

## LA MENOPAUSIA PRECOZ EN PACIENTES OOFERECTOMIZADAS

*Drs. Manuel Gonzales del Riego y Carlos Carrillo*

### RESUMEN

*El síndrome climatérico se desarrolló precozmente (< 2 años) en 41 mujeres castradas antes de los 25 años, fue multisintomático en aspectos subjetivos y orgánicos, aumentando en intensidad y frecuencia en relación directa al tiempo de castración (< ó > de 2 años), siendo los signos orgánicos (osteoporosis y cambios en mucosas y piel) de aparición tardía y severa. El incremento importante de hormonas hipofisarias y el descenso a valores sub-normales de estradiol fue precoz y mantenido, mientras que los valores de testosterona, prolactina y hormona tiroidea no variaron. El tratamiento con succinato de estradiol (8 mg. por día) fue significativamente eficiente para los síntomas subjetivos y orgánicos que guardaron relación inversa con el tiempo de la castración. Sin embargo, signos como la galactorrea y alteraciones dérmicas fueron resistentes al tratamiento. Los niveles hormonales hipofisarios y los de estradiol y progesterona variaron sin obtener diferencia significativa con el valor inicial ni guardar relación al peso de la paciente.*

### SUMMARY

*Climacteric syndrome developed prematurely (< 2 years) in 41 women castrated before age 25, was polysymptomatic and increased in intensity and frequency in direct relationship to time from castration (< or > 2 years). Osteoporosis and mucosal and skin changes appeared late and severely. High values of pituitary hormones and subnormal values of estradiol were precocious findings; testosterone, prolactin and hormones did not change. Treatment with estradiol succinate (8 mg. per day) was efficacious for both symptoms and organic changes. Galactorrhea and skin changes were resistant to treatment. Pituitary hormones and estradiol and progesterone values did not differ with initial values or weight of the patient.*

### INTRODUCCION:

Existen numerosos reportes respecto al climaterio y menopausia fisiológicos femeninos (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10), pero hay otras situaciones por las que se llega a la menopausia a una edad temprana, como son la sepsis puerperal y la sepsis post aborto, causas comunes de intervenciones quirúrgicas radicales en mujeres jóvenes que, consecutivamente, producirán los trastornos del climaterio prematuramente.

Este grupo de pacientes, particularmente numeroso en nuestro medio, sufre la crítica social y familiar correspondiente al origen del mal y, muchas veces, la de los profesionales que las tratan, distorsionando o prolongando el síndrome menopáusico resultante.

La menopausia fisiológica es un proceso progresivo asociado al envejecimiento, mientras que la castración es un fenómeno violento y total, al cual se debe adaptar el organismo femenino, reconociéndose en ambos casos que la suple-

\* Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad Peruana "Cayetano Heredia".

mentación exógena de hormonas puede aliviar las manifestaciones carenciales (11, 12, 13).

La finalidad de esta investigación es evaluar los efectos producidos por la menopausia precoz en pacientes menores de 35 años de edad que han sido sometidas a castración quirúrgica, y si el efecto del tratamiento con estrógenos naturales produce la misma respuesta eficaz que cuando se administra en mujeres con menopausia fisiológica. Para ello se puntualizó los siguientes.

#### OBJETIVOS:

1.- Evaluar los efectos de la castración por causas orgánicas pélvicas, teniendo en cuenta el período transcurrido desde la ooforectomía y descubrir los síntomas y signos y los cambios tisulares en estas mujeres.

2.- Determinar los cambios hormonales séricos inducidos en mujeres castradas, en relación al tiempo transcurrido desde la operación.

3.- Evaluar los efectos del tratamiento con succinato de estradiol administrado regularmente por un período de seis meses.

#### MATERIAL Y METODOS

Se revisó las historias clínicas de 132 mujeres menores de 35 años que sufrieron ooforectomía bilateral en el Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital General Base "Cayetano Heredia" de Lima, Perú, entre Marzo de 1969 hasta Junio de 1982.

Se seleccionó, finalmente, 41 pacientes no tratadas a quienes, después de su evaluación clínica y de laboratorio, se les administró el tratamiento con succinato de estradiol (8 mg. día), durante dos semanas y, luego, 6 mgr./día durante 22 semanas.

Se anotó en forma individual los hallazgos de historia y examen clínico actuales, arbitrariamente agrupados en síntomas vasomotores, psico-sexuales y orgánicos. Se realizó las determinaciones de prolactina, estradiol, LH, FSH, progesterona, testosterona y tiroxina séricos y se obtuvo resultados de colpocitograma, de radiografía de la mano y biopsia de vulva, en la visita inicial y a los 3 y 6 meses de iniciado el tratamiento. Las determinaciones hormonales se hizo por radioinmunoensayo en fase líquida con segundo anticuerpo.

- La colpocitología tomada de pared vaginal se procesó y analizó de acuerdo a la técnica de Papanicolaou.
- Las biopsias de vulva fueron selectivas y se clasificó de acuerdo a la proporción de atrofia y fibrosis.
- La osteoporosis se determinó en los huesos de la muñeca derecha y se usó radiografías prototipo para las pacientes nuevas; los controles fueron comparados con las imágenes primarias.

Los métodos estadísticos usados fueron:

- Prueba de Chi cuadrado para obtener la significación estadística comparando los tres grupos.
- Prueba de Cochran para evaluar significado estadístico de efectividad del tratamiento para más de dos muestras relacionadas entre sí; y las pruebas binomial y de Mc Nemar para determinar la probabilidad estadística de los signos y síntomas de los tres grupos de pacientes respecto al pre-tratamiento y los tres y seis meses de evolución. Se usó la correlación lineal para comparar el peso corporal con niveles hormonales.

#### RESULTADOS:

Las 41 pacientes fueron agrupadas de acuerdo al tiempo transcurrido desde la castración; 11 mujeres con un lapso mayor de 4 años conformaron el grupo A; otras 9, con intervalos mayores de dos años y menores de cuatro años, el B; 21 pacientes (52.5%) con un tiempo de castración menor de dos años, formaron el grupo C.

La edad promedio de las pacientes (26.3 años), variando entre los 17 y 34 años; la mayoría eran multigestas, 10 de ellas referían 5 ó más embarazos; 25 refirieron haber tenido 1 ó más abortos.

El diagnóstico inicial fue pelviperitonitis y shock séptico en 28 pacientes y hubo un total de 34 casos relacionados a complicaciones infecciosas del embarazo; de las 7 pacientes restantes, cuatro tuvieron abscesos tuvo-ováricos uni y bilaterales con sepsis y uno con inflamación pélvica crónica. Los dos últimos casos tuvieron tumores.

El diagnóstico operatorio confirmó la presencia de peritonitis en 26 casos, dos perforacio-

TABLA N° 1  
SIGNOS Y SINTOMAS  
MENOPAUSIA PRECOZ QUIRURGICA

	Grupo A N - 11		Grupo B N - 9		Grupo C N - 21		$\chi^2$	P
Bochorno	11	100%	9	100%	17	81%	2.71	NS
Sudoraciones	11	100%	8	89%	15	71%	3.29	NS
Cefalea	10	91%	9	100%	17	81%	0.76	NS
Palpitaciones	9	82%	6	67%	8	38%	4.74	NS
Parestesia	8	73%	5	56%	12	57%	0.87	NS
Frigidez	11	100%	8	89%	20	95%	0.26	NS
Dism. libido	11	100%	6	67%	19	90%	2.59	NS
Nerviosidad	9	82%	4	44%	19	90%	4.25	NS
Depresión	8	73%	7	78%	19	90%	1.46	NS
Insomnio	7	64%	4	44%	14	67%	1.19	NS
Dispareunia	4	36%	2	22%	16	76%	0.50	0.01
Piel seca	9	82%	1	11%	8	38%	10.39	0.01
Leucorrea	7	64%	1	11%	20	95%	17.38	0.01
Artralgia	6	54%	7	78%	12	57%	0.50	NS
Galactorrea	4	36%	4	44%	4	19%	1.43	NS
Caída cabello	5	45%	2	22%	7	33%	0.39	NS
Prurito vulvar	—	—	—	—	7	33%	4.81	NS
Aumento bello	—	—	—	—	1	5%	0.62	NS
Rash cutáneo	—	—	—	—	1	5%	0.62	NS

nes uterinas, un teratoma quístico bilateral, una miomatosis y tres dehiscencias de histerorrafia. Sin embargo, se halló 8 casos de abscesos tubo-ovárico roto, 7 de ellos en el grupo C.

Al captar las pacientes así castradas, sin tratamiento hormonal de sustitución, se observó que el cortejo sintomático de la menopausia inducida era muy florido en la mayoría, prevaleciendo los síntomas de tipo vasomotor y psicosexual sobre algunos de los orgánicos (ver Tabla N° 1).

También se observó que la magnitud de los síntomas era más intensos en aquellas mujeres con mayor lapso post operatorio (Grupo A y B).

Los síntomas psicosexuales de aparición más precoz y de mayor intensidad fueron frigidez, disminución de la libido, depresión y nerviosismo. El insomnio afectó a un menor número de pacientes precoz y tardíamente, pero con severidad constante, mientras que la dispareunia predominó en el grupo recientemente operado (C) en forma significativa.

Entre los síntomas orgánicos de presentación precoz y frecuente estuvieron la leucorrea y las artralgias; el primero fue severo y difirió

en el grupo C sobre el grupo B en forma significativa ( $p < 0.01$ ), mientras que las artralgias fueron leves o moderadas, sin hallarse diferencia significativa en los tres grupos.

Los demás signos orgánicos tuvieron menor prevalencia, con una tendencia al aumento en relación directa al tiempo transcurrido desde la ooforectomía. Entre ellos destaca la sequedad de la piel, que aumentó en forma significativa ( $p < 0.1$ ) en las pacientes del grupo A. La caída del cabello y la galactorrea fueron más frecuentes en los grupos A y B, respectivamente.

La atrofia vaginal evaluada clínicamente fue paralela a la demostrada por la colpocitología vaginal, describiéndose está como severa en todas las pacientes del grupo A, en el 80% de las 9 que tenían más de dos años de evolución (Grupo B) y en más del 60% de las 22 del grupo C. Este signo fue usualmente acompañado de leucorrea, prurito vulvar, dispareunia y, algunas veces, disuria. La severidad de la atrofia no guardó relación directa con la leucorrea y dispareunia en las pacientes del grupo C, pero sí la hubo en las de los grupos A y B ( $p < 0.01$ ).

La osteoporosis mostró un compromiso más severo en aquellas pacientes de los grupos A y B.

#### Niveles hormonales sanguíneos:

La tabla N° 2 muestra los valores hormonales pretratamiento de las pacientes castradas, divididas en grupos A, B y C, observándose que los valores promedio de gonadotrofinas hipofisarias LH (104 mUI/ml) y FSH (147.6 mUI/ml) se encuentran aumentadas entre 6 y 10 veces en relación a los valores considerados normales (V.N. 4-14 mUI/ml) en mujeres no castradas, existiendo una gran variabilidad individual, como se puede apreciar por los valores de la desviación standard.

Los valores promedio de estradiol fueron menores (33.1 pg/ml) que aquéllos hallados en mujeres normales (V.N. 50-300 pg/ml) durante la fase folicular; se encontró los valores menores en las mujeres del grupo B, los niveles promedio mayores en las mujeres del grupo A (4 años de castración), pero no se halló variaciones significativas del estradiol entre los valores promedio de los grupos A, B y C.

Los niveles promedio de prolactina, testosterona y tiroxina no acusaron variaciones significativas en ninguno de los grupos de pacientes castradas quirúrgicamente, en relación a los que se encuentra en el mismo laboratorio en mujeres normales.

#### TRATAMIENTO:

Los cambios en los valores hormonales registrados a los seis meses de tratamiento con succinato de estriol no fueron estadísticamente significativos, a excepción del estradiol (Grupo C) y progesterona (Grupo B), sin exceder los valores normales para la fase folicular del ciclo de mujeres no castradas. Sin embargo, hubo reducción amplia de los valores de LH y FSH en los tres grupos (Tabla N° 2). No se apreció modificaciones en los valores de prolactina, testosterona y tiroxina.

Sin embargo, el tratamiento con succinato de estriol tuvo efecto altamente significativo sobre todos los síntomas vasomotores. Este efecto se logró obtener más tardíamente en algunos de los síntomas psicosexuales y pocos de los orgánicos. Es especialmente importante indicar que todos los síntomas mejoraron en intensidad, aún en aquellos casos en que persistieron a través del tratamiento hormonal (Tabla N° 3).

En relación al tiempo requerido para que el tratamiento aliviara los síntomas, se puede decir, en general, que aquéllos que respondieron finalmente en forma significativa tuvieron una reducción cualitativa temprana, mientras que fueron necesarios periodos mayores de tres meses para obtener su desaparición; los síntomas vasomotores fueron los que más rápida y definitivamente se aliviaron y/o desaparecieron, notándose una mayor persistencia atenuada de ellos, prin-

TABLA N° 2  
MENOPAUSIA PRECOZ QUIRURGICA  
NIVELES HORMONALES

	GRUPO "A"			GRUPO "B"			GRUPO "C"		
	Pre tratamiento	Tto. 6 meses	P	Pre tratamiento	Tto. 6 meses	P	Pre tratamiento	Tto. 6 meses	P
LH (m UI/ml)	100.6+24.2	75.1+6.6	NS	83.2+23.7	67.6+15.4	NS	104.1+16	81+6.8	NS
FSH (m UI/ml)	123.2+23.6	104.9+5.4	NS	147.6+45.4	128.9+15.8	NS	129.0+21.3	100+13.0	NS
Estradiol (pg/ml)	33.9/4.1	40.5+5.3	NS	25.8+4.7	37.5+4.4	NS	29.7+4.0	40+3.0	<0.05
Progesterona (ng/ml)	0.6+0.15	0.8+0.11	NS	0.4+0.05	0.7+0.08	<0.005	0.6+0.13	0.6+0.05	NS



TABLA N° 5  
MENOPAUSIA PRECOZ QUIRURGICA

	GRUPO "A"		GRUPO "B"		GRUPO "C"	
	Pre- Tratamiento	Tto. 6 meses	Pre- tratamiento	Tto. 6 meses	Pre- tratamiento	Tto. 6 meses
Discreta	3	4	4	4	12	14
Moderada	3	2	2	3	3	4
Severa	4	2	2	2	6	3
No osteoporosis	3	4	1			
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>21</b>	<b>21</b>

principalmente en mujeres castradas por más de 4 años.

Los síntomas psicosexuales que mejoraron significativamente a los seis meses de tratamiento en los tres grupos fueron: frigidez, depresión e insomnio. La dispareunia mejoró muy significativamente en el tratamiento de sustitución en el grupo C a los 3 y 6 meses y en el A a los seis meses.

Entre los síntomas orgánicos, en relación a artralgiás, se consiguió alivio significativo precoz y tardío (3 y 6 meses) en los tres grupos de pacientes castradas. La leucorrea tuvo mejoría en las pacientes de los grupos A y C y la sequedad de la piel en el grupo C, ambos a los 6 meses.

La atrofia vaginal respondió al tratamiento en forma dramática a los tres meses de haberlo iniciado en el 76% de las pacientes más recientemente castradas (Grupo C), 64% del grupo A y 33% del B, y el estímulo estrogénico de la colpocitología vaginal se clasificó como excelente en estas mismas pacientes (Tabla N° 4). También se observó una respuesta al tratamiento en las 9 biopsias de vulva que se hizo, siendo ésta más evidente en las pacientes del grupo C (100%).

Las osteoporosis, según la evaluación radiológica a los seis meses de tratamiento, se juzgó normal en el 35% de las pacientes del grupo A vs. un 27% antes de iniciado éste; y, en el grupo C, subió de 57% a 67% a los seis meses de tratamiento. Sin embargo, quedaron 18% con osteoporosis marcada luego de recibir estríol por 6 meses, todas ellas pacientes del grupo A (> 4 años de castración), (Tabla N° 5).

#### DISCUSION:

La operación de 41 mujeres castradas quirúrgicamente a temprana edad demuestra que el síndrome climatérico es regularmente precoz, polisintomático, y persiste por años. Más del 75% de las pacientes refiere síntomas vasomotores y psicosexuales, generalmente de intensidad severa.

La castración quirúrgica, en comparación a la menopausia fisiológica que se caracteriza por la inactivación progresiva de las unidades funcionales teca-granulosa hasta hacer que la esteroidogenesis sea mínima e insignificante, produce una supresión brusca de la producción de estrógenos, induciendo reacciones severas que en la literatura (11) se describe como desastrosas.

Los bochornos, rara vez acompañados de otros síntomas vasomotores severos, son el síntoma cardinal del climaterio fisiológico en 2/3 de las mujeres afectadas por un plazo mayor de un año; esta cifra se reduce al 26% de las mujeres menopáusicas después de los 5 años; muy rara vez persiste por más de 10 años (13, 14, 15, 16, 17, 18). La diferencia clínica en el grupo aquí presentado, con castración quirúrgica, es obvio, ya que los síntomas vasomotores aparecieron simultáneamente en la mayoría de las pacientes, sin guardar relación con el lapso desde la castración, sin demostrar diferencia estadísticas entre los grupos de pacientes recientemente castradas (C) y aquéllas que tienen más de 4 años operadas (A).

La inestabilidad vasomotora, como mani-

festación clínica, esta asociada al hipoestrogenismo. Se acepta como secundaria a una hiperactividad hipotalámica debida a la pérdida de la retroalimentación negativa de los esteroides (18); sin embargo, no hay una relación demostrable de causa a efecto. Los bochornos, también, parecen asociarse a cambios del centro térmico regulador, así como a la liberación pulsátil de LH (19 y 20).

Entre el grupo de síntomas psicosexuales, la depresión sobresale como el más importante, frecuentemente asociada a ansiedad y disfunción sexual y relacionada a temor y sentimiento de culpa en relación al embarazo no deseado, a la infracción de la ley, hostilidad social y familiar, además del trauma de la cirugía mayor, del tratamiento médico complejo y, generalmente, de un curso post operatorio turbulento. La mayoría de las mujeres no tratadas por largos periodos después de la castración desarrolla frigidez y disminución de la libido (100% de las mujeres del grupo A). Esto ya ha sido reportado en la menopausia fisiológica que se asocia a tensiones, considerándose que no estaban específicamente relacionadas con el antecedente psicológico o socio cultural (13), como sugieren los efectos de los estrógenos suplementados sobre la función mental medida con pruebas psicomotoras (15). La mejoría de los síntomas psicosexuales y vasomotores se correlaciona y ha sido documentada en relación a la estrogénoterapia (13 y 14). Esto mismo se demostró después de administrar succinato de estriol por 6 meses a nuestras jóvenes pacientes, consiguiendo alivio a muchos de sus síntomas, no relacionándose ni con el lapso transcurrido desde la castración ni con los valores hormonales séricos.

Se ha documentado que el peso corporal y la concentración sérica de los estrógenos se correlacionan (21, 22, 23), lo que no se encontró en nuestro grupo de pacientes, porque había una variación leve en los pesos y una baja incidencia de obesidad. Sin embargo, las pacientes con mayor peso demostraron cambios más amplios en los valores de LH y FSH después de la administración de succinato de estriol, sugiriendo un metabolismo y liberación de estrógenos diferentes al estriol desde el tejido adiposo, tales como la estrona, que no fueron dosados en el suero. La deficiencia estrogénica periférica, tal como se demostró en el tejido vulvar y la colpocitología vaginal en pacientes de los grupos A y B, no estu-

vieron relacionadas con síntomas severos como dispareunia y leucorrea, que si tuvieron una frecuencia muy significativa en pacientes del grupo C, recientemente castradas. La explicación posible de estos síntomas, tras una operación reciente, son los cambios inflamatorios debidos a infección residual y trauma quirúrgico.

La atrofia vaginal progresiva secundaria a la deficiencia de estrógenos también se reporta (15) causa a menudo leucorea y dispareunia que son fácilmente aliviadas con succinato de estriol, como se demostró en nuestra experiencia. Hubo una aparente falta de correlación entre los resultados colpocitológicos y niveles sanguíneos de estradiol, que puede explicarse por el efecto conocido de que los estrógenos libres o la fracción biológica activa (24, 25, 29) son diferentes de las fracciones estrogénicas ligadas a la proteína, que son las que realmente se dosa.

Los síntomas orgánicos que no guardan relación con el tiempo desde la castración, como las artralgias (29 y 30), demostraron tener un alivio significativo y rápido con la administración de succinato de estriol. Otros síntomas orgánicos, como la galactorrea, no mejoraron.

La osteoporosis leve apareció pronto después de la castración, pero las formas severas prevalecieron en el 75% de las mujeres castradas por sólo periodos mayores de 4 años. La respuesta al succinato de estriol también se demostró en este grupo de pacientes, como ya fue reportado previamente (31, 32, 33, 34, 39), determinándose así que, en la menopausia post quirúrgica, el factor importante para el desarrollo de osteoporosis es el tiempo transcurrido desde la operación, mientras que en la menopausia fisiológica lo importante es la edad de la mujer.

La administración de estrógenos ha probado proteger el tejido óseo después de la menopausia (35, 36) y este efecto logra ser mejorado con el uso secuencial de estrógenos y progesterona al alcanzar efectos más prolongados (37, 38, 40).

Se reconoce que el estriol tiene un efecto celular corto cuando se administra en dosis únicas (24); sin embargo, la administración fraccionada de la dosis diaria mantiene activos los receptores nucleares de las células, induciendo una influencia biológica prolongada (25, 26, 27, 28, 29).

Nuestros hallazgos añaden algunos datos interesantes a los cambios óseos tardíos en muje-

res castradas tempranamente cuando se les compara con la osteoporosis post menopausia fisiológica. Estos hallazgos, además de su probada reversibilidad con la administración de succinato de estriol, debería de estimular la prevención de dichos cambios óseos mediante la terapia esteroidea temprana de las mujeres castradas precozmente y que aún permanecen asintomáticas, así como de aquéllas que tienen signos de osteoporosis en curso.

A pesar de la mejoría del síndrome clima-

terio con el tratamiento, un número considerable de síntomas y signos permanecieron presentes en estas menopáusicas precoces, particularmente en aquéllas con un tiempo mayor de castración (grupo A). Muchas de las pacientes regresaron a nuestro Hospital sólo a nuestro requerimiento, y la mayoría de ellas se perdió al seguimiento nuevamente; la razón más frecuente para no continuar con el tratamiento hormonal sugerido y probado fue que este debería ser continuo y, por lo tanto, costoso.

### BIBLIOGRAFIA

- 1.—Van Keep P.A., Lauritzen C. Envejecimiento y estrógenos. *Fron Ingest Horm* 3: 184, Basilea 1973.
- 2.—Lauritzen C. The management of the pre menopausal and the post menopausal patient. *Aging and estrogens*. Ed. by Van Keep P.A., Lauritzen C. Karger Basilea p 2, 1973.
- 3.—Van Keep P.A., Greenblatt R.B., Albeux Fernet M.: Síndrome climatérico. Consensus report by the chairman of the workshops, Ed. by Van Keep P.A. *Organon Inter Holland* 25: 1977.
- 4.—Lebech P.E.: Effect and side effects of estrogen therapy. Consensus reports by the chairman of the workshops. Ed. by Van Keep P.A. *Organon Inter Holland* 1977.
- 5.—Thijssen H.H.H., Longcope C. Post menopausal estrogen production. Consensus reports by the chairman of the workshops. Ed. by Van Keep P.A. *Organon Inter Holland* 25: 1977.
- 6.—Rauramo L., Lopera H.: Non genital target tissues of estrogens. Consensus reports by the chairman of the workshop. Ed. by Van Keep P.A. *Organon Inter Holland* 32: 1977.
- 7.—Greenblatt R.B., Grambel R.D.: Estrogens and endometrial cancer. Consensus reports by the chairman of the workshop. Ed. by Van Keep P.A. *Organon Inter Holland* 59: 1978.
- 8.—Weiss N.S., Ure C.L., Ballard J.H., Williams A.R., Dalnug J.R.: Decrease risk of fractures of the hip and lower forearm with post menopausal use of estrogen. *N. Engl J. Med.* 303: 1195-98, 1980.
- 9.—Davies M.E., Lanze L.H., COX A.B.: Detection, prevention and retardation of post menopausal osteoporosis. *Obstet Gynec* 36: 187, 1970.
- 10.—Gaugher J.C., Nordin BEC.: In van Keep P.A. and Lauritzen: *Aging and estrogens*. *Front horm Res*. Vol. 2, Karger Basell 1973.
- 11.—Jacobs H.S.; and Murray M.A.F.: The premature menopause in the management of menopause and post menopause years. (Ed.) Campbell S.P., Baltimore Un Park Press 359: 1976.
- 12.—Birnbau S.J.: *Estrogenoterapia en la menopausia*. *Year Book Obstet. Gyn.* 348: 1982.
- 13.—Utian W.H.: Current status of menopause and post menopausal estrogen therapy. *Obstet. Gynec. Sur.* 32: 193, 1977.
- 14.—Coope J.: The management of the menopause and post menopausal years. Double blind crossover study and estrogen replacement therapy. In Campbell S. (Ed.): *The management of menopause and post menopausal years*. Baltimore Un Park Press 159: 168, 1976.
- 15.—Van Keep P.A.; Greenblatt R.B.; and Albeux Fernet M.: Consenso sobre investigación de la menopausia. M.T.P. Press Lane, 35: 1977.
- 16.—Schneider M.A.; Brotherton P.L.; Hailes J.: The effect of exogenous estrogens on depression in menopausal women. *Med. J. Aust.* 2: 162, 1977.
- 17.—Schiff I.; Regestein O.; Tulchinsky D.; et al: Effects of estrogens on sleep and psychologic state of hypogonadal women. *Jama* 242: 2405, 1979.
- 18.—Meldrum D.R.; Tataryn I.V.; Frumar A.M.; Erlik Y.; Lu K.H.; Judd H.L.: Gonadotropins, estrogens and adrenal steroids during menopausal hotflush. *J. Clin. Endocrin. Metabolic.* 50: 685, 1980.
- 19.—Tataryn I.V.; Meldrum D.R.; Lu K.H.; Frumar A.M.; and Judd H.L.: L.H. and skin temperature during the menopausal hot flush. *J. Clin. Endocrin. metabolic.* 49: 152-154, 1979.
- 20.—Casper R.F., Yen S.S.C., and Wilkes M.M.: Menopausal flushes: A neuroendocrine link with pulsatile luteinizing hormone secretion. *Science* 205: 283-25, 1979.
- 21.—Chlinder A.E.; Ebert A.; Friedrisk E.: Conversion of androstenedione to estrone by human fat tissue. *J. Clin. End. Metab.* 45: 627-30, 1962.
- 22.—Edman C.A.; Mac Donald C.M.: Effect of obesity on conversion of plasma androstenedione to estrone in ovulatory women. *Am J. Obstet. Gynec.* 130: 456-61, 1978.
- 23.—Hemsel D.L.; Grodin J.M.; Brennt P.F.; Siiteri P.K. and Mac Donald M.C.: Plasma precursors of estrogens II. Correlation of the extent of conversion of plasma androstenedione to estrone with age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38: 476-479, 1974.
- 24.—Neves e Castro M.: Que deviennent les estrogens après leur administration thérapeutique. *Actualités Gynecologique. Red. A. Netter, A. Gorins* 12: 285-306, 1981.
- 25.—Englund D.E.; Johansson E.D.; A. pharmacokinetic stu-



- dy on oestriol. Endometrial effect of oestriol treatment in post menopausal women. *Acta endocrinol. (Kbh) Supp* 225: 109, 1979.
- 26.—Englund D.E.; Johansson E.D.; Endometrial effect of oral estriol treatment in post menopausal women. *Acta Obstet. Gynecol. Scand* 59: 449-51, 1980.
- 27.—Koraoh K.; Fox-Davies C.; Baker V.; Differential response to estriol and estradiol in the mouse uterus. Correlation to and additional nuclear event. *Endocrin.* 106: 1900-1906, 1980.
- 28.—Dmowski W.P.; Shih A.; Wilhelm J.; Aulleta F.; Scommegna A.; Effect of intrauterine estriol on reproductive function in the rabbit. *Fert Steril* 28: 262-68, 1977.
- 29.—Bergink E.W.; Oestriol receptor interactions: Their biological importance and therapeutic implications. *Acta Endocrinol. (Kbh) Supp* 223: 9-16, 1980.
- 30.—Bates G.W.; On the nature of the hot flush. *Clin. Obst. Gyn.* 24-231, 1981.
- 31.—Dewhurst C.J.; Frequency and severity of menopausal years. Edit. by S. Campbell, Lancaster, England M.P.T. Press 1076: 25, 1976.
- 32.—Nachtigall E.; Nachtigall R.H.; Nachtigall R.D.; Beckman E.M.; Estrogen replacement therapy. I.A. 10 years prospective study in the relationship to osteoporosis. *Obstet. Gynecol.* 53: 277-328, 1979.
- 33.—Christiansen C.; Christiansen M.S.; Trasbol I.; Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen progestagen replacement therapy. *Lancet* I; 459-61, 1981.
- 34.—Hutchinson T.A.; Polansky S.M.; Feinstein A.P.; Postmenopausal estrogens protect against fractures of hip and distal radius. A case control study. *Lancet* 2: 705-09, 1979.
- 35.—Lindsay R.; Aitken J.M.; Anderson J.B.; Hart D.M.; Mac Donald and Clarke A.C.; Long term prevention of post menopausal osteoporosis by oestrogen. *Lancet* 1038-41, 1976.
- 36.—Lindsay R.; Hart D.M.; Forrest C.; Baird C.; Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomized women. *Lancet* 2: 1151-54, 1980.
- 37.—Bullock J.L.; Massey F.M.; Grambrell R.D.; Jr.; Use of medroxyprogesterone acetate to prevent menopausal symptoms. *Obstet. Gynec.* 46: 165-166, 1975.
- 38.—Morrison J.C.; Martin D.C.; Blair R.A.; Anderson G.D.; Kinchloe B.W.; Bates G.W.; et al: The use of medroxyprogesterone acetate for relief of vasomotor symptoms. *Am J. Obstet. Gynec.* 138: 99-104, 1980.
- 39.—Aitken J.M.; Hart D.M.; Anderson J.B.; Lindsay R.; Smith D.A.; and Spiers C.F.; Osteoporosis after oophorectomy for non malignant disease in premenopausal women. *Brit. Med. J.* II; 325-29, 1973.
- 40.—Larson Cohn U.; Lipids and estrogens I.N.; Consensus on Menopause Research Ed. von Keep P.A. Greenblatt and M. Albeux Fernt M.T.P. Pres Lancaster 51, 1976.