

Menopausia, una endocrinopatía

Roberto Vergara Támara*

Alfredo Ruiz**

Introducción

Los ginecólogos, internistas y los médicos generales deberán entender que la MENOPAUSIA ES UNA ENDOCRINOPATÍA, en donde intervienen múltiples factores biológicos y culturales que están íntimamente ligados con el universo vital de la mujer. Así como su tratamiento está plenamente establecido y justificados sus riesgos, no así hemos dado el nombre apropiado, que no sólo semánticamente mejore nuestras relaciones afectivas, la empatía que debe primar entre pacientes y médicos, sino que no lastime su estima personal y su amor propio.(32)

La MENOPAUSIA significa para ella, no solamente la pérdida de su capacidad reproductiva, el ocaso de su belleza y donosura, sino que injustamente la estamos colocando como una enfermedad degenerativa, una etapa de envejecimiento irreversible, una etapa senil, cuando con la ESTROGENOTERAPIA, PODEMOS revertir toda esa sintomatología catastrófica en un período positivo de conocidos beneficios. Redefiniendo la MENOPAUSIA como una ENDOCRINOPATÍA, decimos o expresamos que hay un cambio morfológico y funcional de una glándula endocrina que ocasiona una alteración en los perfiles circulantes de una hormona dada con la consiguiente atrofia del tejido específico, que clínicamente tiene las características de un síndrome particular.

La menopausia definida como una ENDOCRINOPATÍA, produce los siguientes efectos:

- Atrofia anatómica de la granulosa - Atrofia Ovárica.

- Deficiencia estrogénica - aumento valores FSH, LH, GnRH.
- Alteraciones en tejidos específicos.
- Senos, útero, vagina, hueso, corazón, piel, cerebro.
- Síndrome menopáusicos.
- Sofocos, calores, alteraciones endometrio, mucosas vaginales, trompas de Falopio, glándulas mamarias, piel, osteoporosis, enfermedad coronaria, A.C.V., disturbios neuropsiquiátricos.
- Prevención y tratamiento, reversión de la sintomatología - ESTROGENOTERAPIA.(32)

Aunque los beneficios de la ESTROGENOTERAPIA, en la prevención de la OSTEOPOROSIS y las Enfermedades Cardiovasculares, han sido reconocidos, los científicos han empezado a apreciar los benéficos efectos del estrógeno en otros órganos.

Se conoce con pruebas evidentes un incremento en la hormona de crecimiento especialmente asociada a los calores climatéricos al igual que los factores opioides cerebrales como la metaencefalina. Esto explica porqué la Nalaxona serviría, por ser un antagonista opiáceo para el tratamiento de los calores postmenopáusicos. La sexualidad femenina está perturbada y la vida de pareja difícil y caótica. La disminución del estrógeno produce ansiedad, depresión, tensión, irritabilidad al no poderse disociar el Triptofano de la albúmina para formar sustancias como la HIDROXITRIPTAMINA que participa en un mejor estado de ánimo. Esta etapa será de adaptación difícil y su aceptación se verá influenciada por la personalidad, el medio social y la cultura en que se desenvuelva.

Los investigadores han demostrado que la falta de estrógenos repercute en la piel, en el área cognoscitiva, en la sexualidad y en todos los siste-

* Miembro de Número y Exvicepresidente de la Academia Nacional de Medicina. Miembro Honorario de la Sociedad Colombiana de Obstetricia y Ginecología S.C.O.G. Jefe Servicio de Ginecología, Fertilidad y Procreación Médicamente Asistida P.M.A. Clínica de Marly,

** Adjunto Servicio Ginecología Clínica de Marly.

mas vitales. Sin embargo esta introducción no tendría una explicación satisfactoria, si no fuera porque la deficiencia estrogénica contribuye a la degeneración del SISTEMA NERVIOSO CENTRAL, el cual está asociado al proceso de envejecimiento de las mujeres.

El ESTRÓGENO juega un papel importante en varias funciones neurológicas incluyendo la viabilidad neuronal. Más importante aún, el ESTRÓGENO ayuda a mantener los factores que estimulan el crecimiento de las DENDRITAS, aumentando el número de sinapsis del sistema nervioso central.(32)

La reducción de los estrógenos que ocurre en el envejecimiento acelera la pérdida de neuronas y posiblemente contribuye a la DEMENCIA SENIL, que se presenta como del tipo ALZHEIMER.(32)

En personas mayores de 65 años, la prevalencia de demencia es marcadamente mayor en mujeres que en hombres. Todos estos cambios en el área del conocimiento y las otras conocidas condenan a la mujer a una pobre calidad de vida y a una muerte prematura, pero con una HORMONOTERAPIA todos ellos son no sólo atenuados sino reversibles.

La prevención de la menopausia y de la osteoporosis requieren un estudio multidisciplinario en la clínica especializada por tratarse de una endocrinopatía multifactorial.

El climaterio se ha definido como el conjunto de síntomas debidos a una actividad ovárica decreciente que enmarca el fin de la capacidad reproductiva de la mujer. La menopausia corresponde a la época en que cesan las menstruaciones espontáneas, certificada sólo después de transcurridos doce meses de amenorrea definitiva. Precediendo a este período está la premenopausia, término que comprende el lapso de 1 a 2 años que la anteceden, y la postmenopausia que comienza una vez transcurridos el año de amenorrea definitiva.

Se establece que la edad en que se presenta la menopausia está cercana a la quinta decada de la vida hasta los sesenta años, tiempo que permite dadas las expectativas de vida considerar que ese 5 a 30% de mujeres menopáusicas que se estiman presentan sintomatología grave o intensa, necesitan una atención especial.

Autores estadounidenses establecen como promedio de edad los 50.4 años (en Colombia 52 años

según cifras del DANE), considerando que el 75 - 85% de las postmenopéusicas presentan síntomas, sólo el 15-20% consultan al médico. Estas cifras resaltan la importancia que ha adquirido en los últimos años la terapéutica con suplencia hormonal pretendiendo mejorar la calidad de vida al aliviar aspectos clínicos y psicológicos que la acompañan.

Como consideración especial está la menopausia quirúrgica haciendo que los cambios sean en forma brusca y la denominada menopausia precoz que es aquella presentada antes de los cuarenta años.

Fisiopatología

En general, la menopausia corresponde al cese de la función ovárica por una ausencia relativa de los folículos llevando a una producción inadecuada e insuficiente de estrógenos. La masa folicular disminuye la sensibilidad a los gonadotrofinas, desapareciendo la retroalimentación negativa, aumentando los valores de FSH, LH y probablemente GnRH. Al disminuir la producción de estradiol se presentarán períodos anovulatorios con acortamiento de la fase folicular y escasa proliferación endometrial.

El estradiol disminuye de 120 a 18 ng/ml, quedando como fuente principal de aromatización periférica de estrona y testosterona. La estrona (E1) predominará alcanzando valores de 35 ng/ml, siendo formada a un ritmo medio de conversión de 2.8% a partir de la androstenediona. Esta presenta una afinidad 3 veces menor en los receptores periféricos que el estradiol y 10 veces menor en hipotálamo e hipófisis. El incremento consecuente de FSH aumentará valores aún menores a los alcanzados en la mitad del ciclo. La relación FSH/LH aumentará entonces a más de la mitad.

El incremento de gonadotrofinas adquiere su máximo en uno a tres años para luego decrecer. Durante este período el estroma ovárico responde en forma proporcional al incremento de LH, produciendo andrógenos. El más importante es la androstenediona, que sin embargo disminuye de 1500 ng/ a 800 ng/l y la testosterona que aunque su producción se incrementa en el ovario su concentración sérica se disminuye. La testosterona también depende de la conversión periférica a partir de la androstenediona en un 60 a 70% y esta última que es el pilar principal de la conversión estrogénica, disminuye sus valores en un plazo de cuatro años en un 40%.

Al parecer las inhibinas juegan un papel muy importante en la disminución de los mecanismos de retroalimentación y al incremento consecuente de gonadotrofinas. Se ha comprobado que la FSH es más sensible a la inhibina que a los efectos retroalimentarios negativos de los esteroides (4, 17).

La progesterona tendrá valores menores de 5 ng/ml o alrededor de 2 ng/ml ya cuando se instauran los ciclos anovulatorios, con cuantificación del pregnandiol urinario de 1 mg/24 horas. Estos valores y los niveles menores de 50 picogramos / ml de estrona y 20 picogramos/ml de estradiol son ya significativos de menopausia. Para los valores anteriormente descritos es de destacar que las mujeres obesas pueden convertir periféricamente mayor cantidad de androstenediona en estrona por el exceso de grasa orgánica.

Se ha evidenciado un incremento en la hormona del crecimiento especialmente asociada con los calores climatéricos al igual que los factores opioides cerebrales como la metaencefalina. Esto explica porque la Naloxona serviría por ser antagonista opiáceo para el tratamiento de los calores postmenopáusicos. Finalmente la prolactina no sufre modificación pero es importante tener en cuenta qué dosis de 25 mcg/día de etinilestradiol puede elevarla hasta 2.5 veces, efecto que con estrógenos conjugados en dosis terapéuticas no se presenta.

CLINICA

Síntomas Vasomotores

Los síntomas vasomotores corresponden a las oleadas de calor que la mujer menopáusica refiere al presentar enrojecimiento súbito que compromete cabeza, hombros y tórax. Se acompaña de transpiración, taquicardia, cefaléa e irritabilidad; incluso se ha descrito la presencia de náuseas, vértigo y trastornos del sueño. La duración es de 2 a 3 minutos con un ritmo circadiano que oscila entre 18 a 21 horas, pero puede tener un intervalo amplio de 1 a 2 por hora, o de 1 a 2 por semana.

Se ha establecido que el aumento pulsátil de LH y al parecer de GnRH, por proximidad al centro hipotalámico regulador de la temperatura en el hipotálamo preóptico, produce una estimulación simpática que causa cambios vasculares periféricos compatibles con la pérdida de tono vasoconstrictor

periférico alfa-Oadrenérgico. Esto desencadena un incremento en la temperatura cutánea aún cuando disminuya la temperatura corporal.

En la premenopausia los calores solo son presentados por el 15-20% de las mujeres, aumentando a un 75% en las postmenopéusicas estableciéndose que 10 años después pueden estar presentes en el 35%.

La intensidad de los calores está en relación directa con la sensibilidad propia del sistema neurovegetativo, la personalidad y la actitud frente al climaterio ya que a esto se suman factores psicosomáticos en grado variable.

Atrofia Urogenital y Trastornos de la Sexualidad

La atrofia urogenital causada por el estímulo deficiente estrogénico se manifiesta principalmente en la vagina, donde la mucosa sufre un adelgazamiento gradual que permite el predominio de células parabasales e intermedias propias del hipoesrogenismo, volviéndolo altamente sensible al trauma y la infección.

Clínicamente se traduce en disminución de la humedad vaginal, sensación de llenura en el intróito, ruptura fácil de capilares vaginales con aparición de petequias, irritación, prurito y dispareunia.

A nivel del endometrio se pueden presentar uno de los siguientes cambios: proliferación débil, atrofia senil, hiperplasia quística, hiperplasia adenomatosa, neoplasia o más raramente trastorno secretor; cambios que corresponden clínicamente a intervalos oligomenorreicos interpuestos por episodios hemorrágicos que finalmente terminan en amenorrea definitiva. En casos de sangrados posteriores ameritaría estudios anatomopatológicos de control obtenidos por biopsia o legrado uterino. Otros cambios que se presentan en el útero incluyen la pérdida de tono en sus ligamentos y elementos de sostén así como la disminución del cuello y su secreción.

A nivel urinario la pérdida del tono uretral cursará con prolapso de la mucosa a través del meato, uretritis abacteriana recurrente manifestada por poliaquiuria, disuria de ardor e incluso incontinencia urinaria de esfuerzo.

Los cambios descritos anteriormente, hacen que la sexualidad femenina sea perturbada al presentarse dispareunia, disminuyendo de ritmo sexual y

libido de la mujer haciendo su vida de pareja difícil y caótica. Se ha descrito también que la disminución de estrógenos produce ansiedad, depresión, tensión e irritabilidad al no permitir la disociación del triptófano de la albúmina para así formar sustancias tales como la hidroxitriptamina que participa en el mejoramiento del estado de ánimo. Esta etapa será de adaptación difícil y su aceptación se verá influenciada por la personalidad, el medio social y la cultura en que se desenvuelve.

Osteoporosis

El esqueleto humano está constituido por dos tipos de hueso: el cortical y el esponjoso. El primero tiene poca porosidad y una proporción superficie/volumen pequeña comprendiendo el 75% de toda la masa esquelética y el 33% de la superficie total. El segundo se caracteriza por su gran porosidad y su proporción superficie/volumen grande; comprende 25% de la masa esquelética y 60% de la superficie corporal.

Los cambios en la masa ósea durante la vida están divididos en tres períodos: el primero desde la concepción hasta el cierre epifisario caracterizado por un aumento progresivo en el volumen óseo tanto esponjoso como cortical.

Una vez que cesa el crecimiento habrá un período de consolidación en el adulto que alcanza su mayor masa ósea al disminuir la porosidad del hueso cortical.

El tercer período corresponde a la pérdida de dicha masa producto del desequilibrio entre la formación y reabsorción ósea. Una vez instaurada la menopausia la reabsorción del hueso cortical es del 1-3% y más del 5% en el hueso trabecular, lo que indica que alrededor de 10 a 15 años el hueso trabecular estará notablemente disminuido especialmente en mujeres con factores de riesgo para la osteoporosis (Tabla 1).

Fisiológicamente los estrógenos son antagonistas de la hormona paratiroidea y agonistas de la calcitonina y la hormona de crecimiento; por eso la disminución estrogénica permite procesos osteoclásticos con aumento en la reabsorción ósea y especialmente del hueso trabecular el cual puede perder hasta un 50% de su masa en comparación a un 5% del hueso cortical.

TABLA 1
Factores de riesgo para la Osteoporosis

Historia familiar de Osteoporosis
Contextura física delgada
Vida sedentaria y hábitos alimenticios pobres
Baja ingesta de calcio en la dieta
Menopausia prematura
Multiparidad
Antecedentes de resección gástrica o de intestino delgado.
Larga ingesta de corticoides y anticonvulsivantes.
Hiperparatiroidismo.
Tirotoxicosis
Alcoholismo.

Estudios relacionados con el equilibrio del calcio hechos por Heany en pacientes premenopáusicas demostraron que perdían 2 mg de calcio elemental/ día provenientes del esqueleto y que esta cifra se duplicaba una vez desaparecía la función ovárica. La pérdida de calcio resultará por la disminución de la reabsorción intestinal y el incremento en la calciuria haciéndose evidente una relación entre la excreción de calcio y la hidroxiprolina como indicador de reabsorción del hueso y los niveles circulantes de estrógenos (18).

Sintomatológicamente se describe dolor lumbar con evidencia en ocasiones de aplastamiento vertebral, contracturas musculares y lo más frecuente, fractura de aquellos huesos donde existe hueso trabecular; esto incluye los cuerpos vertebrales, húmero, fémur, antebrazo proximal y costillas.

Entre los signos más tempranos está la mayor eliminación del calcio urinario, el incremento en la hidroxiprolina y aumento en las contracciones plasmáticas de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina. Radiológicamente la absorbiometría y escanografía son utilizados para determinar el grado de osteoporosis.

Como se ha comentado fisiológicamente la mujer está sometida a una reducción en su masa ósea la cual es máxima en la postmenopausia. Si concomitantemente se presentan factores de riesgo se hará presente la osteoporosis patológica, haciendo que una de cada cinco mujeres de 60 años presenten fracturas por compresión vertebral, aumentando a una de cada tres pasados los 75 años. Se ha observado que la mortalidad por fracturas en mujeres ancianas llega a un 10-15%. (14). Por tanto hoy en día la osteoporosis constituye uno de los problemas más importantes en salud pública obligando a los clínicos a tomar medidas preventivas donde la estrogénoterapia es primordial.

Síntomas Cardiovasculares

El hipoestrogenismo permite que el riesgo de enfermedad coronaria, infarto agudo del miocardio y A.C.V. aumenten en incidencia en la menopausia. Esto se debe a que se produce un incremento en las concentraciones de colesterol sérico y al aumento de los valores de las lipoproteínas LDL y VLDL favoreciendo así la aterosclerosis. La lipoproteína HDL por el contrario disminuye perdiéndose el factor protector para la remoción de colesterol arterial. La suplencia estrogénica en la menopausia ha reportado elevación en los niveles de la subfracción de HDL-Colesterol (HDL 2), permitiendo disminuir el riesgo de aterosclerosis y de la enfermedad cardiovascular en la mujer postmenopáusica. (Tabla 2). (14,15, 24, 26).

TABLA 2

Factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular

Historia familiar.
Presión sanguínea elevada.
Mala tolerancia a la glucosa.
Niveles de colesterol elevados.
Fumadoras

Estrogenoterapia

Para la iniciación de la terapia sustitutiva se requiere de una evaluación adecuada de los riesgos y beneficios, así como el análisis de los criterios para una combinación hormonal satisfactoria. (Tablas 3 y 4).

TABLA 3

Contraindicaciones de la terapia estrogénica

Cáncer de seno, diagnosticado o sospechoso.
Neoplasia estrógeno-dependiente.
Embarazo.
Hemorragia uterina anormal no diagnosticada.
Trastornos tromboemólicos o tromboflebiticos activos. Historia de enfermedad tromboembólica.

TABLA 4

Criterios para una combinación satisfactoria

Dosis mínima efectiva para cada hormona.
Estrógenos suficientes para conservar hueso. Progestágenos suficientes para inhibir totalmente el endometrio.
Liberación estrogénica continua para controlar los síntomas.
Menor distribución metabólica de progesterona.

Es importante tanto la participación multidisciplinaria como el proceso educativo que capacite a la mujer en el conocimiento y prevención de los problemas propios de su edad.

Estrógenos

Los estrógenos por vía oral están sujetos a un metabolismo hepático, donde es reducido un 35% a metabolitos inactivos, lo que requiere de una dosis suficiente calculada en 2 mg/día para el estradiol micronizado y 0.625 a 1.25 mg/día para los estrógenos conjugados. El paso hepático implica una estimulación para la síntesis de lipoproteínas, globulinas hepáticas y sulfato de renina. (9, 15, 17)

La vía transdérmica evita el metabolismo hepático y gastrointestinal lo que lleva a que su efecto sobre las lipoproteínas sea menor que el alcanzado por vía oral.

Teóricamente sería útil en pacientes con historia de trastornos hepáticos, de la coagulación o en ingesta de drogas que induzcan enzimas hepáticas. Las reacciones de piel se dan en un 10-15% de las usadoras.

La vía subcutánea evita efectos hepáticos, pero la taquifilaxis es un peligro potencial y su terminación inmediata no es posible.

Las cremas vaginales si se dan en concentraciones suficientes o si se usan por períodos prolongados es mandatoria la combinación con progestágenos.

Progestágenos

Los progestágenos se oponen a los efectos proliferativos de los estrógenos sobre el endometrio. Su acción radica sobre la supresión de la actividad mitótica y la reducción de los receptores estrogénicos. Uno de los criterios para su selección es la potencialidad y efecto androgénico presente. El acetato de medroxiprogesterona y el acetato de noretisterona son los más recomendados, especialmente el primero por ser menos androgénico y poseer menos efectos colaterales. (15, 17, 19).

Esquemas de manejo

Si la paciente no ha sido histerectomizada se debe tener una evaluación endometrial previa, para lo cual está disponible la ecografía transvaginal y la biopsia de endometrio. En ocasiones es requerido legrado uterino e incluso histeroscopia para identificar y descartar la presencia de pólipos. (17).

Los esquemas cíclicos requieren un tiempo de administración de progestágenos de 12 a 13 días, donde la incidencia de hiperplasia endometrial es casi nula.

Los esquemas continuos, han demostrado atrofia endometrial en un periodo no mayor de 9 meses. Concomitantemente el sinergismo estrógeno-progestacional refuerza la protección ósea. (18, 22, 23, 25, 28).

Cuando la paciente es histerectomizada actualmente es aceptada la estrogenoterapia sin contraposición progestacional, favoreciendo la acción sobre lipoproteínas.

Estudios ingleses demostraron que la asociación estrógeno-progestacional disminuía el riesgo de Cáncer de Mama, pero estudios posteriores no lo han confirmado. (10).

Lo cierto es que la necesidad de un seguimiento continuo en el estudio de la mujer climatérica permite detectar formas tempranas precozmente, especialmente en terapias a largo plazo.

Conclusiones

1. La menopausia es una endocrinopatía tratable con estrogenoerapia. (32)
2. Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en mujeres postmenopáusicas.

En los EE.UU. hay actualmente más de 50 millones de personas mayores de 50 años. (33)

3. La osteoporosis no es una enfermedad –Es un trastorno metabólico multifactorial–(29)

Recientes estudios indican que en los EE.UU. la osteoporosis afecta a más de 25 millones de personas. Predispone a 1.3 millones de fracturas en el año (500.000 de columna, 250.000 de cadera -Fémur-, 240.000 de Radio) y tiene un costo adicional en el presupuesto de los EE.UU. de 10 billones de dólares.(30)

- 3.1. La mayor longevidad triplicará la incidencia de fracturas durante los próximos 60 años. Un estudio reciente estima que habrá 4.5 millo-

nes de fracturas de cadera en el mundo, para el año 2050. (30)

4. La menopausia y sus consecuencias son un gran problema de salud pública.
5. El Ministerio de Salud, las facultades de Medicina, la Federación de Sociedades de Obstetricia y Ginecología, deben adelantar un programa conjunto con un protocolo único a nivel nacional para prevenir la menopausia. Osteoporosis.
6. En el ejercicio profesional, seamos ginecólogos, internistas o médicos generales los encargados de cuidar la salud tenemos tres funciones precisas:
 - 6.1. Informar a las mujeres, cuanto más jóvenes mejor, de la nutrición apropiada, de la importancia del ejercicio y de una vida sana sin excesos. (29)
 - 6.2. Prescribir y vigilar la hormonoterapia de reposición.(29)
 - 6.3. Procurar que las escuelas de Medicina identifiquen la institucionalidad curricular en las clínicas de prevención de la menopausia y la Osteoporosis tanto en la cátedra de gineco-obstetricia como en la medicina interna. (29)
7. Las compañías de medicina prepagada y las futuras E.P.S. y las I.P.S. deben incluir en los contratos de asistencia médica un anexo especial para la clínica de prevención de la Osteoporosis.
8. La prevención de la menopausia y osteoporosis requieren un estudio multidisciplinario en la clínica especializada por tratarse de una endocrinopatía multifactorial. (29)
9. Las mujeres de 50 años o más son un grupo humano especial que requiere y espera el apoyo, la comprensión y el afecto de toda la comunidad.

Agradecimiento

La publicación de este trabajo no hubiera sido posible sin la colaboración permanente de los miembros del *Servicio de Ginecología, Infertilidad y Procreación médicamente asistida* P.M.A. Clínica Marly.

Este es nuestro recurso humano:

Roberto Vergara Támara	Jefe del servicio
Fernando Gómez Corredor	Coordinador Cirugía Endoscópica
Ivonne Díaz Yamal	Coordinadora Área de Infertilidad
Jesús Antonio Acosta	Coordinador de Oncología, Ginecología
Francisco Vergara Navarro	Coordinador de Obstetricia
Carlos Díaz Támara	Coordinador de Consulta Externa
Oscar Angel V.	Coordinador de Incontinencia Urinaria de Esfuerzo (I.U.E.)
Alfredo Ruiz	Coordinador Clínica Menopausia Osteoporosis
Fernando Mejía	Coordinador Imágenes Diagnósticas (Radiología)

Bibliografía

1. BARNES, et al. Comparison of Lipid and androgen levels after conjugated estrogen or depomedroxyprogesterone acetate treatment in postmenopausal women. *J. Obs & Gynecol.* Vol 6#2 Aug 1985.
2. BEWLEY, S. BEWLEY, TH. Drug dependence with estrogen replacement therapy. *Lancet*, 1992; 339:290.
3. BOTERO J. Obstetricia y Ginecología. 3 Edición, Editorial Carvajal. Cali, 1985. Pag 881-86.
4. COMPARATO. M. Hormonoterapia en el climaterio. *Terapéutica hormonal en ginecología.* Pg 218-39.
5. CREASMAN, W.T. Estrogen replacement: is previously treated cancer a contraindication? *Obst & Gynecol* 1986; 67:759.
6. EASTEL R. Osteoporosis treatment. *Clin Obst & Gynecol.* of N.E. Vol 14 # 1. March 1987, pag 77-88.
7. HENDERSON, BE. et al. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med.* 1991; 151:75.
8. MISHELL, D. Interdisciplinary review of estrogen replacement therapy. *Am. J. Obst & Gynecol.* Vol 16#6. December part 2 1989. Pag 1825, 1828, 1832, 1842 y 1847.
9. ETTINGER, B. Postmenopausal bone loss is prevented by treatment with low-dosage estrogen with calcium. *Annals of internal medicine.* 1987 106 pag 40-45.
10. GAMBRELL, D. Decreased incidence of breast cancer in postmenopausal estrogen-progestagen users. *Obst & Gynecol.* 62: 435, Oct 1983.
11. GREENBLCT, R. Use of estrogens in menopause and other gynecological disorders. *Obst & Gynecol.* Vol 14#1 May 1987. Pg 143-68.
12. GORINS, A. Treatment of the menopause: estrogens and breast cancer. *Rev. Fr. Gynecol & Obst.* 1985. Mar; 80(4): 211-214.
13. HAMMOND, CH. Sustitutive therapeutic with estrogens. *Clin. Obst & Gynecol.* Vol 2, 1986, pag 525-47.
14. HILLER, B. Postmenopausal estrogens in prevention of osteoporosis. *JAMA*, Vol 80 Jun 1986.
15. JENSEN, J. Continuous estrogen-progestagen treatment and serum lipoproteins in postmenopausal women. *British J. Gynecol & Obst.* Feb 1987, pag 561-5.
16. JONES, H. Tratado de ginecología de Novak. 10a edición. Edit Interamericana. México, 1984, pag 806-27.
17. KIRTLY, P. J. Estrógenos y progestágonos: ¿Qué usar y cómo hacerlo? *Clínicas Obstétricas y Ginecológicas.* Vol 4 1992, pag 825-835.
18. LINDSAY, R. Menopause: Sexual steroids and osteoporosis. *Clin Gynecol & Obst*, Vol 4, 1987, pag 807-17.
19. LOBO, R. Absorption and metabolic effects of estrogens and progestagens. *Clin Obst & Gynecol.* N.A. Vol 14#1, March 1987 Pag 143-68.
20. NAGAMANT, M. Treatment of menopausal hot flashes with transdermal administrations of clonidine. *Am. J. Obst & Gynecol.* Vol 156, 1987. pag 561-5.
21. NORDIN, CH. Relationship between plasma calcium fractions, other bone related variables, and serum follicle stimulating hormone levels in premenopausal, perimenopausal and postmenopausal women. *Am. J. Obst & Gynecol.* Vol 163 #1, July 1990. pag 140-5
22. RIIS, B. The effect of percutaneous estradiol and natural progesterone on postmenopausal bone loss. *Am. J. Obst & Gynecol.* Vol 156#1, Jan 1987.
23. RIIS, B. Does calcium supplementation prevent postmenopausal bone loss? *New England J. Medicine.* Vol 316, 1987. pag 173-7.
24. STAMPER, M. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. *New England J. Medicine.* Vol 313#17. Oct 1985.
25. STANLEY, G. Continuous estrogen-progestin therapy in menopause. *Am. J. Obst & Gynecol.* december 1987; 157:1449-53.

26. SULLIVAN, JM. et al. Estrogen replacement and coronary artery disease. Arch Intern Med. 1990; 150: 2557.
27. WASHINICHER. Differential effects of thiazide and estrogen upon bone mineral content and fracture prevalence. J. Obst & Gynecol. Vol 7#4. April, 1986.
28. WEINSTEIN, L. Efficacy of continuous estrogen-progestin regimen in the menopausal patient. J. Obst & Gynecol. Vol 69#6. Jun 1987.
29. NOTELOVITZ, M. Osteoporosis: Screening, Prevention, and management. Fertility and Sterility, 59:707-725. April, 1993.
30. Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of Osteoporosis. American Journal of Medicine, 94:646-650. Junio, 1993.
31. MORRISON N.A. et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. Nature, 367:284-287. Enero, 1994.
32. BIRGE J. STANLEY et al. European and Canadian Conference on Hormone Replacement Therapy. Octubre 1-2, 1992, in Lisboa, Portugal.
33. JÁCOME-ROCA, A. El climaterio ¿Cambio fisiológico o Enfermedad? Rev Col Obst Ginecol. 1991. 42:187-196.

