

Estrógenos equinos vs. estrógenos esterificados en el climaterio y la menopausia. La controversia llega a México

Vitelio Velasco-Murillo*

Recepción 21 de agosto del 2000; aceptación 05 de marzo del 2001

Resumen

Existe controversia con respecto a si los efectos y beneficios de los estrógenos esterificados pueden ser similares a los informados para los equinos, ya que su composición química y su biodisponibilidad son distintas porque carecen de delta 8,9 dehidroestrone y se absorben y alcanzan con mayor rapidez las concentraciones plasmáticas máximas.

Pese a lo anterior, en Estados Unidos de Norteamérica y en otros países, los estrógenos esterificados se han comercializado para su empleo en el tratamiento del síndrome climatérico y la prevención de la osteoporosis postmenopáusica, con base en la farmacopea de ese país, aunque no ha sido autorizada por la Food and Drug Administration (FDA) ninguna versión genérica de estrógenos conjugados.

En virtud de que en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y en otras dependencias del sector salud de México, a partir del año 2000 se han empezado a utilizar estrógenos esterificados en lugar de estrógenos equinos, para el tratamiento médico en el climaterio y la menopausia, se revisa la información actualizada con respecto a farmacología, composición, uso clínico y costos de los estrógenos conjugados, con el fin de orientar la toma de decisiones en la selección y adquisición de este tipo de fármacos por las instituciones mexicanas de salud.

Palabras clave: estrógenos esterificados, estrógenos equinos, estrógenos conjugados

Summary

It exists controversies about if the effects and benefits of the esterified estrogens could be similar to those informed for equines, because its chemical composition and biodisponibility are different. Esterified estrogens has not delta 8,9 dehydroestrone, and its absorption and level of maximum plasmatic concentrations are reached very fast.

In United States of America and another countries, esterified estrogens has been marketed and using for treatment of climacteric syndrome and prevention of postmenopausal osteoporosis, based on the pharmacopoeia of that country, but the Food and Drug administration (FDA) has not yet authorized up today, a generic version of conjugated estrogens.

In Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) and another institutions of health sector in Mexico, starting in year 2000, it has been used esterified estrogens for medical treatment of climateric and menopausal conditions. For this reason, in this paper we revised the most recent information about pharmacology, chemical composition, clinical use and costs of the conjugated estrogens with the purpose to guide the decisions to purchase this kind of drugs in Mexican health institutions.

Key words: esterified estrogens, equine estrogens, conjugated estrogens

* Jefe de la División de Salud Materna, Coordinación de Salud Reproductiva y Materno Infantil IMSS.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Vitelio Velasco Murillo, Jefe de la División de Salud Materna, Coordinación de Salud Reproductiva y Materno Infantil, Mier y Pesado 120 Colonia del Valle, Delegación Benito Juárez, C.P. 03100, México, Distrito Federal. Teléfono: 5536-0682. E-mail.: Viteliov@aol.com, viteliov@yahoo.es

Introducción

En 1942, la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos de Norteamérica aprobó la utilización de los estrógenos conjugados fabricados a partir de orina de yeguas embarazadas para el tratamiento del síndrome climatérico. Tal aprobación se fundamentó en los resultados de estudios clínicos que mostraron su efectividad para estos fines, así como en la información química y de control de fabricación que se consideró aceptable, con base en los estándares entonces existentes. En esa época únicamente se identificó en la composición de dicho hormonal, la presencia de estrona, equilina y pequeñas cantidades de algunas otras sustancias con actividad estrogénica.¹

El desarrollo de técnicas analíticas modernas en las últimas cinco décadas, ha permitido saber ahora que el fármaco mencionado contiene al menos 10 sustancias con actividad estrogénica² cuya potencia, actividad biológica y significación en cuanto a los beneficios y efectos clínicos relacionados con el tratamiento del climaterio y la prevención de algunas complicaciones postmenopáusicas aún no han podido ser totalmente clarificadas.^{3,4}

Desde 1991 algunas empresas de los Estados Unidos de Norteamérica, han solicitado a la FDA la aprobación de versiones genéricas de estrógenos conjugados, formuladas a partir de estrógenos esterificados de origen vegetal, con el atractivo de su menor precio, aprobación que a la fecha no ha sido otorgada.⁵ Sin embargo, aunque no se consideren como genéricos, diversos productos de estrógenos esterificados se han comercializado en ese y en otros países para los fines mencionados.⁶

El Instituto Mexicano del Seguro Social, el mayor proveedor de servicios de salud en nuestro país, a partir del año 2000 adquirió una versión de estrógenos conjugados de origen vegetal para la clave 1501 de su cuadro básico de medicamentos, la cual substituyó a la adquisición habitual de estrógenos de origen equino. Algo similar tuvo lugar en otras dependencias del Sistema Nacional de Salud. Conviene señalar que, al menos en nuestra Institución, la clave referida se emplea precisamente para terapéutica hormonal substitutiva durante el climaterio y la menopausia.

Los hechos anteriores tienen gran importancia en virtud de los siguientes factores:

- La terapéutica substitutiva con estrógenos ha cobrado importancia creciente en México y en el IMSS al igual que ha ocurrido en casi todo el mundo.⁷
- Existe una tendencia manifiesta a promover su empleo amplio y prolongado con el fin de reducir la morbilidad y la mortalidad de este origen en la mujer, así como a mejorar su calidad de vida.⁸ Este factor, al igual que el anterior, hace prever un incremento notable en su prescripción y consecuentemente, en los costos de adquisición en los próximos años, tanto en el sector público como en el privado.
- Los estrógenos conjugados de origen equino constituyen el producto más utilizado con estos fines y con él que existe la mayor experiencia científica mundial.⁹
- Al no ser equivalente la composición química de los estrógenos esterificados a la de los equinos, se ha considerado que no puede asumirse que sus efectos y beneficios clínicos sean forzosamente similares.²

En virtud de lo anterior, el propósito del presente trabajo consiste en analizar la información actual con respecto a algunas cuestiones relevantes de la farmacología, composición química, uso clínico y aspectos de costo acerca de los estrógenos conjugados. Ello tiene el fin de contribuir, con elementos técnico médicos basados en la evidencia científica existente, a la toma futura de decisiones en la selección y adquisición de fármacos para terapia hormonal de reemplazo en este capítulo de la atención a la salud de la mujer, que está llamado a ser una de las áreas más importantes de la medicina preventiva en el curso de los próximos años.

Aspectos farmacológicos de los estrógenos endógenos y exógenos

Los estrógenos son hormonas derivadas del estrano, molécula de 17 átomos de carbono las cuales proceden del metabolismo general de los esteroides en el organismo femenino. Su origen es fundamentalmente ovárico y aunque son determinantes en la función reproductiva de la mujer, ejercen múltiples efectos en la mayoría de los órganos y tejidos como el sistema músculo esquelético, el aparato cardiovascular y el sistema nervioso central, entre otros.^{10,11,12}

Los estrógenos son de dos tipos: los naturales y los sintéticos. De los primeros, los fundamentales son el estradiol, la estrona y el estriol, en tanto que los segundos, como el etinilestradiol o el mestranol, son el resultado de diversas manipulaciones o sustituciones de radicales que confieren mayor potencia a la molécula original. Conviene señalar que aunque es frecuente encontrar la expresión *estrógenos conjugados naturales* en el lenguaje médico científico de las publicaciones para referirse a los de origen equino, no debe olvidarse que algunos de los componentes de estos últimos solo se encuentran en las yeguas embarazadas y no son producidos por el ovario de la mujer.⁴

Al sobrevenir el climaterio, como consecuencia de la reducción y cese de la función ovárica, los niveles de estrógenos disminuyen progresivamente hasta valores inferiores a los 15 pg/ml de estradiol y 30 pg/ml de estrona, respectivamente. De hecho, desde el punto de vista terapéutico, uno de los objetivos de la sustitución con estrógenos consiste en restablecer los niveles estrogénicos a los valores que se observan en la fase folicular inicial (aproximadamente 50 pg/ml), los cuales son suficientes para suprimir el síndrome climatérico, prevenir la osteoporosis y reducir algunos factores de riesgo cardiovascular.¹³

Ya que la potencia estrogénica está relacionada con los niveles plasmáticos alcanzados, la cantidad de estrógeno libre y la afinidad por los receptores nucleares, la eficacia y los efectos secundarios de los estrógenos exógenos está en relación con la concentración plasmática que se obtiene y su distribución, lo cual a su vez depende del tipo de estrógeno, dosis y vía de administración. Precisamente debido a que la potencia de los estrógenos sintéticos es 70 a 100 veces mayor que la de los naturales o conjugados, no se utilizan como terapéutica substitutiva con estrógenos en el climaterio, sino para fines anticonceptivos o en el tratamiento de hemorragias uterinas disfuncionales.¹⁴

Estrógenos conjugados de origen animal (equinos)

Contienen al menos 10 componentes que son ésteres sulfatados de estrógenos saturados y no saturados del anillo B: estrona, 17 beta estradiol, 17 alfa estradiol, equilina, 17 beta dehidroequilina, 17 alfa dehidroequilina, equilenina, 17 beta dehidro-

equilenina, 17 alfa dehidroequilenina y delta 8,9 dehidroestrone. Aunque todos ellos son biológicamente activos, ciertos componentes individuales han mostrado alta potencia estrogénica como son los sulfatos de equilina, de delta 8,9 dehidroestrone, de 17 beta dehidroequilina y de estrona.^{2,15}

Después de la hidrolización de los sulfatos, los estrógenos no conjugados que se forman son absorbidos en el tracto gastrointestinal, sulfatados nuevamente y circulan en esta forma. Los derivados 17=O de estos últimos son metabolizados a productos beta-reducidos más potentes, proceso de activación 10 veces mayor para algunos estrógenos no saturados del anillo B, que para los saturados. Todo ello da como consecuencia que, de los estrógenos no saturados del anillo B, el metabolito urinario con mayores niveles sea la 16 alfa hidroxiestrone, mientras que de los saturados, resulte la 16 alfa hidroxidehidroequilina.^{2,15}

Los complejos procesos metabólicos involucrados en la administración de estrógenos equinos y la interrelación entre sus diferentes componentes, han sido uno de los elementos que han sustentado la hipótesis de la individualidad o especificidad de este tipo de estrógenos y el supuesto de que sus efectos farmacológicos en el tratamiento del climaterio y de la menopausia son el resultado de la suma, tanto de sus acciones individuales como de conjunto. Este planteamiento, a su vez, ha llevado a algunos investigadores a inferir que cualquier variedad de estrógeno conjugado que no tuviera exactamente los mismos componentes que el equino, podría no ofrecer los mismos efectos y beneficios clínicos.^{2,15,16}

Estrógenos conjugados de origen vegetal (esterificados)

Poseen 9 de los 10 componentes con actividad biológica identificados en los equinos, con excepción de la delta 8,9 dehidroestrone. Con respecto a este último, conviene mencionar que es un estrógeno no saturado con una estructura particular, consistente en una doble ligadura en el anillo B, y que se metaboliza en el ser humano a un estrógeno más potente que es el delta 8,17 beta estradiol, activación que parece ser mayor a la que ocurre con otro tipo de estrógenos y al que se ha atribuido actualmente gran parte de la supuesta singularidad de los estrógenos equinos.^{15,16}

Por lo que respecta al resto de los componentes presentes en los estrógenos esterificados, las concentraciones plasmáticas máximas de estrona, equilina, 17 beta dehidroequilina y 17 beta estradiol, son más elevadas, se alcanzan más rápidamente que con los estrógenos equinos y se depuran más pronto de la circulación, todo lo cual ha permitido concluir que no son bioequivalentes con estos últimos.^{17,18}

Mecanismo de acción

Básicamente, los efectos biológicos de los estrógenos son el resultado de su unión con los receptores específicos, alfa y beta, en el núcleo celular. El complejo que se forma interacciona con la cromatina e inicia la activación del ARN mensajero que a su vez da lugar a la producción de proteínas que expresarán el efecto estrogénico en los tejidos blanco.¹⁹

Sin embargo, la pregunta generada por el conocimiento científico de los últimos años es cuáles son los mecanismos por los que los estrógenos pueden diferir entre sí con respecto a sus efectos en uno u otro tejido del organismo. En este sentido se ha considerado que la respuesta se encuentra en la forma en que dichos estrógenos activan los genes cambiando la conformación del receptor, lo cual explicaría el efecto agonista o antagonista que se observa para ciertos tejidos, dependiendo del tipo de estrógeno, y ha incorporado el concepto de selectividad tisular para la acción estrogénica.^{19,20}

La situación para su empleo clínico

Indiscutiblemente, los estrógenos equinos han sido los fármacos más estudiados en relación con la terapia hormonal de reemplazo en el climaterio y la menopausia, con experiencia en varios millones de usuarias, particularmente en la Unión Americana.⁹ En consecuencia, se han demostrado en forma fehaciente sus efectos benéficos para suprimir el síndrome climatérico, prevenir la osteoporosis postmenopáusica y reducir algunos factores de riesgo cardiovascular, entre otros beneficios informados.^{21,22} Sin embargo, debe recordarse que la FDA solo ha aprobado las primeras dos indicaciones.

Dado que los estrógenos esterificados de origen vegetal no son equivalentes en composición química ni en farmacodinamia a los equinos, con criterio ortodoxo podría considerarse que no es válido científicamente, extrapolar los resultados obtenidos con estos últimos a los estrógenos citados en primer término. Como anteriormente se señaló, esta posición se ha visto fortalecida por el conocimiento creciente acerca de la selectividad tisular para la acción estrogénica.

Existen pocos estudios clínicos publicados sobre el empleo de estrógenos esterificados para el tratamiento del síndrome climatérico o la prevención de las complicaciones de la postmenopausia. No obstante ello, algunos productos de esta naturaleza se encuentran aprobados en los Estados Unidos de Norteamérica para dichos fines⁶ lo que no resulta extraño si se recuerda que la farmacopea de este país, establece que los estrógenos conjugados deben contener sulfato sódico de estrona y sulfato sódico de equilina, derivados total o parcialmente de orina equina o sintéticamente de estrona y equilina.

La primera parte de dicha descripción es muy similar a la que dicha farmacopea establece para los estrógenos esterificados, de los cuales señala que *tienen acciones y usos similares a los descritos para el estradiol, que se emplean para los mismos propósitos (principalmente terapia de reemplazo hormonal en la menopausia) y en dosis similares por vía oral a las de los estrógenos conjugados*.²³

En cuanto a la situación en México, los cuadros básicos de medicamentos sectorial e institucional incluyen la denominación *estrógenos conjugados naturales* sin ninguna especificación en cuanto a su origen o la fuente de obtención.²⁴

En consecuencia, el problema de orden médico no radica en si los estrógenos esterificados pudiesen considerarse o no un equivalente o una alternativa genérica para los de origen equino, sino en determinar si en el estado actual del conocimiento científico al respecto es posible aceptar que los beneficios de unos y otros no tendrán una diferencia significativa, en términos clínicos, al ser utilizados para el tratamiento del climaterio y la prevención de las complicaciones postmenopáusicas.

En este sentido no debe olvidarse que, aun cuando la información actual identifica composición química distinta entre los estrógenos equinos y los esterificados,

debido a la ausencia de delta 8,9 dehidroestrón en estos últimos, aún no ha sido plenamente demostrado que tal componente sea indispensable para explicar los efectos y beneficios clínicos obtenidos con los estrógenos equinos en el tratamiento del climaterio y de la menopausia, de acuerdo con la posición de la FDA al respecto²⁵ y que explica la negativa de esta agencia regulatoria a considerar indispensable la presencia de aquella sustancia, al caracterizar a los estrógenos conjugados.

Es evidente que tal controversia únicamente se solucionará conforme se efectúen estudios clínicos rigurosamente controlados acerca de los efectos de los estrógenos esterificados en el manejo farmacológico de climaterio y la menopausia, o conforme crezca la evidencia científica acerca de los componentes específicos de los equinos.

El problema de los costos

Constituye un hecho bien conocido y de observación general en las finanzas de los servicios de salud, el abatimiento de los costos de adquisición de determinados fármacos cuando se sustituyen los productos de marca registrada (*brand name*) o *innovadores* por genéricos, fenómeno que ha empezado a generar conflictos de orden comercial en México, como se han registrado ya en otros países.²⁶

Específicamente en relación con los estrógenos conjugados, una experiencia interesante publicada recientemente por Baluch et al,²⁷ consistió en el cambio de estrógenos equinos a estrógenos esterificados, en usuarias de terapia hormonal de reemplazo en los servicios de salud de una organización médica no lucrativa en Washington, EUA, en un periodo de un año.

En efecto, de 16,364 mujeres que tomaban estrógenos conjugados, 14,601 fueron voluntariamente transferidas a esterificados; de ellas, 93.5% continuaron usándolos al menos por 6 meses, lo que representó un ahorro de 653,119 dólares, de un gasto esperado de 750,000 dólares producto del incremento en el precio de los estrógenos equinos en ese país. Conviene señalar que dicho incremento se registró como consecuencia de la negativa de la FDA a aprobar las versiones genéricas de los estrógenos conjugados.

Otro dato interesante de este mismo estudio, fue que de una muestra representativa de mujeres de esta población, entrevistadas para conocer su grado de satisfacción con el cambio antes descrito, la mayoría declaró la experiencia como positiva o que no encontró diferencia con el fármaco anterior, lo que tiene implicaciones importantes en cuanto a posible buena aceptabilidad y continuidad para los estrógenos esterificados y fortalece la conveniencia de estudios de esta índole en nuestra población, incluyendo análisis de costo beneficio.

La importancia de este último aspecto para las instituciones de salud no puede soslayarse, si se toma en consideración que, tan solo en el IMSS se estimó una población femenina de 45 años y más adscrita a medicina familiar, cercana a los 4 millones para el año 2000.²⁸ Entre ellas es de esperarse un crecimiento progresivo de la demanda de atención médica por climaterio y menopausia, como consecuencia del incremento en las acciones educativas y asistenciales producto de la prioridad que el Programa Nacional de Salud Reproductiva y Planificación Familiar 1995-2000 ha otorgado a estos problemas, así como a la próxima emisión del Proyecto de Norma Oficial Mexicana para la Atención Integral de la Salud de la Mujer en la Perimenopausia y Postmenopausia.

Conclusiones

A partir del año 2000, en el IMSS y en otras instituciones del Sistema Nacional de Salud, se han empezado a utilizar estrógenos esterificados de origen vegetal, en lugar de estrógenos de origen equino, para terapia hormonal de reemplazo en el climaterio y la menopausia.

La mayor experiencia mundial acerca de los beneficios de dicha terapia sobre el síndrome climatérico, la prevención de la osteoporosis y de algunos factores de riesgo cardiovascular se ha obtenido con el uso de estrógenos conjugados de origen equino, los cuales tienen composición química y biodisponibilidad diferentes a los esterificados.

Si bien no hay estudios publicados sobre efectos y beneficios clínicos del empleo de los estrógenos esterificados durante el climaterio y la menopausia, tampoco se ha demostrado que las diferencias en

composición y metabolismo entre estrógenos equinos y esterificados sean determinantes en la obtención de los beneficios mencionados.

Los menores costos de adquisición de los estrógenos esterificados en comparación con los equinos, son de interés para las instituciones de salud, por razones financieras, en virtud de la demanda creciente de atención durante estos periodos de la vida.

Resulta conveniente efectuar estudios de investigación en nuestro medio acerca de los efectos clínicos de los estrógenos esterificados en el climaterio y la menopausia con el fin de determinar su aceptabilidad, continuidad y efectos benéficos, así como realizar análisis de costo-beneficio.

Referencias

1. Department of Health & Human Services. Public Health Service. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Approvability of a synthetic generic version of Premarin. III. Regulatory history of Conjugated Estrogens. Memorandum, May 5, 1997. United States of America.
2. **Bhavnani BR.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of conjugated equine estrogens: chemistry and metabolism. *Proc Soc Exp Biol & Med* 1998;217(1):6-16.
3. Department of Health & Human Services. Public Health Service. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Approvability of a synthetic generic version of Premarin. IV. Characterization of Premarin. Memorandum, May 5, 1997. United States of America.
4. **Klein R.** The composition of Premarin. *Int J Fert & Woman Med* 1998;43(4):223-227.
5. Department of Health & Human Services. Public Health Service. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Approvability of a synthetic generic version of Premarin. V. Conclusions. Memorandum, May 5, 1997. United States of America.
6. Anonymous. A new conjugated estrogen. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics* 1999; 41(1058):67-68.
7. **Velasco-Murillo V, Navarrete-Hernández E, Cardona-Pérez JA, Madrazo-Navarro M.** Atención del climaterio y prevención de las complicaciones de la menopausia en medicina familiar. *Rev Med IMSS* 1998;36(6):473-476.
8. **Velasco-Murillo V, Pozos-Cavanzo JL, Cardona-Pérez JA.** Terapia hormonal de reemplazo en el climaterio y la postmenopausia. *Rev Med IMSS* 2000;38(2):131-138.
9. **Wysowski DK, Golden L, Burke L.** Use of menopausal estrogens and medroxyprogesterone acetate in the United States, 1982-1992. *Obstet Gynecol* 1995;85(1):6-10.
10. **Lievertz RW.** Pharmacology and pharmacokinetics of estrogens. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156(5):1289-1293.
11. **Kuhl H.** Pharmacokinetics of oestrogens and progestogens. *Maturitas* 1990;12(3):171-197.
12. **Solerte Sb, Firavanti M, Racchi M, Trabucchi M, Zanetti O, Govoni S.** Menopause and estrogen deficiency as a risk factor in dementing illness: hypothesis on the biological basis. *Maturitas* 1999; 31(2): 95-101.
13. **Parrilla-Paricio JJ.** Terapia hormonal sustitutiva. Aspectos farmacológicos. En: José Navarro, Joaquín Calaf, Rafael Comino, Javier Ferrer, Emilia Magnani, Parrilla JJ, Pérez-Cano R. *El climaterio*. Barcelona: Masson, S.A., 2000.
14. **Carranza-Lira S.** Estrógenos. En: Carranza-Lira S. *Terapia Hormonal de Reemplazo*. México: McGraw-Hill Interamericana, 2000.
15. **Bhavnani BR, Cecutti A, Gerulath A.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a novel estrogen delta 8-estrone in postmenopausal women and men. *J Ster Biochem & Molec Biol* 1998;67(2):119-131.
16. **Baracat E, Haidar M, Peloso U, Negro-Vilar A.** Activity and tissue selectivity of delta (8,9) dehydroestrone sulfate in postmenopausal women. *Menopause* 1996;3(4):250-251.
17. **Bhavnani BR, Cecutti A.** Estratab, Estratest and Premarin are not bioequivalent (letter, comment). *Am J Obstet Gynecol* 1992;167(2):459-460.
18. **Arteaga E, Villaseca P.** Pharmacokinetic comparison between Conpremin (Premarin) and a generic preparation of conjugated estrogens. *Climateric* 1998;1:284-289.
19. **Dey M, Lyttle R, Pickar JH.** Recent insights into the varying activity of estrogens. *Maturitas* 2000;34:S25-S33.
20. **Baracat E, Haidar M, López FJ, Picar J, Dey M.** Estrogen activity and novel tissue selectivity of delta 8,9 dehydroestrone sulfate in postmenopausal women. *J Clin End Metab* 1999;84(6):2020-2027.
21. **Canto de Cetina TE.** Terapia de sustitución hormonal en el climaterio. *Rev Invest Clin* 1995;47(1):49-61.
22. **Belchetz PE.** Hormonal treatment of postmenopausal women. *N Engl J Med* 1994;330(15):1062-1071.
23. United States Pharmacopoeia 23. Official monographs: Estrogens. Conjugated estrogens. Esterified Estrogens. *Esterified Estrogens Tablets*, p. 627-629. United States of America.
24. Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección de Prestaciones Médicas. Comisión Institucional de Cuadros Básicos de Insumos para la Salud: Cuadro Básico Institucional de Medicamentos. México, 1997.
25. Department of Health & Human Services. Public Health Service. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. FDA backgrounder on conjugated estrogens. Memorandum, Dec 17, 1999. United States of America.
26. Duramed Pharmaceuticals Inc. Transition Report Pursuant to Section 13. item 1 Business: Conjugated estrogens product status. Memorandum, Cincinnati, Ohio, U.S.A., Dec 31, 1996.
27. **Baluch WM, Gardner JS, Krauss RH, Scholes D.** Therapeutic interchange of conjugated and esterified estrogens in a managed care organization. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:537-542.
28. Instituto Mexicano del Seguro Social. Sistema Único de Información, Subsistema 10 *Población y Servicios*, 2000.