

11204.3
2.3
2e/

**Universidad Nacional Autónoma
de México**

Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado e Investigación

Instituto Nacional de la Nutrición
Salvador Zubirán

**EFFECTOS ENDOCRINOLOGICOS Y CLINICOS DE LA
ADMINISTRACION SUBCUTANEA DE 25 mg DE ESTRADIOL
EN MUJERES POSMENOPAUSICAS MEXICANAS**

Tesis de posgrado
que para obtener el diploma de

**Especialista en
Biología de la Reproducción Humana**

presenta

Dra. Ninoska E. Delgado Baldizon

México, D.F., diciembre de 1998

269191

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



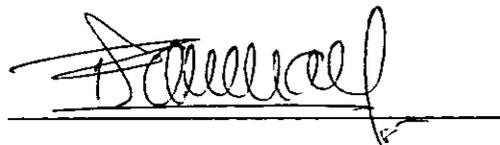
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

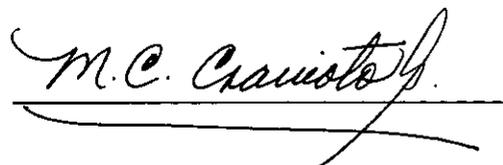
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Fernando Larrea Gallo
Profesor Titular del Curso de
Especialización en Biología de la
Reproducción Humana y Tutor
de Tesis



Dra. Ma. del Carmen Cravioto
Profesora Adjunta del Curso de
Especialización en Biología de
la Reproducción Humana y Tutora
de Tesis



Dr. Efraín Díaz Jouanen
Subdirector General de
Enseñanza

Agradecimientos

Al Programa Latinoamericano de Capacitación e Investigación en Reproducción Humana (PLACIRH); que me brindó su apoyo para la realización de mi entrenamiento.

Antes de dar las gracias a todos los profesores del curso, quiero dar gracias al Espíritu Santo, por haberme permitido concluir y lograr mis metas establecidas.

Agradezco sobremanera a la Dra. Ma. del Carmen Cravioto, por todas sus atenciones, apoyo y asesoramiento en la realización de esta tesis,

y especialmente al

Dr. Fernando Larrea Gallo, por brindarme su apoyo incondicional para concluir esta subespecialidad

Asimismo

Reitero mi reconocimiento a los investigadores del Departamento de Biología de la Reproducción y al personal de la Clínica de Salud Reproductiva por sus finas atenciones.

Dedicatoria

A mis hijos: Ramiro Alejandro, Marlon Xavier y Ninoska Desiree por ser el pilar de fortaleza de mi inspiración.

A mi madre: Luisa Amanda por su amor, comprensión y apoyo permanente.

A todos mis amigos que me llenaron de entusiasmo para realizar mis estudios, especialmente a la Dra. Maura Pineda.

INDICE

INTRODUCCION	5
OBJETIVOS	14
MATERIAL Y METODOS	15
RESULTADOS	23
DISCUSION	46
CONCLUSIONES	50
REFERENCIAS	51

INTRODUCCION

Durante la segunda mitad del siglo XX , el promedio de la esperanza de vida al nacer se ha incrementado en forma importante en todas las culturas, siendo de 75 a 80 años en los países desarrollados y en general, de 65 a 70 años en los no industrializados (World Health Organization, 1980). México no ha sido la excepción, y así la esperanza de vida al nacer de los mexicanos ha aumentado de 34 años en 1930 a 71 años en 1990 (Consejo Nacional de Población de México, 1994). Estas diferencias interculturales desaparecen en relación con la esperanza de vida de las mujeres que han alcanzado los 50 años de edad, ya que ésta es similar en todo el mundo, teniendo una duración de casi 30 años, y por lo regular 6 años más que la de los varones. Por lo tanto, si la menopausia (último periodo de sangrado uterino) ocurre en promedio entre los 48 y los 51 años, una proporción muy importante de mujeres de todas las culturas vivirá casi una tercera parte de su vida en condición posmenopáusica (Jaszmann LJB, 1976; García Vela et al., 1987; Velasco et al., 1990).

El incremento de la esperanza de vida antes citado ha tenido un impacto demográfico significativo, ya que ha determinado un rápido aumento de la cantidad de personas mayores de 50 años, y de la proporción de ellas con respecto a los grupos más jóvenes. Así, en 1990 se calculaba que existían 467 millones de mujeres

mayores de 50 años en el mundo, cifra que se estima se elevará a 1,200 millones para el año 2030 (Hill K., 1996). Por otra parte, la tasa de incremento en el número de mujeres posmenopáusicas no será uniforme, ya que se anticipa que será sustancialmente más rápido en los países en desarrollo que en los desarrollados, modificando la distribución mundial de la población posmenopáusica. En 1990 el 40% de estas mujeres vivía en regiones industrializadas y 60% en los países no industrializados, y para el año 2030 estas cifras corresponderán al 24% y 76%, respectivamente (World Health Organization, 1996).

Si bien las características endocrinológicas y clínicas de la peri y posmenopausia se han identificado con más precisión en las últimas décadas, ya en la historia de la medicina existen algunas referencias al cese definitivo de las menstruaciones, así como a la sintomatología y signos que le acompañan o suceden. Celsus escribió: "los trastornos de las articulaciones de las manos y los pies son durables y se observan frecuentemente en eunucos y en mujeres a quienes se les suprimieron las menstruaciones". Oribasio, nacido en Pérgamo, se refirió en sus escritos a los problemas que presentaban las mujeres después de la menopausia, y Accio de Amida señaló que la menstruación se iniciaba a los 14 años y terminaba a los 40 años. Durante el siglo XIX (alrededor de 1880) aún existía inexactitud con respecto a la comprensión de los cambios que ocurren en torno de la menopausia, y se consideraba que los ovarios, después de muchos años de actividad, perdían la

capacidad de funcionar y por ende de “gratificar a la vejez”, volviéndose irritables. Se añadía que esta irritación se transmitía a los ganglios abdominales y luego al cerebro, produciendo disturbios en dicho tejido (Speroff L., 1994). Actualmente conocemos la relación causal existente entre la insuficiente producción de las hormonas esteroides ováricas (principalmente estrógenos) y algunos de los componentes del síndrome climatérico (Burger HG, 1996), aunque existen opiniones como la del Dr. León Speroff quien sostiene que nuestra visión de este último es aún es estereotípica, pues ha partido de la caracterización inicial derivada de la atención de las mujeres con mayor sintomatología física y/o psicológica (Speroff L., 1994). Por otra parte, la mayor incidencia de síntomas y problemas emocionales en la etapa perimenopáusica también se ha atribuido a circunstancias personales y sociales que frecuentemente ocurren en la mitad de la vida, coincidiendo con la presentación de la menopausia (Matthews KA et al., 1990). De cualquier forma, el consenso general establece que la mayor parte de la sintomatología climatérica obedece a la disminución de las concentraciones circulantes de estrógenos y por ende puede aliviarse con la sustitución terapéutica de éstos. Los síntomas que se incluyen dentro del síndrome climatérico son las alteraciones del patrón de sangrado endometrial, la inestabilidad vasomotora que da lugar a las características oleadas de calor, enrojecimiento de la piel y sudoración profusa, la atrofia del epitelio vaginal que se manifiesta con irritación, sequedad vaginal y dispareunia, y los síntomas psicológicos que incluyen ansiedad, irritabilidad, insomnio y disminución de la libido (Jaffe RB, 1991; Samsoie GN, 1994). El síndrome climatérico requiere

atención médica en las mujeres con menopausia natural que lo presentan, pero más frecuentemente en aquéllas que presentan la menopausia en forma prematura (antes de los 40 años de edad) (Davis SR, 1996).

Diversos estudios realizados en su mayoría en los países desarrollados han evidenciado una asociación entre la deprivación estrogénica posmenopáusica y la mayor incidencia y prevalencia de osteoporosis y enfermedad cardiovascular aterosclerosa. Considerando el impacto que estas enfermedades crónico-degenerativas tienen tanto en la calidad de vida de las poblaciones como en la mortalidad general, así como en los aspectos de economía de la salud, cualquier estrategia que disminuya las incapacidades producidas y reduzca las demandas de atención médica costosa será de gran valor. En este contexto, la terapia de reemplazo con estrógenos (TRE) tiene un gran potencial ya que se ha demostrado que mejora la calidad de vida de las mujeres durante la peri y posmenopausia, disminuye la morbilidad por osteoporosis (reduce la incidencia de fracturas) y probablemente disminuye el riesgo para enfermedad coronaria aterosclerosa (Grady D et al., 1992; Thorneycroft IH, 1995).

Los estrógenos que han sido utilizados para reemplazo hormonal pueden ser clasificados de acuerdo a su naturaleza química (naturales y sintéticos), o de acuerdo a su vía de administración (oral o parenteral).

Entre los sistemas de liberación que contienen estrógenos naturales se encuentran los implantes subcutáneos los que representan un prometedor método para la administración de hormonas en la mujer posmenopáusicas. Dentro de los beneficios que tiene la administración subcutánea de estrógenos con respecto a la vía bucal, se encuentran aquéllos relacionados con el metabolismo hepático y que conducen a la presencia de concentraciones circulantes del estradiol (E_2) y relación estradiol/estrón similares a las encontradas en condiciones fisiológicas (Suhonen S et al. 1993; Powers MS et al 1985). Estudios clínicos realizados en países desarrollados han demostrado que los implantes con E_2 cristalino y puro son efectivos para suprimir los síntomas climatéricos, así como la reducción y prevención de la pérdida de matriz ósea en las mujeres en edades peri y posmenopáusicas (Staland B. 1978; Brincat et al.1984; Owen et al. 1992; Tzingounis et al.1993; Holland et al.1994; Naessen et al.1996; Whitcroft SI et al 1993). Estas diferencias con otros sistemas de administración se deben a la forma de absorción y de biodisponibilidad de los esteroides a órganos tales como el hígado responsables de su metabolismo y depuración. Los implantes subcutáneos proporcionan mejoría de los síntomas y protección ósea por períodos de 4 a 8 meses. La utilización de este sistema de liberación es ideal en mujeres posmenopáusicas sin útero, en quienes no es necesaria la administración concomitante de progesterona. Existen diversas presentaciones de los implantes dependiendo del contenido de estradiol en ellos. De esta manera, el uso de implantes de estradiol de 25 y 50 mg no se acompaña de cambios metabólicos adversos tal y como sucede con

la vía bucal (Balfour et al.1990). Por otra parte, los efectos derivados del estradiol administrado a través de implantes subdérmicos sobre el metabolismo de los lípidos es menor que el obtenido con los estrógenos por vía bucal; sin embargo, los beneficios esperados sobre el sistema cardiovascular son semejantes a los obtenidos con otros sistemas y vías de administración (Notelovitz et al. 1987; Farish et al.1984; De Ligiensers et al. 1986).

Estudios sobre la liberación de esteroides por implantes subdérmicos indican la amplia variabilidad interindividuo de las características farmacocinéticas independientemente del tipo de esteroide administrado (Khul H. 1990; Fotherby K. 1991). Por lo tanto la conducción de estudios para evaluar la farmacocinética y farmacodinamia, así como de los efectos de los estrógenos sobre el bienestar, incluyendo la esfera psicoafectiva de los individuos son de suma importancia en nuestra sociedad. A este respecto, no han sido realizados estudios con implantes de estradiol en México, representando la presente comunicación el primer estudio realizado en este respecto.

Estudios previos, en países desarrollados, han informado de la efectividad y mejoría de los síntomas en usuarias del implante subcutáneo que contiene estradiol (25 mg). Sin embargo, falta información en relación a la biodisponibilidad y farmacodinamia (gonadotropinas hipofisarias) del estrógeno natural. Los estudios

más relevantes son los siguientes: Lobo et al. (1980) observaron el efecto de los implantes de 25 mg de E₂ insertados en 22 mujeres con edades entre 29 a 50 años, inmediatamente después de la histerectomía y ooforectomía. Se tomaron muestras de sangre diariamente por 7 días, semanalmente por 4 semanas y a intervalos mensuales por 6 meses. Aún cuando hubo variaciones dentro del rango de la fase folicular, promediando 50 – 70 pg/mL por 3 meses y disminuyeron lentamente hasta un promedio de 37 pg/mL a los 6 meses. Durante el período completo de estudio, la relación E₂/E₁ fue mayor a la unidad , FSH y LH disminuyeron. La globulina transportadora de corticoesteroides permaneció sin cambios. En relación a los lípidos: HDL se incrementó, mientras LDL, Colesterol total y triglicéridos no se modificaron. Notelovitz et al.(1987) estudiaron 12 mujeres posmenopáusicas por cirugía tratadas con implantes de E₂ conteniendo 25 o 50 mg, demostrando que la relación en suero de E₂/E₁ fue de 1.45 y 1.59, respectivamente, lo cual semeja al perfil fisiológico. En este estudio el implante de estradiol mantuvo el contenido mineral óseo sin inducir efectos cardiovasculares adversos. Servy et al.(1991) compararon los efectos de los implantes de 25 o 50 mg de E₂ contra placebo en mujeres castradas quirúrgicamente. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo placebo y los grupos tratados con respecto a los síntomas climatéricos , FSH, estradiol y estrona durante un período de 6 meses. A pesar de considerables variaciones entre las pacientes, las concentraciones de FSH, E₂ y E₁ estuvieron dentro del rango fisiológico premenopáusico (fase folicular). Ninguna diferencia estadísticamente significativa fue encontrada en HDL; LDL,

Colesterol total y antitrombina III. Owen et al (1992) estudiaron 12 mujeres posmenopáusicas sintomáticas (entre 35-63 años de edad), obteniendo muestras sanguíneas antes de la implantación y en períodos regulares (2-4 semanas) para determinar la concentración circulante de estrógenos y sus metabolitos. Estos autores demostraron una excelente mejoría de los síntomas asociado con concentraciones de E₂ en el rango folicular (concentración promedio de 377 pmol/L a las 2 semanas). Al inicio se observó una amplia variación interindividual pero fue disminuyendo después del tercer mes. La proporción de metabolitos de estrógenos circulantes permanecieron en rangos fisiológicos a pesar de las altas concentraciones de E₂ durante el período de estudio. Analizando el área bajo la curva del E₂ durante el período del estudio, los resultados mostraron valores bajo la curva dentro del rango fisiológico para una mujer normal en la fase folicular del ciclo y con variaciones interindividuales de menor magnitud que en otros estudios similares (2.5 veces). La utilización de implantes conteniendo 50 y 100 mg de estradiol han sido objeto también de su estudio. A este respecto, Stanczyk et al. (1988), Barlow et al. (1986), Ralston et al. (1984) y Thom et al. (1981) demostraron de manera independiente que el E₂ administrado a dosis altas a través de implantes subcutáneos generalmente resulta en elevaciones de las concentraciones circulantes de este esteroide similares e independientes de la dosis. Estas observaciones sugieren que la biodisponibilidad del E₂ depende, además de la dosis administrada, de variables adicionales como el peso corporal, índice de masa corporal, así como la propia producción endógena del E₂.

El presente estudio tiene como finalidad conocer en mujeres Mexicanas en edad posmenopáusica las propiedades farmacocinéticas del estradiol natural administrado a través de implantes subcutáneos, así como sus efectos sobre la unidad hipotálamo hipofisaria y la sintomatología clínica.

Objetivos del estudio:

Objetivo general: Conocer las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del estradiol natural administrado a través de implantes subcutáneos en mujeres Mexicanas posmenopáusicas histerectomizadas.

Objetivos específicos:

1. Determinar las concentraciones circulantes de estradiol, estrona y la relación estradiol/estrona en mujeres posmenopáusicas usuarias voluntarias de implantes subcutáneos conteniendo 25 mg de estradiol.
2. Determinar las concentraciones circulantes de la hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y de la globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG) en mujeres posmenopáusicas usuarias voluntarias de implantes subcutáneos conteniendo 25 mg de estradiol.
3. Evaluar los efectos de la administración de estradiol a través de implantes subcutáneos sobre la sintomatología específica de la menopausia.

MATERIAL Y MÉTODOS

El protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación Biomédica en Humanos del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

Diseño del estudio

Se realizó un estudio abierto, observacional, que se llevó a cabo en 15 mujeres posmenopáusicas e hysterectomizadas para evaluar las concentraciones hormonales y efectos clínicos de un implante subcutáneo liberador de 25 mg de estradiol durante un período de 6 meses. Todas las voluntarias se ubicaron en un solo grupo ya que no hubo grupo control o grupo comparativo. Las evaluaciones se realizaron el día de la inserción del implante (día 1), ese mismo día se tomaron muestras de sangre, antes de la inserción y posteriormente a las 2,4, 6, 8, 10 y 12 horas. Después, las visitas de seguimiento para evaluación clínica hormonal fueron calendarizadas para realizarse a las 1,2,4,8,12,16,20 y 24 semanas.

Implante

El implante que fue utilizado es una preparación estándar de 17β -estradiol cristalino (25 mg), con 2.2. mm de diámetro. (Riselle, Organon Laboratories, Cambridge, UK) cuyo efecto se ha estimado con una duración entre 16 y 60

semanas (promedio 6 meses en mujeres caucásicas).

A cada una de las pacientes se les aplicó un implante en la región glútea. La inserción fue precedida por anestesia local en el sitio de la inyección. Posteriormente la aplicación se efectuó por medio de un trocar especialmente diseñado, en el cual se coloca el implante y se inserta sin requerir incisión sobre piel y por lo tanto sutura.

Selección de las pacientes.

Población del Estudio: 15 mujeres posmenopáusicas con histerectomía, que asistieron a la Clínica de Salud Reproductiva, que cumplieron con todos los criterios de inclusión y exclusión. La información relacionada al tipo de estudio, sus objetivos y procedimientos fueron explicados y una vez aclarada cualquier duda de la paciente se solicitó su aceptación de participar en el estudio en forma escrita y voluntaria.

Las pacientes incluidas en el estudio debieron cumplir con todos los criterios de inclusión y no tener ninguno de los criterios de exclusión.

Criterios de inclusión

Los criterios que se tomaron en cuenta para la selección de las mujeres que

voluntariamente decidieron participar en este estudio fueron:

- Edad: 43- 55 años
- Mujeres posmenopáusicas identificadas por tener concentraciones circulantes > de 20 mUI/mL con histerectomía (con o sin ooforectomía)
- Con la presencia de algún de los síntomas vasomotores y psicológicos característicos de la menopausia.
- Sin haber recibido terapia hormonal de reemplazo durante tres meses previos
- Sin contraindicaciones para el uso de estrógenos.

Criterios de exclusión

- Antecedentes o presencia de proceso tromboembólico
- Antecedente o presencia de cáncer de mama
- Presencia de enfermedad hepática activa aguda o crónica
- Ictericia colestática, antecedente de ictericia durante el embarazo o ictericia debida al uso de esteroides; síndrome de Rotor y síndrome de Dubin-Johnson
- Antecedente de cáncer de endometrio
- Sangrado vaginal no diagnosticado
- Porfiria
- Conocimiento o sospecha de tumor estrógeno dependiente

- Antecedente de prurito severo, herpes gestacional u otoparesclerosis durante el embarazo.

Consentimiento informado

Se utilizó el consentimiento informado de acuerdo a la revisión actualizada de los principios de la Declaración de Helsinki (Hong Kong, 1989).

Métodos de Laboratorio

La determinación de las concentraciones en suero de FSH, LH y SHBG se llevó a cabo por análisis inmunoradiométricos (IRMA) específicos para cada hormona, utilizando estuches comerciales (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, Calif.). Especificidad: el antisuero usado en el estuche de FSH (IRMA), tiene una especificidad alta para FSH. Las determinaciones de estradiol y estrona se realizaron directamente en suero utilizando radioinmunoanálisis específicos (ICN Pharmaceuticals Inc. Diagnostic Division, Costa Mesa, California). Los coeficientes de variación intra e interanálisis fueron menores del 10% y 14%, respectivamente en todas las hormonas.

La biometría hemática, exámen de orina, química sanguínea (glucosa, urea y creatinina), pruebas de función hepática (albumina, proteínas totales, TGO, TGP,

fosfatasa alcalina, y bilirrubina directa e indirecta); sodio y potasio sérico, así como antitrombina III, se determinaron en el laboratorio de rutina del Instituto Nacional de la Nutrición. Todas las técnicas se encuentran bajo el programa del control de calidad interno del Instituto.

Densitometría.

Fue realizada únicamente para la evaluación general de las pacientes que ingresaron al estudio. Para tal efecto se evaluó la densidad ósea en el antebrazo 15 pacientes por medio de un densitómetro (Osteometer DTX-100, Rodove, Denmark), utilizando una fuente sencilla de rayos X. Este equipo permite medir hueso cortical y trabecular.

Mamografía.

Este estudio fue llevado a cabo con un mastógrafo marca BENNET X-RAY CORP., COPIAGUE, N.Y. 11726 U.S.A., modelo MF. 150G, serie No. BMF-26541; voltios 105-130 VAC, de alta frecuencia para la evaluación de cambios en los patrones de densidad de la glándula mamaria.

Ultrasonido endovaginal.

Realizado con equipo de ultrasonido de tiempo real marca ALOKA, modelo

1500, con transductor transvaginal 5MHz (ALOKA CO., LTD).

Síntomas Climatéricos.

Se utilizó la escala climatérica de Greene que evalúa los síntomas psicológicos, somáticos, molestias, vasomotoras e interés sexual. A su vez los síntomas psicológicos se subdividen en las subescalas de ansiedad (A) y depresión (D).

La escala fue construida originalmente sobre las bases de un factor de análisis de síntomas presentados por un grupo de mujeres climatéricas atendidas en una clínica de menopausia (Greene JG, 1976).

Posteriormente fue validada en su contenido y constructo, por otros estudios en relación, al estrés (Greene JG. 1980), duelo (Greene JG. 1983), tratamiento psicológico (Greene JG. 1987), y terapia de reemplazo hormonal (Dow MG et al. 1983). La forma final de la escala, evalúa 21 síntomas diferentes (Figura 1). Cada síntoma se califica en un rango de 0 a 3 (0=ausente, 1=leve, 2=moderado y 3=severo). El área psicológica evalúa los síntomas del 1 al 11.

El área somática evalúa los síntomas del 12 al 18. El área de molestias

vasomotoras evalúa los síntomas del 19 al 20. El interés sexual evaluado con el síntoma número 21. Los síntomas del área psicológica tiene un rango del 0 (ninguno de los 11 síntomas estuvo presente) a 33 (los 11 síntomas fueron severos).

El subcomponente de ansiedad evalúa 6 de 11 síntomas (rango del 0 al 18) y el subcomponente de depresión evalúa los 5 síntomas restantes (rango de 0 a 15). Los síntomas del área somática tiene un rango de 0 (ninguno de los 7 síntomas estuvo presente) a 21 (los 7 síntomas fueron severos). El área de molestias vasomotoras tiene un rango de 0 (sin interés sexual) y 3 (si el interés sexual no está en todos).

FIGURA 1
THE GREENE
CLIMACTERIC SCALE

NAME:..... DATE:.....

NUMBER:.....

Please indicate the extent to which you are bothered at the moment by any of these symptoms by placing a tick in the appropriate box.

SYMPTOMS	Not at all	A little	Quite a bit	Extremely	Score 0-3
1. Heart beating quickly or strongly					
2. Feeling tense or nervous					
3. Difficulty in sleeping					
4. Excitable					
5. Attacks of panic					
6. Difficulty in concentrating					
7. Feeling tired or lacking in energy					
8. Loss of interest in most things					
9. Feeling unhappy or depressed					
10. Crying spells					
11. Irritability					
12. Feeling dizzy or faint					
13. Pressure or tightness in head or body					
14. Parts of body feel numb or tingling					
15. Headaches					
16. Muscle and joint pains					
17. Loss of feeling in hands or feet					
18. Breathing difficulties					
19. Hot flushes					
20. Sweating at night					
21. Loss of interest in sex					

P (1-1) =

A (1-6) =

S (12-18) =

D (7-11) =

V (19-20) =

S (21) =

Análisis estadístico.

Para el análisis de las variables evaluadas se calcularon medias, medianas, desviaciones estandar y porcentajes de cambios con respecto a las mediciones basales que serán calculadas en cada una de las variables y durante el seguimiento del tratamiento las concentraciones hormonales fueron evaluadas pre y posimplante por medio de la prueba de rangos de Wilcoxon para datos pareados.

RESULTADOS

Implante

Como un grupo único de estudio, a todas las pacientes se les colocó el implante en la región glútea, con la técnica previamente descrita, sin dificultad en la misma, presentándose únicamente una complicación que consistió en la formación de un hematoma leve que se resolvió espontáneamente. Todas las pacientes manifestaron conformidad durante la inserción.

Características generales

La tabla 1 muestra las características clínicas de las pacientes estudiadas; cabe resaltar que por el índice de masa corporal de 28.5, se trata en su mayoría de mujeres con sobre peso. Durante el tratamiento no se encontraron cambios significativos en parámetros como presión arterial, frecuencia cardíaca, perímetro de cintura, perímetro de cadera y valoración cintura-cadera. Sin embargo, el peso corporal mostró incrementos significativos en las 15 mujeres estudiadas, de un promedio basal preimplante del 64.9 kg a 69.1 kg a la semana 24 ($p=0.04$) posimplante (28.5 kg/m^2 a 29.1 kg/m^2 , respectivamente) (Tabla 2).

**Tabla 1. Características clínicas de las pacientes estudiadas
n=15**

	Promedio (\pm DE)	Rango
Edad (años)	48.8 \pm 3.7	43 - 55
Peso (kg)	67.4 \pm 11.8	53 - 101
Talla (cm)	153.7 \pm 7.2	140 - 169
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28.5 \pm 4.1	20.4 - 35.4
Presión arterial sistólica (mmHg)	17.3 \pm 16.2	90 - 150
Presión arterial diastólica (mmHg)	76.6 \pm 7.2	60 - 90
Perímetro cintura (cm)	89.6 \pm 11.3	70 - 112
Perímetro cadera (cm)	03.6 \pm 8.7	91 - 122
Histerectomía con ooforectomía *	8 (53.3)	-
Histerectomía sin ooforectomía *	7 (26.9)	-

* n(%)

Tabla 2. Características antropométricas en condiciones basales y bajo tratamiento
n = 15

	Semanas								
	Basal	1	2	4	8	12	16	20	24
Peso (kg)	67.4 (11.8)	67.7 (11.7)	67.8 (11.2)	68.2* (11)	68.3* (11.1)	68.8* (10.5)	68.2 (10.7)	69.4 (10.4)	69.0 (10.2)
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28.5 (4.1)	28.6 (4)	28.6 (3.8)	28.8* (3.7)	28.9* (3.5)	28.9 (3.5)	28.9* (3.5)	29.2* (3.4)	29.3* (3.3)
Perímetro cintura (cm)	89.6 (11.3)	89.5 (10.3)	88.7 (12.3)	87.1* (9.2)	88.5 (10.4)	88.4 (8.7)	87.5 (9.3)	88.0 (10.1)	87.8 (8.1)
Perímetro cadera (cm)	103.6 (8.7)	103.9 (9.9)	103.9 (9)	103.8 (8.6)	104.2 (7.8)	104.3 (8)	104.1 (7.8)	103.1 (8.6)	103.4 (8.3)
Relación cintura cadera	0.86 (0.06)	0.86 (0.07)	0.85 (0.09)	0.84* (0.06)	0.85 (0.07)	0.85 (0.06)	0.84* (0.07)	0.85 (0.07)	0.85 (0.05)

* Resultados expresados como promedio (DE).
p<0.05 con

respecto al basal

Estudios de imagen

Los resultados de los estudios de imagen basales se muestran en la Tabla 3. En dos sujetos (13.3%) la densidad ósea fue menor que el resto del grupo (-1.8 y -2.2 DE, respectivamente) valores que de acuerdo a la clasificación proporcionada por la Organización Mundial de la Salud correspondería a imágenes compatibles con osteopenia. Además, 2 pacientes (13.3%) presentaron datos compatibles con osteoporosis (-3 y -2.8 DE, respectivamente).

En la mamografía 3 mujeres (20%) presentaron anomalías consistentes con el diagnóstico de mastopatía fibroquística. De los 7 ultrasonidos endovaginales realizados, uno de ellos resultó anormal debido a la apariencia quística de uno de los ovarios.

**Tabla 3. Estudios de imagen y citologías vaginales en condición basal
n=15**

	N	%
I. Densitometría ósea		
Normal	11	73.3
Osteopenia ^a	2	13.3
Osteoporosis ^b	2	13.3
II. Mamografía		
Normal	12	80
Anormal	3	20
III. Ultrasonido vaginal		
Normal	6	40
Anormal	1	6.7
No realizado ^c	8	53.3
IV. Citología vaginal		
Normal	15	100
Anormal	0	-

a Densidad mineral ósea entre -1.5 y -2.4 DE

b Densidad mineral ósea \leq -2.5 DE

c No realizado en 8 pacientes con histerectomía y ooforectomía bilateral

Concentraciones hormonales:

En la tabla 4 se muestran las concentraciones basales en suero que caracterizaron a nuestra población posmenopáusica. En todos los casos las concentraciones circulantes promedio de FSH, LH fueron mayores que las observadas en mujeres en edad reproductiva (48 ± 34.1 mIU/mL y 17.4 ± 10.2 mUI/mL, respectivamente). Con respecto a las concentraciones circulantes en suero de E₂ y E₁ fueron similares a las observadas durante la fase folicular temprana de un ciclo menstrual normal en mujeres en edad reproductiva (17 ± 14.8 pg/mL y 18.7 ± 17.9 pg/mL, respectivamente) con una relación E₂/E₁ de 1.05 ± 0.71 .

**Tabla 4. Determinaciones hormonales basales
n=15**

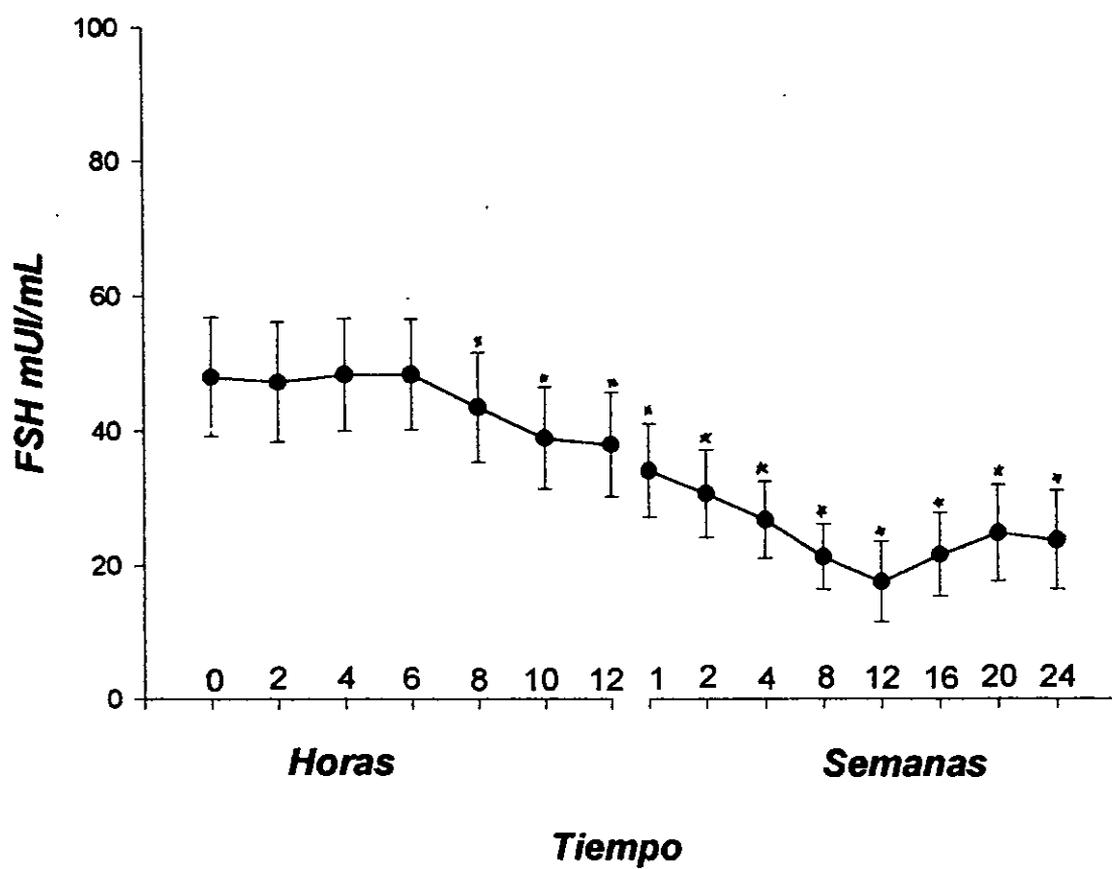
Hormona	Promedio (\pm DE)	Rango
FSH mUI/mL	48 ± 34.1	2-130
LH mUI/mL	17.4 ± 10.2	0.2 - 38
E ₂ pg/mL	17 ± 14.8	7 - 51
E ₁ pg/mL	18.7 ± 17.9	7.5 - 69
E ₂ :E ₁	1.05 ± 0.71	0.2 - 2.8

En las figuras 2 a 5 se muestran los perfiles de las hormonas arriba señaladas durante las primeras 12 horas, así como en las semanas 1 a 24 posteriores al implante.

Como puede observarse en la Figure 2 y 3, las concentraciones en suero de FSH y LH, respectivamente mostraron cambios en sus valores promedio (\pm DE) los que fueron estadísticamente significativos ($P < 0.02$) a las 8 horas después de la inserción del implante con respecto a los valores basales obtenidos previa a la inserción (43.4 ± 31.5 vs 48 ± 34.1 mUI/mL, respectivamente). Cabe destacar que el punto de máxima supresión de FSH en suero (17.5 ± 20 mUI/mL) se observó a las 12 semanas postratamiento (Fig. 2). A partir de este lapso, las concentraciones circulantes de FSH tuvieron la tendencia a incrementarse: sin embargo, estas cifras siempre fueron significativamente menores que las observadas previa la aplicación del implante (23.6 ± 28.3 mUI/mL a las 24 semanas; $P < 0.001$ vs basal).

En relación a las concentraciones de LH obtenidas posterior a la aplicación del implante, estas mostraron cambios similares a las descritas para FSH (Figura 3). A las 8 horas posinserción, las concentraciones circulantes de la LH fueron significativamente menores ($P < 0.0001$) que las obtenidas en condiciones basales, obteniéndose la máxima inhibición a las 12 semanas posinserción ($P < 0.005$).

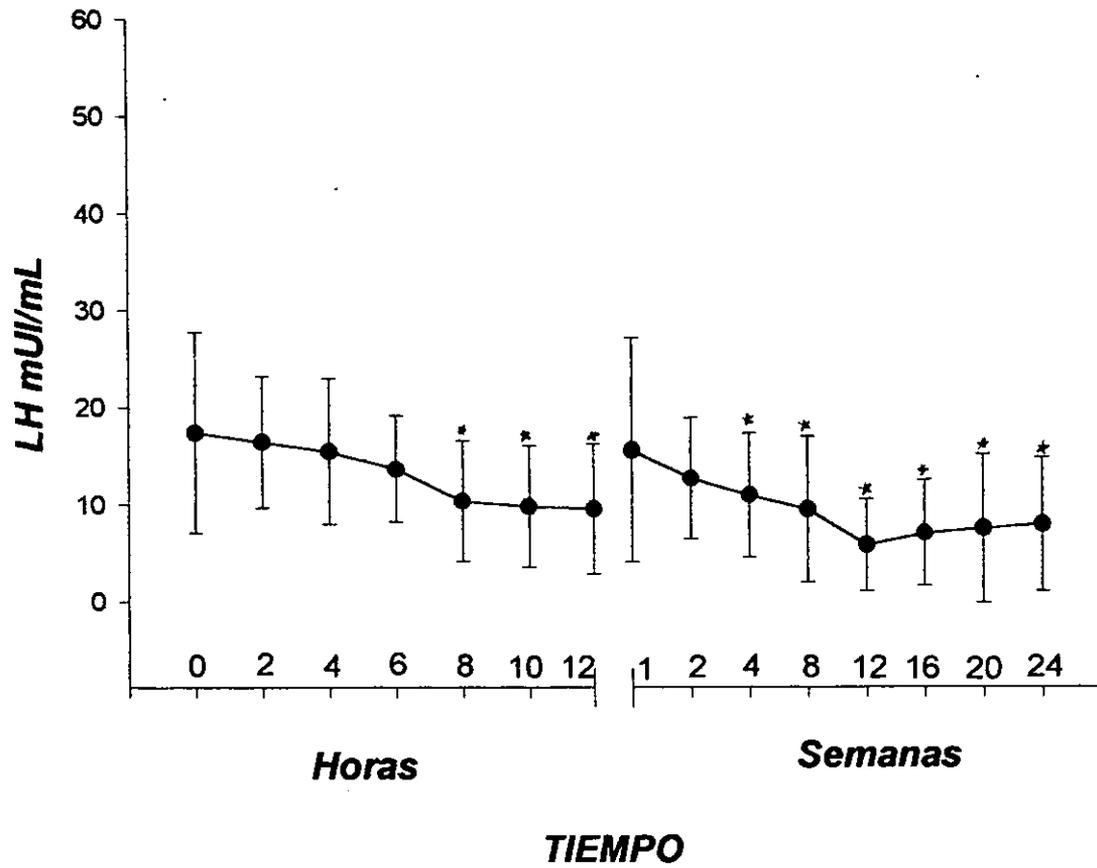
FIGURA 2



Concentraciones de FSH en suero en condiciones basales y durante el tratamiento (media \pm EE)

* $p < 0.05$ con relación al basal.

FIGURA 3

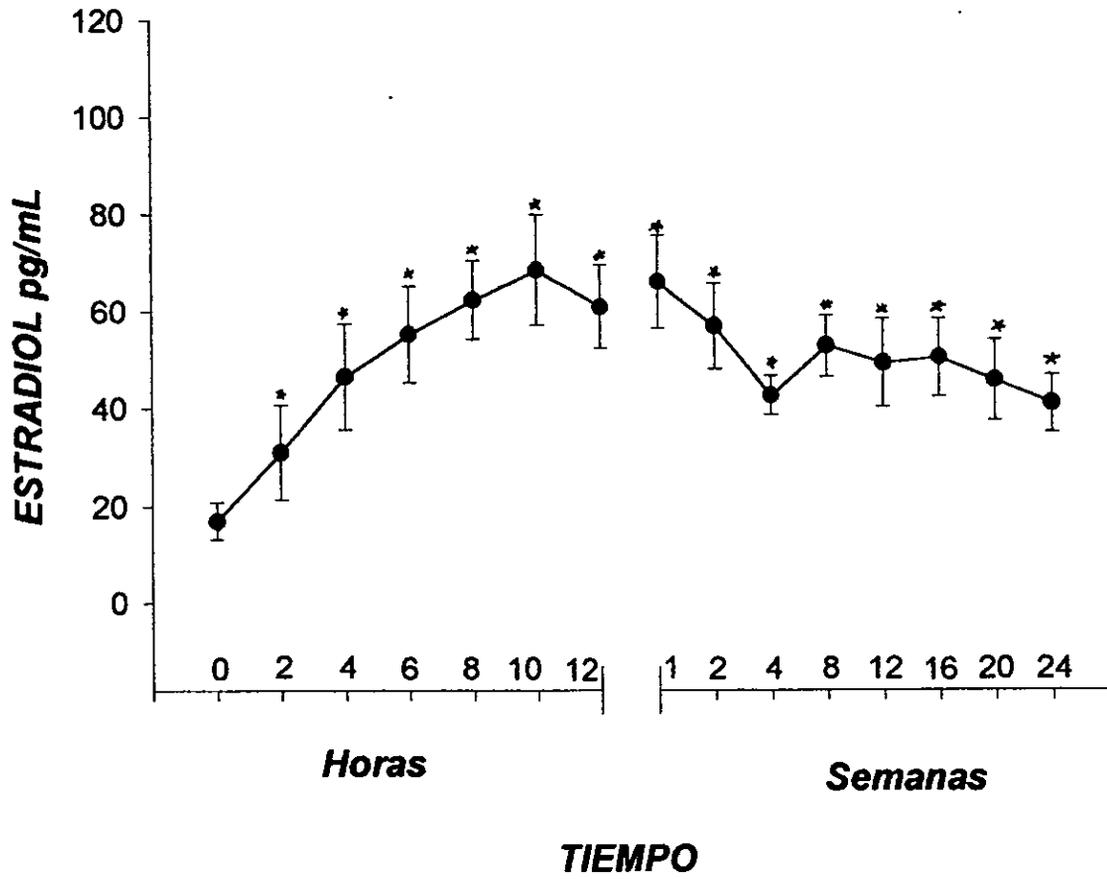


Concentraciones de LH en suero en condiciones basales y durante el tratamiento (media ± EE)

*p < 0.05 con relación al basal.

Por otra parte, las concentraciones circulantes de estradiol (E2) mostraron elevaciones significativamente mayores a las 2 horas posinserción en relación a los valores basales (60.9 pg/mL vs $17 \pm 14.8 \text{ pg/mL}$; $P < 0.0005$). La máxima concentración del E2 se obtuvo a las 10 horas observándose en las semanas siguientes (Fig. 4) la reducción en sus concentraciones sin alcanzar los valores obtenidos previa inserción del implante ($40.9 \pm 22.6 \text{ pg/mL}$ vs $17 \pm 14.8 \text{ pg/mL}$; 24 horas vs basal, respectivamente, $P < 0.005$).

FIGURA 4

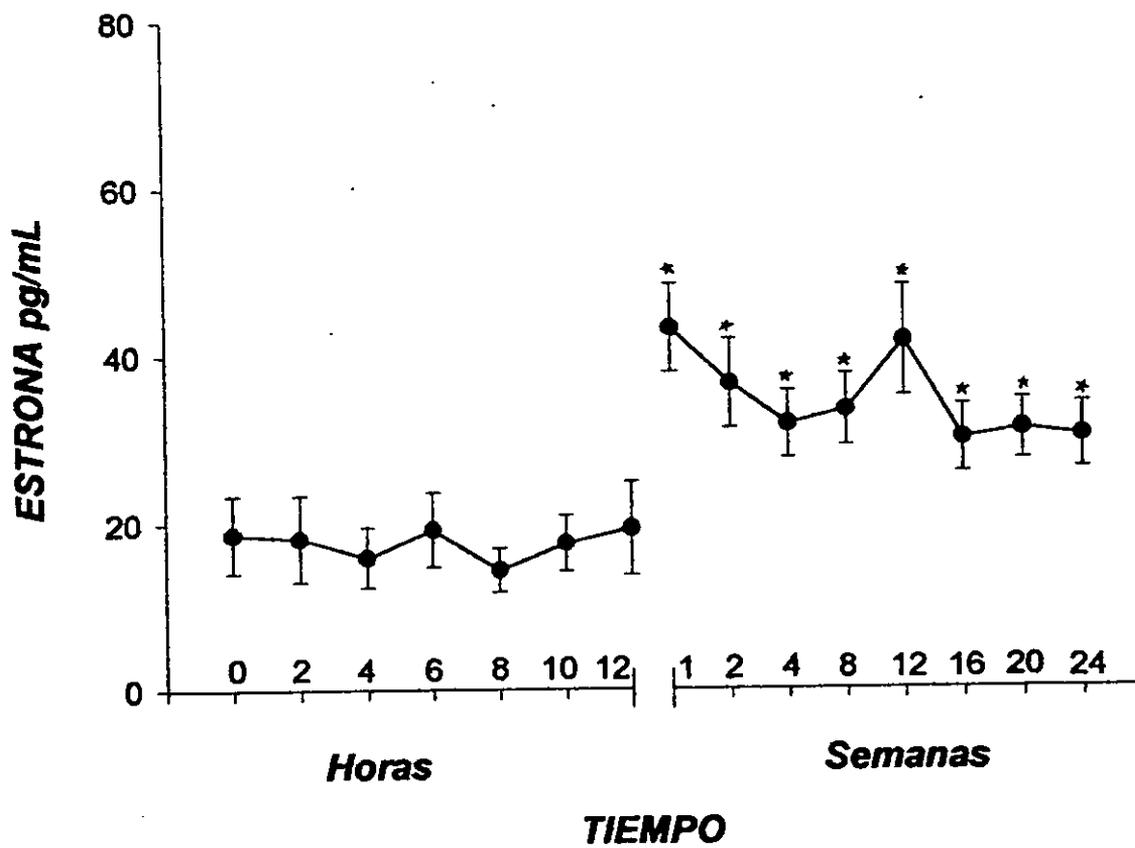


Concentraciones de E₂ en suero en condiciones basales y durante el tratamiento (media ± EE)

*p < 0.05 con relación al basal.

En relación a la estrona, esta no mostró cambios significativos en sus concentraciones circulantes durante las primeras horas (Fig. 5): sin embargo, al cabo de la 1a. semana de la inserción se evidenciaron aumentos significativos en sus concentraciones circulantes ($43.1 \pm 20.2\text{pg/mL}$; $P < 0.0005$) las que se mantuvieron elevadas por el resto de la duración del estudio. En la figura 6 se muestran las relaciones estradiol/estrona, las que alcanzaron incrementos significativos (5.4; $P < 0.0005$) a partir de la 8 hora posinserción.

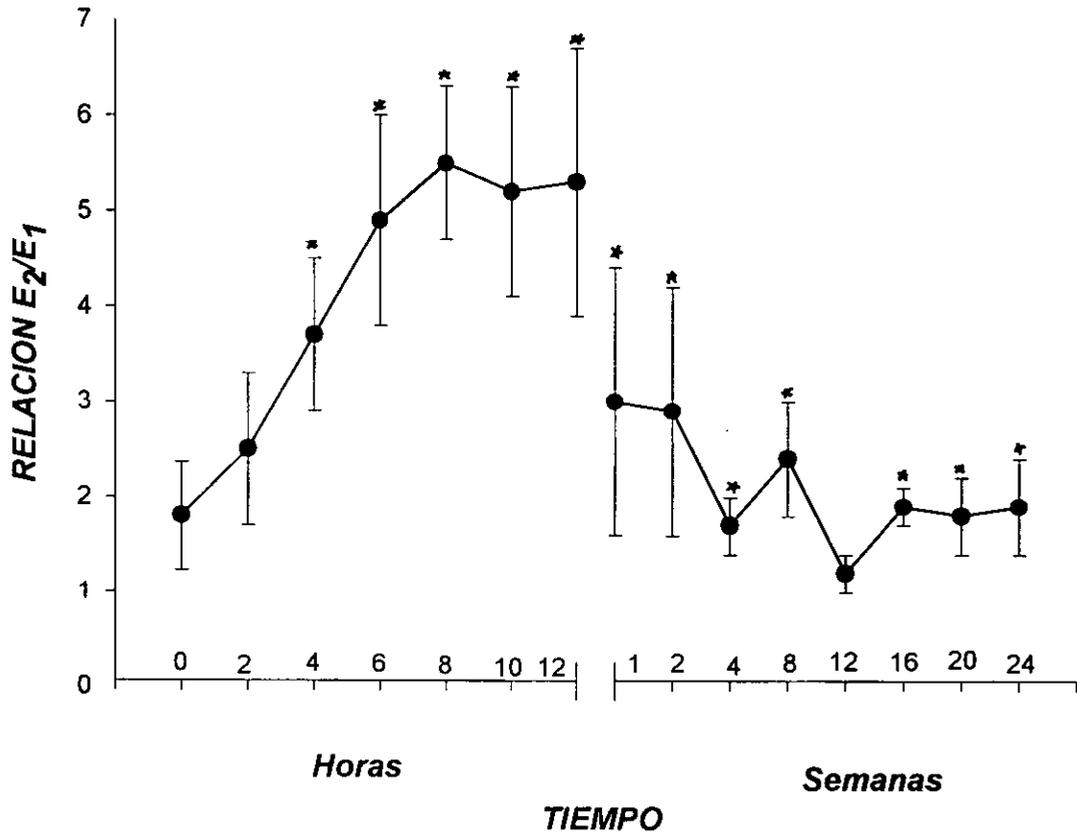
FIGURA 5



Concentraciones de E₁ en suero en condiciones basales y durante el tratamiento (media ± EE)

*p < 0.05 con relación al basal.

FIGURA 6



Relación E_2/E_1 en suero en condiciones basales y durante el tratamiento (media ± EE)

* $p < 0.05$ con relación al basal.

Lípidos y química clínica.

Las pruebas de química sanguínea y lípidos se realizaron al inicio, y a las 12 y 24 semanas del estudio. Las determinaciones de creatinina en sangre demostraron disminuciones estadísticamente significativas ($P=0.02$) entre la evaluación inicial y la semana 12 del seguimiento. Por otra parte, las concentraciones en sangre de glucosa y urea no mostraron diferencias significativas a lo largo del estudio. Con excepción de 4 sujetos, los valores promedio de los triglicéridos y del colesterol total, al igual que los correspondientes al colesterol presente en las fracciones de lipoproteínas (HDL y LDL) no presentaron cambios significativos durante el tratamiento (tabla 5). En estos sujetos, 2 presentaron cambios en las concentraciones de triglicéridos y 2 en las del LDL-colesterol a las 12 semanas posinserción las que retornaron a cifras normales al final del estudio.

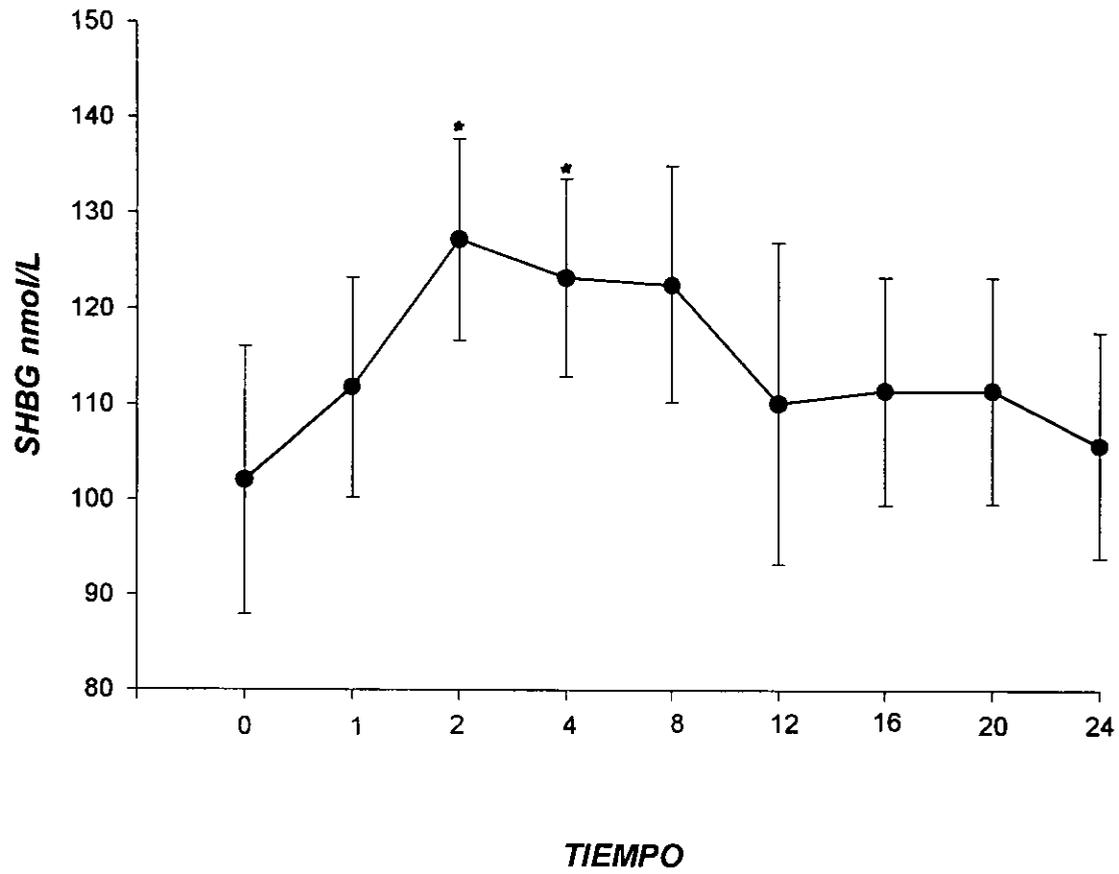
Tabla 5. Concentraciones en sangre de SHBG, lípidos y otros parámetros químicos, en condiciones basales y bajo tratamiento.
n = 15

	CONDICION		
	0 SEMANAS	12 SEMANAS	24 SEMANAS
SHBG (nmol/dL)	102 ± 54.3	110.1 ± 53.2	105.6 ± 46
Triglicéridos (mg/dL)	146.6 ± 67.8	144.4 ± 106.7	143.1 ± 82.2
Colesterol Total (mg/dL)	203.4 ± 31.1	196.4 ± 30.2	191.1 ± 35.4
Colesterol HDL (mg/dL)	48.3 ± 9.8	48.5 ± 11.1	44.2 ± 12.4
Colesterol LDL (mg/dL)	136.2 ± 44.2	129 ± 30	131.5 ± 51.8
Antitrombina III (U/mL)	94.8 ± 11.6	98.6 ± 19	--
Glucosa (mg/dL)	92.8 ± 13.7	89 ± 16.1	91.6 ± 10.1
Urea (mg/dL)	31.1 ± 6.6	30.6 ± 10.1	28.9 ± 7.4
Creatinina (mg/dL)	0.76 ± 0.09	0.81 ± 0.10	0.79 ± 0.08

SHBG.

En la tabla 5 y la figura 7 se muestran las concentraciones circulantes de SHBG a lo largo del estudio. Como puede observarse la proteína mostró un moderado incremento durante la administración de estradiol, el cual fue estadísticamente significativo a la semana 2 (127.1 ± 40.7 vs 102 ± 54.3) ($P < 0.04$) y semana 4 (123.2 ± 39.9 vs 102 ± 54.3) ($P < 0.01$) posinserción.

FIGURA 7



Concentraciones en suero de SHBG en condiciones basales y durante el tratamiento

(media \pm EE)

* $p < 0.05$ con relación al basal.

Sintomatología Climatérica.

En la evaluación basal de la escala climatérica de Greene, para los síntomas psicológicos, el puntaje promedio fue de 12.4 (rango 1-26), de 5.5 para el subcomponente de ansiedad (rango 0-14) y de 6.9 para el subcomponente de depresión (rango 1-13). El puntaje promedio para las otras subescalas fue el siguiente: 6.1 para los síntomas somáticos (rango 2-13); 3.7 para los trastornos vasomotores (rango 0-6) y de 1.9 para la subescala de interés sexual (Tabla 6). Se realizaron evaluaciones de la escala climatérica de Greene a las semanas 8, 16 y 24 pos-inserción del implante (Tabla 7). Los síntomas psicológicos disminuyeron significativamente de un promedio de 12.4 a 5.6 ($P < 0.002$) a la semana 24. Los síntomas somáticos igualmente disminuyeron significativamente de un promedio inicial de 6.1 a 3.6 ($P=0.006$) al final del estudio (semana 24). Los trastornos vasomotores, de igual manera, mostraron reducción de 3.7 a 0.6 ($P=0.0001$), así como los síntomas de ansiedad y de depresión de 5.5 a 2.7 ($P=0.003$) y 6.9 a 2.9 ($P=0.002$) respectivamente. La subescala de interés sexual mostró esta misma tendencia, de un valor inicial de 1.9 a 0.8 ($P=0.03$).

**Tabla 6. Puntaje basal de la escala de climaterio de Greene
n = 15**

Area de Evaluación	Reactivos No.	Puntaje media ± DE	Puntaje Rango
Psicológica	1-11	12.4 ± 7.37	1 - 26
Somática	12-18	6.1 ± 2.71	2 - 13
Síndrome Vasomotor	19 - 20	3.7 ± 2.28	0 - 6
Ansiedad	1 - 16	5.5 ± 3.50	0 - 14
Depresión	7 - 11	6.8 ± 4.32	1 - 13
Sexual	21	1.9 ± 1.22	0 - 3

Tabla 7. Puntaje de la Escala de climaterio de Greene en condiciones basales y durante el seguimiento

AREA	CONDICION			
	Basal	8 Semanas	16 Semanas	24 Semanas
PSICOLÓGICA	12.40 ± 7.4	4.87 ± 5.1	4.93 ± 5.6	5.60 ± 5.3
SOMÁTICA	6.07 ± 2.7	3.20 ± 3.0	3.27 ± 3.1	3.60 ± 3.0
SÍNDROME VASOMOTOR	3.73 ± 2.3	0.07 ± 0.3	0.47 ± 0.9	0.73 ± 1.1
ANSIEDAD	5.53 ± 3.5	2.47 ± 2.4	2.40 ± 2.6	2.73 ± 3.0
DEPRESIÓN	6.87 ± 4.3	2.40 ± 3	2.53 ± 3.2	2.87 ± 3.0
SEXUAL	1.93 ± 1.2	0.60 ± 0.6	0.93 ± 1.1	0.80 ± 1.1

Resultados expresados en media ± DE

* Todos los valores vs. basal p<0.005

Efectos adversos.

En el 80% de las mujeres no se observaron efectos indeseables secundarios al implante. Los eventos adversos más frecuentes en orden decreciente se señalan a continuación: cefalea 4(26.7%), leucorrea 4(26.7%), otalgia 3(20%), tensión mamaria 3(20%), infección urinaria 3(20%). vértigo 2(13.3%), hipercolesterolemia 2(13.3%) hipertrigliceridemia 2(13.3%), incremento de fragilidad capilar 2(13.3%), dolor en trayecto venoso de miembros interiores 2(13.3%), otros efectos se reportaron en un 6.7% (Tabla 8). De ellos, solo cinco se consideraron severos (en 3 pacientes): hipertensión 1(6.7%), neuralgia 1(6.7%) dolor de espalda 1(6.7%), alveolitis alérgica 1(6.7%) y aumento de fragilidad capilar 1(6.7%). Diez de las 15 mujeres reportaron uno ó más eventos adversos relacionados al estudio (23 eventos).

Tabla 8. Eventos adversos relacionados al tratamiento por grado de severidad

	Leve N	Moderado N	Severo N	Total N	%
Hipertensión	-	1	-	1	6.7
Cefálea	1	3	-	4	26.7
Nuerología	1	3	-	4	6.7
Vértigo	1	1	-	2	13.3
Migraña	-	1	-	-	6.7
Náusea	-	1	-	-	6.7
Otalgia	-	3	-	3	20.0
Hipercolesterolemia	1	1	-	2	13.3
Hipertrigliceridemia	-	2	-	2	13.3
Artralgia	-	1	-	1	6.7
Dolor en espalda-	-	-	1	1	6.7
Hematoma	-	1	-	1	6.7
Dolor de mama	-	3	-	3	20.
Leucorrea	3	1	-	4	26.7
Vaginitis	-	1	-	1	6.7
Vaginitis ulcerativa	1	-	-	1	6.7
Herpes simple	1	-	-	1	6.7
Laringitis	-	1	-	1	6.7

DISCUSION

En este estudio se describen los efectos derivados de la administración de E₂ a través de la inserción de un implante subcutáneo conteniendo 25mg de E₂ cristalino. Nuestros datos demuestran que la liberación de E₂ del implante ocurre en las primeras horas posinserción permaneciendo este en la circulación a concentraciones de 30 a 40pg/mL durante los 6 meses de duración del estudio. Estos resultados son similares a los informados por Stanczyk et al. (1988), quien demostró en mujeres caucásicas, con el mismo implante, dinámicas idénticas en la liberación del E₂ que la obtenida en este estudio. Estos resultados son de importancia debido a las diferencias que existen de acuerdo al tipo racial de las sujetos estudiadas, sugiriendo que el comportamiento farmacocinético del E₂ por vía subcutánea es similar independientemente de latitudes geográficas específicas, como ha sido observado para el caso de otros métodos y tipos de preparados hormonales. En nuestro estudio fue posible observar la mejoría de manera significativa de los síntomas climatéricos, evaluados a través de la escala de Greene, con la utilización de implantes conteniendo 25mg de E₂ a partir de la 8a semana posinserción, hallazgos que son similares a los obtenidos con otros sistemas utilizados en terapia hormonal de reemplazo. Estos resultados sugieren que dosis mayores del esteroide no son necesarias para obtener los efectos benéficos esperados sobre la esfera psicoafectiva de las sujetos que presentan manifestaciones francas del síndrome climatérico.

Los efectos farmacodinámicos derivados de la biodisponibilidad del E₂ en las mujeres estudiadas demostraron que a pesar de la amplia variabilidad interindividuo en las concentraciones circulantes de E₂, las concentraciones de FSH disminuyeron de manera significativa a partir de la 8a hora de la inserción. Estos resultados nos permiten sugerir que la dosis presente en los implantes, así como el sitio de colocación de los mismos ocasiona concentraciones circulantes del E₂ suficientes para ejercer un efecto biológico significativo a nivel de la unidad hipotálamo hipofisaria. A diferencia del estudio realizado por Lobo et al. (1989), utilizando implantes similares en mujeres histerectomizadas con ooforectomía; las concentraciones circulantes de FSH en nuestro estudio no alcanzaron los valores observados en condiciones basales previas a la inserción del implante. Estos resultados muy probablemente sugieren diferencias en la biodisponibilidad del E₂ dependiendo de las características antropométricas, así como variaciones en los umbrales de respuestas biológicas entre poblaciones. Efectivamente, en este estudio, el índice de masa corporal promedio de las sujetos fue de $28.5 \pm 4.1 \text{ kg/m}^2$, lo que muy probablemente pudo influir en determinar la variabilidad interindividuo de las concentraciones circulantes de E₂.

Dentro de las ventajas de administrar el E₂ por vía subcutánea, a diferencia de la vía bucal, lo representa el menor grado de conversión y/o biotransformación del esteroide por la glándula hepática, resultando en mayor eficiencia de los efectos biológicos esperados. A este respecto, nuestro estudio demostró que efectivamente

el E2 administrado por vía subcutánea permanecía en la circulación en mayor proporción sin su aparente biotransformación a otros metabolitos con menor actividad biológica como la estrona. A este respecto, las relaciones E_2/E_1 permanecieron elevadas de manera significativa durante la mayor parte del estudio y a partir de la 2da hora posinserción. Estos resultados sugieren a la vía subcutánea o transdérmica como uno de los métodos de elección en sujetos con manifestaciones secundarias a la deficiencia del aporte hormonal del ovario.

Por otra parte, la aceptabilidad de este método de terapia de reemplazo fue excelente por nuestro grupo de mujeres estudiadas. Al final del estudio, únicamente 3 de las mujeres (20%) no desearon continuar con el tratamiento por razones principalmente debidas al efecto estrogénico sobre la glándula mamaria. En relación al procedimiento (inserción), la mayoría de las sujetos toleraron de manera adecuada la colocación del dispositivo sin manifestaciones de dolor o inflamación en el sitio de la inserción.

El retorno de las manifestaciones características del síndrome climatérico, en especial las relacionadas con los trastornos vasomotores, se observaron a partir de la 20a semana de la inserción del implante, hallazgos que no tuvieron correlación con las concentraciones circulantes del E_2 y que seguramente fueron secundarias a la pérdida del efecto inhibitorio de este esteroide a nivel de la unidad hipotálamo hipofisaria. Estos resultados sugieren que la vida media de los efectos biológicos de

este implante es de alrededor de seis meses, requiriendo por lo tanto de su sustitución en un período no mayor de 20 semanas sobre todo en mujeres con índices de masa corporal elevados. En apoyo a nuestras observaciones, Thom et al. (1981) sugirieron a los síntomas vasomotores como los indicadores más importantes para el reemplazo del implante.

En este estudio no fue posible observar cambios en las concentraciones circulantes de triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL y LDL. Estos resultados fueron similares a los obtenidos por otros investigadores utilizando sistemas de liberación idénticos a los empleados en este estudio. Sin embargo, 4 mujeres en nuestro estudio mostraron cambios en las concentraciones circulantes de triglicéridos (dos mujeres) y colesterol en LDL (dos mujeres). Estos hallazgos podrían explicarse en base al peso corporal que prevalecía en estas sujetos previo al estudio.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

CONCLUSIONES

- El implante de 25mg. de estradiol produjo un incremento rápido y significativo del esteroide en suero, que se mantuvo dentro del rango de fase folicular durante 6 meses
- Las Gonadotropinas descendieron 8 hrs. Después de la inserción del implante. No alcanzando concentraciones premenopáusicas.
- Los síntomas evaluados con la escala de Greene, mejoraron consistentemente durante el tratamiento
- La relación E_2/E_1 fue mayor del 1.8 durante el tratamiento; alcanzando un máximo (5.5) entre las 8 y las 12 hrs., después de la inserción.
- Aproximadamente el 80% de los pacientes reportó uno o más eventos adversos. Los eventos adversos más frecuentes fueron: cefálea (26.7%) leucorrea (26.7%), dolor de oído (20%); tensión mamaria (20%), infección urinaria (20%), vértigo (13.3%); hipercolesterolemia (13.3%), hipertrigliceridemia (13.3%); incremento de fragilidad capilar (13.3%) y dolor en venas (13.3%).
- El implante de estradiol es una opción adecuada para la terapia de reemplazo hormonal de acción prolongada.

REFERENCIAS

- Balfour JA, Hall RC. Transdermal estradiol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the treatment of menopausal complaints. *Drugs* 1990;40:561-582.
- Barlow DH, Abdalla HI, Roberts ADG, et al. Long-term hormone implant therapy hormonal and clinical effects. *Obstet Gynecol* 1986;67:321-325.
- Brincat M, Studd JWW, O'Dowd T, et al. Subcutaneous hormone implants for control of climacteric symptoms. *Lancet* 1984;1:16-18.
- Burger HG. The endocrinology of the menopause. *Maturitas* 1996;23:129-136.
- Consejo Nacional de Población y Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia (México). Encuesta Nacional sobre sociodemografía del envejecimiento en México. Resultados, Noviembre 1994.
- Davis SR. Clinical review. Premature ovarian failure. *Maturitas* 1996;23:1-18.
- Farish E, Fletcher CD, Hart DM, et al. The effects of hormone implants on serum lipoproteins and steroid hormones in bilaterally oophorectomised women. *Acta Endocrinol* 1984;106:116-120.
- Fotherby K. Intrasubject variability in the pharmacokinetics of ethinylestradiol. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991;38:733-736.
- Gangar K, Cust M, Whitehead MI. Symptoms of oestrogen deficiency associated with supraphysiological plasma oestradiol concentrations in women with oestradiol implants. *Br Med J* 1989;299:601-602.
- García Vela A, Nava LE, Malacara JM. La edad de la menopausia en la población urbana de León, Gto. *Rev Invest Clin* 1987;39:329-335.
- Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992;117:1016-1037.
- Greene JG. A factor analytic study of climacteric symptoms. *Journal of Psychosomatic Research* 1976;20:425-430.
- Greene JG. Life stress and symptoms at the climacteric. *British Journal of Psychiatry* 1980, 136: 486-491.
- Greene JG. Bereavement and social support at the climacteric. *Maturitas* 1983, 5: 115-124.
- Greene JG. Evaluation of a psychological treatment programme for climacteric women. *Maturitas* 1987, 9: 41-48.

- Dow MG et al. Hormonal treatments of sexual unresponsiveness in post menopausal women: a comparative study. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 1983, 90: 361-366.
- Hill K. The demography of menopause. *Maturitas* 1996; 23: 113-127.
- Holland EF, Leather AT, Studd JW. The effect of 25 mg percutaneous estradiol implants on the bone mass of postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1994;83:43-46.
- Jaffe RB. Menopause and the perimenopause period In: Yen SC, Jaffe RB (eds). *Reproductive Endocrinology: physiology, pathophysiology and clinical management*, 3rd. edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia, PA, 1991:414-433.
- Jaszmann L J B. Epidemiology of the climacteric syndrome. In: Campbell S (ed). *The management of the menopause and postmenopausal years*. University Park Press, Baltimore, 1976: 12-20.
- Kuhl H. Pharmacokinetics of oestrogens and progestogens. *Maturitas* 1990;12:171-197.
- Lignieres BD, Basdevant A, Thomas G, et al. Biological effects of estradiol 17 β in postmenopausal women: oral versus percutaneous administration. *J Clin Endocr Metab* 1986;62:536-542.
- Leon Speroff. The menopause. In: Lobo R (de). *Treatment of the postmenopausal woman: Basic and clinical aspects*. Raven Press, New York, 1994:1-8.
- Lobo RA, March CM, Goebelsmann U, Krauss RM, Mishell DR Jr. Subdermal oestradiol pellets following hysterectomy and oophorectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:714-719.
- Matthews KA, Wing RR, Kuller LH, et al. Influences of natural menopause on psychological characteristics and symptoms of middle- aged healthy women. *J Consul Clin Psychol* 1990; 58: 345-351.
- Naesen T, Person I, Thor L, et al. Maintained bone density at advanced ages after long term treatment with low dose oestradiol implant. *Br J Obstet Gynecol* 1993;100:454-459.

- Notelovitz M, Johnston M, Smith S, et al. Metabolic and hormonal effects of 25 mg and 50 mg 17 β estradiol implant in surgical menopausal women. *Obstet Gynecol* 1987;70:749-754.
- Owen EJ, Siddle NC, McGarrigle HT, Pugh MA. 25 mg oestradiol implants-the dosage of first choice for subcutaneous oestrogen replacement therapy? *Br J Obstet Gynecol* 1992;99:671-675.
- Powers MS, Schenkel L, Darley PE, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermal dosage forms of 17 β estradiol: Comparison with conventional oral estrogens used for hormone replacement. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:1099-1106.
- Ralston SH, Fogelman I, Leggate J et al. Effect of subdermal oestrogen and oestrogen/testosterone implants on calcium and phosphorus homeostasis after oophorectomy. *Maturitas* 1984;6:341-344.
- Samsione GN, Mattson L. Regimens for today and the future. In: Lobo R (ed). *Treatment of the postmenopausal woman. Basic and clinical aspects*. Raven Press. New York, 1994:421-432.
- Servy EJ, Bryner JR, Scholer J. Effects of subcutaneous estradiol implants after oophorectomy. *Adv Contr Deliv Syst* 1991;2:1-19.
- Suhonen S, Sipinen S, Lähteenmäki P, Laine H, Rainio J, Arko H. Postmenopausal oestrogen replacement therapy with subcutaneous oestradiol implants. *Maturitas* 1993;16:123-131.
- Staland B. Treatment of menopausal oestrogen deficiency symptoms in hysterectomized women by means of 17 β -oestradiol pellet implants. *Act Obstet Gynecol Scand* 1978;57:281-285.
- Stanczyk FZ, Shoupe D, Nuñez V, Macías-González P, Vijod MA, Lobo RA. A randomized comparison of nonoral estradiol delivery in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1540-1546.
- Thom MH, Collins WP, Studd JWW. Hormonal profile in postmenopausal women after therapy with subcutaneous implants. *Br J Obstet Gynecol* 1998;88:426-433.

- Thorneycroft IH. Practical aspects of hormone replacement therapy. *Prog Cardiovasc Dis* 1995;38:243-255.
-
- Tzingounis VA, Perdikaris AG, Lioutas G et al. Subcutaneous hormone replacement therapy. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 1993;49:64-66.
- Velasco E, Malacara JM, Cervantes F, Díaz de León J, Dávalos G, Castillo J. Gonadotropins and prolactin serum levels during the perimenopausal period: correlation with diverse factors. *Fertil Seteril* 1990;53:56-60.
- Whitcroft SIJ, Ellirington MC, Whitehead MI. Routes of estrogen administration. In: Asch RH, Studd JWW (eds). *Annual progress in Reproductive Medicine*. The Parthenon Publishing Group, New York, 1993:235-246.
- World Health Organization. Sixth report on the world health situation. Part Y. Global analysis. Geneva, 1980.
- World Health Organization. Research on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group. WHO Technical Report. Series, No. 866, Geneva, 1996.