



## Ginecología y Obstetricia

© Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología

**Ginecol. obstet.** 1999; 45 (1) : 27 - 32

### **Concentración plasmática de estrógenos en mujeres posmenopáusicas que reciben terapia estrogénica oral y transdérmica**

Percy Bellido B.

#### **Resumen**

**OBJETIVO:** Determinar la concentración plasmática de estrógenos y efecto clínico luego de estrogenoterapia administrada en posmenopáusicas por vía oral y transdérmica. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio longitudinal prospectivo con intervención deliberada secuencial cruzado, simple ciego. Grupo 1 (n=22) dos ciclos de tratamiento oral y dos ciclos de tratamiento transdérmico; Grupo 2 (n=25) secuencia inversa. Tres determinaciones de estradiol: basal, a las 8 y 16 semanas. **RESULTADOS:** La concentración plasmática de estradiol (E2) fue mayor en administración oral que transdérmica; en ambos casos el E2 no retornó a cifras basales a los 7 días de concluido el tratamiento; la mejoría clínica fue independiente de la vía de administración de estrógenos. **CONCLUSIÓN:** Se logra mejor concentración plasmática con estrógenos conjugados naturales que con 17 beta estradiol; el periodo de reposo entre tratamiento debe ser mayor de 7 días.

Palabras clave: Posmenopausia, terapia estrogénica, concentración plasmática de estradiol.

#### **Summary**

**OBJECTIVE:** To determine estrogen plasmatic levels and clinical effects after oral and transdermal estrogen administration to postmenopausal women. **MATERIAL AND METHODS:** Prospective, longitudinal, deliberate intervention, sequential, crossed and simpleblinded study. Group 1 (n=22) consisted of two cycles of oral treatment and two cycles of transdermal. Group 2 (n=25), inverse sequence. Three estradiol measurements: basal, at 8 and 16 weeks. **RESULTS:** The estradiol (E2) plasmatic levels were greater in the oral therapy than in the transdermal; in both cases E2 did not return to basal levels after 7 days of treatment conclusion; the clinical improvement is independent of estrogen administration. **CONCLUSION:** Better levels are achieved with natural conjugated estrogens than with 17betaestradiol. The period without treatment after each cycle must be rol than 7 days.

Key words: Postmenopause, hormone replacement therapy, estradiol plasmatic.

Correspondencia a  
Percy Bellido Benavente  
Bello Horizonte J4 Cayma  
Telf. 054255074 Email: percybb@hotmail.com.

#### **Introducción**

La menopausia o última menstruación<sup>1</sup> ocurre en nuestro medio a los 46 años<sup>2,3</sup>, siendo la posmenopausia el período posterior a los 12 meses de amenorrea espontánea<sup>1,4</sup>. Es cada vez mayor el número de mujeres que viven este periodo, siendo más prolongada la expectativa de vida, la cual alcanza cerca de 70 años en nuestro país<sup>5</sup>. Uno de los medios para brindar calidad de vida es la terapia de reemplazo hormonal (TRH) cuya utilidad no se discute; sin embargo persiste preocupación por sus efectos secundarios. Hay variaciones individuales o grupales de respuesta clínica, que obligan a "individualizar la TRH", dependiendo ello, entre otras, del tiempo y vía de su administración, así como los períodos de descanso, motivos de la presente investigación.



El ovario, además de responder al eje hipotálamohipófisis, también lo hace a sus factores de autorregulación: TGF beta, FGF, IGF1, EGF, FS, activina, inhibina6, y al tiempo de exposición a los estrógenos7 y factores exógenos: alimentos, estrés, clima8. Produce el grupo estrano de las hormonas estroideas: 17 beta estradiol, (E2), estrona (E1), progesterona, androstenodiona (ADT), las cuales tienen características particulares9.

En la posmenopausia, el aumento de LH estimula el estroma ovárico, determinando la producción de testosterona y ADT11,12, la cual se convierte en la principal fuente extraglandular de E113,14 por aromatización periférica15-18.

La actividad biológica de los estrógenos depende de su metabolismo en sus fases reversible19-21 e irreversible22; también de su unión proteica y de la concentración de receptores nucleares que permitan su utilización. Lo importante en TRH es mantener un nivel óptimo de estrógenos plasmáticos31 y evitar excesos32.

La importancia de la TRH ha sido confirmada en los últimos eventos científicos de la especialidad35-38 y su uso va en incremento39-41 ya que aumenta la expectativa de vida42, disminuye las enfermedades cardiovasculares43-47 y la osteoporosis48-50, mejora la libido51 y la respuesta del sistema inmune52. El problema es que puede aumentar la frecuencia de cáncer de endometrio53,54, el cáncer de mama55,56 y aumento de peso57, entre otros efectos secundarios.

Por ello, es importante evaluar el riesgo-beneficio58 de la TRH, mejorar su cumplimiento59 y disminuir su abandono60-63, detectando las causas que lo provocan64, educando a la paciente65 e individualizando el tratamiento67-69. Esto justifica diferentes vías de administración de TRH, así como diversidad de estrógenos y progestágenos administrados70-83.

La presente investigación responde al siguiente problema: La vía de administración de terapia de reemplazo estrogénica ¿influye en la elevación diferencial de estrógenos plasmáticos en posmenopáusicas y ello se traduce en una mejoría clínica? La hipótesis es que los niveles plasmáticos de estrógenos serán diferentes si la vía de administración es diferente, lo cual condicionará diferente mejoría clínica. El objetivo específico es determinar la concentración plasmática de estrógenos y su efecto clínico a los siete días de culminado el tratamiento oral o transdérmico.

## Material y métodos

Se trata de un estudio longitudinal, prospectivo, con intervención deliberada, secuencial, cruzado simple ciego. La población de interés fue la de posmenopáusicas con sintomatología, y la población de estudio aquella que demandó atención médica de la especialidad, mayores de 42 años, con amenorrea superior a los 12 meses, con diagnóstico de menopausia por E2 menor de 20 pg/mL y FSH mayor de 30 UI, sin patología concomitante y sin factores de riesgo para uso de estrógenos, sin tratamiento hormonal previo, examen clínico general y ginecológico normales; Papanicolaou cervical, ecografía ginecológica y mamografía normales. El tamaño muestral fue calculado luego de estudio piloto y usando la fórmula de comparación de medias en grupos variados, considerando un nivel de confianza de 95% y un poder de prueba de 85%.

Se estudió 50 pacientes divididas en dos grupos: el grupo 1 (n=25) inició tratamiento vía oral (V0) con estrógenos conjugados naturales 0,625 por día, durante dos ciclos de tres semanas, con una semana de descanso intermedio y otra al final; se continuó luego con dos ciclos de tratamiento por parche transdérmico de 17 beta estradiol, 50 microgramos dos veces por semana, con los mismos descansos. Grupo 2 (n=25), en quienes se inició el tratamiento vía transdérmica y luego oral según esquema antes mencionado. Se efectuó dosajes de concentración plasmática de E2 antes de iniciar el tratamiento (basal), a los siete días de culminado el primer tratamiento (primer control) y a los siete días de culminado el segundo tratamiento (segundo control). El dosaje de estradiol se efectuó por prueba de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia.

Para cada grupo se realizó comparación de medias con ANOVA para mediciones repetidas y la "t" de Student para la comparación de medias entre los grupos oral y transdérmico; se estudió la diferencia de medias intragrupo con la prueba de Tukey.



## Resultados

En la Tabla 1 se presenta las constantes de ambos grupos, que muestra que no hubo diferencias.

**TABLA 1.** Características de las mujeres de ambos grupos.

Estimador	Grupo 1 n=22	Grupo 2 n=25	t	p
Edad de menopausia Promedio	46,68	46,24	0,71	>0,20
Desv. estan	2, 53	2,36		
Edad actual Promedio	49,45	48, 02	0,87	>0, 15
Desv. estan	3,36	3,23		
Años de posmenopausia Promedio	2,7	2,5	0,74	>0,200
Des. estan.	1,4	1,6		
3 pacientes abandonaron el tratamiento por reacción adversa (gastritis)				

**Tabla 2.** Distribución de frecuencias de valores de estrógeno en la determinación basal (bg/mL)

Intervalo de clase	Grupo 1		Grupo 2	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
5 a 7	4	18,2	2	8,0
8 a 10	2	9,1	-	-
11 a 13	1	4,5	2	8,0
14 a 16	1	4,5	4	16,0
17 a 19	7	31,8	7	28,0
20 a 22	7	31,8	10	40,0
Media	15,2		17,4	
Mediana	18		19	
D. estándar	5,9		3,9	
Máximo	21,4		20,9	
Mínimo	5		6,6	
Rango	16,4		14,3	
Razón varianzas (p)			2,254 (0,057)	
Prueba t (p)			-1,546 (0,129)	

La Tabla 2 muestra la frecuencia de valores de estrógenos sanguíneos en la determinación basal.

**Tabla 3.** Distribución de frecuencias y estimadores de valores de estrógeno plasmático en las dos fases del tratamiento.

Intervalo de clase (pg/mL)	Primera fase Grupo 1 Oral		Grupo 2 Transdérmica		Grupo 1 Transdérmica		Grupo 2 Oral	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
5 a 24	7	31,8	13	52,0	11	50,0	8	32,0
25 a 44	10	45,4	6	24,0	8	36,4	7	28,0
45 a 64	2	9,1	4	16,0	2	9,1	6	24,0
64 a 84	3	13,6	1	4,0	1	4,5	2	8,0
85 a 104	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	8,0
105 a 124	0	0,0	1	4,0	0	0,0	0	0,0
Media	39,6		33,1		29,5		39,2	
Mediana	37,1		22,0		25,3		32,5	
D. estándar	21,6		24,5		15,2		23,2	
Máximo	82,0		121		73,3		86,2	
Mínimo	12,2		5,0		13,4		10,4	
Rango	69,8		116,0		59,9		15,8	
Razón varianza (p)	1,283		(0,5675)		2,337		(0,0533)	
Prueba t (p)	0,958		(0,3429)		1,671		(0,1016)	



La Tabla 3 muestra los valores de estrógeno plasmático encontrados en las dos fases del tratamiento.

En la Tabla 4 se practica la comparación de las medias repetidas y la diferencia de las medias al interior del grupo.

**Tabla 4.** Resultados de la comparación de medias de mediciones repetidas (ANOVA) y diferencias de medias intragrupo (Tukey)

Determinación	Grupo 1 (B-O TD)		Grupo 2 (B-TD-O)	
	Media(pg/mL)	DE	Media(pg/ML)	D .E.
Basal	15,2	18,0	17,4	19,0
Oral	39,6	21,6	39,2	23,2
Transdérmica	29,5	15,2	33,1	24,5
ANOVA:F(p)	18,6	(0,0000)	13,2	(0,00003)
Tukey(p)				
Basal-oral	0,0001		0,0001	
Basal-transdérmica	0,0028		0,0022	
Oral-transdérmica	0,0395		0,3582	

Finalmente la Tabla 5 muestra la mejoría clínica referida por la paciente.

**Tabla 5.** Mejoría clínica percibida y recibida por la paciente

Grupo	Mejoría clínica			
	Oral	Transdérmica	Igual	Total
Oral-transdérmica	10	4	8	22
Transdérmica-Oral	5	10	10	25
Total	15	14	18	47
$\chi^2=4,28$ m	p>20			

## Discusión

El Grupo 1 (vía oral transdérmica) y el Grupo 2 (vía transdérmica oral), constituidos por asignación aleatoria, fueron homogéneos (Tabla 1). En el Grupo 1, tres pacientes abandonaron el estudio por reacción adversa (gastritis).

Los valores medios basales de E2 (Tabla 2) fueron 15,2 pg/mL y 17,4 pg/mL en pacientes que iniciaban tratamiento vía oral y vía transdérmica, respectivamente, La diferencia de las medias no fue significativa ( $t=1,546$ ;  $p=0,129$ ); estos valores demuestran que funciona la conversión periférica de androstenodiona en tejido adiposo<sup>13-18</sup>, que duplican los valores de estroma<sup>19,20</sup>.

La concentración plasmática de estrógenos en el primer control (Tabla 3) mostró que hubo diferencia entre las varianzas de los grupos 1 y 2 (razón de var.=1,283) ( $p=0,5675$ ). Se demuestra que tampoco hubo diferencia entre las medias en la primera fase del tratamiento de ambos grupos ( $t=0,958$ ;  $p=0,3429$ ). Es decir, la concentración plasmática de estradiol fue semejante a los 7 días de culminado el tratamiento, sea la vía de administración oral o transdérmica. Se supone que debería ser diferente, en parte por emplear vías de administración diferentes, pero fundamentalmente por ser tipos de estrógenos diferentes. El tipo de estrógeno administrado es determinante para su acción biológica<sup>35-37,72,73</sup>, pero hemos encontrado que sus concentraciones plasmáticas son semejantes a los 7 días de culminado el tratamiento, indicando que los procesos metabólicos establecen un equilibrio. Todas las pacientes presentaron mejoría clínica (Tabla 5), la cual no dependió de la vía de administración. Esta decisión es guiada para lograr efectos específicos: variar triglicéridos<sup>46,47</sup>, evitar aumento de presión arterial<sup>43-45</sup>, u otros<sup>80-82</sup>.

Otro aspecto a comentar, es que, en ambos grupos dicha concentración se mantuvo duplicada a los 7 días de culminada esa etapa del tratamiento: de 15,2 pg/mL a 39,6 pg/mL en vía oral y de 17,4 pg/mL a 33,1 pg/mL vía transdérmica (Tablas 2 y 3). Este hallazgo es muy importante, ya que la vida media terminal



de los diferentes compuestos de estrógenos, varía de 1 a 12 horas<sup>83</sup>; el metabolismo del benzoato de estradiol (vía transdérmica) es de una hora<sup>9,76-78</sup>, y a los tres días debe retornar a cifras basales<sup>29</sup>; el metabolismo del sulfato de equilina es de una hora y media<sup>30</sup>. Pero en ninguno de nuestros casos la concentración plasmática de estrógenos retornó a cifras basales al séptimo día de culminado el tratamiento. Hay esa tendencia en sólo 1/3 del grupo uno, y la mitad del grupo 2. Esto abre una interrogante sobre el metabolismo del estrógeno, el cual es complicado<sup>29,30,32</sup> lo que depende de: porcentaje de unión proteica<sup>9,34</sup> metabolismo y porcentaje de paso celular<sup>27,28</sup>, afinidad a receptores nucleares<sup>9,27</sup>, tiempo de retención nuclear<sup>28</sup>; todo ello ocurre en forma diferente de mujer a mujer que recibe TRH. Este hallazgo nos permite sugerir que los periodos de reposo de 7 días impuestos en los esquemas de tratamiento<sup>74-79</sup>, de tres semanas de administración de estrógenos, debe ser más prolongado; esto, a su vez, evitaría estímulo constante en receptores<sup>27,28</sup>, disminuyendo efectos secundarios<sup>18,22-26,53-56</sup>.

En el segundo control efectuado a las 16 semanas de iniciado el tratamiento (Tabla 3) se encontró que no hay diferencia entre las varianzas de ambos grupos (razón de var.=2,337) ( $p=0,0533$ ), persistiendo la concentración de estradiol superior a la basal, lo que nos reafirma en los conceptos anteriormente discutidos.

Otro aspecto del estudio fue comparar la concentración plasmática promedio de estrógenos luego de su administración oral y transdérmica o viceversa (Tabla 4); es evidente que la concentración plasmática de estrógenos es mayor por vía oral que transdérmica, tanto en el grupo 1 (39,6 pg/mL vs. 29,5 pg/mL) como en el grupo 2 (39,2 pg/mL vs. 33,1 pg/mL). Esto es debido al aumento del SHBG producido por terapia oral<sup>76,77</sup>, la que liga más fuertemente al estrógeno circulante. La administración transdérmica, al entregar 17-beta-estradiol, deja disponible el estrógeno en plasma en forma inmediata, el cual es utilizado rápidamente por las células diana, bajando su concentración plasmática, a diferencia de la vía oral que tiene que pasar por el hígado, siendo su metabolismo más prolongado<sup>30,31</sup> y cuyo producto final, el sulfato de estrona, se convierte en reserva metabólica<sup>10,19,20,30</sup>, manteniéndose más tiempo en plasma. Esto permite que la administración oral de estrógenos conjugados tengan un promedio mayor que el alcanzado por vía transdérmica.

Asimismo se encontró una diferencia altamente significativa entre la basal, el primer y segundo control (Tabla 4). Para determinar entre qué grupos se encuentra dicha diferencia, se aplicó la prueba de Tukey. En el grupo 1, si comparamos la basal con el primer control hay diferencias significativas ( $p=0,0001$ ); igual si comparamos la basal con el segundo control ( $p=0,0028$ ), y el valor plasmático de estrógenos entre el primer y el segundo control, es decir, entre vía oral y vía transdérmica, persiste esta diferencia significativa ( $p=0,0395$ ). En la vía transdérmica el benzoato de estradiol administrado se metaboliza rápidamente, a diferencia de la vía oral que, al acondicionar un reservorio, la liberación de estrógeno es más sostenida. En el grupo 2, también se encuentra diferencia significativa entre la basal, el primer y segundo control ( $p=0,0022$ ,  $p=0,0001$ , respectivamente); al buscar dónde se encuentra la diferencia, comparamos el primer control (vía transdérmica) con el segundo control (vía oral), no existiendo ésta, porque el estradiol plasmático aumentó al pasar de la vía transdérmica a la vía oral. Estos hallazgos indican que la vía oral determina concentraciones plasmáticas de estrógenos mayores y más sostenidas que la vía transdérmica, debido al metabolismo peculiar de la primera.

La mejoría clínica ha sido evaluada mediante la percepción cualitativa de bienestar de la paciente, mas no cuantitativamente<sup>84</sup>. Todas mejoraron (Tabla 5): 15 manifestaron sentirse mejor luego de la terapia vía oral, 14 luego de la terapia transdérmica y 18 experimentaron igual mejoría con uno u otro tratamiento. La proporción de mejoría es muy semejante con ambos tipos de tratamiento ( $X^2=4,25$ ;  $p>0,20$ ). De otro lado, la elevación plasmática de estrógenos entre 29,5 pg/mL y 39,6 pg/mL (Tabla 3) es suficiente para mantener mejoría clínica en la totalidad de pacientes; otros postulan niveles de 60 pg/mL<sup>74,78,79,85,86</sup> o incluso a 100 pg/mL<sup>31</sup>. Esto sugiere que la población que hemos estudiado responde bien a concentraciones bajas de estrógenos plasmáticos, en lo cual necesariamente influyen factores ambientales, dietéticos, culturales y costumbres<sup>5,8</sup>. Este hallazgo permite afirmar que, a pesar del neto predominio de concentración plasmática de estrógenos administrados por vía oral sobre vía transdérmica, no se traduce en una proporción igual de mejoría clínica; la elección de la vía de administración debe ser hecha en base a la aceptabilidad de la paciente<sup>90</sup>.

#### Referencias bibliográficas

1. Milliams C, Andrews M. Menopause and hormone replacement. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 115.



2. Bellido P, Manrique H. Determinación de los síntomas precoces y dominantes del síndrome climatérico. H Goyeneche. V Congreso Médico Agustino. Arequipa, abril 1996.
3. Salas R. Factores relacionados con la edad de la menopausia. Tesis Bachiller E.M. U.N.S.A, Arequipa; 1990.
4. Andrews WC. The transitional years and beyond. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 15.
5. Evans WI, Evans MI, Lajj SN. The aging population. *Clinical postreproductive gynecology*. East Norwalk Connecticut: Appleton and Lange 1993.
6. Medical MGMAG. Conceptos actuales sobre desarrollo y crecimiento folicular. 1997; 18(2): 1422.
7. Reilly CM, Cannady WE, Mahesh VB, Stopper VS, Sevilla LM, Mills TM. Duration of estrogen exposure prior to folliclestimulating hormone stimulation is critical to granulosa cell growth and differentiation in rats. *Biol Reprod* 1996; 54: 133642.
8. Mangels RA, Jetton AE, Powers JB, Wade GN. Food deprivation and the facilitatory effects of estrogen in female hamsters: the LH surge and locomotor activity. *Physiol Behav* 1996; 60(3): 83743.
9. Jubiz W. *Endocrinología clínica*. México: El manual moderno. 1981: 112; 297322.
10. Speroff L, Glass R, Kase M. *Endocrinología, Ginecología e infertilidad*. 2.<sup>a</sup> ed. Barcelona Toray 1981; 192.
11. Suchanek E. Biosynthesis of esterooids in the ovaries. *Lijec Viesn* 1996; 118 Suppl 1: 112.
12. Ganong W. *Fisiología Médica*. 13.<sup>a</sup> OPS, 1998; 364415.
13. Pritchard J, Macdonald P, Gant N. *Williams Obstetricia* 3.<sup>a</sup> Ed. Salvat 1993; 2959.
14. Jones H, Wentz AC, Nurnett L. *Tratado de ginecología de Novak*. México D. C. Interamericana. 1991; 34990.
15. Barry R, Witt M, Thorneycroft J. Hormonas esteroides en la reproducción: generación; desintegración, recepción, acción. *Clin Obst Ginecol*. 1991; 3: 54974.
16. Purohit A, Wang DY, Ghilchick MW, Reed MJ. Regulation of aromatase and sulphatase in breast tumor cells. *J Endocrinol* 1996; 150: S6571.
17. Lephart D. A review of brain aromatase cytochrome p450. *Brain Res Rev* 1996; 22: 126.
18. Okada M, Yoden T, Kawamami E, Shimada Y, Kudoh M, Isomura Y, Shikam H, Fujikura T. Studies on aromatase inhibitors. Synthesis and biological evaluation of 4Amino4H1,2,4triazole derivaties. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1996; 18719.
19. Palacios S. *Climaterio y menopausia*. Madrid: Mirpal 1993. Fascículos 1 y 3.
20. Ufer J. *Hormonoterapia en Ginecoobstetricia: fundamento y prácticas*. 4.<sup>a</sup> Ed Alhambra; 1976.
21. Groodman G. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. VII ed Panamericana 1991; 134066.
22. Hayes CL, Spink DC, Spink BC, Cao JQ, Walker NJ, Sutter TR. 17beta estradiol hydroxylation catalyzed by human cytochrome P450 1B1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 977681.
23. Tavakovic K, Gleason WB, Ojala WH, Abul Flajj YJ. Oxidative transformation of 2hidroxiestrone. Stability and reactivity of 2,3 estrogen quinine and its relationship to estrogen carcinogenicity. *Chem Res Toxicol* 1996; 9: 8605.
24. Butterworth M, Lau SS, Monks TJ. 17 betaestradiol metabolism by hamster hepatic microcosmes: comparison of catechol estrogen. Omethylation with catechol estrogen oxidation and glutathione conjugation. *Chem Res Toxicol* 1996; 9: 7939.
25. Yager JD, Liher JG. Molecular mechanism of estrogen carcinogenesis. *Annu Rev Farmacol Toxicol* 1996; 36: 20332.



26. Castagnetta LA, Granata OM, Taibi G, Lo Casto M, Comito L, Oliveri G, Di Falco M. 17 betahidroxiesteroide oxidoreductase activity in intact cells significantly differs from classical enzymology analysis, *J Endocrinol* 1996; 150: S738.
27. Greger R, Windhorst V. *Comprehensive human physiology* Vol. 2 Berlin. Springer Verlag. 1996; 223149.
28. Gayton R. *Tratado de fisiología médica*. 8.ª edición. Interamericana. 1994: 84666, 94055.
29. Matzumura J. *Hormonoterapia transdérmica*. Tomo XII Congreso Peruano Obstet Ginecol 1996; 1912.
30. Gutiérrez R. *Simposio TRIL Hormonoterapia oral*. Tomo XII Congreso Peruano Obstet Ginecol 1996; 18791.
31. De Lignieres B. Hormone replacement therapy: clinical benefits and side effects. *Maturitas* 1996; 23 Suppl: 9316.
32. Gonzáles O. TRH: Efectos específicos de diferentes hormonas. XII Congreso Peruano de Ginecología y Obstetricia del Perú. 1996. Pág. 184.
33. Ginsburg J, Previlic G, Butter D. Ocho años de experiencia clínica con tibolona. *Maturitas Journal of Climateric. Menopause* 1995; 24: 712.
34. Hartman BW, et al. Altered growth hormone (GH) secretion in women gaining weight during hormone replacement therapy (HRT). *Maturitas* 1996; 25: 2934.
35. *Memorias del I Congreso Latinoamericano de Climaterio y Menopausia*. Buenos Aires. Oct. 1995.
36. Fernández C. *Cuándo iniciar y cuándo terminar TRH*. XV Congreso Latinoamericano de ObstGinec. 1996; Asunción Paraguay.
37. Lobo R. *Menopausia y TRH*. XV Congreso Mundial de Ginecología y obstetricia Copenhagen, August 1997.
38. Morris E. *Simposio, Hormonoterapia de reemplazo hormonal en el materio*. Congreso Extraordinario de Obstetricia y Ginecología, Lima Perú. oct. 1997. *behavior. Farm Pract* 1996; 1395: 4216.
39. Derby CA, Hume A, et al. Correlates of menopausal estrogen use and trends through the 1980s in two south Eastern New England Communities. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 112535.
40. O'Connor V, Del Mar C, Sheclian M et al. The menopause and replacement therapy opinions, attitudes and behavior. *Farm Pract* 1996; 13: 4216.
41. Zárate A, Hernández M, Ochoa R, Santos A. *Clínical trial with tibolone postmenopausal replacement therapy*. *Ginec Obst Mex* 1996; 64: 4750.
42. Zubialde JP, Lawier F, Clemenson N. Estimated gain expentancy with use of postmenopausal estrogen therapy: a decision analysis. *J. Farm Pract* 1993; 36: 27180
43. Collins P, Beale CN. *El papel cardioprotector de la TRH: Actualización clínica*. New York; The Parthenon Pub. 1997.
44. Sullivan J, Fowlkes L. The clinical aspects of estrogen and the cardiovascular system. *Obstet Ginecol* 1996; 19: 53541
45. Grodstein F, Stampfer M. *Uso de estrógenos y gestágenos en postmenopásicas y el riesgo de enfermedad cardiovascular*. *N Eng J Med* 1996; 87: 3643.
46. Imthurm B, Rossel M, Jaeger AW, Keller PJ. Differential effects of hormone replacement therapy on endogenous nitric oxide levels in postmenopausal women substituted with 17 betaestradiol valerate and ciprosterone acetate or medroxyprogesterone acetate. *J clin Endocrinolog Metab* 1997; 82: 38894
47. Stomati M, Hartmann B, Spinetti A, Mailand D, Rubino S, Albretch A. Effects of hormonal replacement therapy on plasma sex hormone binding globulin, androgen and insulinelike growth factor1 levels in portmenopausal women. *J Endocrinol Invest* 1996; 19: 53541
48. *Monitor Médico*. La osteoporosis y el ginecólogo: una llamada a la acción. *Revista de Revistas*. Num. 1.º mayo 1998; 2530.



49. American College of Physicians. Pautas para la consejería en mujeres postmenopáusicas sobre la TRH preventiva. *Ann Int Med* 1997; 117: 103841.
50. Concensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Obst Gynecol* 1993; 94: 64650.
51. Pearce MJ, Hawton K. Psychological and sexual aspects of menopause and HRT. *Baillieres Clin Obstet Gynecol* 1996; 38599.
52. Brunelli R, Frasca D, Perrone G, Pioli C, Fattorossi A. Hormone replacement therapy affects various immune cell subsets and natural cytotoxicity. *Gynecol Obstet Invest* 1996; 41: 12831.
53. Pacora P. La menopausia y su tratamiento. *Medical MAG* 1997; 2(18): 3245.
54. Ortega L. Riesgo de cáncer, estrogenoterapia en el climaterio. XII Congreso Peruano de obstetricia y Ginecología. Jun 1996.
55. Speroff L. Postmenopausal hormone therapy and breast cancer. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 4454.
56. Colditz GA et al. Use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal woman. *N Eng J Med* 1995; 332: 158993.
57. Gambacciani M, Ciaponi M, Gappagli B, Paiggesi L et al. Body weight, body distribution and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(2): 4147.
58. Lopes P, Mensier A. Evaluation of the risk/benefit ratio of hormonal replacement therapy for menopause and susceptible elements in maximizing compliance. *J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris* 1996; 25 (7): 6948.
59. Gonzales O. Terapia de reemplazo hormonal en climaterio. XV Congreso Latinoamericano de Obstetricia y Ginecología. Asunción, Paraguay 1996.
60. Blumberg G, Kaplan B, Rabinerson D, Goldman GA, Kitai E. Women's attitudes towards menopause and hormone replacement therapy. *Int J Gynecol Obstet* 1996; 54: 2717
61. Hollmes Rovner M, Padonu C, Kroll J. African American women's attitudes and expectations of menopause. *Am J Prev Med* 1996; 12: 4203.
62. Tuimala RJ, Vihtamaki T. Individual hormone replacement therapy. *Maturitas* 1996; 23 Suppl: 88790.
63. Matzumura J. Reposición hormonal. *Boletín de la Sociedad Peruana Climaterio*. Abril 1997.
64. Gleiter CH, Gunder Remy U. Gender differences in pharmacokinetics. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1996 aprjun; 21(2): 1238
65. Schauberg CW, Caplan RH, Dahlberg PJ, Strom C. A quality improvement project to increase the use of postmenopausal HRT. *Wis Med J*. 1996; 95: 697701.
66. Pacheco J, Salvador J, Bellido P. Conocimientos y actitudes de la mujer peruana sobre climaterio y menopausia. *Gynecol Obstet (Perú)* 1997; 43(1): 3338.
67. Pacheco J. Climaterio y menopausia. *Gynecol Obstet (Perú)* 1994; 40: 2940.
68. O'Connor V, Del Mar C, Sheehan M, et al. The menopause and HRT: Australian general practitioners self reported opinions, attitudes and behavior. *Fam Pract* 1996; 1395: 4216.
69. Schwin BB, Gelfand MM. Sex steroids; affect the surgical menopause: a double blind, cross over study. *Psyconeuroendocrinology* 1995; 10: 32535.
70. Schwin BB. Affective changes with estrogen androgen replacement therapy; Australian general practitioners self reported in surgical menopausal women. *J Affect Disord* 1988; 14: 17787.
71. Nachtigal LE. Compliance with hormone replacement therapy: Where do we stand today. New York; Parthenon Pub 1994; 43943.





72. Sitruk Ware R. Comparative evaluation of oral versus non oral hormonal expectancy treatment in menopause. *J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris* 1996; 25(7): 68893.
73. Araya V, Contreras P, Aguirre C, Foradori A. Effects of a 17 beta estradiol gel preparation en hormone levels in menopausal women. *Rev Med Chil* 1995; 123(9): 111621.
74. Stevenson JC. Oral versus transdermal hormone replacement therapy. *Int system. Obstet Gynecol* 1996; 87: 3643. *J Fertil* 1993; 38 suppl: 3035.
75. Roos AH. Comparison of transdermal and oral sequential gestagen in combination with transdermal estradiol: effects on bleeding patterns and endometrial histology. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 7739
76. Cooper A. Treated with transdermal stradiol or oral conjugated equine strogens. *Fertil Steril* 1995; 64 Suppl S196.
77. Schinlder DE. Transdermal and oral hormone replacement with estrogen: a comparison. *Ein Vergleich Zb Gyneak* 1195; 117(10): 5047.
78. Edward C, Lufkin MD, Steven J, Ony MD. Relative value of transdermal oral estrogen therapy in various clinical situations. *Mayo Clin Proc.* 1994; 39: 1315.
79. Vanerpeun KG, Van Berge GP. Estrogenoterapia sustitutiva y el riesgo enfermedades hepato biliarias; en la mujer postmenopáusica. *Bj Clin Practical* 1996; Supp 86: 913.
80. Palacios S, Mendez C, Jurado AR, Vargas JC. Effects of percutaneous estradiol versus oral estrogens on bone density. *Matruritas* 1995; 20: 20313.
81. Vexiau P, Fiets J, Conard J, Boudou P, Hardy N, Consoli S, Cathelineau G. 17 betaestradiol: oral or parenteral administration in hyperandrogenic women. Metabolic tolerance in association with cyproterone acetate. *Fertil Sterily* 1995; 63: 50813.
82. Ringa V, Ledesert B, Breat G. Determinants of hormone replacement therapy among portmenopausal women enrolled in the French Gazel Cohort. *Osteoporosis Int* 1994; 4: 1620.
83. O' Connel MB. Pharmacokinetic and pharmacological variation between different estrogen products. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 1824.
84. Kupperman HS, Blatt MH, Weibabader H, Filler W. Comparative clinical evaluation of estrogenic preparations by the menopausal and amenorrhoeal indices. *J Clin Endoc* 1953; 6: 688.
85. Doren M, Schneider HPG. El impacto de los regímenes de TSH sobre el cumplimiento. *Int J Fertil* 1996; 41: 2939.
86. Reginster JY, Sarlet N, Deroisy R, Albert A, Gaspard LI, Franchinont Minimal Levels of serum estradiol to prevent postmenopausal bone loss. *Calcif Tissue Int* 1992; 51: 34043.
87. Alzamoría BB, Chirinos CJ. Reemplazo hormonal en pacientes menopàusicas y postmenopàusicas: beneficio o riesgo?. Monografía o doctorado en Medicina 1995. U.P. Cayetano Heredia. 1995; 1125.
88. Baker Valerie. Sustitutivos de la reposición oral de estrógenos: parches transdermal, geles percutáneos, cremas y anillos vaginales, implantes y otros métodos de administración. *Clin Ginec Obst México. Interamericana* 1994; (2): 27192.
89. Birkhauser MH, Haenggi W. Benefits of different routes of administration. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1994; 39 suppl 1: 1119.
90. Moorgani S, Dupont A, Labric F, De Lignieres B, Cusan L. Changes in plasma lipoprotein and apolipoprotein composition in relation to oral versus percutaneous administration of estrogen alone or in cyclic association with utrogestan in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metabl* 1991; 73: 3739
91. Nakamura R, Kasahara Y, Rechnitz G. Inmunochemical assays and biosensor technology for the 1990s. *American Society for Microbiology. Washington D. C.* 1990; 23151.



## Referencias bibliográficas

1. Milliams C, Andrews M. Menopause and hormone replacement. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 115.
2. Bellido P, Manrique H. Determinación de los síntomas precoces y dominantes del síndrome climatérico. H Goyeneche. V Congreso Médico Agustino. Arequipa, abril 1996.
3. Salas R. Factores relacionados con la edad de la menopausia. Tesis Bachiller E.M. U.N.S.A, Arequipa; 1990.
4. Andrews WC. The transitional years and beyond. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 15.
5. Evans WI, Evans MI, Lajj SN. The aging population. *Clinical postreproductive gynecology*. East Norwalk Connecticut: Appleton and Lange 1993.
6. Medical MGMA. Conceptos actuales sobre desarrollo y crecimiento folicular. 1997; 18(2): 1422.
7. Reilly CM, Cannady WE, Mahesh VB, Stopper VS, Sevilla LM, Mills TM. Duration of estrogen exposure prior to folliclestimulating hormone stimulation is critical to granulosa cell growth and differentiation in rats. *Biol Reprod* 1996; 54: 133642.
8. Mangels RA, Jetton AE, Powers JB, Wade GN. Food deprivation and the facilitatory effects of estrogen in female hamsters: the LH surge and locomotor activity. *Physiol Behav* 1996; 60(3): 83743.
9. Jubiz W. *Endocrinología clínica*. México: El manual moderno. 1981: 112; 297322.
10. Speroff L, Glass R, Kase M. *Endocrinología, Ginecología e infertilidad*. 2.ª ed. Barcelona Toray 1981; 192.
11. Suchanek E. Biosynthesis of esterooids in the ovaries. *Lijec Viesn* 1996; 118 Suppl 1: 112.
12. Ganong W. *Fisiología Médica*. 13.ª OPS, 1998; 364415.
13. Pritchard J, Macdonald P, Gant N. *Williams Obstetricia* 3.ª Ed. Salvat 1993; 2959.
14. Jones H, Wentz AC, Nurnett L. *Tratado de ginecología de Novak*. México D. C. Interamericana. 1991; 34990.
15. Barry R, Witt M, Thorneycroft J. Hormonas esteroides en la reproducción: generación; desintegración, recepción, acción. *Clin Obst Ginecol*. 1991; 3: 54974.
16. Purohit A, Wang DY, Ghilchick MW, Reed MJ. Regulation of aromatase and sulphatase in breast tumor cells. *J Endocrinol* 1996; 150: S6571.
17. Lephart D. A review of brain aromatase cytochrome p450. *Brain Res Rev* 1996; 22: 126.
18. Okada M, Yoden T, Kawamami E, Shimada Y, Kudoh M, Isomura Y, Shikam H, Fujikura T. Studies on aromatase inhibitors. Synthesis and biological evaluation of 4Amino4H1,2,4triazole derivatives. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1996; 18719.
19. Palacios S. *Climaterio y menopausia*. Madrid: Mirpal 1993. Fascículos 1 y 3.
20. Ufer J. *Hormonoterapia en Ginecoobstetricia: fundamento y prácticas*. 4.ª Ed Alhambra; 1976.
21. Goodman G. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. VII ed Panamericana 1991; 134066.
22. Hayes CL, Spink DC, Spink BC, Cao JQ, Walker NJ, Sutter TR. 17beta estradiol hydroxylation catalyzed by human cytochrome P450 1B1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 977681.
23. Tavakovic K, Gleason WB, Ojala WH, Abul Flajj YJ. Oxidative transformation of 2hidroxiestrone. Stability and reactivity of 2,3 estrogen quinone and its relationship to estrogen carcinogenicity. *Chem Res Toxicol* 1996; 9: 8605.
24. Butterworth M, Lau SS, Monks TJ. 17 betaestradiol metabolism by hamster hepatic microcosmes: comparison of catechol estrogen. Omethylation with catechol estrogen oxidation and glutathione conjugation. *Chem Res Toxicol* 1996; 9: 7939.



25. Yager JD, Liher JG. Molecular mechanism of estrogen carcinogenesis. *Annu Rev Farmacol Toxicol* 1996; 36: 20332.
26. Castagnetta LA, Granata OM, Taibi G, Lo Casto M, Comito L, Oliveri G, Di Falco M. 17 betahidroxiesteroide oxidoreductase activity in intact cells significantly differs from classical enzymology analysis, *J Endocrinol* 1996; 150: S738.
27. Greger R, Windhorst V. *Comprehensive human physiology Vol. 2* Berlin. Springer Verlag. 1996; 223149.
28. Gayton R. *Tratado de fisiología médica. 8.ª edición.* Interamericana. 1994: 84666, 94055.
29. Matzumura J. *Hormonoterapia transdérmica.* Tomo XII Congreso Peruano Obstet Ginecol 1996; 1912.
30. Gutiérrez R. *Simposio TRIL Hormonoterapia oral.* Tomo XII Congreso Peruano Obstet Ginecol 1996; 18791.
31. De Lignieres B. Hormone replacement therapy: clinical benefits and side effects. *Maturitas* 1996; 23 Suppl: 9316.
32. Gonzáles O. TRH: Efectos específicos de diferentes hormonas. XII Congreso Peruano de Ginecología y Obstetricia del Perú. 1996. Pág. 184.
33. Ginsburg J, Previlic G, Butter D. Ocho años de experiencia clínica con tibolona. *Maturitas Journal of Climateric. Menopause* 1995; 24: 712.
34. Hartman BW, et al. Altered growth hormone (GH) secretion in women gaining weight during hormone replacement therapy (HRT). *Maturitas* 1996; 25: 2934.
35. *Memorias del I Congreso Latinoamericano de Climaterio y Menopausia.* Buenos Aires. Oct. 1995.
36. Fernández C. *Cuándo iniciar y cuándo terminar TRH.* XV Congreso Latinoamericano de ObstGinec. 1996; Asunción Paraguay.
37. Lobo R. *Menopausia y TRH.* XV Congreso Mundial de Ginecología y obstetricia Copenhague, August 1997.
38. Morris E. *Simposio, Hormonoterapia de reemplazo hormonal en el materio.* Congreso Extraordinario de Obstetricia y Ginecología, Lima Perú. oct. 1997. *behavior. Farm Pract* 1996; 1395: 4216.
39. Derby CA, Hume A, et al. Correlates of menopausal estrogen use and trends through the 1980s in two south Eastern New England Communities. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 112535.
40. O'Connor V, Del Mar C, Sheclian M et al. The menopause and replacement therapy opinions, attitudes and behavior. *Farm Pract* 1996; 13: 4216.
41. Zárate A, Hernández M, Ochoa R, Santos A. *Clínical trial with tibolone postmenopausal replacement therapy.* *Ginec Obst Mex* 1996; 64: 4750.
42. Zubialde JP, Lawier F, Clemenson N. Estimated gain expentancy with use of postmenopausal estrogen therapy: a decision analysis. *J. Farm Pract* 1993; 36: 27180
43. Collins P, Beale CN. *El papel cardioprotector de la TRH: Actualización clínica.* New York; The Parthenon Pub. 1997.
44. Sullivan J, Fowlkes L. The clinical aspects of estrogen and the cardiovascular system. *Obstet Ginecol* 1996; 19: 53541
45. Grodstein F, Stampfer M. *Uso de estrógenos y gestágenos en postmenopásicas y el riesgo de enfermedad cardiovascular.* *N Eng J Med* 1996; 87: 3643.
46. Imthurm B, Rossel M, Jaeger AW, Keller PJ. Differential effects of hormone replacement therapy on endogenous nitric oxide levels in postmenopausal women substituted with 17 betaestradiol valerate and ciprosterone acetate or medroxyprogesterone acetate. *J clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 38894



47. Stomati M, Hartmann B, Spinetti A, Mailand D, Rubino S, Albretch A. Effects of hormonal replacement therapy on plasma sex hormone binding globulin, androgen and insulinelike growth factor1 levels in portmenopausal women. *J Endocrinol Invest* 1996; 19: 53541
48. Monitor Médico. La osteoporosis y el ginecólogo: una llamada a la acción. *Revista de Revistas*. Num. 1.º mayo 1998; 2530.
49. American College of Physicians. Pautas para la consejería en mujeres postmenopáusicas sobre la TRH preventiva. *Ann Int Med* 1997; 117: 103841.
50. Concensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Obst Gynecol* 1993; 94: 64650.
51. Pearce MJ, Hawton K. Psychological and sexual aspects of menopause and HRT. *Baillieres Clin Obstet Gynecol* 1996; 38599.
52. Brunelli R, Frasca D, Perrone G, Pioli C, Fattorossi A. Hormone replacement therapy affects various immune cell subsets and natural cytotoxicity. *Gynecol Obstet Invest* 1996; 41: 12831.
53. Pacora P. La menopausia y su tratamiento. *Medical MAG* 1997; 2(18): 3245.
54. Ortega L. Riesgo de cáncer, estrogenoterapia en el climaterio. XII Congreso Peruano de obstetricia y Ginecología. Jun 1996.
55. Speroff L. Postmenopausal hormone therapy and breast cancer. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 4454.
56. Colditz GA et al. Use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal woman. *N Eng J Med* 1995; 332: 158993.
57. Gambacciani M, Ciaponi M, Gappagli B, Paiggesi L et al. Body weight, body distribution and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(2): 4147.
58. Lopes P, Mensier A. Evaluation of the riskbenefit ratio of hormonal replacement therapy for menopause and susceptible elements in maximimizing compliance. *J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris* 1996; 25 (7): 6948.
59. Gonzales O. Terapia de reemplazo hormonal en climaterio. XV Congreso Latinoamericano de Obstetricia y Ginecología. Asunción, Paraguay 1996.
60. Blumberg G, Kaplan B, Rabinerson D, Goldman GA, Kitai E. Women's attitudes towards menopause and hormone replacement therapy, *Int J Gynecol Obstet* 1996; 54: 2717
61. Hollmes Rovner M, Padonu C, Kroll J. African American women's attitudes and expectations of menopause. *Am J Prev Med* 1996; 12: 4203.
62. Tuimala RJ, Vihtamaki T. Individual hormone replacement therapy. *Maturitas* 1996; 23 Suppl: 88790.
63. Matzumura J. Reposición hormonal. *Boletín de la Sociedad Peruana Climaterio*. Abril 1997.
64. Gleiter CH, Gunder Remy U. Gender differences in pharmacokinetics. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1996 aprjun; 21(2): 1238
65. Schauberg CW, Caplan RH, Dahlberg PJ, Strom C. A quality improvement project to increase the use of postmenopausal HRT. *Wis Med J*. 1996; 95: 697701.
66. Pacheco J, Salvador J, Bellido P. Conocimientos y actitudes de la mujer peruana sobre climaterio y menopausia. *Gynecol Obstet (Perú)* 1997; 43(1): 3338.
67. Pacheco J. Climaterio y menopausia. *Gynecol Obstet (Perú)* 1994; 40: 2940.
68. O'Connor V, Del Mar C, Sheehan M, et al. The menopause and HRT: Australian general practitioners self reported opinions, attitudes and behavior. *Farm Pract* 1996; 1395: 4216.
69. Schwin BB, Gelfand MM. Sex steroids; affect the surgical menopause: a double blind, cross over study. *Psyconeuroendocrinology* 1995; 10: 32535.



70. Schwin BB. Affective changes with estrogen androgen replacement therapy; Australian general practitioners self reported in surgical menopausal women. *J Affect Disord* 1988; 14: 17787.
71. Nachtigal LE. Compliance with hormone replacement therapy: Where do we stand today. New York; Parthenon Pub 1994; 43943.
72. Sitruk Ware R. Comparative evaluation of oral versus non oral hormonal expectancy treatment in menopause. *J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris* 1996; 25(7): 68893.
73. Araya V, Contreras P, Aguirre C, Foradori A. Effects of a 17 beta estradiol gel preparation en hormone levels in menopausal women. *Rev Med Chil* 1995; 123(9): 111621.
74. Stevenson JC. Oral versus transdermal hormone replacement therapy. *Int system. Obstet Gynecol* 1996; 87: 3643. *J Fertil* 1993; 38 suppl: 3035.
75. Roos AH. Comparison of transdermal and oral sequential gestagen in combination with transdermal estradiol: effects on bleeding patterns and endometrial histology. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 7739
76. Cooper A. Treated with transdermal stradiol or oral conjugated equine strogens. *Fertil Steril* 1995; 64 Suppl S196.
77. Schinlder DE. Transdermal and oral hormone replacement with estrogen: a comparison. *Ein Vergleich Zb Gyneak* 1195; 117(10): 5047.
78. Edward C, Lufkin MD, Steven J, Ony MD. Relative value of transdermal oral estrogen therapy in various clinical situations. *Mayo Clin Proc.* 1994; 39: 1315.
79. Vanerpeun KG, Van Berge GP. Estrogenoterapia sustitutiva y el riesgo enfermedades hepatobiliares; en la mujer postmenopáusica. *Bj Clin Practical* 1996; Supp 86: 913.
80. Palacios S, Mendez C, Jurado AR, Vargas JC. Effects of percutaneous estradiol versus oral estrogens on bone density. *Matruritas* 1995; 20: 20313.
81. Vexiau P, Fiets J, Conard J, Boudou P, Hardy N, Consoli S, Cathelineau G. 17 betaestradiol: oral or parenteral administration in hyperandrogenic women. Metabolic tolerance in association with cyproterone acetate. *Fertil Sterily* 1995; 63: 50813.
82. Ringa V, Ledesert B, Breat G. Determinants of hormone replacement therapy among portmenopausal women enrolled in the French Gazel Cohort. *Osteoporosis Int* 1994; 4: 1620.
83. O' Connel MB. Pharmacokinetic and pharmacological variation between different estrogen products. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 1824.
84. Kupperman HS, Blatt MH, Weibabader H, Filler W. Comparative clinical evaluation of estrogenic preparations by the menopausal and amenorrhoeal indices. *J Clin Endoc* 1953; 6: 688.
85. Doren M, Schneider HPG. El impacto de los regímenes de TSH sobre el cumplimiento. *Int J Fertil* 1996; 41: 2939.
86. Reginster JY, Sarlet N, Deroisy R, Albert A, Gaspard LI, Franchinont Minimal Levels of serum estradiol to prevent postmenopausal bone loss. *Calcif Tissue Int* 1992; 51: 34043.
87. Alzamoría BB, Chirinos CJ. Reemplazo hormonal en pacientes menopàusicas y postmenopàusicas: beneficio o riesgo?. Monografía o doctorado en Medicina 1995. U.P. Cayetano Heredia. 1995; 1125.
88. Baker Valerie. Sustitutivos de la reposición oral de estrógenos: parches transdermal, geles percutáneos, cremas y anillos vaginales, implantes y otros métodos de administración. *Clin Ginec Obst México. Interamericana* 1994; (2): 27192.
89. Birkhauser MH, Haenggi W. Benefits of different routes of administration. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1994; 39 suppl 1: 1119.
90. Moorgani S, Dupont A, Labric F, De Lignieres B, Cusan L. Changes in plasma lipoprotein and apolipoprotein composition in relation to oral versus percutaneous administration of estrogen alone or in cyclic association with uterogestán in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metabl* 1991; 73: 3739



91. Nakamura R, Kasahara Y, Rechnitz G. Immunochemical assays and biosensor technology for the 1990s. American Society for Microbiology. Washington D. C. 1990; 23151.