

# Costes de la terapia hormonal sustitutiva en la menopausia

Santiago Palacios Gil-Antuñano

*Jefe de la Unidad de Menopausia de la  
Fundación Jiménez Díaz de Madrid*

## I Introducción

La problemática de la menopausia despierta hoy en día enorme interés, llamando poderosamente la atención no sólo de los ginecólogos, sino también de internistas, sociólogos, epidemiólogos, economistas y políticos.

Este interés se justifica por tres razones:

– El conocimiento actual de los signos, síntomas y afecciones que aparecen como consecuencia de la carencia de estrógenos, así como la aparición de nuevas fórmulas galénicas y nuevas vías de administración de la Terapia Hormonal Sustitutiva (T.H.S.), que han evitado muchos de los efectos secundarios de la misma.

– La importancia demográfica del tema, con un gran número de personas afectadas. En España, según datos recientes del Instituto Nacional de Estadística, contamos aproximadamente con 7.400.000 mujeres en edad perimenopáusica y postmenopáusica, representando un 37% del total de mujeres censadas.

– El incremento de la esperanza de vida, nos lleva a prever que para el año 2000 habrá 254 mujeres por cada 150 hombres en el grupo poblacional de más de 85 años, y que para entonces el 70% de las personas mayores de 75 años serán mujeres.

Todos estos datos nos dan una idea de la importancia del coste médico/social de este problema, ya que nuestras mujeres permanecen en situación de privación hormonal entre 25 y 35 años de su vida.

## II METODOS ANALÍTICOS

### 1.-Comentarios generales.

Ante los posibles gastos que podría entrañar la T.H.S., se ha intentado introducir métodos de análisis sistemáticos para determinar si esta modalidad de tratamiento proporciona un beneficio que justifique el gasto. El problema está en el gran número de variables que debemos de considerar, así como la comparación de varios métodos diferentes de tratamiento.

Desde el momento en que existe una alternativa frente a los riesgos ligados a la menopausia, es lógico que planteemos la cuestión de si esta terapia está justificada económicamente, por lo que deberemos comparar los costes de la prevención con los de la menopausia no tratada, teniendo en cuenta, por otra parte, la reducción de la mortalidad en el estudio coste/eficacia de la T.H.S.

### 2.-Cálculo de coste-efectividad

El cálculo del coste-efectividad se refiere a la relación del coste en dinero a la efectividad sobre sanidad. Esta última medida se cuantitativamente denominándose como ajuste años-vida (C.A.A.V.), reflejando en un cálculo único los cambios en la supervivencia y la morbilidad (1,2,3).

El análisis coste-efectividad se calcula de la siguiente manera:

#### 2-1.-Costes netos de sanidad (CNS)

La fórmula para calcular los costes netos de sanidad ha sido modificada de Weinsberg (1) y Utian (2) y sería:

$$CNS = \Delta cdt + \Delta ces + \Delta cp - \Delta ape \pm \Delta ci$$

CNS = Coste de sanidad netos

$\Delta cdt$  = Costes directos terapéuticos

incluyen los pagos por servicio a médicos, hospitales, laboratorios, así como medicamentos.

$\Delta ces$  = Costes debidos a los efectos secundarios del tratamiento.

$\Delta cp$  = Costes preventivos que incluyen los costes de un programa de profilaxis con hormonas, recetas, educación, tiempo médico, etc.

$\Delta ape$  = Ahorro del coste hipotético derivado del tratamiento de la enfermedad en ausencia de un programa de profilaxis.

$\Delta_{ci}$ =Costes indirectos del impacto económico de una muerte prematura o invalidez.

## 2.2.-Cálculo de la efectividad neta de salud (ES)

El cálculo de la efectividad neta de salud, que en definitiva es el cálculo general de mejora o pérdida de calidad de vida, se puede calcular según la fórmula propuesta por Weinstein y Stason (1).

$$ES = \Delta n^{\circ}p + \Delta bp - \Delta rp$$

ES=Efectividad neta de salud en C.A.A.V.

$\Delta n^{\circ}p$ =Número probable de años vida, sin ajustar debido a la reducción de morbilidad o prevención derivada.

$\Delta bp$ = Mejora de la calidad de vida en años debido a la prevención y a la reducción de la morbilidad.

$\Delta rp$ =Pérdida de calidad de vida en años debido a los efectos secundarios derivados del tratamiento.

El número probable de años-vida sin ajustar ( $\Delta n^{\circ}p$ ) se puede calcular basándose en las tablas de vida. El cálculo de la mejora ( $\Delta bp$ ) o la pérdida de calidad de vida ( $\Delta rp$ ) es una cuestión controvertida. Puede hacerse su determinación basándose en el índice del estado de salud (I.S.) (1,4). Este índice asigna un valor numérico (p) entre 0 y 1 para diferenciar los diversos grados de invalidez y molestias, es decir: 0.0 significa prácticamente "no invalidez", y 1.0 implicaría el equivalente a un paciente fallecido, es decir, la probabilidad (p) de muerte es de 1.0.

Para poder calcular este índice de salud, habrá que tener en cuenta, por tanto, todos los beneficios y riesgos relativos.

Así pues, la relación coste-efectividad se calcula con la siguiente fórmula:

$$CS \Delta_{cdt} + \Delta_{ces} + \Delta_{cp} - \Delta_{ape} \pm \Delta_{ci} =$$

$$ES \Delta n^{\circ}p + \Delta bp - \Delta rp$$

El concepto del análisis coste efectividad ha sido criticado, ya que se carece de información para llevar a cabo la fórmula anterior con precisión, lo cual significa que los

cálculos finales no se pueden hacer con certeza.

## III.-COSTE-EFECTIVIDAD DE LA T.H.S.

### 1.-Coste sanitario de la T.H.S.

Cada país debería hacer sus propias estadísticas sanitarias, ya que existen variaciones importantes de unos a otros, debiendo cada uno de valorar el coste de la T.H.S.

De tal manera que el coste deberá calcularse utilizando estadísticas locales, según la fórmula que hemos propuesto anteriormente. Este análisis, mientras no exista una pauta concreta, deberá aplicarse a cada tipo de estrógeno y progestágeno disponible, así como a sus posibles combinaciones. Así mismo, el coste dependerá del programa sanitario que se quiera desarrollar. De ahí, que creamos que es importante que en cada región se establezca un mismo protocolo para que sea desarrollado por todas las unidades de menopausia o centros de salud competentes.

## 2.-EFECTIVIDAD DE LA T.H.S.

### 2.1.-Riesgos potenciales (R.P.)

La relación entre terapia hormonal sustitutiva y riesgos potenciales se ha depurado en los últimos años, hablándose en la actualidad exclusivamente de un mayor riesgo en el sangrado postmenopáusico y, quizás, cirugía innecesaria. En cuanto a la relación con los cánceres ginecológicos ha sido objeto de discusiones e investigaciones exhaustivas en las últimas décadas, siendo el pilar base de los posibles riesgos de la T.H.S. Finalmente, decir que con los actuales tratamientos se ha desvanecido la relación que existía de la T.H.S. con un aumento de la trombosis venosa y tromboembolismo, de un aumento de la presión san-

guinea y de las alteraciones del metabolismo lipídico. (5)

### 2.1.1.-Sangrado postmenopausico y cirugía innecesaria.

La administración de una T.H.S. prolongada estimula en ocasiones el endometrio produciendo un sangrado endometrial. La incidencia varía según los productos que se administran, vía, dosis y respuesta del paciente (6). Así, las mujeres que presenten dicho sangrado se preocuparán y en muchas ocasiones es muy posible que el médico decida intervenir practicando una biopsia endometrial, dilatación y legrado, e incluso en ocasiones una histerectomía. Todos estos procedimientos pueden considerarse necesarios y se podían evitar si la medicación no se hubiera administrado. Por tanto, el aumento de incidencia de sangrado postmenopáusico puede resultar directamente en cirugía innecesaria.

### 2.1.2.-Cáncer de endometrio

Estudios epidemiológicos sobre un gran número de pacientes ponen en evidencia un aumento del riesgo de cáncer de endometrio, de dos a tres veces mayor tras la utilización de estrógenos exógenos (Tabla 1) (7-12). Este riesgo aumenta con la duración del tratamiento y la dosis estrogénica utilizada (13).

Sabemos que el estrógeno estimula la proliferación de la mucosa, elevando la actividad mitótica y la síntesis del DNA. En la célula, se incrementa el número de receptores, tanto de estrógenos como de progesterona. Por otra parte, los progestágenos contrarrestan estas acciones y detienen la síntesis del DNA (14) y de los receptores.

Por ello, la adición de un progestágeno a la terapia de los estrógenos tiene un efecto protector del endometrio. Los efectos de máxima protección se han obtenido cuando se administra el progestágeno de 12 a 13 días, ha-

biendo sido prácticamente nula la incidencia de hiperplasias (15).

Casi todos los estudios clínicos y epidemiológicos, actualmente disponibles, muestran una disminución de la frecuencia del cáncer de endometrio en las mujeres tratadas con estrógenos-progestágenos con respecto a las no tratadas (16,17,18).

Se admite que en la población general, el riesgo de desarrollar un carcinoma de endometrio es aproximadamente de 1/1200. Si tenemos en cuenta la tasa anual aplicada en la población peri y postmenopáusica española nos encontraríamos con una incidencia aproximada de 3.700 nuevos casos de carcinoma de endometrio en estas edades.

La terapia reduciría teóricamente estas cifras en una tercera parte, suponiendo un ahorro aproximado de 1.200 millones de pesetas anuales.

### 2.1.3.-Cáncer de mama

Contrariamente al cáncer de endometrio, no aparecen para el carcinoma de seno evidencias epidemiológicas y/o estadísticas que apoyen rotundamente el mayor o menor riesgo de la T.H.S. (13).

En la actualidad, se ha establecido una serie de factores para determinar las mujeres con riesgo de padecer un carcinoma de mama. La administración de estrógenos exclusivamente, o no aumenta el riesgo de cáncer de mama, o éste va a ser mínimo (Tabla 2) (19-36); pero, en estos momentos, el problema fundamental es discernir si los progestágenos son comprometedores de los estrógenos, antagonistas o no ejercen ninguna de estas funciones en la mama (37,38). A la espera de más resultados, parece prudente que a toda mujer que va a ser sometida a T.H.S., se le realice un estudio de la mama, deberemos de tener en cuenta, por lo tanto, el coste de la mamografía, aunque en algunas comunidades se considera ya como un gasto legítimo en una paciente pasados los 45 años; asimismo, de-

bería evitarse esta terapia hormonal sustitutiva en toda aquella mujer con riesgo elevado de padecer carcinoma de mama.

En conclusión, la mujer que tenga útero deberá recibir un progestágeno ante el riesgo de padecer o desarrollar una hiperplasia o adenocarcinoma de endometrio, si bien el progestágeno ha de administrarse en la menor dosis y durante el menor tiempo posible, para prevenir dicha proliferación endometrial. En cuanto a la mujer histerectomizada no tenemos, en la actualidad, ninguna evidencia de que el estrógeno deba asociarse a un progestágeno (13).

## 2.2.-Beneficios potenciales (B.P.)

Los beneficios del tratamiento sustitutivo de la menopausia ya no se discuten: a corto plazo, mejoran la calidad de vida (39); a largo plazo, previenen el riesgo de osteoporosis (40), la aparición de fracturas (41) y quizá disminuyan las enfermedades cardiovasculares.

### 2.2.1.-Calidad de vida

La eficacia del tratamiento sustitutivo con respecto a los sofocos, los sudores nocturnos, el insomnio y la dispareunia ha sido claramente demostrada en numerosos estudios (42,43,44), hasta tal punto que nos encontramos en la literatura con numerosas escalas en que demuestran el efecto beneficioso del tratamiento hormonal sustitutivo con respecto a la calidad de vida (45-49). Es muy difícil poder valorar estos parámetros en dinero, pero no cabe la menor duda de las ventajas que aportan.

### 2.2.2.-Enfermedad cardiovascular

A pesar de algunas contradicciones en la literatura, las investigaciones más recientes han señalado un claro incremento de riesgo cardiovascular en mujeres postmenopáusicas, al tiempo que han destacado el efecto protector de la terapia estrogénica (50-53). Dicho efecto

protector se basa fundamentalmente en el incremento de las proteínas de alta densidad (50). Sin embargo, otros autores indican que al disminuir las lipoproteínas de baja densidad (LDL) (54). Se ha llegado a establecer que una mujer sin tratamiento estrogénico tiene un mayor riesgo de padecer infarto de miocardio que una mujer con él (55). También se está discutiendo en la actualidad, la relación de las lipoproteínas con los diferentes tipos de estrógenos, así como con diferentes rutas de administración. No obstante, no hay por ahora estudios epidemiológicos que comparen los riesgos en mujeres tratadas con terapia hormonal sustitutiva clásica con los nuevos sistemas y nuevas rutas de terapia hormonal.

En España, según datos del Instituto Nacional de Estadística, en 1985 se registraron 8.174 muertes por IAM en mujeres, de las cuales un 99% fueron mujeres mayores de 50 años.

De acuerdo con diversos trabajos se estima que los estrógenos administrados profilácticamente pueden reducir el riesgo a la mitad o la tercera parte, por lo que el ahorro potencial en un grupo oscilaría en España alrededor de 10.000 millones de pesetas al año.

### 2.2.3.-Osteoporosis

La osteoporosis constituye un problema socioeconómico. Se ha estimado en EEUU un coste aproximado de 6,4 billones de dólares anuales en los que se engloba no sólo la mortalidad, sino la morbilidad y las repercusiones sociales y psicológicas que conlleva (57). La incidencia de fracturas de cadera muestra una distribución bimodal en ambos sexos: hombres jóvenes y mujeres postmenopáusicas (figura 1) (58). Más del 50% de las mujeres mayores de 65 años sufren una fractura de cuello de fémur, de cadera, de muñeca o de antebrazo (59). Las mujeres que viven más de 90 años tienen un riesgo de padecer una fractura de fémur de 33% de padecer una fractura de fémur por encima de los 50 años la proporción de fracturas de cadera entre mujeres y hom-

TABLA 1

**CASOS-CONTROL ESTUDIADOS MOSTRANDO LA ASOCIACION ENTRE USUARIAS DE ESTROGENOS Y CARCINOMA DE ENDOMETRIO.**

AUTOR	CASOS/CONTROL	RIESGO RELATIVO(*)
Mak y cols.(1976)	63/252	8,0
Zield and Finkle(1975)	94/188	7,6
Antunes y cols.(1979)	441/446	6,0
MacDonald y cols.(1975)	145/580	4,9
Smith y cols(1975)	317/317	4,5
Gray y cols.(1977)	205/205	3,1

(\*)El riesgo de la mujer que no toma estrógenos se define en la unidad(1)

TABLA 2.

**ESTUDIOS COMPARATIVOS EFECTUADOS A PARTIR DE CANCERES OBSERVADOS CON GRUPOS CONTROL**

AUTOR	AÑO	RIESGO RELATIVO
Arthes	1971	1,3
Boston Collaborative Drug Surveillance Program	1974	1,1
Craig		
Henderson	1974	0,8
Mack	1975	1,6
Csagrande	1976	0,8
Sartwell	1977	1
Brinton	1979	1-1,3
Shore	1979	0,9
Gambrell	1979	0,6
Ross	1980	0,9-2,5
Kelsey	1981	0,9
Brinton	1981	1,24
Hoover	1981	1,4
Lawson	1981	2,5
Hulka	1982	1,3*
Kaufman	1984	0,8-0,9
Wingo	1987	1

\*Riesgo relativo después de excluir las mujeres tratadas con estrógenos inyectables, en las cuales el riesgo relativo=4.

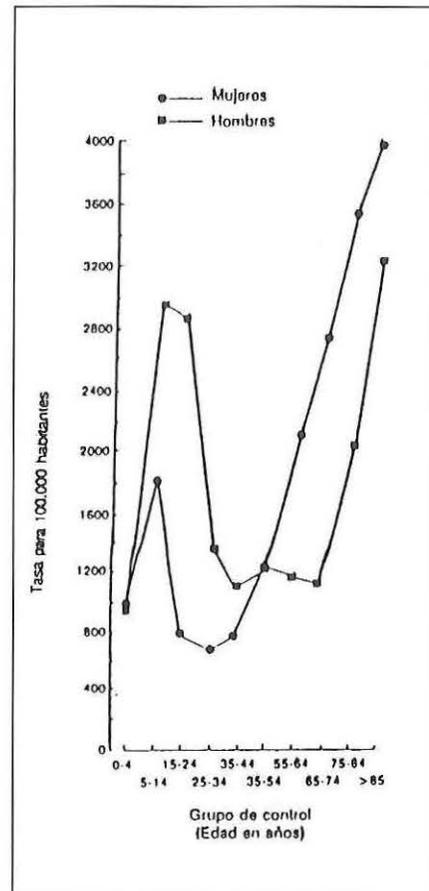


Fig. 1

aproximadamente, de 2,5 a 1. Casi el 50% de estas fracturas ocurren en individuos que superan los 80 años de edad y el 80% de ellos son mujeres.

Hay dos factores determinantes para que una mujer desarrolle una osteoporosis: el primero está relacionado con la masa ósea adulta que haya alcanzado antes de la menopausia, lo que se llama el pico de masa ósea. Y el segundo factor es el tanto por ciento de pérdida de masa ósea que se producirá en la menopausia (61). Un cierto grado de pérdida ósea es inevitable según avanza la edad; para prevenir una disminución en exceso, habrá que conocer qué factores pueden acelerarla. Los factores causales han sido localizados en su mayor parte en investigaciones epidemiológicas, aunque pocos de ellos, exceptuando la deficiencia estrogénica, han sido comprobados experimentalmente. Así, la administración posmenopausica de estrógenos previene la fase acelerada de la pérdida ósea (62,63). Los estrógenos previenen la pérdida de masa ósea tanto en el hueso cortical como trabecular (64). Además, varios estudios epidemiológicos y casos control han sugerido que los estrógenos poseen un efecto protector sobre la tasa de fracturas osteoporóticas (65)

El coste de esta enfermedad, sólo puede re-

ducirse identificando aquellos individuos con disminución de la masa ósea a la vez que mejorando y valorando objetivamente un tratamiento activo. Así, si conocemos las pacientes que tienen riesgos, podemos indicar aquellas que serían susceptibles de un estudio diagnóstico y de la terapia preceptiva. Por otra parte, tendríamos que cuestionar el beneficio que podría resultar de un screening a toda la población. El coste/efectividad de la estrategia de screening se basa en evitar los costes y riesgos que se derivan de tratar a mujeres de poco riesgo de fracturas. De todas maneras si se confirmara que la THS conlleva un efecto protector importante contra las enfermedades coronarias, la densitometría ósea no sería necesaria puesto que lo indicado sería un tratamiento universal. En la actualidad y hasta que no contemos con más datos prospectivos es difícil valorar la rentabilidad o no de este screening.

En España a partir de un estudio realizado en Barcelona capital, en 1984 (66), se estimó que los costes de la fase aguda de las fracturas de fémur eran del orden de 16.000 millones de pesetas anuales, sin tener en cuenta los costes que generan tras la fase aguda (atención médica, social, rehabilitadora...) calculando que si se tiene en cuenta estos últimos gastos la cifra subiría, simplemente por fracturas de fémur a

23.000 millones de pesetas anuales(67). No hará más que crecer si tenemos en cuenta los datos demográficos, ya que, entre 1970 y 2010 los habitantes de España de más de 65 años habrán pasado de 3.305.000 a 6.242.000 y de representar el 9,8% de la población a un 15,5%.

#### IV.-Conclusión

No cabe la menor duda que tanto las autoridades sanitarias como los propios médicos debemos de definir las razones que apoyan estas decisiones en el campo de la T.H.S.

Por ahora en nuestra unidad no se administra la menopausia, en espera de un consenso, que debe administrarse T.H.S. en los siguientes casos:

- 1.-En mujeres estrogénodéficientes con sintomatología florida.
- 2.- En mujeres estrogénodéficientes con síntomas vasomotores.
- 3.-En pacientes con riesgo de padecer fracturas osteoporóticas.
- 4.-En pacientes diagnosticadas de osteoporosis ósea disminuida u osteoporosis.
- 5.-En todas aquellas mujeres con osteoporosis avanzada, desean el tratamiento en forma de terapia hormonal.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Weinstein MC & Staton WB(1977) Foundations of costeffectiveness analysis for health and medical practices. N Eng J Med; 296:71-21.
- 2.- Utian WH(1978) Application of cost-effectiveness analysis to postmenopausal estrogen therapy. Front Horm Res; 5: 26-39.
- 3.- Weinstein MC(1980) Estrogen use in postmenopausal women: cost, risks, and benefits. N eng J. Med; 16: 308-316.
- 4.- Bush JW, Chen MM & Patrick DL(1973) Health status index in cost-effectiveness analysis of PKU program. In: Berg RL(Ed) Health status index. Hospital Research and Educational Trust, Chicago.
- 5.- Palacios S, Menéndez C, Rodríguez A, Fdez-Villoria E(1990) Nuevas rutas de sustitución estrogénica. Actualidad obstétrica ginecológica, mayo 1990, vol.II, nº 3: 176-179.
- 6.- Gambrell RD, Castaneda TA & Ricci CA (1978) Management of postmenopausal bleeding to prevent endometrial cancer. Maturitas, 1:99-106.
- 7.- Mack TM, Pike MC, Henderson BE. et al (1976) Estrogens and endometrial cancer in a retirement community. N Eng J Med, 294: 1262
- 8.- Ziel HK, Finkle WC (1975) Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. N Eng J Med 293, 1167-1170.
- 9.- Amtunes CMF, Stolley PD, Rosenshein NB (1979) Endometrial cancer and estrogen use. N Eng J Med 300: 9-13.

- 10.- MacDonal Tw, Annegers JF, O'Fallon WM, et al (1977) Exogenous estrogen and endometrial carcinoma: case-control and incidence study. *Am J Obstet Gynecol* 127:572.
- 11.- Smith DC, Prentice R, Thomson DJ, et cols(1975) Association of exogenous estrogen and endometrial cancer. *N Eng J Med*, 293: 1164.
- 12.- Gray LA Sr, Christopherson WM and Hoover RN(1977) Estrogens and endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 49:385.
- 13.- Palacios S, Menendez C, Diez-Salgado C(1990) Terapia Hormonal Sustitutiva y cánceres ginecológicos. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*, Vol. 33, nº 8: 437-444.
- 14.- Lane G, Siddle NC, Ryder TA, Pryse-Daavies J, King RJB, Whitehead ML(1983) Dose dependent effects of oral progesterone on the oestrogenised postmenopausal endometrium. *Brit. Med. J*, 287: 1241-1243.
- 15.- Studd JWM, Paterson MEL(1980) Endometrial disease after treatment with estrogens and progestagens in the climacteric. *Brit Med J*, 280: 822-824.
- 16.- Hammond CB, Jelovsek FR, Lee KL, Creasman WT, Parker RT(1979) Effects of long estrogen replacement therapy I Metabolic effects *Am J Obstet Gynecol*, 133: 525-53. II Neoplasia *Am J Obstet Gynecol* 133, 3537-547.
- 17.- Nachtigall RH, Nachtigall RB, Beckman EM. Estrogen replacement, II. A prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol* 54: 74, 1979.
- 18.- Gambrell RD(1982) Clinical use of progestins in the menopausal patient. *J Reprod:Med*, 27: 531-38.
- 19.- Apheres FG, Sartwel PE, Lewison EF(1971) The pill estrogens and the breast epidemiologic aspects. *Cancer*: 28, 1391-1394.
- 20.- Boston collaborative drug Surveillance Program(1974) Surgically confirmed gallbladder disease venous thrombosis and breast tumors in relation to postmenopausal estrogen therapy. *N Eng J Med* 290: 15-19.
- 21.- Craig T, Comstock GW, Geise PO(1974) Epidemiologic comparison of breast cancer patients with early and late onset of malignancy and general population controls. *J Nat Cancer Inst*, 53: 1577-1581.
- 22.- Henderson BE, Powell D, Rosario L, Keys et coll(1974) An epidemiologic study of breast cancer. *J Nat Cancer Inst*, 53: 609.
- 23.- Mack TM, Henderson BE, Gerkins VR, et coll(1975) Reserpine and breast cancer a retirement community. *N Engl J Med*, 292: 1366-1371.
- 24.- Cassagrande J, Gerkins V, Henderson BE, et al(1976) Exogenous estrogens and breast cancer in women with natural menopause. *J Nat Cancer Inst* 564: 839-841.
- 25.- Satwell PE, Asther FG and Tonascici JA(1977) Exogenous hormones reproductive history and breast cancer. *J Nat Cancer Inst*, 59: 1589-1592.
- 26.- Brinton LA, Williams RR, Hoover RN, et coll(1979) Breast cancer risk factors among screening program participants. *J Nat Cancer Inst*, 62: 37-43.
- 27.- Shore RE, Pasternk BS, Thiessen EU, et al(1979) A casecontrol study of hair dye use and breast cancer. *J Nat cancer Inst*, 62: 277-283.
- 28.- Gambrell Don, R(1979) The role of hormones in the etiology of breast and endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 88: 73-81.
- 29.- Ross RK, Paganini-Hill A, Gerkins VR, et al (1980) A case control study on menopausal estrogen therapy and breast cancer. *JAMA*, 243: 1635-1639.
- 30.- Kelsey JL, Fisher DB, Holford TR, et al(1981) Exogenous estrogens, and other factors in the epidemiology of breast cancer. *JNCI*, 67: 327-333.
- 31.- Brinton LA, Hoover RN, Scklo M, et al(1981) Menopausal estrogen use and risk of breast cancer. *Cancer* 47: 2517-2522.
- 32.- Hoover R, Glassa A, Finkle WD, et coll(1981) Conjugated estrogens and breast cancer risk in women. *JNCI*, 67: 815-820.
- 33.- Lawson DH, Jick H, Hunter JR, Madsen S(1981) Exogenous estrogens and breast cancer. *Am J Epidemiol* 114: 710-713.
- 34.- Hualka Bs, Chambless LsS, Deubner DC, Wilkinson WE(1982) Breast cancer and estrogen replacement therapy. *Am J obstet Gynecol* 143: 638-644.
- 35.- Kaufman DW, Miller DS, Rosenberg L, et al(1984) No contraceptive estrogen use and the risk of breast cancer. *JAMA* 252: 63-67.
- 36.- Wingo PA, Layde PM, Lee NC, Rubin G, Ory HW(1987) The risk of breast cancer in postmenopausal women who have used estrogen replacement therapy. *JAMA*, 257: 209-215.
- 37.- Bergkvist L, Adami HO, Persson I, Hoover R, Schairer C(1989) The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *N Engl J Med* 321: 293-97.
- 38.- Ewertz M(1988) Influence on non-contraceptive exogenous and endogenous sex hormones on breast cancer risk in Denmark. *Int J cancer*, 42: 832-38.
- 39.- Palacios D, Menendez C(1989) Consideraciones sobre la terapia hormonal sustitutiva en el climaterio. *Semin* III:301-9.
- 40.- Palacios S, Múgica I, Fdez-Villoria E(1989) Terapia Sustitutiva: valerianato de estradiol y acetato de noretisterona. Efectos sobre el metabolismo óseo. *Bol.Fund "Jiménes Díaz"* nº 13: 32.
- 41.- Lindsay R, Hart DM, Forrest C, Baird C(1980) Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomised women. *Lancet*, 2:1151-54.
- 42.- Padwich ML, Endacott J, Whitehead ML(1985) Efficacy, acceptability, and metabolic effects of transdermal estradiol in the management of postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 152: 1085-91.

- 43.- Chetkanski RJ, Meldrum DR, Steingoldk, Randlel, Lujk, Eggenap, Hershmann JM, Alkjdersig NK, Flecher AP, Judd HL(1986) Biologic transdermal estradiol. *N Engl J Med*, 314: 1615.
- 44.- Palacios S, Menendez C (1988) Terapia Hormonal Sustitutiva en las complicaciones psiquiátricas de la Menopausia. *Farmacología del INC*. 4: 132-137.
- 45.- Kupperman Hs, Wetchler BB, Blatt MHG(1959) contemporary therapy of the menopausal syndrome. *J Amer. Med. Ass* 171: 1627-1637.
- 46.- Dupuy HJ(1984) The Psychological General Well-Being(PGWB) Index. In Wenger NK, et al (eds). *Assessment of quality of life in clinic cardiovascular therapies*. pp. 170-183. le Jacq, New York.
- 47.- McQoy NL, Davidson JM(1985) A longitudinal study of the effects of menopause on sexuality. *Maturitas* 7: 202-210.
- 48.- Hunter M, Bvattersby R, Whitehead M(1986) Relationships between psychological symptoms somatic complaints and menopausal status. 8: 217-228.
- 49.- Jenkins CD, Stanton BA, Niemcryks SJ, Rose RM(1988) A scale for the stimation of sleep problems in clinical research. *J. Cin Epidemic* 321.
- 50.- Bush TL, Barret-Connor E, Cowan LD, Criqui MH, Wallace RB, et al(1987) Cardiovascular mortality and non-contraceptive use od estrogen: results from the Lipmid research Clinics Program follow-up study. *Circulation* 75: 508-514.
- 51.- Colditz GA, Willet Wc, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, et al(1987) Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Med* 316: 1105-1110.
- 52.- Petitti DB, Perlman JA, Sidney S(1987) Noncontraceptive estrogens and mortality: long-term folow -up of women in the Walnut Creck Study and *Ginecol* 70.: 289-293.
- 53.- Barret-Connor E, Wingard DL, Criqui MII(1989) Postmenopausal estrogen use and heart disease risk factors in the 1989s. *J Amer Med* 2 2100.
- 54.- Steinberg D(1987) Lipoproteins and the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation* 76: 508-514.
- 55.- Ross RK et al(1987) In the menopause, Mishell Ed. Year book, Med Pub Chicago, 209.
- 56.- Stampfer MJ, Willett WC, Colditz C, et al (1985) A prospective study of post-menopausal estrogen therapy and coronary heart disease. *Med*, 313: 1044.
- 57.- Holbrook TL, Grazier K, Kelsey JL, et al(1985) The frequency of ocurrence, impact and cost of musculoskeletal conditions in the United States. *Amer. Acad. Orthop. Surg.* Chicago.
- 58.- Garraway WM, Stauffer RN, Kirland LT, O'Fallon WM.(1979) Limb fractures in a defined population. *Mayo Clin Proc*, 54: 701-707.
- 59.- Crilly RG, Horsman A, Marchall DH, Nordin BEC(1978) Estrogen Therapy. *Frontiers of Hormone Research*, 5: 53-70.
- 60.- National Institutes of Health, Osteoporosis(1984) Consensus Conference. *JAMA*, 252: 799-802.
- 61.- Palacios S(1990) Menopausia y Osteoporosis(1984)Edit. Emsor, S.A.
- 62.- Aitken JM, Hart Dm, Lindsay R(1973) Oestrogen replacement therapy for prevention of osteoporosis after oophorectomy. *Br Med J*, 3: 515-518.
- 63.- Christians C, Christensen MS, Transbol I(1981) Bone Mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogengestagen replacement therapy. *Lancet*, 1: 459-461.
- 64.- Eitinger B, Genet HK, Åann CE(1985) Long-term oestrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. *Ann Int Med*, 102: 310-313.
- 65.- Kiel PP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PW, Moskowitz MA.(1987) Hip fracture and the use of oestrogens in postmenopausal women. *Arthringham Stud. N Engl J Med*, 317: 1169-1174.
- 66.- Díez Pérez A, Puig Manresa J, Martínez Izquierdo MT y col.(1989) Aproximación a los costes de la fractura osteoporótica de fémur en España. *Rev Esp Geriatr y Gerontol*. Clin. 92: 721-723.
- 67.- González Gómez F, Cuadras López JL(1989) Menopausia, aspectos sociales y económicos . En menopausia, aspectos médicos y sociales, 58-65.