
Rev Biomed 1996; 7:227-236.

Climaterio y menopausia. Las consecuencias biológicas y clínicas del fallo ovárico.

Thelma E. Canto de Cetina, Lucila Polanco-Reyes.

Depto. de Biología de la Reproducción, Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi", Universidad Autónoma de Yucatán. Mérida, Yucatán, México.

RESUMEN.

La menopausia es una consecuencia inevitable de la edad. El evento fisiológico más notable es la privación de estradiol y el aumento de los niveles de la hormona estimulante del folículo.

Como cualquier endocrinopatía primaria, el hipostrogenismo de la menopausia se acompaña de manifestaciones inmediatas que incluyen amenorrea, síntomas vasomotores, psico-neurológicos y ginecológicos. Posteriormente las mujeres postmenopáusicas pueden presentar cambios atróficos en la piel y el tracto genitourinario. Por último, se ha demostrado que la menopausia puede constituir un factor de riesgo para la presencia de diversas enfermedades crónicas, principalmente la osteoporosis y las enfermedades cardiovasculares, las cuales representan las principales causas de morbi-mortalidad en las mujeres mayores de 50 años.

Palabras clave: Menopausia, climaterio, endocrinopatía.

SUMMARY.

Climateric and menopause. The biological and clinical consequences of ovarian failure.

Menopause is an inevitable consequence of ageing.

The most marked physiological event is the estradiol deprivation and increase in follicle stimulant hormone levels. As a primary endocrinopathy, the menopause has immediate consequences that include amenorrhea, vasomotor, psyconeurological and gynaecological symptoms; the women can present atrophic changes in the skin and genitourinary tract.

Finally, menopause has also been shown to be a risk factor for chronic diseases namely cardiovascular disease and osteoporosis which are considerable causes of mortality and morbidity in women over 50 years old.

Keywords: Menopause, climateric, endocrinopathy.

*Solicitud de sobretiros: Dra. Thelma E. Canto de C., Depto. de Biología de la Reproducción, Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi", Universidad Autónoma de Yucatán. Calle 59 No. 490 x Av. Itzaes, C.P. 97000, Mérida, Yucatán, México.
Recibido el 20/Sep./1996. Aceptado para publicación el 8/Noviembre/1996.*

INTRODUCCION.

La menopausia es un evento natural, inevitable en la vida de la mujer, que lleva al cese de la función reproductora. Debido a diferentes factores como la disminución de la mortalidad materna y de las enfermedades infecciosas, la esperanza de vida se ha prolongado y actualmente es de más de 70 años. Esto ha provocado un aumento del número de mujeres que llegan a la menopausia y de los años que viven como postmenopáusicas ya que, si tomamos en consideración que la edad en que se produce aquélla es alrededor de los 50 años, se calcula que para el año 2000 una de cada 2 a 3 mujeres vivirá aproximadamente una tercera parte de su vida como postmenopáusica, en un estado de hipoestrogenismo fisiológico que tiene implicaciones biológicas, sociales y culturales que repercuten en forma importante en la segunda mitad de la vida de la mujer.

Por otra parte, se ha sugerido que la menopausia en sí es un factor de riesgo para el desarrollo de varias enfermedades crónicas propias de la edad, lo que puede aumentar en forma significativa la morbilidad y la mortalidad cuando no se instala en forma oportuna el tratamiento hormonal sustitutivo.

Todo esto ha contribuido a intensificar los estudios e investigaciones, con el fin de tener un conocimiento más profundo del contexto fisiológico y social de la menopausia, climaterio y postmenopausia, que permita establecer las bases de un tratamiento adecuado y elevar la calidad de vida de las mujeres postmenopáusicas.

Este artículo tiene como objetivo hacer una breve descripción de los principales eventos endocrinológicos que llevan a la menopausia así como de los síntomas y algunas características de la misma.

DEFINICIONES.

Es frecuente el uso de los términos menopausia y climaterio indistintamente, lo que ha creado confusión, razón por la cual el grupo científico

de la OMS de estudios sobre la menopausia sugiere el uso de los siguientes términos (1).

Menopausia literalmente significa "cese permanente de la menstruación", se debe a la pérdida de la función folicular ovárica y el diagnóstico se hace en forma retrospectiva después de un período de amenorrea de 12 meses.

El climaterio o perimenopausia comienza varios años antes de que se produzca la menopausia, incluye el período inmediatamente anterior a la menopausia (cuando comienzan las manifestaciones endocrinológicas, biológicas y clínicas) como mínimo se prolonga hasta el primer año siguiente a la menopausia.

La postmenopausia se refiere al período que comienza a partir de la menopausia, si bien este momento no se puede determinar hasta que se hayan observado doce meses de amenorrea espontánea.

Se ha utilizado el término de menopausia quirúrgica para referirse al cese de la menstruación posterior a la histerectomía sin ooforectomía, pero se recomienda utilizarlo únicamente cuando la operación va acompañada de la extirpación de ambos ovarios con o sin útero.

ENDOCRINOLOGIA DEL CLIMATERIO, LA MENOPAUSIA Y LA POSTMENOPAUSIA.

Durante la transición de la etapa reproductiva a la no reproductiva, la mujer experimenta una serie de eventos, los cuales se inician varios años antes de que ocurra la menopausia (cese de la menstruación). Alrededor de los 35 años, antes de cualquier alteración del ciclo menstrual y de las variaciones detectables en las concentraciones de estradiol, comienza a elevarse la hormona folículoestimulante (FSH) en la fase folicular temprana(2). Generalmente después de los 40 años la fase folicular del ciclo se acorta, los niveles de estradiol, inhibina y de folículoestatina disminuyen y los de la FSH comienzan a elevarse. Posteriormente los niveles de la hormona luteinizante (LH) también

Climaterio y menopausia.

aumentan aunque en menor proporción que la anterior (3-5).

Los folículos disminuyen y es más frecuente la ovulación prematura y la fase lútea insuficiente con disminución de la producción de progesterona, lo que produce un exceso de estrógenos en relación a la hormona anterior (5). Cerca de la menopausia, los ciclos menstruales a menudo son irregulares con anovulación intermitente, los niveles de las gonadotropinas son erráticas, es frecuente el hiperestrogenismo relativo con disminución de la progesterona. Clínicamente esto se manifiesta con sangrados vaginales irregulares, pueden existir períodos de amenorrea con valores de FSH y LH elevados, similares a los hallados en la menopausia, pero cuando se produce la ovulación, los niveles hormonales pueden volver a límites normales (5-8).

Finalmente, los folículos ováricos dejan de responder a las FSH y LH; el estradiol desciende a menos de 20 pg/mL, la progesterona es indetectable y clínicamente hay cese de la menstruación. Algunos autores (13) consideran que estos cambios corresponden a tres fases caracterizadas por una serie de cambios hormonales (cuadro 1).

Después de la menopausia los valores de las hormonas hipofisarias LH y FSH permanecen elevados, aunque siempre con predominio de la segunda, cuya concentración puede ser hasta 10 a 15 veces mayor que la reportada en una fase folicular normal, en tanto que la LH se eleva en menor grado y más tardíamente ya que generalmente alcanza su pico 2 a 3 años después del cese de la menstruación (9,10). Ambas permanecen elevadas por un tiempo variable que puede ser hasta de 20 años (2).

Después de la menopausia cambia el origen y la naturaleza del estrógeno circulante, ya que durante la vida reproductiva predomina el estradiol y en la postmenopausia la estrona. El primero es producido por el ovario y la segunda proviene en su mayoría de la conversión periférica de los precursores androgénicos en el tejido adiposo, músculo e hígado (3,11,12).

El ovario postmenopáusico no es un órgano inactivo ya que continúa produciendo tanto estrógeno como androstendiona, aunque en cantidades mínimas. Estudios clínicos sugieren que del 20 al 50 % de las mujeres postmenopáusicas tienen niveles de estrógenos indicativos de actividad folicular durante los primeros 6 a 12

Cuadro 1
Eventos endocrinológicos durante el climaterio.

| EVENTO | FASE I | FASE II | FASE III |
|--------------------|--|---|----------------------|
| FSH | Ligera elevación | Continúa elevándose | Elevada |
| LH | Niveles normales | Normal o lig. elevada | Elevada pero < q.FSH |
| Estrógenos | Disminuyen, pero en relación a la progesterona están elevados. | Exceso pero en relación a la progesterona | < 20 pg/ml |
| Progesterona | Comienza a disminuir | Continúa disminuyendo | Indetectable |
| Ciclos Menstruales | Normales o irregulares | Irregulares, sangrados frecuentes | Amenorrea |
| Ovulación | Normal o prematura | Errática, anovulación frecuente | Ninguna |

TE Canto de Cetina, L Polanco-Reyes.

meses después del cese de la menstruación (3,4,13-15) y se estima que el 10% de las mujeres pueden continuar presentando frotis estrogénico hasta 10 años después de la menopausia (16). La androstendiona disminuye y los niveles circulantes de esta hormona se reducen casi a la mitad. Por el contrario, la testosterona plasmática varía poco. De hecho, el ovario postmenopáusico, en la mayoría de las mujeres, secreta más testosterona, ya que con la desaparición de los folículos y del estrógeno, las gonadotrofinas elevadas estimulan el estroma ovárico para aumentar la secreción de testosterona (2,12).

A pesar de todas las investigaciones efectuadas, hasta el momento no se conocen completamente todos los cambios hormonales que se producen durante la menopausia y el climaterio. Diversos datos sugieren que pueden variar en relación a la población estudiada y a ciertos factores extraños como la dieta. Estudios realizados en mujeres japonesas y chinas han mostrado niveles de estrógeno (pre y postmenopáusicos) más bajos que los reportados en mujeres de otros países (17). Asimismo, la ingestión elevada de grasa se asocia con niveles altos de estrógenos y andrógenos (17-18) y por el contrario, el consumo elevado de fibra, la dieta vegetariana y el tabaquismo se relacionan con valores más bajos de estrógeno en las mujeres postmenopáusicas que no fuman (19).

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA EDAD DE LA MENOPAUSIA.

El promedio de edad de la menopausia en estudios realizados en E.U. y Europa varía entre 48 y 52 años (13,20). Cifras similares se han reportado en Africa, México y Japón (21-24). Sin embargo en algunos grupos étnicos se ha encontrado una edad más temprana (1,25) aunque no está claro si esta diferencia se debe al factor racial o a otras condiciones como desnutrición y menor talla y peso. El factor más importante que determina la edad de la menopausia es el número de folículos ováricos, cuyo número es determinado en la fase temprana de la embriogénesis; la

depleción de los mismos ocurre independientemente de los factores fisiológicos y ambientales (con excepción de aquéllos que destruyen directamente los folículos) hasta la fase perimenopáusica, a partir de entonces se acelera la pérdida y la menopausia se produce cuando el número de folículos ha caído a un número crítico (26,27). Paralelamente a la pérdida acelerada de los folículos se eleva la concentración de gonadotrofinas y hasta el momento no se sabe si este agotamiento de los folículos se debe a factores intrínsecos del ovario o a cambios en el control de gonadotrofinas, específicamente en el hipotálamo (26-28). Recientemente se ha sugerido que ambas teorías no son excluyentes y que existen evidencias de que tanto el ovario como el hipotálamo son los iniciadores de la cascada de eventos que culminan con la menopausia (29). Se han propuesto diversos factores ambientales como determinantes de la edad de la menopausia natural, sin embargo los resultados no son concluyentes, excepto los que señalan la asociación entre el tabaquismo y la desnutrición ya que se ha demostrado un adelanto de 1 a 2 años en mujeres que fuman, comparadas con no fumadoras y de 4 años en mujeres desnutridas de Nueva Guinea (30-32).

SIGNOS Y SINTOMAS RELACIONADOS CON EL CLIMATERIO.

El climaterio se asocia con signos y síntomas típicos relacionados con la deficiencia de estrógenos (33,34), tales como amenorrea, bochornos, períodos de sudoración y sequedad vaginal. Pueden presentarse otras condiciones como alteraciones psicológicas, emocionales y psicósomáticas, no asociadas al hipostrogenismo (35).

Se ha sugerido que existe una variación cultural en la presencia de estos síntomas, ya que se ha reportado en el 75 a 80% de las mujeres occidentales, en tanto que en otras culturas la frecuencia es mucho menor (4,21-23,36). No se sabe si esta variación se debe a diferencias en la fisiología o en la

percepción que tienen las mujeres de sus síntomas (cuadro 2).

Cuadro 2

Signos y síntomas asociados al climaterio.

TÍPICOS:

- Amenorrea
- Bochornos
- Crisis de sudoración
- Alteraciones del tracto genitourinario:
 - Vulva: atrofia y prurito
 - Vagina: atrofia, dispareunia, vaginitis, sequedad
 - Uretra y vejiga: disuria, infecciones frecuentes, uretritis.

GENERALES:

- Alteraciones psicológicas
- Alteraciones emocionales
- Alteraciones psicósomáticas

SINTOMAS VASOMOTORES.

Los bochornos o sofocos se definen como un aumento en la percepción del calor dentro del cuerpo (13), se manifiestan por una elevación en la temperatura cutánea, vasodilatación periférica, aceleración transitoria de la frecuencia cardíaca y modificaciones en la actividad electrodérmica. Se inician varios años antes de la menopausia, aun en mujeres con ciclos regulares, generalmente aumentan conforme éstos se vuelven irregulares, alcanzando su máxima intensidad y mayor frecuencia 1 a 2 años después de la menopausia y pueden persistir hasta por 5 ó 15 años después de ésta (1,37). Los episodios nocturnos de sofocos se refieren como crisis de sudoración (6). También se han reportado en hombres y mujeres con hipogonadismo que reciben tratamiento a base de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRh) o que sufren una deprivación brusca de estrógenos, por ejemplo, después de la interrupción de un tratamiento prolongado con estrógenos (1,6). Se ha

sugerido que se deben a alteraciones en el centro termorregulador del hipotálamo anterior y se acompañan de liberación pulsátil de la LH y de la hormona liberadora de gonadotropinas GnRh (12).

ALTERACIONES DEL TRACTO GENITOURINARIO BAJO.

Debido al mismo origen embriológico de vagina, trigono uretral y vejiga, las vías urinarias inferiores presentan cambios atróficos por falta de estrógenos (38). Son comunes las quejas tanto de síntomas urinarios (disuria, infecciones urinarias frecuentes) como los propios de vaginitis atrófica: prurito, sequedad vaginal, dispareunia, sangrado vaginal etc. (3,6,39,40).

Las mujeres que no reciben tratamiento con estrógenos, al paso del tiempo pueden desarrollar uretritis causada por atrofia de la mucosa uretral que produce disuria y vaginitis atrófica (41,42).

La atrofia de la vagina produce adelgazamiento del endotelio, pérdida de los pliegues, acortamiento de la misma y disminución de la lubricación, lo que se relaciona con dispareunia (39-42). Antes de la menopausia las células epiteliales de la vagina son ricas en glicógeno, el cual es metabolizado por lactobacilos, lo que contribuye a formar un ph ácido que protege contra las infecciones, posterior a la misma se pierde este mecanismo protector y puede presentarse mayor frecuencia de infecciones así como tendencia a las ulceraciones.

SINTOMAS PSICOLOGICOS,SOMATICOS Y EMOCIONALES.

Durante el climaterio y la postmenopausia se han observado gran número de síntomas; entre los más frecuentes podemos enumerar: ansiedad, aumento de la tensión, cambios de humor, depresión, irritabilidad, cansancio, insomnio, dificultad para concentrarse, ataques de pánico, cefalea, dolores articulares, palpitaciones, parestesias (1,4,13,43). Se han atribuido a cambios hormonales que se producen durante esta época de la vida, aunque no se ha podido establecer en forma clara

TE Canto de Cetina, L Polanco-Reyes.

esta relación, ya que no existe uniformidad en los resultados que demuestran en forma clara la asociación entre la falta de estrógenos y los mismos.

Estos síntomas tienden a presentarse antes de la interrupción de la menstruación, comienzan a aumentar en frecuencia generalmente después de los 30 años y alcanzan su máxima intensidad antes de la menopausia, disminuyendo 2 años después (1,13,45,46). Aunque los trastornos psicológicos no parecen estar asociados con un aumento en la frecuencia de enfermedades psiquiátricas importantes, está bien documentado el hecho de que durante la edad del climaterio y la postmenopausia temprana aumenta el número de consultas por problemas de ésta índole. Los psiquiatras con orientación psicodinámica consideran que el final de la menstruación sirve de disparador para el resurgimiento de conflictos psicosexuales no resueltos en edades tempranas de la vida (1,23,41,45). La cuestión a resolver es si esa asociación se debe a causas biológicas en relación con la carencia de estrógenos o a circunstancias psicosociales en las que debe incluirse el conflicto mismo de la pérdida de la menstruación y de la capacidad reproductiva.

A pesar de que la depresión es uno de los síntomas reportados con mayor frecuencia en mujeres de E.U., Mckinlay después de revisar dos décadas de estudios epidemiológicos no encontró aumento del riesgo de la misma (47). Asimismo, encuestas realizadas en Suecia, Reino Unido y Canadá tampoco reportaron aumento en la depresión asociada a la menopausia (48-50).

La falta de estrógenos proporciona una base bioquímica que puede explicar el posible desarrollo de este síntoma, ya que la ausencia de esta hormona facilita la disminución del triptofano libre en la sangre con la consiguiente disminución de la 5-hidroxitriptamina y debido a que los cambios en los niveles de serotonina en el cerebro representan uno de los mecanismos para el desarrollo de la depresión endógena, se ha sugerido esta hipótesis bioquímica para explicar la depresión de la mujer postmenopáusica (1,51,6,41).

Revista Biomédica

INSOMNIO.

Es frecuente que las mujeres durante el climaterio se quejen de alteraciones que van desde dificultad para conciliar el sueño y acortamiento del mismo, hasta un franco insomnio. Asimismo, a menudo se quejan de cansancio al despertarse. Aunque se ha considerado que los bochornos y crisis de sudoración constituyen la causa de los trastornos del sueño, no se ha podido establecer correlación entre ambos problemas (52).

TRASTORNOS DE LA SEXUALIDAD.

Después de la menopausia, el adelgazamiento del epitelio de la vagina no afecta la función sexual cuando hay relaciones sexuales en forma regular. En los casos de atrofia severa o vaginitis atrófica puede existir dispareunia. Asimismo, la abstinencia sexual prolongada puede favorecer esta atrofia, produciendo dolor y malestar al reanudar la actividad sexual (53).

Aunque la función sexual permanece intacta, los cambios neuroendocrinológicos y circulatorios propios de la edad, pueden ser la causa de alteraciones en el tiempo y extensión de la respuesta a la estimulación sexual. Asimismo, se ha reportado tanto disminución del interés sexual como aumento del mismo durante la postmenopausia(54).

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

Recientemente se ha sugerido que la falta de estrógenos que se produce durante la menopausia contribuye al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer y se ha reportado que la terapia de reemplazo con estrógenos puede ser útil para prevenir o retardar el inicio de esta enfermedad (55,56).

OSTEOPOROSIS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

En la mujer, dos enfermedades se relacionan estrechamente con los cambios fisiológicos que se producen durante el climaterio, menopausia y postmenopausia: la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular. Constituyen las principales causas

de morbimortalidad en las mujeres después de la menopausia.

Varios estudios han reportado alteraciones en el metabolismo de lípidos, principalmente disminución de los niveles plasmáticos de lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) y aumento de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) tanto en mujeres con menopausia fisiológica como quirúrgica. Se ha demostrado que la terapia hormonal sustitutiva con estrógenos tiene efecto protector contra el aumento de enfermedad cardiovascular, riesgo de apoplejía e infarto de miocardio (57-66). Por el contrario, investigaciones recientes muestran un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular en las mujeres con menopausia temprana (67).

Después de la enfermedad cardiovascular, la osteoporosis es el problema más significativo relacionado con la deficiencia de estrógenos. Esta asociación fue descrita por primera vez por Fuller Albright y col. en 1941 (68). Posteriormente se reportó también en la ooforectomía y se confirmó el efecto benéfico que tienen los estrógenos (69-72).

A la edad de 80 años, cerca del 25% de todas las mujeres han presentado una o más fracturas del extremo proximal del fémur, vértebras o porción distal del radio. La fractura de la cadera se asocia con un 20% de mortalidad durante el primer año y constituye uno de los principales problemas de salud (72).

Otras enfermedades crónicas aumentan en frecuencia después de la menopausia, pero no se sabe si se deben a esta condición en sí o al proceso de envejecimiento del organismo.

En resumen, la menopausia es una consecuencia inevitable de la edad en la cual se producen cambios fisiológicos marcados que se inician varios años antes del cese de la menstruación y se prolongan durante la postmenopausia. Se acompaña de síntomas diversos los cuales presentan variaciones no solamente en las diferentes poblaciones sino también a nivel individual. También se ha demostrado que

constituye un factor de riesgo para la presencia de enfermedades cardiovasculares y osteoporosis, causas de aumento de morbimortalidad en mujeres mayores de 50 años.

REFERENCIAS.

- 1.- Informe de un grupo científico de la OMS. Investigaciones sobre la menopausia. Serie de informes técnicos. 1981.
- 2.- Oldenhave A, Netelembos C. Pathogenesis of climateric complaints: ready for the change? *Lancet* 1994; 343:649-653.
- 3.- Al-Azzawi F. Endocrinological aspects of the menopause. *Br Med Bull* 1992; 48:262-275.
- 4.- Khaw KT. Epidemiology of the menopause. *Br Med Bull* 1992; 48:249-261.
- 5.- Rozenberg S, Bosson D, Peretz A, Caufriez A, Robyn C. Serum levels of gonadotrophins and steroid hormones in the post-menopause and later life. *Maturitas* 1988; 10:215-224.
- 6.- Dawood MY, Tidey GF. Menopause current problems in obstetrics. *Gynecol Fertil* 1993; 16:169-208.
- 7.- Upton GV. The perimenopause: physiologic correlates and clinical management. *J Reprod Med* 1982; 27:1-27, editorial comment 27-28.
- 8.- Metcalf MG, Donald RA, Livesey JH. Pituitary-ovarian function before, during and after the menopause: a longitudinal study. *Clin Endocrinol* 1982; 17:489-494.
- 9.- Vagenakis AG. Endocrine aspects of menopause. *Clin Rheumatol* 1989; 8(suppl 2):48-51.
- 10.- Chakravarti S, Collins WP, Forecast JD, Newton JR, Oram DH, Studd JW. Hormonal profiles after the menopause. *Br Med J* 1976; ii:784-787.
- 11.- Nordin BEC, Crilly RG, Marshall DH, Barkworth SA. Oestrogens, the menopause and the adrenopause. *J Endocrinol* 1981; 89:131-143.
- 12.- Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 4a ed. New York: Williams and Wilkins, 1989:121-163.

TE Canto de Cetina, L Polanco-Reyes.

- 13.- Sowers MR, La Pietra MT. Menopause: its epidemiology and potential association with chronic diseases. *Epidemiologic Reviews* 1995; 17:287-301.
- 14.- Rannevik G, Carlstrom K, Jeppsson S, et al. A prospective long term study of women from pre-menopause to post-menopause: changing profiles of gonadotrophins, oestrogens, and androgens. *Maturitas* 1986; 8:297-307.
- 15.- Trevoux R, De Brux J, Castanier M, et al. Endometrium and plasma hormone profile in the peri-menopause and post-menopause. *Maturitas* 1986; 8:309-326.
- 16.- Grattarola R, Secreto G, Recchione C. Correlation between urinary testosterone or estrogen excretion levels and interstitial cell-stimulating hormone concentrations in normal post-menopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 121:380-381.
- 17.- Goldin BR, Adlecreutz H, Gorbach SL, et al. The relationship between estrogen levels and diets of Caucasian American and Oriental immigrant women. *Am J Clin Nutr* 1986; 44:945-953.
- 18.- Adlecreutz H, Hamalainen E, Gorbach SL, Goldin BR, Woods MN, Dwyer JT. Diet and plasma androgens in post-menopausal vegetarian and omnivorous women and post-menopausal women with breast cancer. *Am J Clin Nutr* 1989; 49:433-442.
- 19.- Barbosa JC, Schultz TD, Filley SJ, Nieman DC. The relationship among adiposity, diet, and hormone concentrations in vegetarian and non vegetarian post-menopausal women. *Am J Clin Nutr* 1990; 51:798-803.
- 20.- McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause. *Br Med Bull* 1992; 14:103-115.
- 21.- Okonofua FE, Lawal A, Bamgbose JK. Features of menopause age in Nigerian women. *Int J Gynecol Obstet* 1990; 31:341-345.
- 22.- Kwawukume EY, Ghosh TS, Wilson JB. Menopausal age of Ghanaian women. *Int J Gynecol Obstet* 1993; 40:151-155.
- 23.- Lock M. Contested meanings of the menopause. *The Lancet* 1991; 337:1270-1272.
- 24.- García Vela A, Nava LE, Malacara JM. La edad de la menopausia en la población urbana de la ciudad de León Gto. *Rev Invest Clin* 1987; 39:329-332.
- 25.- Martin MC, Block JE, Sánchez SD, Arnaud CD, Beyene Y. Menopause without symptoms: The endocrinology of menopause among rural Mayan Indians. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1839-1845.
- 26.- Richardson SJ, Senikas V, Nelson JF. Follicular depletion during the menopausal transition; evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:1231-1237.
- 27.- Ginsburg J. What determines the age at the menopause? *BMJ* 1991; 302:1288-1289.
- 28.- Narayan H. What determines the age at the menopause. (Letter). *Br Med J* 1991; 302:1540.
- 29.- Wise PHM, Krajinak KM, Kashon ML. Menopause: the aging of multiple pacemakers. *Science* 1996; 273:67-70.
- 30.- Jick H, Porter J. Relation between smoking and age of natural menopause. *Lancet* 1977; ii:1354-1355.
- 31.- Lindquist O, Bengtson C. The effect of smoking on menopausal age. *Maturitas* 1979; 1:191-199.
- 32.- Baron J. Smoking and estrogen-related disease. *Am J Epidemiol* 1984; 119:9-22.
- 33.- Jazsmann L, Van Lith ND, Zaat JLA. The perimenopausal symptoms: The statistical analysis of a survey. *Med Gynaecol Sociol* 1969; 4:268-277.
- 34.- Semmens JP, Wagner G. Estrogen deprivation and vaginal function in postmenopausal women. *JAMA* 1982; 248:445-448.
- 35.- Greene JG. The social and psychological origins of the climacteric syndrome. Aldershot: Gower, 1984.
- 36.- Thompson B, Hart SA, Durno D. Menopausal age and symptomatology in a general practice. *J Biosoc Sci* 1973; 5:71-82.
- 37.- Kronenberg F. Hot flushes: epidemiology and Physiology. *Ann NY Acad Sci* 1990; 592:52-86.
- 38.- Reed T. Urethral pressure profile in continent women from childhood to old age. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1980; 58:331-335.
- 39.- Mishell DR Jr. Estrogen replacement therapy: an overview. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1825-1827.

Climaterio y menopausia.

- 40.- Brown ADG. Postmenopausal urinary problems. *Clinical in Obstetrics and Gynecology* 1977; 4:181-206.
- 41.- Barlow DH. Hormone replacement therapy and other menopause associated conditions. *Br Med Bull* 1992; 48:356-367.
- 42.- Walsh B, Schiff I. Endocrine therapy of the menopause: Estrogen and progestin replacement therapy. En: Barbieri R, Schiff I, ed. *Reproductive endocrine therapeutics*. New York: Alan R. Liss, Inc. 1988:249-274.
- 43.- Sherwin BB, Gelfand MM. Differential symptom response to parenteral estrogen and/or androgen administration in the surgical menopause. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:153-160.
- 44.- Bungay GT, Vessey MP, McPherson CK. Study of simptoms in middle-life with special reference to the menopause. *Br Med J* 1980; 281:181-183.
- 45.- Matthews KA, Bromberger J, Egeland G. Behavioral antecedents and consequences of the menopause. En: Korenman SG, ed. *The menopause*. USA: Sero Symposia, 1990:1-10.
- 46.- Cooke DJ. A psychosocial study of the climateric. In: Broome A, Wallace L, eds. *Psychology and gynaecological problems*. London: Tavistock Publications, 1984:243-265.
- 47.- McKinlay JB, Mckinlay SM, Brambilla D. The relative contributions of endocrine changes and social circumstances to depression in mid-aged women. *J Health Soc Behav* 1987; 28:345-363.
- 48.- Hallstrom T, Samuelsson S. Mental health in the climateric: The longitudinal study of women in Gothenburg. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 130 (Suppl):13-18.
- 49.- Gath D, Osborn M, Bungay G, et al. Psychiatric disorder and gynaecological symptoms in midle aged women: a community survey. *Br Med J* 1987; 294:213-218.
- 50.- Kaufert PA, Gilbert P, Hassard T. Researching the symptoms of menopause: an exercise in methodology. *Maturitas* 1988; 10:117-131.
- 51.- Ashcroft GW, et al. 5 hidroxytriptamine metabolism in affective illness: the effect of tryptophan administration. *Psychol Med* 1973; 3:326-332.
- 52.- Thomson J, Oswald I. Effect of estrogen on the sllep, mood and anxiety of menopausal women. *Br Med J* 1977; 2:1317-1319.
- 53.- Parmley TH, Woodruff JD. Complete vaginal occlusion in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1975; 46:235-238.
- 54.- Hallstrom MT. Sexuality of women in middle age: the Goteborg study. *J Biosoc Sci* 1979; (suppl 6):165-175.
- 55.- Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen deficiency and risk of Alzheimer´s disease in women. *Am J Epidemiol* 1994; 140:256-261.
- 56.- Brenner DE, Kukull WA, Stergachis A, et al. Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer´s disease: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1994; 140:262-267.
- 57.- Kuller LH, Meilahn EN, Gutal J, et al. Lipoproteins, estrogens and the menopause. En: Korenman SG, ed. *The menopause*. USA: Sero Symposia, 1990:179-197.
- 58.- Bush TL, Barret-Connor E, Cowan LD, et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women:results from the lipid research clinics program follow-up study. *Circulation* 1987; 75:1102-1109.
- 59.- Pettitti DB, Perlman JA, Sidney S. Noncontraceptive estrogens and mortality: long-term follow up of women in the Walnut Creek study. *Obstet Gynecol* 1987; 70:289-293.
- 60.- Stampfer MJ, Willet WC, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 313:1044-1049.
- 61.- Paganini-Hill A, Ross RK, Hendersen BE. Postmenopausal oestrogen treatment and stroke: a prospective study. *Br Med J* 1988; 297:519-522.
- 62.- Hendersen BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Estrogen replacement therapy and protection from acute myocardial infarction. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:312-317.
- 63.- Mishell DR Jr. Estrogen replacement therapy: an overview. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1825-1831.
- 64.- Lobo R, Sperff L. International consensus conference on postmenopausal hormone therapy and the cardiovascular system. *Fertil Steril* 1994; 61:592-595.

TE Canto de Cetina, L Polanco-Reyes.

65.- Denke MA. Effects of continuous combined hormone-replacement therapy on lipid levels in hypercholesterolemia postmenopausal women. *Am J Med* 1995; 99:29-35.

66.- Rackley C. Estrogen and coronary artery disease in postmenopausal women. *Am J Med* 1995; 99:117-118.

67.- Van der Shoven I, Van der Graaf Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJC, Banga JP. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet* 1996; 347:714-718.

68.- Albrigh F, Smith PH, Richardson AM. Postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1941; 116:2465-2474.

69.- Meema HE, Bunker ML, Meema S. Loss of compact bone due to the menopause. *Obstet Gynecol* 1965; 26:333-343.

70.- Aitken JM, Hart DM, Anderson JB, Lindsay R, Smith DA, Speirs CF. Osteoporosis after oophorectomy for non-malignant disease in premenopausal women. *Br Med J* 1973; 2:325-328.

71.- Aitken JM, Hart DM, Lindsay R. Oestrogen replacement therapy for prevention of osteoporosis after oophorectomy. *Br Med J* 1973; 3:515-518.

72.- Compston JE. HRT and osteoporosis. *Br Med Bull* 1992; 48:309-344.