹ Por lo tanto en contraste con los estrógenos, Livial no aumenta la coagulación de la sangre; en realidad estimula la actividad fibrinolítica, lo cual puede ser considerado como un efecto beneficioso.

CONCLUSIÓN

Debido a su perfil farmacológico único, Livial posee muchas de las características requeridas por una terapia de reemplazo hormonal ideal. Su acción gonadomimética significa que, esta sola droga puede compensar la pérdida de los tres grupos mayores de hormonas producidas por los ovarios: estrógenos, andrógenos y progestágenos. Livial, alivia de forma efectiva los síntomas del climaterio tales como, bochornos y cambios en el estado de ánimo.

Livial previene la pérdida ósea postmenopáusica, e incrementa la masa ósea en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis establecida.

Debido a que posee actividades estrogénicas y progestogénicas, Livial no estimula el endometrio. A la vez, Livial no origina abandonos del estudio por sangrado, y esto es de mucha importancia para la conformidad del paciente. (Los abandonos por sangrado son la causa principal para que las pacientes descontinúen las terapias tradicionales de reemplazo hormonal).

Livial parece tener un efecto positivo sobre el sistema cardiovascular, ya que reduce los niveles de triglicéridos y éstos parecen ser un factor importante de riesgo para la enfermedad cardiovascular en mujeres por encima de los 50 años.

Estos efectos positivos, parecen persistir luego de terapias prolongas con Livial. Livial no ejerce efectos procoagulantes en la sangre; en realidad parece estimular la actividad fibrinolítica. Todos estos hechos sugieren que, Livial podría ser un paso significativo al acercamiento a la terapia ideal de reemplazo hormonal.



Fig. 3a
Niveles plásticos medios
para bochornos

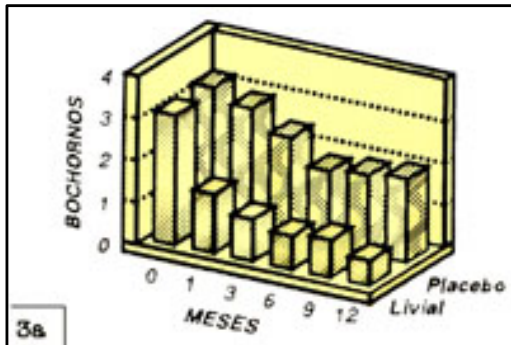


Fig. 3b
Niveles plásticos medios
para somnolencia

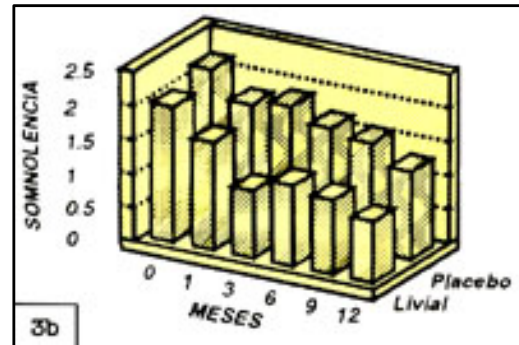


Fig. 3c
Niveles plásticos medios
para sudoración

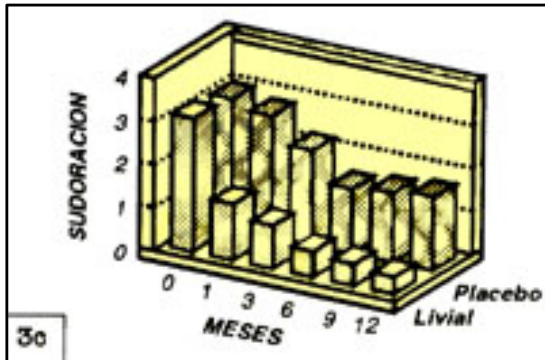


Fig. 3d
Niveles plásticos medios
para fatiga

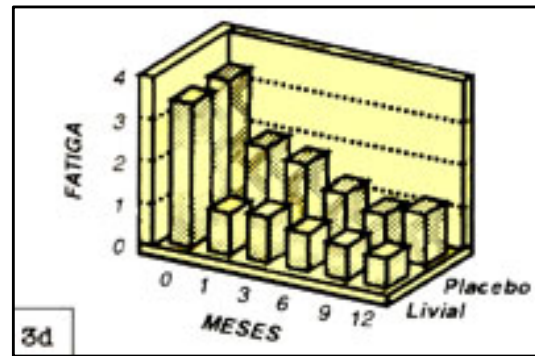


Fig. 4
Valores medios semanales
Durante un estudio multicéntrico

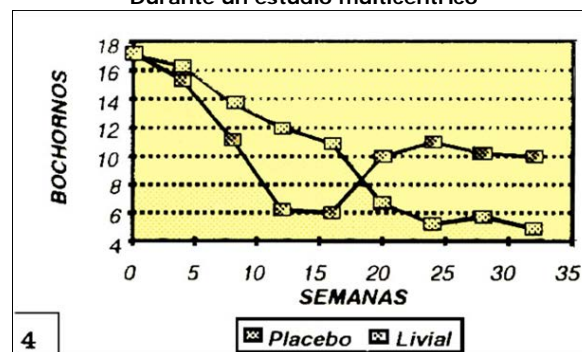




Fig. 5
 Incidencia de bochorno en mujeres
 bajo terapia de reemplazo hormonal

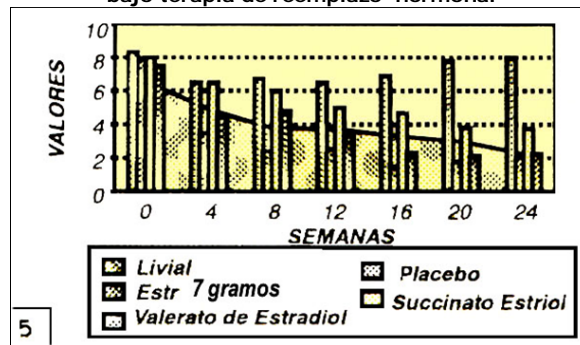


Fig. 6
 Estado de Ánimo
 Durante un estudio multicéntrico

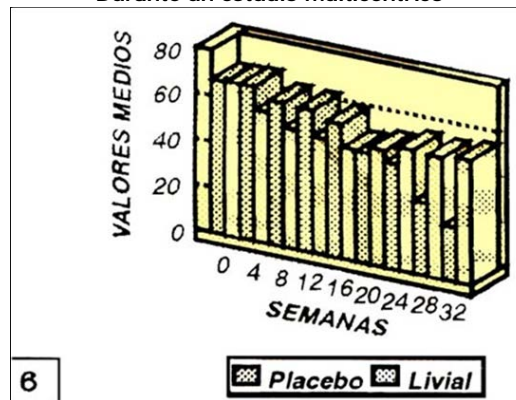


Fig. 7
 Niveles Medios Plasmáticos
 De Zendorfinas

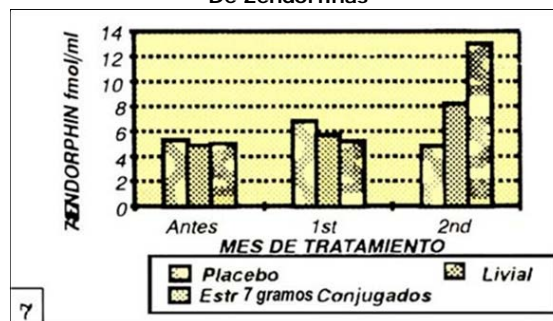


Fig. 8
 Contenido mineral de óseo
 De los Metacarpianos

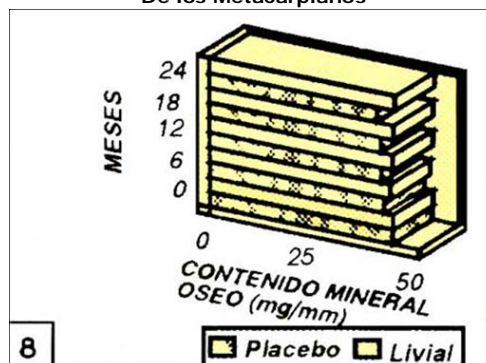
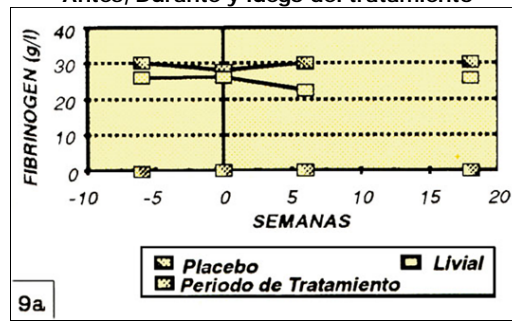


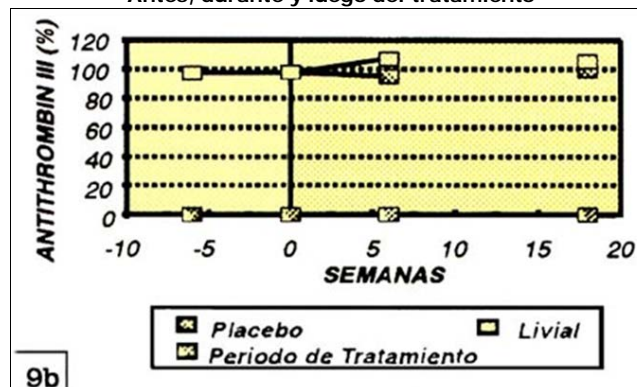


Fig. 9a
Valores medios de Fibrinógeno
Antes, Durante y luego del tratamiento



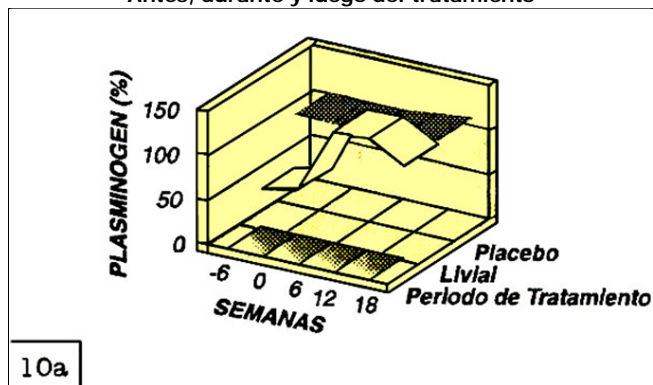
9a

Fig. 9b
Valores medios de antitrombina II
Antes, durante y luego del tratamiento



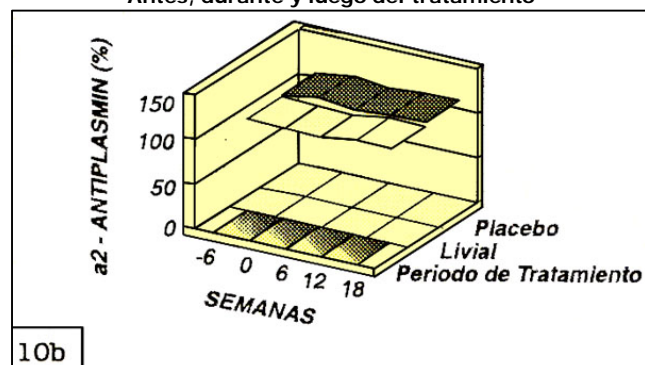
9b

Fig. 10 a
Valores medios para plasminógeno
Antes, durante y luego del tratamiento



10a

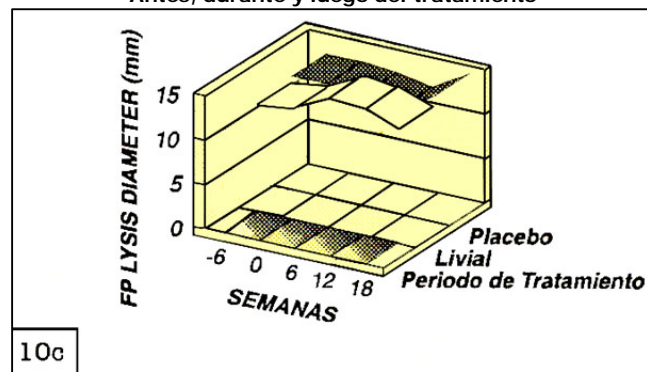
Fig. 10 b
Valores medios para α_2 -antiplasmin
Antes, durante y luego del tratamiento



10b



Fig. 10 c
Valores medios para ACT. Fibrinolítica
Antes, durante y luego del tratamiento



Referencias

1. Kicovic, P.M., Cortes-Prieto, J., Luisi, M., Kilojevic, S. and Franchi, F. (1982). Placebo controlled cross-over study of effects of Org OD 14 in menopausal women. *Reproducción*, 6, 81-91.
2. Cittadini, J., Ben, J., Badano, A. R., Denari, HA, Quiroga, S., Marcus, A. E., Schlaen, 1. and Figueroa Casas, P.R. (1982-). The use of a new steroid (Org OD 14) in the climacteric syndrome. *Reproducción*, 6, 69-79.
3. Franchimont, P., Franchi, F., Luisi, M. and Kicovic, P.M. (1982). Ovulation-inhibiting properties of Org OD 14. *Reproducción*, 6, 61-7.
4. Punnonen, R., Luikiko, P., Cortes-Prieto, J., Eydarn, F., Milojevic, S., Trévoux, R., Chryssikopoulos, E., Franchi, F., Luisi, M. and Kicovic, P. M. (1984).
5. Multicentre study of effects of Org OD 14 on endometrium, vaginal cytology and cervical mucus in postmenopausal and oophorectomized women. *Maturitas*, 5, 281-6.
6. Genazzani, A. R., Benedek-Jaszmann, L.J., Hart, D.M., Andolsek, L., Kicovic, P.M. and Tax, L. (1991). Org OD 14 and the endometrium. *Maturitas*, 13, 243-51.
7. Benedek-Jaszman, L.J. (1987). Longterm placebo-controlled efficacy and safety study of Org OD 14 in climacteric women. *Maturitas*, Suppl. 1, 215-33.
8. Trévoux, R., Dieulangard, P. and Blum, A. (1983). Efficacy and safety of Org OD 14 in the treatment of climacteric complaints. *Maturitas*, 5, 89-96.
9. Volpe, A., Faochinetti, F., Grasso, A., Petraglia, F., Campanini, D. and Genazzani, A. R. (1986). Benefits and risks of different hormonal replacement therapies in postmenopausal women. *Maturitas*, 8, 327-34.
10. Casper, R.F. and Yen, S.S.C. (1985). Neuroendocrinology of menopausal flushes: an hypothesis of flush mechanism. *Clin. Endocrinol.*, 22, 293-312.
11. Genazzani, A.R., Petraglia, F., Faochinetti, F., Genazzani, A.D., Bergamaschi, M., Grasso, A. and Volpe, A. (1987). Effects of Org OD 14 on pituitary and peripheral B-endorphin in castrated rats and post-menopausal women. *Maturitas*, Suppl. 1, 35-48.
12. Lindsay, R., Hart, D.M., Purdie, D., Ferguson, M.M., Clarke, A.S. and Kraszewski, A. (1978). Comparative effects of oestrogen and a progestogen on bone loss in postmenopausal women. *Clin. Sci. Mol. Med.*, 54, 193-5.
13. Lindsay, R., Hart, D.M. and Kraszewski, A. (1980). Prospective double-blind trial of synthetic steroid (Org OD 14) for preventing post-menopausal osteoporosis. *Br. Med. J.*, 280, 1207-9.
14. Geussens, P., Dequeker, J., Gielen, J. and Schot, L.P.C. (1991). Nonlinear increase in vertebral density induced by a synthetic steroid (Org OD 14) in women with established osteoporosis. *Maturitas*, 13, 155-62.



14. Crona, N., Silfverstolpe, G. And Samsioe, G. (1983). A double-blind cross-over study on the effects of Org OD 14 compared to oestradiol valerate and placebo on fipd and carbohyudrate metabolism in oophorectomized women. *Acta Endocrinol., Copenh.*, 102, 451-5.
15. De Aloysio, D., Fabiani, A. G., Mauloni, M. and Bottiglioni, F. (1987). Use of Org OD 14 of the treatment of climacteric complaints. *Maturitas, Suppl. 1*, 49-65.
16. Crona, N., Samsioe, G., Lindberg, U.B. and Silfverstolpe, G. (1988). Treatment of climacteric complaints with Org OD 14: a comparative study with oestradiol valerate and placebo. *Maturitas*, 9, 303-8.
17. Lindsay, R. Aitken, J.M., Anderson, J.B. Hart, D.M., MacDonald, E. B. and Clarke, A.C. (1976). Long-term prevention of postmenopausal osteoporosis by oestrogen, *Lancet*, 1,1038-41.
18. Hashimoto, S., Miwa, M. Akasofu, K. and Nishida, E. (1991). Changes in, 40 serurn proteins of post-menopausal women. *Maturitas*, 12, 23-33.
19. Bonithon-Kopp, C., Scarabin, P. Y., Dame, B., Malmejac, A. and Guize, L, (1990). Menopause-related changes in lipoproteins and some other cardiovascular risk factors. *Int. J. Epidemiol.*, 19, 42-8.
20. Rijpkema, A.H.M., van der Sanden, A.A. and Ruijs, A. H.C. (1990). Effects of post-menopausal oestrogen-progestogen replacemen therapy on serum lipids and lipoproteins: a review. *Maturitas*, 12, 259-85.
21. Farish, E., Fltecher, C.D., Hart, D.M. Lindsay, R. and Leggate, J. (1984) Org OD 14: long-term effects on serum lipoproteins. *Maturitas*, 6, 297-9
22. Walker, I.D., Davidson, J.F. Richards, A, Yates, R. And MacEwan, H.P. (1985). The effect of the synthetic steroid Org OD 14 on fibrinolysis and blood lipids in menopausal women. *Thromb. Haemost*, 53, 303-5.
23. Kloosterboer, H.J. Jaszmann, L.J. B. and Kioovic, P.M. (1990). Long-term effects of Org OD 14 in menopausal women on Upid metabolism. *Maturitas*, 12, 37-42.
24. Silfverstolpe, G., Gustafson, A., Samsioe, G. and Svanborg, A. (1979). Liod metabolic studies in oophorectornized womwn. Effects of three different progestogens. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 88, 89-95.
25. Ottosson, U.B. Johansson, B.G. and Schoultz B. von (1985). Subtractions of highdensity lipoprotein cholesterol during estrogen replacemete therapy. a comparison between progestogens and natural progesterone. *Am. J. Obst. Gynecol.*, 151, 746-50.
26. Lapidus, L., Bengtsson, C., Lindquist, O., Sigurdsson, J.A. and Rybo, E. (1985). Triglycerides-maln lipid risk factor for cardiovascular disease in women?. *Acta Med. Scand.*, 217, 481-9.
27. Carlos, L. A. and Bottiger, I.E. (1985). Risk factors for ischaemic heart disease in men and women. Results of the 19-year follow-up of the Stockholm Prospective Study. *Acta Med. Scand.*, 218, 207-11.
28. Datos; en archivo.
29. Parkin, D.E., Smith, D., Al Azzawl, F., Lindsay, R. and Hart, D.M. (1987). Effects of long-term Org OD 14 administration on blood coagulation in climacteric women. *Maturitas*, 9, 95-101.
30. Genazzani, A.R., Petraglia, F., Facchinetti, F., Grasso, A., Alessandrini, G. and Volpe, A (1988). Steroid replacement treatment increases beta-endorphin and beta-lipotropin plasma levels in postmenopausal women. *Gynecol. Obst. Invest.*, 26,153-9.