RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DEL CLIMATERIO EN EL ISS

Germán Uriza Gutiérrez* , Rolf Alwers Cock , Oscar Eduardo Guerra Ardila*** , William Onatra Herrera**** , Antonio Cano Sánchez****** Coordinador. Médico especialista en Ginecología y Obstetricia. Pontificia Universidad Javeriana. Profesor Titular Pontificia Universidad Javeriana. ** Médico especialista en Medicina Interna. Universidad Nacional de Colombia. Instructor Asociado Universidad del Bosque. Departamento de Medicina Interna-Hospital Santa Clara. Instructor Asociado Fundación San Martín. Santafé de Bogotá. ** Médico especialista en Ginecología y Obstetricia. Pontificia Universidad Javeriana. Fellow Ship en Endocrinología y Biología de la Reproducción. Instituto Mexicano del Seguro Social. U. Nacional Autónoma de México. Instructor Pontificia Universidad Javeriana. Departamento de Ginecología y Obstétrica. H. Univ. De San Ignacio. Santafé de Bogotá. **** Médico especialista en Ginecología y Obstetricia. Universidad Nacional de Colombia. Profesor Asociado Universidad Nacional de Colombia. Departamento de Ginecología y Obstetricia. Ins. Materno Infantil. Santafé de Bogotá. ***** Médico especialista en Ginecología y Obstetricia. Instituto Valenciano - Universidad de Valencia. Valencia - España**

Resumen global

El término menopausia, se refiere específicamente al cese de la menstruación ya sea fisiológica o quirúrgica en la cual se extirpan los ovarios.

Se considera que la paciente ha presentado la menopausia cuando han transcurrido doce meses después de la última menstruación, teniendo lugar en la mayoría de las mujeres entre los 45 y 52 años.

Existe un período premenopáusico que se inicia a partir de los 40 años y que se caracteriza por alteraciones del ciclo menstrual y síntomas neurovegetativos. No siempre es necesaria la intervención médica durante esta etapa a menos que la sintomatología sea muy severa o las alteraciones menstruales representen hemorragias uterinas anormales sospechosas de patologías de tipo uterino, endometrial o anexial que justifique un manejo médico farmacológico o quirúrgico.

Establecida la menopausia, la evidencia epidemiológica demuestra que la terapia hormonal de suplencia (THS) se asocia con un efecto benéfico sobre el riesgo de osteoporosis y fracturas postmenopáusicas, con una reducción aparente del riesgo de enfermedad coronaria. Es igualmente eficaz en la prevención y tratamiento de la atrofia genital y del síndrome uretral con un efecto favorable sobre la sintomatología del síndrome climatérico.

La indicación principal no debe ser por lo tanto únicamente la de prevenir los síntomas climatéricos, sino evitar las patologías derivadas del déficit estrogénico a mediano y largo plazo.

El mejoramiento de las condiciones de salud de la población colombiana trae consigo un aumento en la expectativa de vida con la consecuente transición epidemiológica que se traduce e un aumento de la franja poblacional de mujeres menopáusicas.

Este cambio poblacional se acompaña de la aparición de patologías propias de este período de la vida y justifican una intervención médico social que propenda por una mejor calidad de vida en este grupo de mujeres.

Para lograr lo anterior se deben desarrollar políticas de salud con énfasis en aspectos educativos, preventivos y terapéuticos que produzcan un impacto benéfico en la salud de las mujeres postmenopáusicas.

La presente guía comprende un marco teórico sobre la fisiopatología de la menopausia y una serie de recomendaciones diagnósticas y terapéuticas basadas en la evidencia epidemiológica existente sobre el tema, que permitan desarrollar programas de manejo integral de la mujer menopáusica.

Guías de tratamiento:

Introducción:

Con el objeto de poder establecer pautas de tratamiento hormonal y no hormonal hemos adoptado una serie de definiciones y clasificaciones de acuerdo con los diferentes consensos de algunos expertos.

El término menopausia, se refiere específicamente al cese de la menstruación y ésta puede suceder de manera espontánea o tras una intervención quirúrgica en la que se extirpan los ovarios.

La menopausia espontánea no suele aparecer de manera brusca, el cese de la menstruación es en muchos casos, un proceso gradual: los períodos llegan a ser menos frecuentes, las pérdidas más pequeñas, los ciclos anovulatorios y más cortos. Por ello debe pasar un espacio de tiempo sin que la mujer presente la menstruación para que podamos decir que ha tenido lugar la menopausia. Sobre la duración de este lapso de tiempo no hay acuerdo, se habla de seis, nueve o doce meses, siendo este último el criterio más aceptado. La menopausia espontánea tiene lugar en la mayoría de las mujeres entre los 45 y 52 años.

Recordemos algunas definiciones antes de enumerar los diferentes manejos:

Perimenopausia: Incluye el período inmediatamente anterior a la menopausia (cuando comienzan las manifestaciones endocrinológicas, biológicas y clínicas indicativas de que se aproxima la menopausia), y como mínimo el primer año siguiente a la menopausia.

Postmenopausia: Se refiere al período que comienza a partir de la menopausia, si bien este momento no se puede determinar hasta que se haya observado doce meses de amenorrea espontánea.

Climaterio: Es la fase de envejecimiento de la mujer que marca la transición entre la fase reproductiva y la no reproductiva de la vida.

Síndrome climatérico: El climaterio en ocasiones se acompaña de síntomas vegetativos, metabólicos y psíquicos que constituyen el llamado síndrome climatérico.

Falla ovárica prematura: Suspensión de la función ovárica antes de los 40 años.

INDICACIONES DE LA TSH:

1. Síntomas climatéricos severos.
2. Falla ovárica prematura
3. Alto riesgo de osteoporosis
4. Alto riesgo de enfermedad coronaria isquémica

CONTRAINDICACIONES DE LA TSH:

- Tumores hormonodependientes malignos no tratados.

- Insuficiencia hepática o hepatopatías activas (Porfiria, Dubin Johnson Rotor)

- No aceptación por parte de la paciente para recibir THS.

En relación a los estrógenos naturales, patologías que eran consideradas tradicionalmente como contraindicación absoluta, últimamente han sido revaloradas, pasando a ser hoy más bien relativas; sin embargo merecen consideración especial y evaluación del especialista en conjunto con la paciente para considerar el riesgo beneficio del empleo de la terapia hormonal de suplencia, las siguientes:

- Antecedente de cáncer de seno.
- Antecedente de cáncer endometrial
- Antecedente de disfunción hepática
- Lupus eritematoso sistémico no activo
- Enfermedad tromboembólica venosa.

CONDICIONES EN LAS CUALES LA THS NO ESTA CONTRAINDICADA EN FORMA ABSOLUTA:

Prolactinoma
Melanoma maligno
Adenoma hepático
Várices
Diabetes mellitus
Osteoclerosis
Hipertiroidismo
Anemia de células falciformes
Hiperplasia endometrial simple sin atipias
Miomatosis uterina
Endometriosis
Mastopatía
Migraña
Hipertrigliceridemia familiar (puede usarse la guía transdérmica)
Colelitiasis (puede usarse la vía transdérmica)
Epilepsia
Riesgo aumentado de cáncer de seno por antecedente familiar.

Actualmente, ginecólogos y oncólogos especialistas en seno, están formulando THS a pacientes a quienes se les ha practicado mastectomía unilateral por Cáncer de seno, sin embargo hasta no tener mayor evidencia debe considerarse como contraindicación.

En pacientes histerectomizadas por cáncer endometrial al igual que las mastectomizadas por cáncer de seno sería contraindicación absoluta la THS si existiesen ganglios positivos dentro del vaciamento ganglionar.

La enfermedad tromboembólica venosa es una contraindicación absoluta para el empleo de estrógenos sintéticos, no así para los estrógenos naturales recomendados en la THS. En caso de trombosis está indicada la remisión al especialista para considerar la determinación de niveles de antitrombina III, factor IV Layden, fibrinógeno y proteínas C y S; si están dentro de límites normales se podrá utilizar un estrógeno natural por vía oral, pero si existe anormalidad se podrá recurrir a la vía transdérmica. Los progestágenos no inducen actividad anormal de la coagulación.

La enfermedad hipersensitiva y la diabetes mellitus no constituye contraindicación para el empleo de la THS siempre y cuando estén adecuadamente controladas. La EVH que se vea agravada con la terapia estrogénica oral, debería indicarse la vía transdérmica.

Manejo de la perimenopausia:

Las opciones de tratamiento para las alteraciones del ciclo menstrual en la mujer perimenopáusica dependen del conocimiento de la eventual patología subyacente. Cuando no se encuentra ninguna causa orgánica que explique la hemorragia, el manejo de la misma puede ser dividido entre expectante, médico y quirúrgico.

Manejo expectante:

Se recomienda en mujeres con examen pélvico normal y que presenten alteraciones anormales (ciclos menores de 21 días, sangrados abundantes en cantidad o mayores a 8 días de duración) o pacientes sin sintomatología neurovegetativa severa que comprometa o disminuya la calidad de vida y que no tengan factores de riesgo para enfermedad cardiovascular u osteoporosis.

Para este grupo la evidencia epidemiológica indica que existen ciertas medidas no farmacológicas que pueden tener un efecto favorable sobre la calidad de vida, tales como la dieta rica en calcio (1 a 1.5 g/día) y baja en grasas saturadas, el ejercicio regular de bajo impacto y la abolición del tabaquismo con limitación en el consumo del alcohol, esta recomendación debería extenderse a la población general de mujeres. Este grupo se dejará en observación hasta que espontáneamente alcance la menopausia.

No existe evidencia epidemiológica que respalde el uso rutinario en todas estas mujeres de terapia hormonal de suplencia o suplemento de calcio más vitamina D.

Manejo médico:

A continuación se enumeran los grupos de pacientes que pueden ser candidatas manejo médico hormonal o no hormonal.

- Pacientes sin patología ginecológica evidente.
- Alteraciones del ciclo menstrual con deseo de regularización por parte de la mujer.
- Alteraciones del ciclo menstrual y riesgo de embarazo.
- Sintomatología neurovegetativa severa que interfiera con la calidad de vida, al patrón del sueño o las actividades cotidianas.
- Alteraciones del ciclo que signifiquen hemorragia uterina anormal. (Ver 3.1).

SUBGRUPO I (SANGRADOS DISFUNCIONALES SIN TEMOR A UN EMBARAZO NO DESEADO):

Diversos estudios han demostrado que las alteraciones del ciclo en esta etapa de la vida se deben a un estro persistente, sin oposición de progesterona como consecuencia de ciclos anovulatorios frecuentes, que se traducen en endometrios proliferativos que descaman irregularmente.

Basados en esta evidencia se puede dar manejo farmacológico con progestágenos en las segunda mitad del ciclo durante 12 a 14 días, a un régimen de 10 mg diarios de acetato de medroxiprogesterona, a partir del día 14 del ciclo. Esta terapia se extenderá hasta la desaparición del sangrado menstrual que sugiera la presentación de la menopausia.

En la paciente con persistencia de irregularidades en el sangrado, a pesar del manejo con progestágenos en la segunda mitad del ciclo, se recomendará manejo con terapia hormonal combinada o secuencial, iniciando el día 5 del ciclo y durante 21 días con reinicio al 7o. día de la toma de la última gragea. Las posibles combinaciones disponibles en Colombia, siendo las más recomendables:

- Estrógenos conjugados equinos 1.25 mg, durante 21 días a partir del 5o. Día del ciclo, más 10 mg de acetato de medroxiprogesterona a partir del día 12 de haber iniciado el estrógeno y durante diez días.
- Valerato de estradiol 2 mg durante 21 días y los últimos diez días norgestrel 0.5 mg.
- Valerato de estradiol 2 mg durante 21 días y los últimos diez días acetato de ciproterona, 1 mg.

Las pacientes que no presenten regularización de los ciclos deben ser estudiadas para descartar patología uterina o nexial con ecografía pélvica transvaginal idealmente.

Las recomendaciones no farmacológicas de este grupo son iguales a las del grupo de manejo expectante.

SUBGRUPO II (SANGRADO DISFUNCIONAL CON TEMOR DE EMBARAZO NO DESEADO):

Con la actual disponibilidad de píldoras de dosis bajas, puede ser una opción su uso en mujeres perimenopáusicas no fumadoras, que no tengan factores de riesgo o contraindicación para su uso y en quienes existe el temor de un embarazo no deseado.

Al igual que en subgrupo anterior, las pacientes que no presenten ciclos regulares con esta terapia, se les deberá descartar patología endometrial, uterina o anexial.

Nivel de evidencia III y IV

SUBGRUPO III (MANEJO NO HORMONAL)

La paciente con ciclos regulares y sintomatología vasomotora severa, se beneficiará de manejo no hormonal basado en medicamentos de acción a nivel del sistema adrenérgico (clonidina, alfa metil dopa) o del sistema dopaminérgico (sulpiride, veralipride, metoclopramida y domperodina). Si persiste la sintomatología se recurrirá a manejo con terapia hormonal similar al grupo anterior; para pacientes que tengan alguna contraindicación absoluta de terapia hormonal o se nieguen a su uso.

Por otra parte, a la paciente premenopáusica con ciclos irregulares y sintomatología neurovegetativa se le deberá practicar biopsia de endometrio si tiene factores de riesgo para hiperplasia endometrial tales como obesidad o diabetes mellitus, iniciándose el manejo médico de acuerdo con el resultado de anatomía patológica.

La paciente con ciclos irregulares y síntomas neurovegetativos severos que interfieran con la calidad de vida, el patrón de sueño o las actividades cotidianas, ameritan tratamiento hormonal combinado con estrógeno y progestágeno en forma cíclica. Si la paciente tiene un factor de riesgo para hiperplasia endometrial (obesidad, diabetes mellitus) deberá contar con biopsia de endometrio previa a la terapia.

Las pacientes con ciclos menores a 21 días y con sangrados superiores a los 8 días de duración deberán contar con biopsia de endometrio antes de iniciar cualquier manejo médico; como primera opción se podrá dar progestágenos durante la segunda mitad del ciclo (día 14 al 25 del ciclo).

Nivel de evidencia III y IV.

Manejo quirúrgico:

Pacientes con hiperplasia endometrial compleja atípica o adenocarcinoma de endometrio que se haya diagnosticado en el estudio endometrial o paciente con otra patología ginecológica uterina y ovárica que amerite cirugía mayor, se practicará histerectomía abdominal más salpingooforectomía bilateral si el caso lo justifica y posteriormente se dará la THS.

Nivel de evidencia III y IV.

Manejo farmacológico de la menopausia:

Basándonos en la definición, recomendamos que toda mujer, tan pronto le sea diagnosticada la menopausia, ingrese a un programa preventivo, integral e interdisciplinario, cuyo objetivo primordial sea el de mejorar la calidad de vida a través de modificaciones de factores de riesgo, que eviten posteriormente el desarrollo de enfermedades de reconocida morbimortalidad, tales como la enfermedad cardiovascular y la osteoporosis.

En esta etapa de la vida, es necesario una consejería de apoyo integral que abarque recomendaciones sobre aspectos de índole personal, familiar y laboral. Dicha consejería debería desarrollarse al menos en una ocasión antes de la menopausia y nuevamente en el momento en que ingrese al

programa preventivo. Estos grupos de apoyo deben contar como mínimo con un profesional en medicina familiar, psicología y enfermería, con el concurso de programas educativos dirigidos a la comunidad.

Pruebas diagnósticas:

Se considera como exámenes mínimos para una paciente que ingresa al manejo preventivo de la menopausia, lo que a continuación se enumeran y que se dividen en laboratorio clínico e imágenes diagnósticas.

LABORATORIO CLINICO:

Consideramos como examen de laboratorio mínimo los que a continuación se enumeran:

- Cuadro hemático que permita establecer la posibilidad de anemia y trastornos hematológicos.

- Glicemia en ayunas (valores por encima de 140 mg/dl ameritan comprobación con una nueva prueba y eventual control por Medicina Interna o endocrinología).

- Perfil lipídico mínimo (triglicéridos TG, colesterol total CT), la fracción HDL y LDL calculado, según la fórmula de Friedewald donde LDL=CT-TG/5-HDL; válido con valores de TG inferiores a 400 mg/dl). Estos se realizan sólo si el CT y los TG son anormales. Se recomienda para la toma del perfil lipídico que la paciente guarde ayuno de 12 a 14 horas, sin ingesta de alcohol el día anterior.

- En caso de alteraciones en el perfil lipídico y para fines de evaluación y diagnóstico, el médico podrá ceñirse a las recomendaciones de ILIB para el tratamiento y diagnóstico de las dislipidemias en Latinoamérica. Anexo 1.

- Es importante anotar que quedará a criterio del médico tratante, solicitar exámenes adicionales, individualizando los casos y de acuerdo con la patología sospechada (por ejemplo, pruebas de función tiroidea, renal, electrocardiograma, Rx de tórax, etc).

IMAGENES DIAGNOSTICAS:

Mamografía bilateral:

Par la práctica clínica antes de iniciar una THS, deberá realizarse una mamografía con el fin de detectar un carcinoma de mama (recordando que se escapan a la mamografía el 10% de los cánceres de seno) por lo tanto no reemplaza el auto examen ni el examen médico periódico. Pacientes entre 40 y 50 años con factor de riesgo que lo justifique debe hacerse una mamografía anual, sin factor de riesgo, su justificación es indiscutible.

La mayoría de los autores recomiendan que toda mujer por encima de los 50 años, debe practicarse como tamizaje de cáncer de seno, en lo posible, una mamografía cada dos años.

En pacientes que reciben THS y sin factor de riesgo, se recomienda realizar la mamografía cada dos años.

El grueso de la información epidemiológica no permite sacar conclusiones definitivas sobre el riesgo de aparición de cáncer de seno y la terapia hormonal de suplencia, considerándose este riesgo entre 1.01 y 1.3 según diversos autores y estudios.

Ecografía Pélvica:

La ultrasonografía que se recomienda es la transvaginal, ya que es la única que permite la valoración adecuada del eco medio endometrial y de los anexos. Idealmente, se debe practicar en pacientes con factores de riesgo para patología endometrial como obesidad, hipertensión arterial o diabetes mellitus o en aquellas en quienes exista dudas de los hallazgos al examen ginecológico.

Pacientes que sangren de manera no cíclica durante la administración de THS, cíclica o que presenten sangrados con duración superior a los diez días o una intensidad mayor a la de una menstruación normal, deberán contar con evaluación endometrial, en primera instancia por medio de ecografía transvaginal. En caso de que esté recibiendo THS cíclica al máximo grosor endometrial total (suma de las 2 cajas) es de 10 mm y en pacientes con THS combinada continua el máximo grosor endometrial es de 5 mm. Si se sobrepasan estos límites endometriales requiere estudios histológico.

Densitometría ósea:

Han sido importantes los avances tanto en los métodos de diagnóstico de osteoporosis como el establecimiento de riesgo de fracturas. Actualmente se dispone de tecnología que determina la densidad o masa ósea del esqueleto axial y apendicular, de una manera segura, conveniente y a unos costos relativamente bajos, con una exactitud que supera el 95% y un error en la precisión menor al 1%. La densitometría de fotón simple (SPA) y de rayos X simple (SXA) son aplicables para el hueso cortical; la de rayos X duales (DXA) ha reemplazado ampliamente a la de doble fotón, como el método óptimo para estimar el hueso trabecular, cortical y la masa ósea total, teniendo como desventaja que el equipo es notoriamente más costoso que el de doble fotón.

La tomografía computarizada cuantitativa ha sido adaptada a la desintometría ósea, pero su limitada accesibilidad y altos costos han impedido su uso de rutina y en forma masiva.

El ultrasonido del calcanso es un poco menos preciso que la desintometría de doble fotón y la absorciometría dual de Rx (DXA), pero su fácil manejo, bajo costo, cero irradiación lo hace un método bueno de tamizaje que en caso de detectar posible osteoporosis se pasaría a realizar ADF o DXA para seguimiento.

La evidencia substancial de estudios prospectivos indica que la medición de la masa ósea es el predictor disponible más exacto de riesgo de fractura.

Los factores de riesgo reconocidos por osteoporosis son los siguientes: falla ovárica prematura, ooforectomía quirúrgica o por irradiación, nuliparidad, inmovilización prolongada, raza blanca o amarilla, bajo índice de masa corporal, tabaquismo, alcohol, sedentarismo, baja ingesta de calcio, consumo de café, síndrome de mala absorción, deficiencia de vitamina D o gastrectomía, así como administración de corticoides, difenilhidantoína, heparina y tiroxina.

En adición a los métodos bioquímicos clásicos (hidroxiprolina urinaria y la excresión de calcio, fosfatasa alcalina sérica y osteocalcina), han sido desarrollados nuevos métodos para el seguimiento de la pérdida ósea y la eficacia del tratamiento

de enfermedades que lleven a osteoporosis secundaria, pero no deben ser solicitados para tamizaje en el grueso de la población postmenopáusica con riesgo de osteoporosis.

Para zetectar el grupo de riesgo, idealmente se deberá contar con una valoración de la masa ósea en el momento de la menopausia.

Aunque muchos factores influyen en el riesgo de osteoporosis, establecer dichos factores no predice con exactitud la posibilidad de fractura. Por lo tanto, la medición de la masa ósea está recomendada como el mejor método de tamizaje individual para el riesgo de desarrollar osteoporosis. Basados en lo anterior, en pacientes con densitometría normal para la edad, y que no recibe THS es recomendable como tamizaje una densitometría de control a los dos o tres años del primer examen, para valorar si es una perdedora rápida de masa ósea.

En pacientes con densitometría anormal (osteopenia u osteoporosis), es conveniente repetirla a los dos años del primer examen para valorar la eficacia y respuesta a la terapia insaturada.

Si a pesar de la THS, la pérdida de masa ósea continúa acelerada, la paciente debe ser remitida al especialista.

Terapia hormonal

Existe evidencia que la terapia estrogénica sin adición de progestágeno, disminuye el riesgo de enfermedad coronaria y de fracturas de cadera, pero su uso a largo plazo incrementa el riesgo de cáncer endometrial y puede estar asociada con un pequeño incremento en el riesgo de cáncer de seno. El incremento en el riesgo de cáncer endometrial puede ser evitado por la adición de un progestágeno al régimen estrogénico en mujeres con útero, pero los efectos de al combinación de hormonas sobre el riesgo de otras enfermedades no ha sido adecuadamente estudiado.

Desde 1970, por lo menos 35 estudios epidemiológicos han examinado la asociación del tratamiento de estrógenos exógenos y el cáncer de endometrio. La gran mayoría de estos estudios muestran el incremento significativo del riesgo de cáncer endometrial en mujeres que han tomado estrógenos sin oposición. El riesgo relativo de cáncer de endometrio en mujeres quienes han usado estrógenos comparado con aquellas quienes no lo han hecho es de 2.31 (95% CI, 2.13 a 2.51). Solamente dos estudios proporcionan información acerca del riesgo de cáncer endometrial en mujeres quienes tomaban 0.625 mg de estrógenos conjugados, durante por lo menos 5 años y mostraban relaciones de riesgo relativo de 4.8 y 4.3.

Cinco estudios han examinado el efecto de la terapia de estrógenos más progestágenos sobre el riesgo de cáncer endometrial. Ninguno de ellos muestra un incremento significativo del riesgo comparado con las no usuarias y uno mostró una disminución significativa del riesgo de cáncer endometrial entre mujeres usuarias de estrógenos más progestágenos. La mejor evidencia epidemiológica disponible es de un estudio de casos y controles que no mostró incremento en el riesgo de cáncer endometrial cuando los estrógenos fueron usados con progestágenos durante por lo menos 10 días al mes.

La evidencia de que la terapia estrogénica sin oposición aumenta el riesgo de cáncer endometrial es extensa, fuerte y consistente. Sobre la base de los datos recolectados se puede establecer que el riesgo beneficio de la terapia estrogénica sola, tiene un riesgo relativo estimado de 8.22 para el cáncer endometrial entre mujeres con uso de estrógenos a largo plazo y de 1.0 en usuarias de la terapia hormonal combinada.

Al momento del diagnóstico, los cánceres endometriales en mujeres quienes han usado estrógenos son generalmente de estadios tempranos, de bajo grado y con menor invasión miometrial que los tumores en mujeres quienes no han usado estrógenos, siendo su sobrevida mejor que en las no usuarias con la enfermedad.

Por lo tanto, el riesgo de cáncer endometrial con la terapia estrogénica aumenta, no es así el de muerte por la enfermedad.

Los estudios utilizados están basados en evidencia de nivel I y II.

Estrógenos y cáncer de seno:

Por lo menos 39 estudios epidemiológicos de terapia estrogénica y riesgo de cáncer de seno han sido realizados desde 1970. Los hallazgos de estos estudios no son consistentes.

No hay una evidencia clara de que el riesgo de cáncer de seno se aumente con el incremento de la dosis de estrógenos o entre diferentes esquemas de tratamiento.

Algunos meta-análisis no han mostrado un aumento en el riesgo de cáncer de seno, relacionado con la terapia estrogénica a las dosis recomendadas de 0.625 mg al día, mientras que otros informan un incremento en el riesgo relativo que oscila entre 1.25 y 1.3 en usuarias a largo plazo, entre 8 y 15 años respectivamente.

Estas inconsistencias pueden explicarse parcialmente por las limitaciones inherentes a los meta análisis de estudios observacionales y la respuesta definitiva sobre el riesgo relativo de cáncer de seno y terapia estrogénica, probablemente sólo se obtendrá a partir de los resultados de estudios aleatorizados prospectivos como el Women's Health Initiative.

Nuestras recomendaciones sobre la THS, están basadas en todas las consideraciones anteriomente expuestas en todas las consideraciones anteriormente expuestas y en los efectos benéficos que la misma tiene sobre patologías relacionadas con la menopausia.

Los estudios utilizados están basados en evidencia de nivel I y II.

Terapia hormonal y osteoporosis:

La osteoporosis es una enfermedad sistémica caracterizada por disminución de la masa ósea y deterioro de la microarquitectura del hueso, con una alteración en el equilibrio de las unidades de remodelación ósea, con un incremento consecuente en la fragilidad ósea y en la susceptibilidad a la fractura.

El mejor predictor de la osteoporosis es la densitometría ósea que permite establecer si existe osteopenia u osteoporosis, medidos en dos sitios clínicamente importantes como son la columna lumbar y la cadera.

La osteoporosis es un problema de salud pública; no se cuenta con estadísticas sobre su prevalencia e incidencia en Colombia, pero se sabe que afecta en los Estados Unidos a más de 25 millones de personas y es la causa de la mayor parte de las fracturas en las mujeres postmenopáusicas.

Cálculos económicos han revelado que en la población estadounidenses se presentan más de 1.5 millones de fracturas al año con un costo que excede los 10 mil millones de dólares por año.

Evidencia observacional limitada pero consistente, muestra que la terapia estrogénica reduce el riesgo de fractura de cadera en las mujeres postmenopáusicas por lo menos en un 25%. Sobre la base de estos resultados se ha establecido un riesgo relativo de 0.75 para el desarrollo de fractura de cadera y muerte en las usuarias de estrógenos comparada con las no usuarias.

Nunca es tarde para iniciar la terapia estrogénica, cuando el objetivo fundamental es proteger a la mujer de la osteoporosis. Para lograr dicho objetivo su uso debe ser a largo plazo, mínimo 7 años, empezando lo más cerca posible al inicio de la menopausia, ya que en los primeros años de establecida la misma es cuando mayor pérdida de masa ósea se presenta.

La dosis de estrógeno usado en la mayoría de los estudios que mostró protección para fractura de cadera, fue de 0.625 mg/día de estrógenos conjugados, pero los datos son inadecuados para evaluar el efecto de dosis respuesta. Alguna evidencias sugieren que el riesgo de fractura disminuye con el aumento en la duración del uso de estrógenos; es así como mujeres que usan estrógenos por uno o dos años, tienen un riesgo relativo de fractura de 0.8 mientras que aquellas que toman estrógenos por 10 o mas años, tienen un riesgo relativo de 0.5. Cuando la terapia estrogénica se suspende, la pérdida ósea ocurre de una forma tan acelerada como la que se presenta en la postmenopáusica temprana, sugiriendo que la terapia estrogénica deberá continuarse por un período prolongado.

No existe evidencia epidemiológica de que la adición de un progestágeno, tanto en la terapia secuencial como en la continua disminuya el efecto protector del estrógeno; sin embargo, su adición está basada exclusivamente en la protección contra el cáncer de endometrio.

Los estudios utilizados de nivel de evidencia Y, II, III, siendo las recomendaciones de grado A.

Terapia hormonal y enfermedad cardiovascular:

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en las mujeres postmenopáusicas, de manera que es necesario implementar las medidas conducentes a disminuir su incidencia.

Más de 30 estudios epidemiológicos, de tipo observacional acerca del uso de estrógenos naturales en mujeres postmenopáusicas, muestran una disminución en el riesgo de enfermedad coronaria isquémica en comparación con mujeres que nunca lo han usado, La disminución de dicho riesgo oscila entre el 40% y el 50%, teniendo en cuenta que la mayor parte de los estudios que soportan este beneficio se han hecho con terapia hormonal estrogénica solamente.

En general se acepta que los mecanismos que explican la menor frecuencia de enfermedad isquémica en la mujer postmenopáusica con terapia estrogénica son múltiples, pero el principal mecanismo parece ser el efecto benéfico sobre el perfil lipídico que es responsable en un 25% a 50% de la reducción del riesgo. Además de la modificación sobre el perfil lipídico, se han postulado como mecanismos protectores, relacionados también con la terapia estrogénica la acción vasodilatadora y calcio antagonista de los estrógenos, la síntesis de óxido nítrico a nivel endotelial, la disminución de los niveles de fibrinógeno y una mayor actividad fibrinolítica, entre otros. Los estrógenos además incrementan la producción se prostacilina y disminuye la producción de tromboxano A2 por parte de las plaquetas reduciendo la adhesión plaquetaria.

Los estrógenos causan aumento del colesterol de alta densidad (HDLc), de un 10 hasta un 20% y reducción de las lipoproteínas de baja densidad (LDLc), con la consecuente mejoría del perfil aterogénico, dado por lo índices (LDLc/HDLc y CT/HDL).

La mayor elevación del colesterol HDLc se ha observado en los regímenes que sólo emplean estrógenos conjugados sin oposición y se atenúa en un 15% con la terapia hormonal combinada (estrógenos más progestágenos), siendo similar la reducción de los niveles de colesterol. Con relación a los triglicéridos, su elevación es menor con la terapia combinada que los estrógenos sin oposición.

El grueso de la evidencia epidemiológica, basado en meta de análisis de estudios observacionales, muestra un efecto favorable de la THS sobre la morbi-mortalidad cardiovascular que nos permite hacer una recomendación de grado A sobre su uso, pero la conclusión definitiva sobre este punto probablemente se encontrará en los resultados de estudios prospectivos que se están llevando a cabo tanto en mujeres con enfermedad isquémica establecida (Hormone Estrogen/Progestin Replacement Study).

Estrógenos y síndrome climatérico:

Existe suficiente evidencia de que la THS, mejora los síntomas vegetativos, metabólicos y psíquicos; en orden de frecuencia de reducen las oleadas de calor, diaforesis, artralgias, insomnio, palpitaciones, dispaurenia, cefaleas, síndrome uretral, nerviosismo, pérdida de la líbido, prurito vaginal, depresión y fatiga.

Nivel de evidencia grado A, nivel II.

Elección de la vía y dosis

Los estrógenos que se deben utilizar son los naturales como estrógenos equinos conjugados y el 17 B estradiol o sus derivados, como el valerato de estradiol. El progestágeno deberá también ser lo mas natural posible, con el mínimo efecto androgenizante, idealmente derivado de la 17 OH progesterona como el acetato de medroxiprogesterona. En un futuro cercano estará disponible en Colombia la progesterona natural micronizada.

Pueden utilizarse esquemas vía oral o esquemas vía transdérmica.

Esquemas terapéuticos vía oral

En pacientes con útero la terapia estrogénica debe ir combinada con un progestágeno con el fin de disminuir el riesgo relativo de carcinoma endometrial. En paciente histerectomizada se recomienda el estrógeno sin oposición a dosis de 0.625 mg de estrógenos equinos conjugados o su equivalente en valerato de estradiol 1 mg. No disponible esta presentación en Colombia.

En la falla ovárica prematura y en la de origen quirúrgico por ooforectomía bilateral se deberá emplear los estrógenos equinos conjugados a dosis de 1.25 mg día hasta los 50 años, después de los cuales se disminuirá a 0.625 mg de estrógenos equinos conjugados o su equivalente en 17 beta estradiol o valerato de estradiol con la adición de acetato de medroxiprogesterona 10 mg. durante 14 días al mes en pacientes con útero hasta los 50 años, bajando a 5 mg. durante 14 días a partir de esta edad. Esta recomendación es de tipo general, siendo la respuesta de la paciente a la pauta la que indique posteriores ajustes a la dosis.

En la terapia hormonal sistémica existen dos esquemas terapéuticos, como son la terapia cíclica y la continua. En la terapia cíclica se puede presentar en un 80% de los casos un sangrado regular cíclico por deprivación, que mientras no sea un sangrado con las caracterísitcas anormales previamente mencionadas que sugieran patología endometrial no tiene un significado clínico importante.

Cuando la paciente no desee continuar con sangrados cíclicos, se recomienda la terapia continua, en la cual la frecuencia de éstos se reduce en forma importante en un tiempo de 6 a 8 meses.

Esquemas cíclicos por vía oral:

Estrógenos equinos conjugados 0.625 mg o valerato de estradiol de 2 mg por 28 días, combinándolo con acetato de medroxiprogesterona 5 mg. durante los últimos 14 días.

El estrógeno se toma en forma ininterrumpida en este esquema. Hay otra forma de administrar el estrógeno en forma cíclica que es dar los estrógenos durante 21 días y los últimos 12 días el progestágeno, descansando 7 días para reiniciar.

Esquema continuo por vía oral:

Consiste en dar el estrógeno y el progestágeno en forma ininEsquemas terapéuticos vía oralterrumpida y en igual dosis. Se pueden administrar diariamente estrógenos conjugados 0.625 mg o valerato de estradiol 2 mg combinados con acetato de medroxiprogesterona 2.5 mg.

Vía transdérmica:

En razón de su costo se debe reservar esta vía para las pacientes que tienen intolerancia a la vía oral del estrógeno, o en aquellas con trastornos hepáticos que constituyan una contraindicación para el uso de estrógeno por vía oral por los efectos potenciales inherentes al metabolismo de primer paso o una hipertrigliceridemia manifiesta (400 mh/dl o más). Las presentaciones en discos disponibles en Colombia son de 25 mcg., 37.5 mcg, 50 mcg y 75 mcg de liberación diaria. 50 mcg diaria de 1.7 B estradiol en disco corresponden a 0.625 mg de estrógenos equinos conjugados y 2 mg de valerato de estradiol.

Los discos se aplican alternando su sitio de fijación dos veces por semana, en forma continua o durante tres semanas con una de no aplicación una vez por semana.

En pacientes histerectomizada se empleará el estrógeno a las dosis antes mencionadas en los esquemas vía oral.

No hay evidencia epidemiológica suficiente que justifique el uso continuo ya largo plazo del estrógeno por vía vaginal, pero sí se sabe que su absorción es equivalente e incluso superior a la del estrógeno conjugado por vía oral. Este efecto no se ha descrito con el estradiol, pero su alto costo impide su empleo generalizado.

Terapia no hormonal:

Calcio:

Basados en la evidencia epidemiológica existente, se recomienda la ingesta de 1000 mg de calcio elemental por día, para las mujeres entre los 25 y 50 años de edad y para aquellas mujeres postmenopáusicas que reciben terapia de reemplazo de sustitución; las que no reciban dicha terapia hormonal deberán ingerir 1.500 mg al día.

A esta dosis total de calcio se deberá llegar a través de la ingesta de alimentos ricos en calcio tales como los derivados lácteos. Alimentos fortificados con calcio o suplementos de calcio constituyen una medicina adicional, con la cual se puede lograr este objetivo en personas que no alcanzan los requerimientos con la alimentación convencional.

Una adecuada ingesta de calcio ha demostrado reducir la pérdida ósea y la incidencia de osteoporosis en mujeres posrtmenopáusicas.

Algunos estudios sugieren igualmente que como consecuencia de esta menor pérdida ósea se reduce la incidencia de fracturas, hallazgos que se deberán confirmar con estudios a largo plazo.

La ingestión da calcio hasta los dos gramos al día es segura, pero cifras por encima de ella pueden llevar a complicaciones como litiasis renal e hipercalcemia.

En Colombia se encuentran disponibles cuatro tipos de sales de calcio, el fosfato, carbonato, gluconolactato y últimamente el citrato.

Vitamina D:

Con base en un nivel de evidencia epidemiológica de tipo Y, la recomendación sobre el uso de la Vitamina D o sus análogos, en la prevención de fracturas en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis es de grado C, es decir que existe poca evidencia que sustente su indicación.

La adición de la vitamina D a la administración de calcio, lleva además a un aumento en el costo de la terapia, asociándose de otro lado a un incremento en el riesgo de efectos adversos como la hipercalcemia y litiasis renal.

Bifosfonatos:

Los bifosfonatos han venido siendo investigados desde hace dos décadas para el tratamiento de varias enfermedades

relacionadas con el hueso o el metabolismo de calcio que están caracterizadas por el incremento de la resorción ósea, incluyendo la osteoporosis.

La evidencia basada en diferentes investigaciones ha demostrado que todos los bifosfonatos hasta ahora conocidos y empleados, probablemente el más recomendado y de elección sea el alendronato sódico, por su potente inhibición de la resorción ósea, reducción de los marcadores de remodelado óseo e incremento significativo de l densidad mineral ósea total, a nivel de la columna lumbar y la cadera. Es bien tolerado a dosis ya establecidas de 10 mg al día en ayunas y con abundante ingesta de agua (6 onzas).

A diferencia de otros bifosfonatos como el etidronato, el alendronato además de inhibir la resorción ósea no afecta la mineralización, con el consiguiente menor riesgo de osteomalacia. Se desconocen sin embargo los efectos de su uso a largo plazo.

Existen estudios que demuestran disminución del riesgo de fracturas con el empleo del alendronato, pero se requiere aún de un mayor número de ensayos prospectivos y aleatorizados que confirmen este efecto benéfico. No existe por otra parte evidencia epidemiológica que justifique el uso simultáneo de THS y otro agente antiresortivo.

El empleo del alendronato está limitado a las pacientes postmenopáusicas que tienen contraindicaciones absoluta para recibir THS o para aquellas que no desean tomarla.

La recomendación para la utilización de los bifosfonatos en osteoporosis en mujeres postmenopáusicas es de grado B, sustentada en estudios con evidencia epidemiológica de tipo II.

Calcitonina:

Otro fármaco antiresortivo es la calcitonina, que sabemos actúa por varios mecanismos en la que se evidencia en la disminución de la fosfatasa alcalina sérica y de la hidroxiprolina urinaria. Con ello, se reduce el número de fracturas vertebrales y por sus efectos analgésicos, produce también reducción del dolor lumbar, acelerando la calcificación de fracturas recientes.

La dosis utilizada son 50 unidades/día, durante 10 días cada mes. Se recomienda asociar 1 g/día de calcio como suplemento.

Su uso se encuentra reservado al igual que el alendronato a las pacientes que tienen contraindicación para recibir THS o no desean tomarla, siendo además una limitante adicional su costo y vía de administración (intranasal o subcutánea).

Fluoruro sódico:

La mayor experiencia se ha encontrado con al administración en dosis de 40-80 mg/día, con las cuales aumenta la densidad del hueso trabecular, aunque no la del hueso cortical. La administración simultánea de calcio minimiza los efectos de mineralización que han sido descritos, así como alteraciones del sistema hematopoyético o articular.

Aunque el hueso tratado con fluoruro puede ser menos denso que un hueso normal, el aumento sustancial de la masa de hueso trabecular tras la terapéutica, permite un aumento neto de la fortaleza ósea y la reducción de la ocurrencia en nuevas fracturas.

Tradicionalmente, se ha considerado al fluoruro como relativamente tóxico, más o menos el 30% de las pacientes pueden tener síntomas gastrointestinales y un 10% dolores en extremidades inferiores. Como su margen de seguridad es pequeño, las nuevas presentaciones que se encuentran en desarrollo son de liberación lenta y de menor biodisponibilidad, lo cual le proporcionaría un uso más seguro.

Conclusión:

La evidencia epidemiológica demuestra que la terapia hormonal de suplencia se asocia con un efecto benéfico sobre el riesgo de osteoporosis y fracturas postmenopáusicas, con una reducción aparente del riesgo de enfermedad coronaria. Es igualmente eficaz en la prevención y tratamiento de la atrofia genital y del síndrome uretral con un efecto favorable sobre la sintomatología del síndrome climatérico.

La indicación principal no debe ser por lo tanto únicamente la de prevenir los síntomas climatéricos, sino evitar las patologías derivadas del déficit estrogénico a mediano y largo plazo arriba mencionadas.

Otra indicación claramente establecida de la THS es la menopausia prematura (falla ovárica prematura) y la de origen quirúrgico por ooforectomía bilateral.

En las pacientes con osteoporosis y riesgo aumentado de fracturas que no desean la THR o ella está contraindicada quedan como alternativas los bifosfanatos o la calcitonina.

Si tratáramos de encontrar la paciente ideal a quien formular la THS, ésta sería la paciente histerectomizada con factores de riesgo para osteoporosis o enfermedad coronaria isquémica, sin embargo, con el debido seguimiento y ajustándonos a la sindicaciones y contraindicaciones de la THS, la mayoría de las mujeres postmenopáusicas sanas se verán beneficiadas con esta terapia.

El manejo integral de la menopausia debe ser multidisciplinario involucrando medidas preventivas, educativas y terapéuticas tanto hormonales como no hormonales que se traduzcan en una mejor calidad de vida para este grupo de mujeres.

BIBLIOGRAFIA

1. Grady D, Rubin SM, Petitti D, Fox S et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. Ann Intern Med 1992; 117(12): 1016-1033.
2. Udoff L, Langenberg P, Adashi EY. Combined continuos hormone replacement therapy: A critical review. Obstet Gynecol 1995; 86(2): 306-316.
3. Lindsay R, Bush T, Grady D, Speroff L, Lobo R. Rtherapeutic Controversy. Estrogen replacement in menopause. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81(11): 3829-3838.
4. Hammond Ch. Menopause and hormone replacement therapy: An overiew. Obstet Gynecol 1996; 87(2): 2s-15s.
5. Hemminki E, Sihvo S.A. review of postmenopausal hormone therapy recommendations; potential for selection bias. Obstet Gynecol 1993; 82(6): 1021-1028.
6. Tosteson AN, Weinstein MC, Schiff I. Cost-effectiveness analysis of hormone replacement therapy. In: Lobo RA de. Treatment of the Postemnopausal Woman: Basic and Clinical Ascpects. New York: Raven Press, Ltd. 1994; 40: 405-412.
7. Feldman S, Berkowitz RS, Tosteson AN. Cost-effectiveness of estrategies to evaluate postmenopausal bleeding. Obstet Gynecol 1993; 81(6): 968-975.
8. Lupulescu A. Estrogen use and cancer incidence: A review. Cancer Invest 1995; 13(3): 287-295.
9. Speroff L. Postmenopausal hormone therapy and breast cancer. Obstet Gynecol 1996; 87(2): 44s-54s.
10. Stanford JL, Weiss NS, Voigt LF et al. Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. JAMA 1995; 274(2): 137-142.
11. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC et al. The use of estrogen and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 1955; 332(24): 1589-1593.
12. Bush TL, Barret-Connor E, Cowan LD, Criqui MH et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: Results from the lipid research clinics program follow-up study. Circulation 1987; 75(6): 1102-1109.
13. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. Arch Intern Med 1991; 151: 75-78.
14. Stampfer MJ, Conditz GA, Willet WC, Manson JE et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year-follow-up from the Nurses Health Study. N Engl J Med 1991; 325(11): 756-762.
15. Nabulsi AA, Folsom AR. White A, Patsch W et al. various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. N Engl J Med 1993; 328(15): 1069-1075.
16. Lafferty FW, Fiske ME. Postmenopausal estrogen replacement: A long - term cohort study. Am J Med 1994; 97: 66-77.
17. Folson AR. McGovern PG, Nabulsi AA, Shahar E et al. Changes in plasma lipids and lipoproteins associated with starting or stopping postmenopausal hormone replacement therapy. Am Heart J 1996, 132(5): 952-958.
18. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 1996; 335(7): 453-461.
19. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart risk factors in postmenopausal women. JAMA 1995; 273(3): 199-208.
20. Osteoporosis. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement 1994; 5(3).
21. Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993; 94: 646-650.
22. Advances in the treatment of the menopause and osteoporosis. Report of a RCOG Meeting: 18 June 1993. Br J Obstet Gynaecol 1994; 101: 170-174.
23. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B et al. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Ann Intern Med 1995; 122(1): 9-16.
24. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density. JAMA 1996; 276(17): 1389-1396.
25. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gramble GD et al. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in posmenopausal women: A randomized controlled trial. Am J Med 1995; 98: 331-335.
26. Optimal Calcium Intake. NIH Consens Stament 1994; 12(4): 1-31.
27. Gillespie WJ, Henry DA, O'Conell DL, Robertson J. Vitamin D and Vitamin D In: analogues in the prevention of fractures

in involutional and post-menopausal osteoporosis. In: Gillespie WJ, Madhock R, Swiontkowski M, Robinson CM , Murray GD (eds). Musculoskeletal Injuries Module of The Cochrane Database of Sustematic Reviews, [updated 25 november 1996). Available in the Cochrane Library (database on disk and CDROM). The Cochrane Collaboration; Issue 1. Oxford: Update Software; 1997. Update quarterly.

28. Pak ChY, Sakhaee K, Adams-Huet B, Piziak V et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with slowrelease sodium fluoride. Final report of a randomized controlled trial. Ann Intern Med 1995; 123(6): 401-408.
29. Chesnut Ch, McClung MR, Ensrud KE, Bell NH et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporosis woman: Effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. Am J Med 1995; 99: 144-152.
30. Adami S, Passeri Ortolani S, Broggini M et al. Effects of oral alendronate and intranasal salmon calcitonin on bone mass and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. Bone 1995; 17(4): 383-390.
31. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis N Engl J Med 1995; 333(22): 1437-1443.
32. Black DM, Reiss TF, Nevitt MC, Cauley J et al. Design of the fracture intervention trial. Osteoporosis Int 1993; 3: s29-39.
33. Kirl JK, Spangler JG. Alendronate: A Bisphosphonate for Treatment of osteoporosis. Am Fam Phys 1996; 54(6): 2053-2060.
34. Giannini S, D'Angelo A, Satori L et al. Continuos and cyclical clodronate therapies and bone density in postmenopausal bone loss. Obstet Gynecol, 1996; 88: 431-436.
35. Guthrie JR, Dennerstein L, Hooper JL, Burguer HG. Hot flushes, menstrual status and hormone levels in a population-based sample of midlife women. Obstet Gynecol. 1996; 88: 437-441.
36. Freedman RR, Woodward S. Core body temperature during menopausal hot flushes. Fertility and Sterlity. 1996; 65: 1141-1144.
37. Penotti M, Farina M, Sironi L et al. Cerebral artery blood flow in relation to age and menopausal status. Obstet Gynecol 1996; 88: 106-109.
38. Mikkola T, Ranta Orpana A. Hormone replacement therapy modifies the capacity of plasma and serum to regulate prostacyclin and endothelin-1 production in human vascular endothelial cells. Fertility an Sterlity 1996; 66: 389-393.
39. Rackley CE. Estrogen and coronary artery disease in postmenopausal women. Am J Med 1995; 99-117-118.
40. Volterrani M, Rosano G, Coats A et al. Estrogen acutely increases peripheral blood flow in posmenopausal women. Am J Med 1995; 99: 119-122.