

## COMUNICACIONES BREVES

### TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO EN EL CLIMATERIO. SELECCION DE USUARIAS.

Jorge Zapata García \*

#### RESUMEN

La terapia hormonal de reemplazo, (THR) tiene un rol protagónico en el manejo de las repercusiones del Climaterio y Menopausia. Se reseña brevemente la historia de la THR en función de sus riesgos y beneficios. Se revisa la necesidad de tener un adecuado sistema de selección de pacientes basado en la Historia Clínica. Se plantea la utilización de la Historia Orientada por Problemas Informatizada en climaterio, (HOPPI-CLI) para contribuir al manejo de los principales problemas del Climaterio / Menopausia y como búsqueda de la mejor manera de seleccionar pacientes. Se plantea además una hoja para monitorar el uso de la THR. Se revisan las principales causas de abandono de la THR y se proponen alternativas de administración, rutas y terapias no estrogénicas, (TNE) a fin de poder manejar a las pacientes con diverso grado de rechazo o de efectos colaterales indeseables de toda índole.

**PALABRAS CLAVE:** Climaterio Hormonas Substitutos

**KEY WORDS:** *Climaterium, Hormones, Sustitutes*

#### INTRODUCCION

En noviembre de 1992 tuvimos el honor de fundar la Sociedad Peruana del Climaterio luego de prácticamente dos años de esfuerzos para reunir un selecto grupo de profesionales de diversas disciplinas, que luego conformarían una de las más modernas y aplicadas sociedades médicas en el Perú.

Luego de dos años de múltiples actividades en torno al estudio y aplicación de los conocimientos y metodos compartidos multidisciplinariamente prevalecen las dudas y concepciones en torno al climaterio en nuestro país, pero hay que recalcar, que muchos conceptos han quedado claros, uno de ellos a mi modo de ver es el rol de la Terapia Hormonal de Reemplazo, (THR). Es por ello que aquí presentamos una revisión breve de los princi-

pales aspectos prácticos de la misma y concluimos con la presentación de una Historia Orientada por Problemas Informatizada, hoja de control protocolarizada que venimos aplicando en nuestro servicio.

Una vez conocido que las ventajas superan ampliamente a los riesgos en la aplicación de la THR, es preocupante el sector de pacientes intolerantes a ésta; es por ello que revisaremos algo de la *Terapia No Estrogénica (TNE)*.

Lo que sigue es una comunicación breve, cuyos aspectos principales fueron expuestos en la primera sesión ordinaria de la S.P. del Climaterio en abril del presente año en Lima, así que será expuesto en estilo de cuadros que corresponden a las transparencias o «slides» proyectados en aquella oportunidad.

\* MASTER EN MEDICINA  
JEFE DEL SERVICIO DE GINECOLOGÍA  
DEL DPTO. DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DEL  
HCFAP



La terapia hormonal data desde hace mucho, aquí nos referiremos a la THR en el Climaterio y Menopausia, no usamos el término estrógeno-terapia por que encierra el concepto del uso de sólo la principal hormona de sustitución en el Cli/Meno. Y la usamos para contraponerla a la Terapia no estrogénica que cada día alcanza más adeptas.

### CUADRO 1 THR, HISTORIA

- 1920: SE AISLARON Y PURIFICARON LOS ESTEROIDES OVARICOS
- 1935: PRIMERA PUBLICACION CIENTIFICA SOBRE LA MENOPAUSIA Y EL USO DE UN PREPARADO ESTROGENICO COMERCIAL. (1)
- 1950 -60: EN EEUU 1/3 DE MUJERES POSTMENOPAUSICAS : USUARIAS DE ESTROGENOS. «femenina por siempre». Boom. (2)
- 1975: RELACION ESTROGENO-TERAPIA : CANCER ENDOMETRIAL, EN 3 ESTUDIOS CON CASOS CONTROLADOS. (3)
- 1975 : FDA OBLIGA A PUBLICAR LOS RIESGOS DE NEOPLASIA UTERINA EN INSERTOS COMERCIALES, ADVERTENCIAS SOBRE POSIBLE RIESGO DE CANCER ENDOMETRIAL.
- 1975 -77: DISMINUYE EL USO DE ESTROGENO- TERAPIA A 18 % Y 10 %.(4)
- 1986: ERA MODERNA EN EL REEMPLAZO HORMONAL: EL USO DE EXTRACTOS OVARICOS PARA MULTIPLES MALES.
- 1987: RESURGIMIENTO DE LA THR, EN PAC.BIEN SELECCIONADAS. (5)
- 1990: LA THR DE DURACION MEDIA: 5 1/2 a, SE ASOCIA CON LA REDUCCION DE 50 % de la MORTALIDAD EN TODAS LAS CAUSAS PRINCIPALMENTE DEL RIESGO CARDIOVASCULAR. (ESTUDIO BRITANICO). (6)

1991: REDUCCION DEL 40 % DE LA MORTALIDAD ESTUDIO PROSPECTIVO AMERICANO. (7)

Nuestro enfoque del Climaterio y menopausia (Cli/Meno) es basicamente funcional, relativo a la declinación o cese de la función gonadal, reproductiva. Así evitaremos términos como envejecimiento, que si en verdad en algun momento se superponen, confunden al manejo cuando se trata de aplicar una terapia de reemplazo hormonal (THR), acorde a la demanda funcional. Esta demanda es fundamentalmente clínica, individualizada y en cada caso se presenta con priorización y jerarquía de problemas de salud.

Revisando la Situación de salud en el Climaterio y Menopausia los principales problemas de salud que aquejan a esta población en orden de gravedad y frecuencia son :

### CUADRO 2 PROBLEMAS DE SALUD.

- 1 CARĐIOVASCULARES  
ATEROESCLEROSIS / TRANSTORNOS ISQUEMICOS / ACV.
- 2 ATROFIA URO - GENITAL  
INFECCION URINARIA /URGENCIA / INCONTINENCIA U.de ESFUERZO
- 3 OSTEOPOROSIS  
FRACTURAS / INCAPACIDAD FISICA MORBILIDAD y MORTALIDAD
- 4 NEURO - PSIQUIATRICOS  
ISQUEMIA / SALUD MENTAL / CONDUCTA /BOCHORNOS
- 5 SALUD REPRODUCTIVA  
INFECCIONES / ONCOLOGIA / ANTI-CONCEPCION
- 6 ESTILO DE VIDA ( MAYOR ACTIVIDAD FISICA/ DEPORTES/ NO TOXICOS)

### SELECCION DE LA CANDIDATA PARA THR

Diversos caminos conducen a la THR, uno de ellos es la indicación clínica ofrecida por un facultativo en la consulta, otro es el cuestionamiento de las propias damas sintomáticas o no, y que acuden a los servicios de Cli/Meno en busca de consejería e información.



La Selección de la candidata a la THR es esencialmente clínica y se apoya en un arma principal: La Historia Clínica. Como de detectar riesgos y poblaciones de riesgo se trata, ésta debe ser orientada por problemas. Y como la "Informatización" acude para ordenar y priorizar los problemas, hemos considerado útil aplicar una historia de estas características; en nuestro servicio la venimos aplicando hace un año, habiéndole denominado HOPPI-CLI. Esta historia a modo de ficha protocolarizada reúne las siguientes características:

**HOPPI - CLI HISTORIA CLINICA ORIENTADA POR PROBLEMAS**

*Multicentrico  
Multidisciplinario*

*Informatización de los Problemas*

*Mide la intensidad o magnitud de signos y síntomas*

*Seguimiento*

*Valoración de los riesgos: cuantificarlos (!)*

*Almacenaje de datos en DBase y Hojas de Cálculo*

*Criterios de Administración de Salud*

*Promoción*

*Prevención*

*Recuperación*

*Rehabilitación*

*Criterios de Círculo Epidemiológico*

*Huésped: Individualización*

*Agente, Detección Precoz*

*Medio Socio Económico: Medicina Preventiva*

*Educativo / Salud / Nutricional*

*Control Terapéutico*

Se ha dicho con bastante razón que los servicios de Cli/Meno deben estar facultados para brindar medicina de alto nivel tecnológico, cuya aplicación beneficia de todas maneras a la usuaria. Muchos de estos procedimientos diagnósticos resultan del plan de trabajo de una historia en particular que determina uno o más riesgos. Así, además de los procedimientos de «rutina» se van sembrando diversas interconsultas (IC.) ayudas al diagnóstico y a la prevención como sigue:

**PACIENTE DE RIESGO, VALORACION DEL RIESGO .PREVIO A LA THR.**

**1 CARCINOMA ENDOMETRIAL** Ultrasonidos Abdominal /Tv.  
Biopsia de Endometrio

**2 CANCER DE MAMA** Mamografía, marcadores Tumor.  
Ultrasonidos  
Aguja / Biopsia

**3 ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA** Según Topografía  
IC. Vascular Periférico

**4 HIPERTENSION ARTERIAL, HTA** IC. Cardiólogo  
Tipificar HTA  
Riesgo coronario / Laboratorio  
Ultrasonidos / Doppler

**5 OTROS PROBLEMAS METABOLICOS** Ultrasonidos  
Higado y Vias Biliares.  
Función Hepática / Laboratorio

**6 OSTEOPOROSIS** IC.Traumatólogo y/o Reumatólogo,  
Nutricionista e Imagenólogo (Densitometría)

**7 SALUD MENTAL** IC. Psiquiatría  
Manejo Familiar (Padres Hijos)  
Consejería Personal y Familiar

**INTERCONSULTA IC**

Como está establecido existen personas que por sus características clínicas y epidemiológicas son susceptibles a un riesgo mayor durante la aplicación de la THR, es por ello que hemos planteado un estricto despistaje y seguimiento, para vigilar la existencia o aparición de algún problema de los mencionados.

**HISTORIA ORIENTADA POR PROBLEMAS INFORMATIZADA EN Cli/Meno.**

Buscamos establecer un sistema de base de datos, una historia clínica que, como he señalado en los párrafos anteriores reúna una serie de características que nos permitan dentro de los objetivos señalados también, seleccionar adecuadamente a nuestras pacientes sintomáticas o no, que acuden a los servicios de Cli/Meno. Para ello basándonos en la estructura del Sistema Informático Perinatal del CLAP hemos tratado de ordenar o priorizar los problemas de salud en el climaterio bajo el concepto de riesgo. A ésta historia la señalaremos de aquí en adelante como HOPPI - Cli/Meno.



## CONTROVERSIAS

Una de las principales barreras médicas para la aplicación de la THR son los diversos aspectos controversiales en la misma. Aquí mencionaremos los principales:

### 1) PROGESTAGENOS Y CANCER DE ENDOMETRIO.

Esta controversia ha sido superada, pero es muy ilustrativo como los gestágenos, progestágenos o progestágeno miméticos tienen un lugar indiscutible en la THR, con útero o sin él.

#### CONTRARRESTA LA ACCION DE LOS ESTROGENOS, PRINCIPALMENTE :

- A: INTERFIRIENDO CON EL LLENADO DE LOS RECEPTORES ESTROGENICOS NUCLEARES. (8)
- B: AUMENTA LA ACTIVIDAD DE DESHIDROGENAS 13-BETAESTRADIOL QUE TRANSFORMA EL E2 A E1, CUYA ACTIVIDAD ES MENOR. (9)
- C: REDUCIENDO LA INCIDENCIA DE CANCER ENDOMETRIAL: (10) ESTROGENOS-PROGESTAGENOS= 56/100,000 AÑOS MUJER  
ESTROGENOS-SOLOS= 359/100,000 AÑOS MUJER

#### PROGESTAGENOS MAS USADOS:

En América como en EEUU : MEDROXI PROGESTERONA ACETATO, MPA. (11) En Europa como en G.BRETAÑA: Noretindrona (NET), NE acetato.

### 2) PROGESTAGENOS Y CANCER DE MAMA

El cáncer de mama atacará 1/10 mujeres en EEUU siendo el más frecuente de este país (27% de todos los cánceres). La controversia ha durado muchos años sobre si la THR actúa desfavorablemente sobre el cáncer de mama. Al respecto 23 estudios publicados han dejado de implicar el uso de la THR como causa de proceso maligno mamario en mujeres postmenopáusicas. (12)

- 1983 ESTUDIO A FAVOR, A GRAN ESCLA. (13)
- 1983 LAS MUJERES USUARIAS DE MPA DE DEPÓSITO TUVIERON MENOR INCIDENCIA DE CANCER DE MAMA (14).
- 1990 ESTUDIO PROSPECTIVO: 10 AÑOS CON 367,187 AÑO - PERSONA

RR: 1.36 RESPECTO A LA EDAD, NO A LA DURACION DE USO (15).

- 1990 LA MORTALIDAD POR CANCER UTERINO NO FUE MAYOR CON THR Y EL CANCER DE MAMA CON THR FUE 25% MENOR QUE LA ESPERADA RESPECTO A LA POBLACION GENERAL. (6)
- 1992 DE LA REVISION DE 24 ARTICULOS ORIGINALES Y 3 META-ANALISIS: NO SE DEMUESTRA RELACION CUANTITATIVA ENTRE ESTROGENOS Y CANCER.(17)

Se plantea que el uso de Estrógenos únicos sin oposición de los progestágenos pueden tener efectos indeseables sobre la mama.(16). Hay que tomar en cuenta que algunos propugnan tal uso en pacientes histerectomizadas, asumiendo como única indicación la prevención del ca. de endometrio.

### 3) THR Y ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA

Muchas de las generalizaciones atribuidas a la THR parten del uso de los anticonceptivos orales(AO). Asumiendo que estos últimos poseen concentraciones hormonales generalmente más altas de las que se usan en THR.

- 1976 SI OCURREN CAMBIOS, SON DE POCA IMPORTANCIA CLINICA.(18)
- 1979 FALTA ASOCIACIÓN ENTRE THR Y ENF. TROMBOEMBÓLICA (19) (20).
- 1981 LA MAYOR PARTE DE LA INFORMACIÓN PROCEDE DE LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES (AO). EN MENOPAUSIA SE USAN DOSIS MENORES QUE EN LOS AO (21).
- 1987 LOS ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA AÚN SON CONTRAINDICACIONES DE LA THR (5) (22).

### 4) THR E HIPERTENSION ARTERIAL

Como en el caso anterior la mayor parte de la información proviene de los estudios realizados en usuarias de anticonceptivos orales.

- 1971 AUMENTO DE PRESIÓN ARTERIAL A DOSIS BAJAS DE ESTROGENOS CONJUGADOS. (23) (24)
- 1971 LOS ESTROGENOS CONJUGADOS AUMENTAN LA ACTIVIDAD DE RENINA EN EL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA (23).
- 1981 EN LA TERAPIA ESTROGENICA DE SUSTITUCION SE SINTETIZA UNA VARIEDAD DE SUSTRATO DE RENINA



CON MAYOR ACTIVIDAD POR ESTA QUE LA FORMA PREDOMINANTE. (26)

1987 NO SE HA OBSERVADO INCREMENTO DE LA PRESIÓN ARTERIAL DURANTE LA THR CON ESTROGENOS NATURALES EN POSTMENOPAUSICAS (25).

1990 QUE LA THR ELEVA LA P.A. ES ERRONEO, LA HTA Y DM NO SON CONTRAINDICACIONES DE LA MISMA (27), (28), (29).

## 5) THR RESPECTO A OTROS PROBLEMAS METABOLICOS

Sabemos que el principal problema de salud de la población Cli/Meno es el cardiovascular. La principal característica de la THR es su papel cardioprotector ocasionado por el aumento de la HDL (lipoproteína de alta densidad del colesterol) y la disminución de la LDL (lipoproteína de baja densidad del colesterol).(30). Dependiendo de la ruta de administración, el tipo de compuesto y su accionar sobre el hígado, podemos tener una elevación del HDL a los 6 meses del tratamiento con estrógenos conjugados naturales (31) o mínimos efectos sobre estos lípidos con la administración transdérmica de los mismos.

### AUMENTO DE RIESGO DE COLELITIASIS, COMO CON LOS AO.

ENTRE LOS 45 á 49 AÑOS: Colelitiasis aumenta:

NO USUARIAS DE THR: 87 / 100,000 MUJERES

SI USUARIAS DE THR: 218 / 100,000 K

Atribuible al aumento de la fracción de colesterol en bilis (32).

Los cambios en el perfil lipídico con THR son iguales si el estrógeno va solo o asociado a Progesterona (33).

THR puede dar origen a una tolerancia anormal de glucosa, no se ha informado sobre presencia de diabetes franca.

## CONTRAINDICACIONES

Siguiendo con las extrapolaciones de los anticonceptivos orales.

## ABSOLUTAS:

- 1.- EMBARAZO
- 2.- SANGRADO GENITAL ANORMAL NO DIAGNOSTICADO
- 3.- TROMBOFLEBITIS O TRANSTORNOS TROMBOEMBOLICOS (?)
- 4.- NEOPLASIA ESTROGENO DEPENDIENTE CONOCIDA O SOSPECHADA
- 5.- ENFERMEDAD HEPATICA AGUDA

## CONTRAINDICACIONES RELATIVAS / causas de INTOLERANCIA:

### ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD

HEPATICA	ASMA
TRANSTORNOS CONVULSIVOS	PORFIRIA
ENFERMEDAD FIBROQUISTICA DE LA MAMA	OBESIDAD
ENFERMEDAD VESICULAR	TABAQUISMO
EFECTOS DE LOS PROGESTAGENOS: HIPERSENSIB. DE MAMAS	
RETENCION DE LIQUIDOS	
DEPRESION CNS EFFECTS	

## RUTAS DE ADMINISTRACION DE LA THR

Resulta interesante apreciar «que bien le cae» tal o cual producto de los disponibles en el mercado, o como, cada paciente responde de modo «especial a cada compuesto. De nuestra experiencia podemos afirmar que todos son buenos y las variaciones en dosis son pertinentes, y de ser posible se debe de disponer de todas ellas, sean naturales o artificiales o miméticos

### CUADRO 3

#### RUTAS DE LA THR

- ORAL (P)
- VAGINAL, TOPICA (P)
- INYECTABLE (P)
- TRANSDERMICO (P)
- INTRANASAL
- SUBLINGUAL
- PERCUTANEO
- IMPLANTE SUBCUTANEO (P): DISPONIBLES EN EL MERCADO FARMACEÚTICO PERUANO



## ABANDONO DEL TRATAMIENTO - « DROP - OUT »

Habiendo demostradas ventajas en la aplicación de la de THR, por qué existe un abandono de los servicios y la THR de parte de las usuarias?

Dentro de las múltiples razones se enuncian:

SANGRADO POST MENOPAUSICO  
AUMENTO DE PESO  
NAUSEAS / COLICOS / VOMITOS  
CEFALEAS / MAREOS  
DOLOR DE ESPALDA / BRAZOS / PIERNAS  
PESADECZ Y EDEMA PRETIBIAL  
IRRITACIÓN CUTANEA EN TTS  
PERDIDA DE EFICACIA  
MEJORIA, SIN TERAPIA AÑADIDA  
ENFERMEDAD INTERCURRENTENTE  
PERDIDA DEL SEGUIMIENTO  
ALTO COSTO  
BARRERAS MÉDICAS, FALTA DE CONSEJERIA E INFORMACION

Corresponde a los encargados de los servicios investigar no sólo el impacto de la aplicación de la THR, sino además el por qué del abandono de los mismos, aún habiendo gozado de sus beneficios. La apreciación del fenómeno de abandono lo realizamos en HOPPI - CLI/Meno en el sector respectivo (apéndice 1 y 2)

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES PARA LA THR Y CLIMATERIO

- 1- Aplicación de la historia orientada por problemas, Para una adecuada selección del paciente. Procedimientos diagnósticos según el riesgo.
- 2- Individualización de la terapia, dosis mínima necesaria, período más breve (?). Según estudios diagnósticos.
- 3- Inicio del tratamiento precoz, en poblaciones de riesgo apenas instalado el climaterio. Educación para la salud, consejería
- 4- Manejo multidisciplinario, conjunto y estandarizado. Formando unidades de atención en climaterio y menopausia

- 5.- Vigilancia y seguimiento apropiado de las pacientes. Controles periódicos según el problema / riesgo. Concertar métodos cuantitativos clínicos y de ayuda Dx.
- 6- Actualización constante en fisiopatología y farmacodinamia.
- 7- Consejería y consentimiento responsables en la THR: Participación de la paciente en la toma de decisiones.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Sevringhaus E.L.: *The relief of menopausal symptoms by Estrogenic preparations.* JAMA 104: 624-628, 1935.
2. Stadel BV, Weiss N.: *Menopausal women: A survey of King and Price counties in Washington.* Am.J.Epidemiol 102: 209-216, 1975
3. Smith DC, Prentice R, Thompson DJ.: *Association of exogenous estrogens and endometrial carcinoma.* N.Eng.J.Med 293: 1164-1167, 1975
4. FDA Drug Bull. FEB-MAR. 1979
5. Huppert LE.: *Tratamiento sustitutivo hormonal: Beneficios, riesgos y dosis.* Clin Med N. A. Vol 71.No:1:27, 1987
6. Hunt K, Vessey M, McPherson K.: *Mortality in a cohort of long term users of hormone replacement therapy: An updated analysis.* Br J Obstet Gynaecol 97: 1080-1086, 1990.
7. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK.: *Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy.* Arch Intern Med 151: 75-78, 1991.
8. Hseh AJW, Peck EJ Jr, Clark JH.: *Control of uterine estrogen receptor levels by progesterone.* Endocrinology 98: 438, 1976.
9. Tseng L, Gursipide E : *Induction of endometrial estradiol deshidrogenase by progesterone.*



10. Gambrell RD, Massey PW, Castaneda TA.: *Use of the progesterone challenge test to reduce the risk of endometrial cancer.* *Obstet.Gynecol* 55: 732, 1980.
11. Miller-Bass K, Adashi EY.(Maryland).: *Current status and future prospects of transdermal estrogen replacement therapy.* *Fertil Steril* 53: 961-974, 1990.
12. Gambrell RD Jr.: *Hormone replacement therapy and breast cancer.* *Maturitas* 9:123, 1987.
13. Gambrell RD, Maier RC, Saunders BI.: *Decreased incidence of breast cancer in post menopausal estrogen-progesterone users.* *Obstet.Gynecol* 62: 435-443, 1983
14. Liang AP, Levenson AG, Layde PM, et al: *Risk of breast, uterine corpus and ovarian cancer in women receiving medroxyprogesterone injections.* *JAMA* 249: 2909-2912, 1983.
15. Colditz GA, Stampfer MJ, Will Stret WC et.al: *Prospective study of estrogen replacement therapy and risk of breast cancer in post menopausal women.* *JAMA* 269:2648-2653, 1990
16. Hunt K, Vessey M, Mac Pherson K, et al: *Long term surveillance of mortality and cancer incidence in women receiving hormone replacement therapy.* *Br J Obstet Gynecol* 94: 620, 1987.
17. Henrich JB.N.H. *JAMA* 268(14): 1900-1902, 1992.
18. Bonnar J, Haddon M, Hunter DH,et. al: *Coagulation system changes in post - menopausal women receiving oestrogen preparations.* *Postgrad.Med.J.* 52 (suppl 6) : 30-34, 1976.
19. Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD, et. al: *A prospective study and the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems.* *Obstet.Gynecol* 54: 74-79, 1979.
20. Hammond CB, Jelousek FR, Less KL, et.al: *Effects of long term estrogen replacement therapy II: Neoplasia.* *Am.J.Obstet.Gynec* 133: 537-547, 1979
21. Huppert LC.: *Vascular effects of hormonal contraception.* *Clin. Obstet. Gynec.* 24: 951-963, 1981
22. Judd H,: *Efficacy of transdermal estradiol.* *Am J Obstet Gynecol* 156: 1326, 1987
23. Crane MG, Harris J, Winsor W III,: *Hipertension, oral contraceptive agents and conjugated estrogens.* *Ann. Intern. Med* 74: 13-21, 1971
24. Pfeffer RI: *Estrogen use hypertension and stroke in postmenopausal women.* *J.Chronic.Dis* 31: 389-398, 1979
25. Tikkanen M: *Metabolic changes risk of side effects during sex hormonr therapy.* *Acta Obstet Gynecol, suppl* 140: 74, 1987
26. Eggena P, Barrett JD et al.: *The influence of estrogens in plasma renin substrate.* In Sambhi; MP(Ed). Elsevier NY, pp: 256-260, 1981
27. Mishell DR, Jr. *Year Book Ob Gyn*, 1991
28. Studd J, Savvas M, Watson N, Garnett T, Fogelman I, Cooper D.: *The relationship between plasma estradiol and the increase in bone density in postmenopausal women after treatment with subcutaneous hormone implants.* *Am J Obstet Gynecol* 163: 1474-1479, 1990
29. Regensteiner JG,Hiatt WR, Byyny RL,Pickett CK,Woodard WD,Moore LG: *Short-Term effects of estrogens and progestin on blood pressure of normotensive postmenopausal women.* *J Clin Pharmacol* 31: 543-548, 1991
30. Gordon T, Castelli WP, hjortland MC, Dawber TR,: *High density lipoproteinas a protective factor against coronary heart disease: The Framingham Study.* *Am J Med* 62: 707, 1977.
31. Fahraeus L, Wallentin L, Iarsson-Cohn U: *Potency and hepato-cellular effects of estrogens after oral, percutaneous and subcutaneous administration: The Controversial Climateric.* Lancaster, England MTP Press pp:114, 1982
32. Jensen J, Nilas L, Christiansen C.: *Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins.* *Maturitas* 12: 321-331, 1990
33. Egeland GM, Kuller LH, Matthews KA, et. al.: *Hormone replacement Therapy and lipoprotein changes during early menopause.* *Obstet Gynecol* 76: 776-782, 1990