

CLIMATERIO Y MENOPAUSIA: EPIDEMIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

RESUMEN

En el presente trabajo se presenta los resultados de una revisión actualizada de los conceptos de climaterio, menopausia, posmenopausia, su epidemiología, fisiopatología y cuadro clínico. Es necesario considerar estos aspectos para enfrentar adecuadamente los síntomas y signos del hipoestrogenismo, que caracteriza a este grupo de pacientes.

PALABRAS CLAVE: Climaterio, perimenopausia, menopausia, hipoestrogenismo, bochorno.

Climacteric and menopause: epidemiology and pathophysiology

ABSTRACT

We present the results of an up-to-date review on climacteric, menopause, post menopause, epidemiology, pathophysiology and clinical presentation concepts. It is necessary to consider these aspects in order to adequately treat hypoestrogenism characterizing this group of patients.

Key words: Climacteric, perimenopause, menopause, hypoestrogenism, hot flushes.

INTRODUCCIÓN

El climaterio (perimenopausia, transición menopáusica) es la etapa de transición que ocurre entre la madurez reproductiva y la pérdida de la función ovárica. Se caracteriza por una deficiencia de estrógenos. Esta etapa incluye el periodo cuando comienzan las manifestaciones endocrinológicas, biológicas y/o clínicas, indicativas de que se aproxima la menopausia y como mínimo hasta el primer año que sigue a la menopausia⁽¹⁻⁷⁾.

La menopausia es el último periodo, que marca el cese (espontáneo o artificial) de la función normal y cíclica del ovario. Se le determina cuando se

observa el cese de las menstruaciones por un espacio mayor de un año, consecuencia de la pérdida de la función ovárica. Se correlaciona con la disminución de la secreción de estrógenos, por pérdida de la función folicular⁽¹⁻⁷⁾. El momento de su presentación está determinado genéticamente y ocurre, en promedio, entre los 45 y 55 años; no se relaciona con la raza ni el estado de nutrición; sin embargo, ocurre antes en la mujer nulípara, fumadora, que habita en la altura y en aquellas que han sido sometidas a histerectomía^(6,7).

La posmenopausia es el periodo que se inicia un año luego de la menopausia, en el cual persiste el déficit estrogénico y se acompaña de un incremento de los trastornos médicos relacionados a la edad -osteoporosis y enfermedades cardiovasculares- y a la deficiencia de estrógenos⁽⁵⁻⁸⁾.

Como se observa, estos periodos se caracterizan por el déficit de estrógenos,

Jorge Salvador

Profesor, Obstetricia y Ginecología, Universidad Peruana Cayetano Heredia
Jefe de Servicio de Obstetricia, Hospital Nacional Cayetano Heredia

Correspondencia: Dr. Jorge Salvador Pichilingue
jsalvadorpc@upch.edu.pe

Rev Per Ginecol Obstet. 2008;54:61-78.

producto de la falla ovárica, la cual produce a corto plazo signos y síntomas a nivel vasomotor, neuropsiquiátrico, genitourinario, cardiovascular y osteomuscular. A largo plazo, condiciona osteoporosis y enfermedad cardiovascular. Todos ellos causan incremento de la morbimortalidad, lo cual muchas veces se acompaña de un costo familiar, social y de salud pública elevado⁽¹⁻⁸⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

Las mujeres mayores de 45 años que presentan o presentarán algún grado de déficit estrogénico en corto plazo comprenden un gran grupo poblacional. Según el censo nacional del año 2005, la población nacional fue de 27 millones de habitantes, las mujeres mayores de 45 años representaron más de 2 700 000. Por tal motivo, es necesario comprender los cambios en esta etapa de la vida de la mujer, de manera de propiciar las mejores estrategias de prevención y tratamiento de las manifestaciones clínicas para este grupo de personas. Se estima,

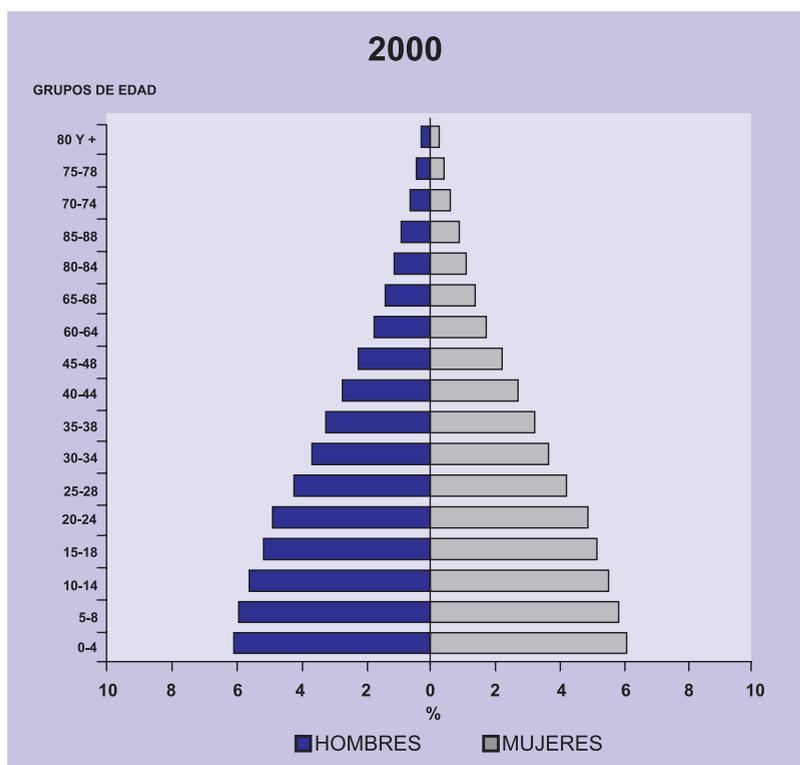


Figura 1. Curva de población del año 2000

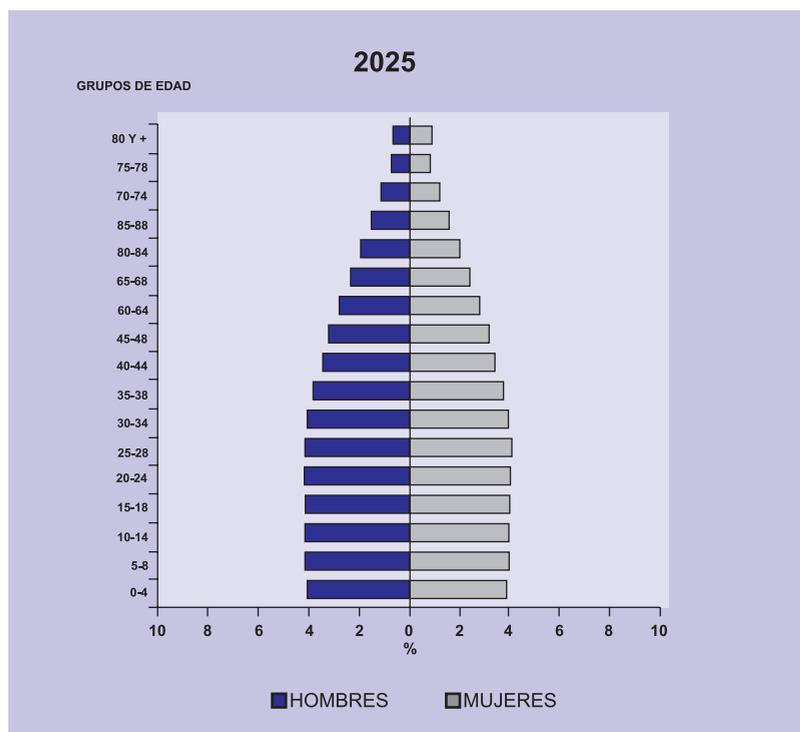


Figura 2. Curva de población esperada para el año 2025

además, que la población mayor de 45 años aumentará en los próximos años⁽⁹⁾. Figuras 1, 2 y 3.

En los EE UU, más de 30% de la población femenina es posmenopáusicas; con el tiempo, este porcentaje deberá incrementarse. En Europa, se estima que 12,3% de habitantes tiene más de 64 años^(5-8, 10-15).

Las estadísticas de la Organización Mundial de la Salud muestran que en pocos años se alcanzará la cifra mundial de 750 millones de mujeres posmenopáusicas, La longevidad actual de la mujer posmenopáusicas puede constituirse en más de 33% de la vida de la población femenina⁽⁷⁾.

Por estos datos, es importante que este sector de la población sea el centro de atención de ginecólogos, epidemiólogos, cardiólogos, reumatólogos, psiquiatras, geriatras, entre otros⁽⁵⁻⁷⁾. Figura 4.

FISIOPATOLOGÍA CICLO MENSTRUAL NORMAL

Durante el ciclo menstrual normal, el ovario produce una secuencia de hormonas para que ocurra el sangrado menstrual. Esta secuencia es inducida por las gonodotropinas de la hipófisis. Bajo la influencia de la hormona luteinizante (LH), el colesterol es convertido en la teca del folículo ovárico en pregnenolona; ella es el sustrato para todas las hormonas sexuales del ovario y, bajo la influencia de enzimas, en la teca, granulosa y las células luteales se producen estrógenos, andrógenos y progestágenos. La producción de estas hormonas sexuales depende de la presencia de ovocitos viables, de un estroma ovárico normal y de la producción de FSH y LH en cantidades suficientes⁽⁴⁻⁸⁾.

Existen una variedad de estrógenos naturales; los más importantes son el estradiol y el estradiol.



diol, la estrona y el estríol. La estrona es producida a partir de la androstenediona, en tanto que el estradiol es un derivado de la testosterona. En ambos procesos, interviene un sistema enzimático irreversible dependiente de la aromatasa. Sin embargo, entre ellas existe un mecanismo de reconversión dependiente de la enzima 17 β hidroxisteroide deshidrogenasa, cuyo equilibrio se inclina a producir más estradiol⁽³⁻⁶⁾.

Los estrógenos tienen efectos muy diversos. En el ovario, estimulan la síntesis de receptores para la hormona foliculo estimulante (FSH), de modo que contribuyen al desarrollo y crecimiento de los folículos. En el endometrio, inducen a la proliferación del epitelio y el crecimiento de la capa esponjosa y compacta, favoreciendo el desarrollo de glándulas, de los vasos sanguíneos y del tejido estromal. En el miometrio, promueven la síntesis de proteínas, la hiperplasia y la hipertrofia del mús-



Figura 4. Cambios poblacionales

culo uterino, también incrementan la producción de actinmiosina y de las contracciones uterinas. En las trompas de Falopio, producen proliferación del epitelio y aparecen células vibrátiles que contribuyen a conducir al óvulo. A nivel del cuello uterino, hacen producir

a las glándulas mucosas un moco filante, con alto contenido de agua, y dilata el conducto endocervical. En la vagina, prolifera el epitelio, con descamación de las células superficiales y acumulación de glicógeno en el epitelio. Los labios mayores y menores se vuelven turgentes y elásticos. A nivel de la glándula mamaria, estimulan la proliferación de los conductos glandulares, el desarrollo del estroma, la acumulación de tejido adiposo, aumentan la pigmentación de los pezones y activan el epitelio acinar, para que pueda responder a la progesterona y prolactina. En la hipófisis, los estrógenos ejercen un mecanismo de retroalimentación negativa sobre la síntesis de hormona foliculo estimulante, mientras que tiene una acción positiva sobre la producción de hormona luteinizante. Los estrógenos también participan en muchos procesos metabólicos, como la retención de agua y sodio en los tejidos; producen hiperglicemia, hipercetonemia, elevan el colesterol HDL, reducen los triglicéridos. Desde el punto de vista vascular, estimulan la circulación periférica, producen hemodilución por retención hídrica y disminuyen la hemoglobina y el número de eritrocitos. En los huesos, estimulan la fijación y mine-

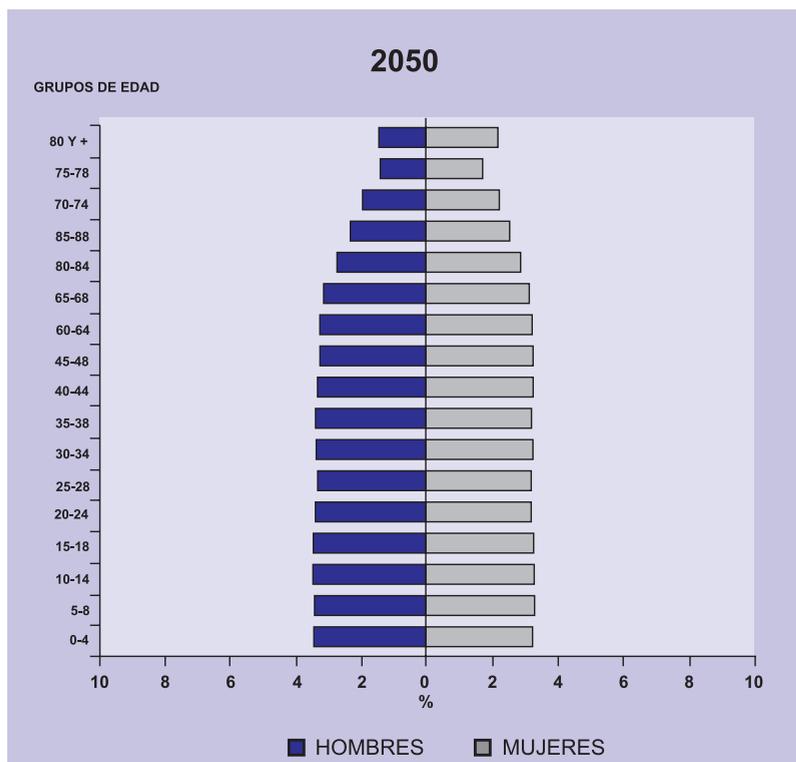


Figura 3. Curva de población esperada para el año 2050



realización de la matriz ósea, promueven el depósito de calcio, estimulan el cierre de las epífisis. Tienen acción trófica sobre la piel, favoreciendo el desarrollo de las fibras elásticas. En el sistema nervioso central, las acciones son muy complejas, activan la catecolaminas, los catecolestrógenos, dopamina, noradrenalina y endorfinas⁽¹⁶⁻²⁸⁾.

En cuanto a los progestágenos, sus efectos más importantes se ven en el endometrio, donde desencadena la fase secretora, que facilita la nidación ovular. También, inhibe la contractibilidad uterina, cierra el canal endocervical, modifica el moco cervical, tornándolo más espeso y viscoso. En las trompas de Falopio, estimulan los movimientos centrípetos, que contribuyen al desplazamiento del óvulo hacia el útero. En la glándula mamaria, inducen la proliferación de los acinos glandulares. A nivel central, tienen un efecto de retroalimentación negativo sobre la producción de la hormona luteinizante, inducen incremento de la temperatura corporal. Tienen además un efecto anabólico, aumentando el depósito tisular de los lípidos y carbohidratos, estimulan la síntesis de proteínas y disminuyen la retención de sodio y agua en los tejidos⁽⁵⁻⁸⁾.

Los andrógenos, en la mujer, tienen una acción antagónica con los estrógenos, cuya importancia depende de los niveles circulantes de ambas hormonas. Antes de la menopausia, carecen de valor clínico importante, mientras cuando descienden los estrógenos en la posmenopausia, inducen cierto grado de masculinización, que se manifiesta en la atrofia de los labios mayores y menores, el crecimiento del clítoris, la aparición de vello, cambios de la tonalidad de la voz. A nivel metabólico, estimulan la síntesis proteica, la elevación del glucógeno hepático, dis-

minuyen la cetogénesis e incrementan la retención de agua y sodio⁽⁴⁻⁸⁾

CLIMATERIO

La pérdida de la función ovárica suele ser un proceso gradual, que se produce en varios años, en promedio dura entre 4 a 6 años; en esta etapa, la función ovárica va fluctuando, aumentando o disminuyendo.

Al inicio del climaterio se produce una disminución de los niveles de inhibina, lo que resulta en un aumento de la FSH, con niveles de estradiol normal o ligeramente disminuidos. Estos cambios dan lugar a un acortamiento de la fase folicular y a ciclos menstruales cortos o prolongados. Posteriormente, se produce un descenso de los niveles de estradiol y la maduración folicular se vuelve irregular, presentando ciclos ovulatorios y anovulatorios. Cuando en los ciclos anovulatorios no se produce progesterona, existe un hipertrogenismo relativo que puede ocasionar hipermenorrea y/o hiperplasia del endometrio.

Durante el climaterio, los folículos ováricos se vuelven resistentes a la estimulación de la FSH, en tanto que las concentraciones de estradiol se conservan relativamente normales. Este grado de resistencia ovárica a la estimulación puede explicar los bochornos que experimentan algunas mujeres, a pesar de los valores normales de estradiol. Ello sugiere que los bochornos pueden deberse a liberaciones de gonadotropina relacionadas con las concentraciones bajas de estradiol o cifras bajas de otras hormonas ováricas, como la inhibina⁽¹⁶⁻²⁰⁾.

En el climaterio, en las mujeres que menstrúan y que muestran una cifra de FSH mayor de 10 UI/L en el día tres del ciclo, sugiere una resistencia ovárica relativa, incluso si los valores de estróge-

nos se encuentran dentro de los límites normales. Esto se plantea que es debido a la disminución de la producción de inhibina por los folículos.

Las dos gonadotropinas, FSH y LH, son producidas por la glándula anterior de la hipófisis. Cuando los niveles de estrógenos son bajos, los núcleos arcuato y paraventricular del hipotálamo son estimulados a producir hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en la circulación portal de la hipófisis; ello estimula la liberación de FSH y LH. El mecanismo responsable de la liberación pulsátil de GnRH se plantea que también es responsable de la provocación de bochornos⁽¹⁶⁻²¹⁾.

MENOPAUSIA Y POSMENOPAUSIA

La menopausia espontánea o natural es consecuencia de la atresia folicular o del agotamiento folicular, de tal modo que no existen folículos ováricos que puedan responder a las gonadotropinas; por tal motivo, el ovario pierde su función cíclica, desaparece la ovulación y se termina la etapa reproductiva de la mujer⁽²⁻⁸⁾.

En este periodo, los niveles de estradiol son muy bajos, se produce un gran aumento de la FSH, en menor medida de la LH, de tal forma que el cociente FSH/LH se invierte y es > 1 . Los valores de FSH por encima de 40 UI/L son compatibles con la interrupción completa de la función ovárica⁽⁵⁻⁸⁾.

Los estrógenos secretados por los ovarios después de la menopausia son insignificantes; sin embargo, todas las mujeres siguen teniendo concentraciones perceptibles de estradiol y estrona⁽⁵⁻⁸⁾.

La estrona es el estrógeno más importante en la posmenopausia; se produce

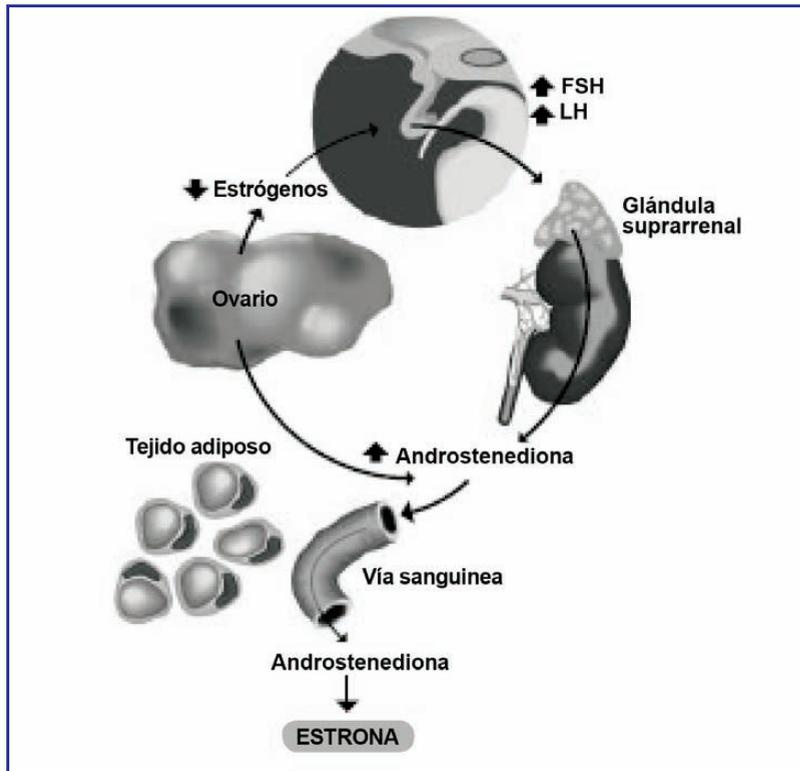


Figura 5. Cambios hormonales durante la menopausia. En el tejido adiposo periférico la androstenediona, que es un andrógeno débil, se convierte en estrona, el principal estrógeno de la mujer postmenopáusica

por la conversión periférica de la androstenediona (producida en la corteza suprarrenal y en el ovario), el cual se aromatiza en estrógenos, principalmente en el tejido adiposo^(5-8, 13, 14). La estrona puede ser capaz de mantener la vagina, la piel, el hueso y en algunos casos reducir la incidencia de bochornos. Si bien el estrógeno de cierto modo puede ser beneficioso, sin embargo, al no existir oposición de progestágenos (por la falta de ovulación y desarrollo del cuerpo lúteo), puede aumentar la incidencia de hiperplasia y cáncer de endometrio⁽⁵⁻⁸⁾. Las obesas suelen tener una alta concentración de estrógenos circulantes; por tal motivo, están en peligro de sufrir cáncer de endometrio. En contraste, las mujeres delgadas experimentan disminución de los estrógenos circulantes, estando más expuestas a la osteoporosis⁽⁵⁻⁸⁾.

En cuanto a los andrógenos, antes de la menopausia el ovario produce cerca de 50% de la androstenediona y 25% de la testosterona circulante. Después de la menopausia, disminuye la producción total de andrógenos, sobre todo por la caída de la producción ovárica. Sin embargo, también disminuye la producción en la suprarrenal. Aún cuando en la mujer posmenopáusica se producen menos andrógenos, ellos se vuelven más activos, debido a la falta de oposición de los estrógenos⁽³⁻⁸⁾.

La menopausia, en general, es diagnosticada en forma retrospectiva, luego de ocurrida la amenorrea por un año, observándose adicionalmente los signos de hipoestrogenismo y, cuando fuera necesario, confirmándose con el aumento de la hormona estimulante del foliculo (FSH > 40 UI/L).

CUADRO CLÍNICO

La identificación de los componentes del síndrome climatérico, tanto genitales como extragenitales, puede resultar compleja, especialmente en su fase inicial (40 a 45 años), durante la cual sus manifestaciones pueden permanecer latentes o ser muy sintomáticas o en muchos casos ser muy difícil de diferenciarlos del componente ansioso depresivo que suele acompañar a este grupo de personas. La deficiencia de estrógenos que caracteriza al climatérico y la menopausia es el principal responsable de los signos y síntomas inmediatos y tardíos.

El 84% de las mujeres tiene al menos uno de los síntomas clásicos durante el climatérico o posteriormente; el 45% considera que los síntomas son importantes^(8, 10-15).

SÍNTOMAS VASOMOTORES. - Bochorno, sudoración

Son los síntomas más clásicos de la deficiencia de estrógenos; 70 a 80% de las pacientes en el climatérico sufren de bochornos; suelen hacerse muchos más intensos cerca de la menopausia, cuando los niveles de estrógenos decrecen rápidamente. Se les describe como periodos transitorios y recurrentes de enrojecimiento facial, que pueden extenderse al cuello, a los hombros y a la parte superior del tórax, asociados a sudoración y sensación de calor (que puede ser con elevación de temperatura de 1 a 2 grados), que se acompañan a menudo de palpitaciones y sensación de ansiedad. En ocasiones, van seguidos de escalofríos; cuando ocurren de noche, pueden perturbar el sueño. Ocurre en promedio de 5 a 10 episodios por día. Después de la menopausia quirúrgica, los episodios suelen ser más frecuentes e intensos⁽¹⁶⁻²¹⁾.



SÍNTOMAS GENITOURINARIOS.- Hemorragia anormal, alteración menstrual, sangrado posmenopáusico, sequedad vaginal, dispareunia, molestias urinarias, distopia genital, infertilidad.

Más de 50% de las mujeres durante el climaterio tiene alteraciones menstruales (polimenorrea, hipomenorrea, hipermenorrea, oligomenorrea). La hemorragia puede llegar a ser irregular, intensa y/o prolongada, siendo necesario el descarte de patología orgánica, para el tratamiento adecuado. De especial importancia, es el sangrado posmenopáusico, en el cual siempre debe descartarse patología endometrial, sobre todo cáncer de endometrio (5-8).

La vejiga y la vagina son órganos muy sensibles a los estrógenos; su deficiencia produce atrofia en ambos tejidos. En la vagina, se manifiesta con adelgazamiento, sequedad, prurito, dolor y dispareunia; en la vejiga y uretra, se manifiesta por disuria, poliaquiuria, urgencia urinaria, nicturia y algunas veces incontinencia urinaria; todos estos cambios predisponen a infecciones urinarias. La atrofia vaginal es un trastorno tardío de la deficiencia de estrógenos; 33% de las pacientes sufre de

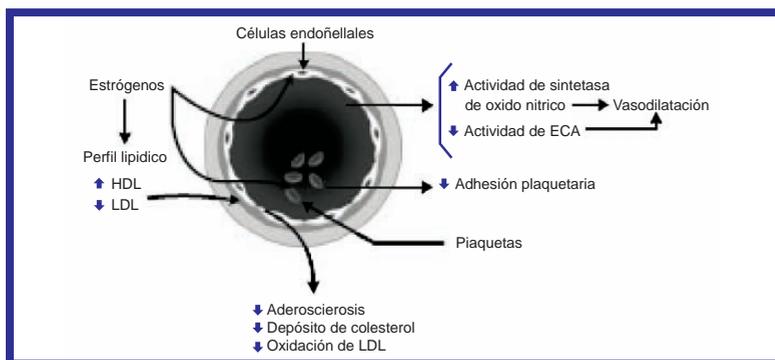


Figura 7. Mecanismos de protección cardiovascular dependientes de los estrógenos

atrofia sintomática a los cinco años de iniciada la menopausia (5-8, 22).

Por otro lado, la pérdida de elasticidad de los tejidos del piso pélvico se traduce en distopia genital (histerocele, cistocele, enterocele, rectocele). Otros cambios en el aparato genital son la reducción del tamaño del útero, del endometrio y de los ovarios (5-8, 22).

SÍNTOMAS CARDIOVASCULARES.- Palpitaciones, dolor precordial, disnea y enfermedad coronaria

Las enfermedades cardiovasculares, entre ellas la arteriopatía coronaria y la enfermedad vascular cerebral, son un problema de salud pública hoy en día; producen más de 50% de todas las defunciones en EE UU, en las mujeres mayores de 50 años. Uno de los factores de

riesgos cardiovasculares más reconocidos después de la menopausia es el hipoestrogenismo. Aunque la hipoestrogenemia es al parecer un factor de primer orden que contribuye a la enfermedad cardiovascular en la mujer, otros riesgos modificables, como la hipertensión, el tabaquismo, la diabetes, la hipercolesterolemia, el sedentarismo, pueden tener la misma importancia (5-8, 23, 24).

Al caer los estrógenos, se eleva el colesterol de densidad baja (LDL) y disminuye el colesterol de densidad alta (HDL); esto favorece la formación de las placas de ateroma y la progresión de la aterosclerosis coronaria; con ello, las enfermedades cardiovasculares se incrementan en forma sustancial (5-8, 23, 24).

SÍNTOMAS OSTEOMUSCULARES.- Dolor osteomuscular, lumbalgia, osteopenia, osteoporosis

Se conoce mucho de la asociación entre el climaterio, la menopausia y la aparición de síntomas osteomusculares, como dolor, cansancio y agotamiento muscular. Sin embargo, su relación no está claramente explicada. Lo que sí es claro es que antes de la menopausia la tasa de pérdida del tejido óseo total por año es menor al 1%; sin embargo, después de ella, esta tasa se incrementa hasta 5% por año. Este cambio está francamente relacionado a la deficiencia de estróge-

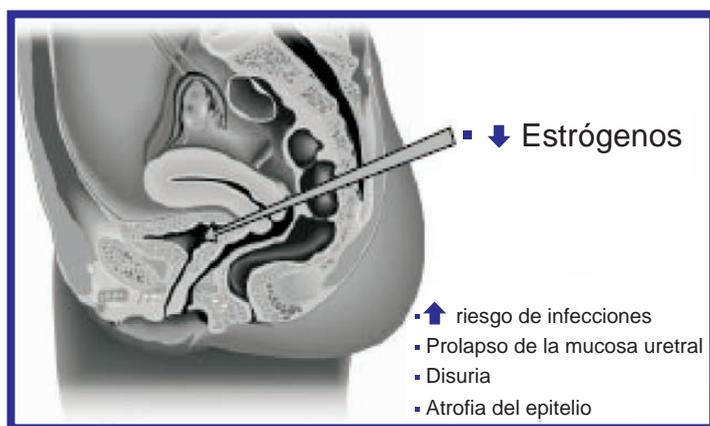


Figura 6. Repercusión del hipoestrogenismo en la vejiga y uretra.



nos. Si bien la osteoporosis es de causa multifactorial, la falta de estrógenos es un condicionante muy importante⁽⁴⁻⁸⁾.

NEUROPSIQUIÁTRICOS.- Cefalea, depresión, insomnio, alteración de conciencia, alteración de memoria, vértigo, ansiedad, irritabilidad, disminución de la libido.

Si bien se reconoce que todos los cambios relacionados a la falla ovárica primaria van a ser productos de procesos naturales, esto afecta mucho las mujeres, ya que algunas lo relacionan con pérdida de su juventud, de su feminidad, contribuyendo a causar ansiedad e incertidumbre⁽²⁶⁻²⁸⁾.

Se ha planteado que las hormonas producidas por el ovario, como los estrógenos, la progesterona y la testosterona, tienen influencia en el cerebro, activando procesos complejos a través de los neurotransmisores. Si bien estos procesos no están completamente clarificados, se plantea que la deficiencia de estrógenos va a alterar los niveles de catecolaminas (dopamina y norepinefrina), acetilcolina y monoamino oxidasa, a nivel del sistema nervioso central, y con ello condicionar las alteraciones del humor, del estado de ánimo, la memoria, así como de la libido en la mujer. Sin embargo, se reconoce también que aquí intervienen mucho otros factores, como los culturales, sociales, ambientales y psicológicos, que van a hacer que todas las manifestaciones del climaterio y la menopausia se vuelvan complejas y variadas. En la actualidad, muchos estudios fallan en demostrar esta asociación⁽²⁶⁻²⁸⁾.

MODIFICACIONES EN LA PIEL.- Adelgazamiento, sequedad, arrugas.

Al disminuir las fibras colágenas y elásticas en la piel, esta se vuelve fina y

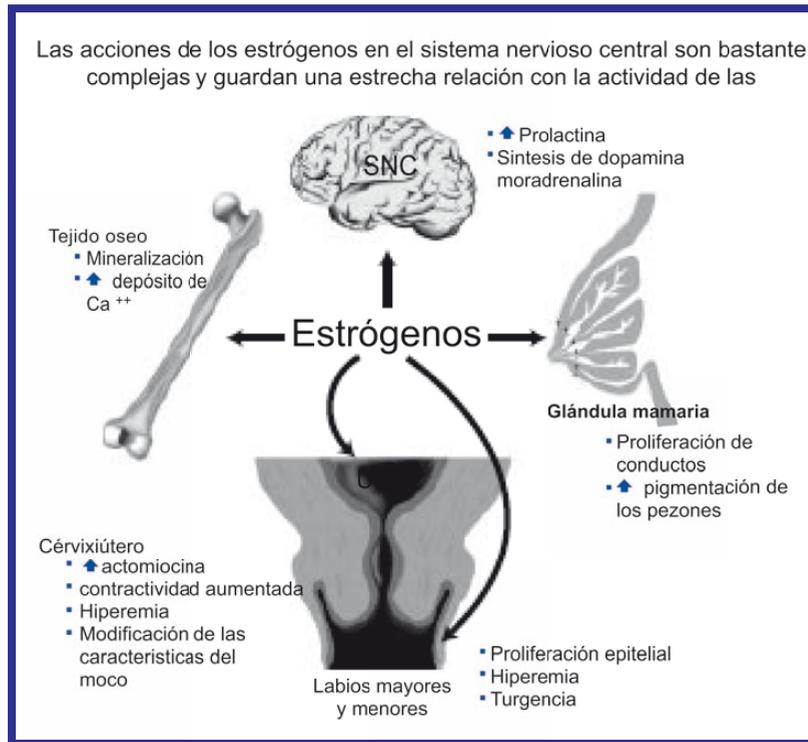


Figura 8. Esquema que ilustra algunos de las acciones periféricas de los estrógenos, en los órganos diferentes al ovario

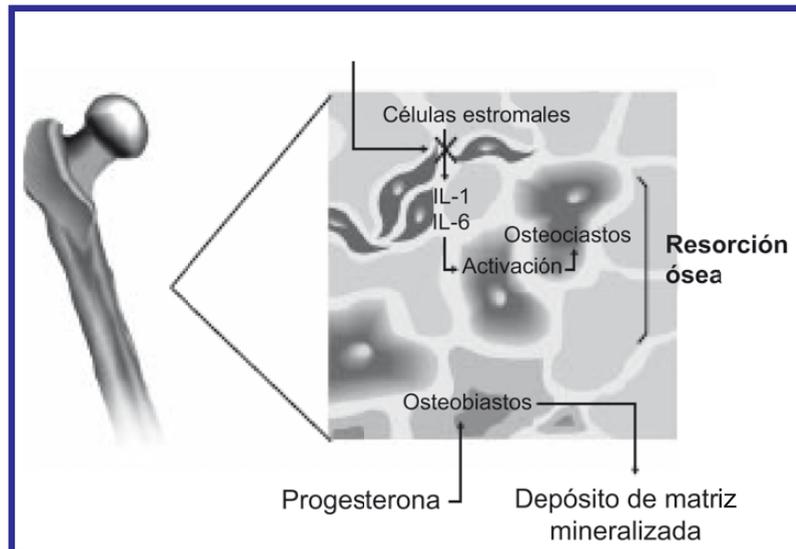


Figura 9. Papel regulador de los estrógenos y progesterona, sobre el proceso de remodelación ósea. En la menopausia, está aumentada la resorción de matriz mineralizada, debido a la ausencia de estrógenos.

frágil, perdiendo elasticidad y firmeza; la epidermis se adelgaza, aumenta la pérdida de agua y disminuye el número de vasos sanguíneos; todo esto se traduce en arrugas. Se puede presen-

tar pérdida de cabello, del vello axilar y pubiano. Sin embargo, debido al predominio relativo de andrógenos, estos pueden ser reemplazados por pelos más gruesos⁽⁵⁻⁸⁾.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roberts H. Managing the menopause. *BMJ*. 2007;334(7596):736-41.
2. Hickey M, Davis SR, Sturdee DW. Treatment of menopausal symptoms: what shall we do now? *Lancet*. 2005;366:409-21.
3. Nelson HD. Menopause. *Lancet*. 2008;371(9614):760-70.
4. O'Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *Lancet*. 1999;353(9152):571-8.
5. Speroff L, Fritz M. Menopause and the perimenopausal transition. En: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2005:621-88.
6. Hacker N, Moore G, Gambone J. *Essentials of Obstetrics and Gynecology*. Fourth edition. California: Elsevier Saunders. 2004.
7. Berek J. *Ginecología de Novak*. 13a edición. México: Editorial McGraw-Hill. 2003.
8. Woods NF, Mitchell ES. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. *Am J Med*. 2005;118:S14-24.
9. INEI. Perú. Estimaciones y proyecciones de la población 1950-2050. Boletín de Análisis Demográfico N 35. MINSA. Lima 2001
10. Rymer J, Morris EP. Extracts from "Clinical evidence": Menopausal symptoms. *BMJ*. 2000;321(7275):1516-9.
11. Prentice RL, Langer RD, Stefanick ML, et al. Combined analysis of Women's Health Initiative observational and clinical trial data on postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease. *Am J Epidemiol*. 2006;163:589-99.
12. ACOG Task Force on Hormone Therapy. Hormone therapy. *Obstet Gynecol*. 2004;104(suppl):1S-131S.
13. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA*. 2002;288:872-81.
14. O'Hersch AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy. *JAMA*. 2004;291:47-53.
15. Barnabei VM, Grady D, Stovall DW, et al. Menopausal symptoms in older women and the effects of treatment with hormone therapy. *Obstet Gynecol*. 2002;100:1209-18.
16. Bachmann GA. Menopausal vasomotor symptoms: a review of causes, effects and evidence-based treatment options. *J Reprod Med*. 2005;50(3):155-65.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists. Women's Health Care Physicians. Vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol*. 2004;104(4 Suppl):106S-117S
18. Williams RE, Kalilani L, DiBenedetti DB, Zhou X, Granger AL, Fehnel SE, Levine KB, Jordan J, Clark RV. Frequency and severity of vasomotor symptoms among peri- and postmenopausal women in the United States. *Climacteric*. 2008;11(1):32-43.
19. Rapkin AJ. Vasomotor symptoms in menopause: physiologic condition and central nervous system approaches to treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(2):97-106.
20. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes. *JAMA*. 2004;291:1610-20.
21. Notelovitz M, Lenihan JP, McDermott M, et al. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol*. 2000;95:726-31.
22. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, Greenland P, LaCroix AZ, Limacher MC, et al. Effect of estrogen on gallbladder disease. *JAMA*. 2005;293:330-9.
23. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297(13):1465-77.
24. Mack WJ, Slater CC, Xiang M, Shoupe D, Lobo RA, Hodis HN. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to time since menopause rather than type of menopause. *Fertil Steril*. 2004;82:391-7.
25. Porter M, Penney G, Russell D, Russell E, Templeton A. A population based survey of women's experience of the menopause. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996;103:1025-8.
26. Haskell SG, Richardson ED, Horwitz RI. The effect of ORT on cognitive function in women: a critical review of the literature. *J Clin Epidemiol*. 1997;50:1249-64.
27. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et al. Conjugated equine estrogens and the incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004;291:2947-58.
28. National Institutes of Health. State of science conference statement on management of menopause-related symptoms. NIH, 2005. <http://consensus.nih.gov/>