

MENOPAUSIA Y SINDROME CLIMATERICO

*Dr. Fernando Veloz Burbano, *Dr. Franciso Espejo Suárez,
*Dr. Flavio Vintimilla Barzallo, **Dr. Iván Galindo, **Dr. Guillermo Montenegro

CONCEPTO

La Menopausia se define como el cese irreversible del ciclo reproductivo femenino y de las menstruaciones. La edad promedio es de 50 (1). Aproximadamente la mitad de las mujeres dejarán de menstruar entre los 45-50 años de edad; una cuarta parte lo hacen antes de los 45 años y el resto después de los 50 años (2). El síndrome climaterico comprende un período largo de tiempo en el que se presentan diferentes cambios físicos y emocionales que ocurren a consecuencia de la disminución en la producción de estrógenos por los ovarios.

MANIFESTACIONES CLINICAS

El síndrome climaterico comprende un variado conjunto de síntomas y signos que podrían agruparse en tres grupos, manifestaciones anatómicas-vasomotoras, psicológicas y físico-metabólicas.

MANIFESTACIONES ANATOMICAS-VASOMOTORAS

Sofocaciones; sudoración excesiva; palpitaciones; angina; vértigo; cefálea; parestesias.

MANIFESTACIONES PSICOLOGICAS

Nerviosismo; cambio de ánimo; irritabilidad; depresión-insomnio; amnesia-fatiga mental; disminución de la libido.

MANIFESTACIONES FISICO/METABOLICAS

Alteraciones menstruales; atrofia genito-urinaria; atro-

fia de mamas; atrofia de piel; disfunción vesical; hirsutismo; desmineralización ósea; enfermedad arterioesclerótica; coronariopatías; alteraciones de lípidos y lipoproteínas; alteraciones óseas; osteoporosis.

MANIFESTACIONES ANATOMICAS/VASOMOTORAS

La sofocación vasomotora se considera como la rúbrica del climaterio. y la sufren en cierto grado al menos del 75 o/o al 85 o/o de las mujeres posmenopáusicas (3-4). Sofocación se refiere al comienzo súbito de enrojecimiento de la piel de la cabeza, cuello y tórax, acompañado por una sensación de intenso calor corporal. Son más frecuentes durante la noche cuando precisamente se encuentran durmiendo y dificultan la reconciliación del sueño, duran aproximadamente 4 minutos. En cada bochorno se incrementa LH, ACTH, y cortisol, pero no se incrementa ni FSH, ni estradiol (5-6). El bochorno es un fenómeno fisiopatológico y no psicológico.

MANIFESTACIONES PSICOLOGICAS

Si bien es cierto, los cambios y alteraciones psicológicas son atribuibles a la menopausia e hipoestrogenemia, estos síntomas pueden ser el producto de cambios ambientales propios de la edad, (soledad, viudez, independencia de los hijos), o cambios internos (disminución de la capacidad física y belleza, falta de seguridad e incertidumbre del futuro). (7-8-9).

ALTERACIONES MENSTRUALES

La oligomenorrea seguido de amenorrea, suele ser la primer evidencia clínica del climaterio femenino. En general, un período de 6-12 meses de amenorrea en una mujer después de los 45 años de edad es el tiem-

* Residentes del Postgrado de Gineco-Obstetricia. H.G.O.I.A.

**Medico General

po habitualmente aceptado para el diagnóstico de la menopausia (10). El acontecimiento básico de la menopausia es la depleción de los folículos ováricos, con degeneración de las células de la granulosa y teca, y por lo tanto no responden al estímulo gonadotrófico, con la consecuente disminución de la esteroideogénesis e incremento de las gonadotropinas (11-12).

ATROFIA GENITO-URINARIA

El ovario disminuye de tamaño y llega a alcanzar dimensiones inferiores a una almendra. Su superficie es rugosa. Al corte no se observan formaciones quísticas y muestran un aspecto fibroso (13). Histológicamente, la estroma contiene numerosas masas hialinas y fibrosas que constituyen restos de corpus albicans y folículos atrésicos, estos cambios son lentos y constituyen la base morfológica primordial del climaterio (14).

El epitelio que reviste la vulva y la vagina se adelgaza y queda reducida a escasas hileras de células. Disminuye la grasa de la dermis de la vulva, a la vez que el vello, y puede reducirse el calibre del introito vulvar.

La vagina se acorta, desaparece los fondos de sacos vaginales y disminuye la secreción, que puede aumentar de PH y tornarse alcalina (15). El útero, disminuye de tamaño, el endometrio se adelgaza y se atrofia, lo que constituye la base morfológica de los trastornos menstruales de la menopausia.

En el cuello uterino, el límite entre el epitelio escamoso y el cilíndrico o zona escamosa columnar, se desplaza hacia dentro del conducto endocervical y la secreción disminuye (16-17).

Todos estos cambios descritos originan dispareunia y prurito vulvar y favorece a la aparición de infecciones. La atrofia afecta también todos los medios de sustentación de los órganos pelvianos, tanto músculos como ligamentos, por ello, en esa época son más frecuentes los prolapsos genitales.

Como embriológicamente el triángulo vesical y la uretra se derivan de tejidos estrógeno-dependientes, la deficiencia urinaria, polaquiuria y predisponer a infecciones del tracto urinario.

Así también el tamaño de las mamas disminuye debido a la involución del tejido graso.

HIRSUTISMO

El contraste con lo que ocurre con los folículos, las células estromales del ovario continúan produciendo andrógenos (androstendiona y testosterona), como resultado del incremento de LH, especialmente luego de la Menopausia. La disminución de la relación Estrógenos/Andrógenos es la causa del incremento del pelo facial que frecuentemente ocurre en la post-menopausia (18-19-20). En la post menopausia se producen cerca de 3.000 ug. de androstendiona por día, que

proviene en su 95 o/o de las suprarrenales y 5 o/o del ovario, por lo que la conversión de androstendiona estrona se incrementa en el tejido adiposo periférico.

TRASTORNOS DE LIPIDOS Y LIPOPROTEINAS

El déficit estrogénico es causa de profundas alteraciones en el metabolismo de los lípidos y una alteración de la relación HDL/Colesterol/LDL—Colesterol, con descenso de la HDL y aumento de la LDL, es decir existe la pérdida de la protección que parece predisponer la mujer para las enfermedades coronarias (21-22-23).

TRATAMIENTO DE LA MENOPAUSIA

En la actualidad, la población mundial supera los cinco billones de personas. Paralelamente a éste dramático crecimiento de la población, las expectativas de vida se han incrementado. Por lo tanto, en los próximos años veremos en los países desarrollados un incremento muy significativo de personas con edad por encima de los 60 años.

Estos hechos, junto con el deseo de mejorar la calidad de vida y los estudios económicos de las complicaciones a largo plazo de la menopausia, han hecho que la terapia hormonal sustitutiva (THS) esté en el centro de la actualidad y las discusiones.

Quién debe tratarse?

Por supuesto, deberán tratarse todas aquellas pacientes que presenten síntomas relacionados con la menopausia. El problema radica en si debemos o no tratar a todas las pacientes desde un punto de vista preventivo. Sabemos que aproximadamente un 20 o/o de las mujeres no necesitarán tratamiento hormonal sustitutivo. Sin embargo, para poder determinar de qué 20 o/o se trata, tendremos que estudiar, por una parte, el metabolismo lipídico de toda la población. Por otra parte, y ésto sería mucho más costoso, deberíamos estudiar el estado de la masa ósea de toda la población, a fin de poder tratar a las pacientes que, aún sin presentar síntomas, tuvieron una osteopenia.

Por lo tanto, deberán tratarse:

Pacientes sintomáticas (síntomas vasomotores, psíquicos o atrofia de piel y mucosas).

Pacientes con menopausia precoz quirúrgica o espontánea.

Pacientes con hipertensión e hipercolesterolemia a raíz de la menopausia.

Pacientes con osteoporosis establecida o riesgo de padecerla

Todas aquellas mujeres que, informadas, deseen el tratamiento de forma preventiva (24-25).

Eficacia de la terapia hormonal sustitutiva

No existe prácticamente ninguna duda en cuanto a la

eficacia de la terapia estrogénica con respecto a los síntomas vasomotres. Se ha señalado un claro efecto tónico de los estrógenos, lo que produce un efecto positivo sobre el bienestar de éstas mujeres. El cuello uterino, la vagina, la vulva, el trígono vesical y la uretra son órganos diana para los estrógenos; por consiguiente, las atrofiaciones genitourinarias que presentan estas mujeres como resultado de su deprivación estrogénica responderán muy favorablemente a ésta terapia. Se han descrito regresiones hasta en un 88 o/o, de igual manera se ha observado un aumento de las secreciones vaginales y cervicales tras la terapia estrogénica, la eficacia de la osteoporosis ha quedado clara (26-27).

Existen evidencias irrefutables de que los estrógenos aumentan las lipoproteínas de alta densidad y disminuyen las lipoproteínas de baja densidad. En un estudio de 556 mujeres postmenopáusicas se encontró que el colesterol y LDL aumentaron por 5 años de deprivación de estrógenos, la HDL no cambió. Los triglicéridos fueron más variables y más relacionados con el peso que con los años postmenopáusicos. La adición de progesterona y aún de andrógenos no afectan anversamente los lípidos y las lipoproteínas sobre un tratamiento a largo plazo. La obesidad significativamente incrementa los triglicéridos y las fumadoras significativamente deprimen el colesterol HDL (28).

La deprivación estrogénica es causa de un aumento del riesgo de accidentes cardiovasculares en la mujer. Tres estudios seccionales en mujeres con o sin estenosis en la angiografía coronaria, reportó menos daños ateroscleróticos entre las mujeres que usaban estrógenos, de 16 estudios prospectivos, 15 se encontró disminución relativa de los riesgos. Un reanálisis de los datos demostraron un efecto productivo de estrógenos al bajar el colesterol tipo lipoproteínas de baja densidad y al incrementar el colesterol tipo lipoproteína de alta densidad (29).

Los resultados combinados de estudios múltiples provee una evidencia fuerte que la terapia hormonal no incrementa el riesgo de cáncer de seno (30).

No obstante, si la adición de una progesterona, lo cual protege contra el estrógeno al inducir cáncer endometrial y a no eliminar el efecto de protección del estrógeno contra la enfermedad cardíaca, la mayoría de las mujeres probablemente se beneficiarían de la THS (31).

Contraindicaciones de la THS:

En la actualidad, las contraindicaciones absolutas de la estrógenoterapia son escasas, formando parte de ellas la insuficiencia hepática grave, la enfermedad tromboembólica activa, la otosclerosis y los cánceres estrógenodependiente. Como se pueden ver son muy pocas las contraindicaciones, e incluso algunas de ellas, hoy por hoy están desapareciendo. Así las mujeres operadas de cáncer de mama, después de tres a cinco

años, pueden ser susceptibles de tratamiento; lo mismo ocurre con los adenocarcinomas de endometrio estadio I que han sido operados (32).

Así, nos encontramos una incidencia de hiperplasias endometrial en un 18 o/o a un 32 o/o de pacientes cuando se administran estrógenos solos. Esta misma incidencia se redujo a un 3 o/o-4 o/o al añadir durante 7 días un progestágeno. Los efectos de máxima protección se han obtenido cuando se suministra al progestágeno durante doce días, habiendo sido prácticamente nula la incidencia de hiperplasias (32).

Preparados

ESTROGENOS

Se pueden administrar por vía oral o parenteral

Vía Oral.-

Los estrógenos naturales, aportados por vía oral, son metabolizados en gran medida en la pared intestinal y durante el primer paso por el hígado, la mayor parte de una dosis oral de estradiol (E2) es metabolizada en estroza (E1) que es conjugada seguidamente en sulfato de estrona (E15). A consecuencia de su absorción rápida en el tracto digestivo, los estrógenos administrados oralmente dan lugar a picos hormonales en el plasma durante las horas siguientes a la ingestión y a fluctuaciones considerables de las concentraciones plasmáticas que no corresponden en modo alguno al patrón de la secreción endógena de estradiol. el hígado inundado por tales cantidades de estrógenos, se convierte en una especie de órgano diana no fisiológico y es estimulado, entre otras cosas, a producir proteínas, entre las que figuran, por ejemplo, el angiotensinógeno (sustrato de renina) que es considerado responsable del aumento tensional tributario del aporte estrogénico, la globulina que fija las hormonas sexuales y otras proteínas que fijan hormonas. El único efecto hepático deseable que surten los estrógenos orales podría decirse que es la elevación de las lipoproteínas HDL, a las que se relaciona con una disminución del riesgo de cardiopatía isquémica. (33)

Vías parenterales.-

Se requiere un éstar no natural de la molécula de estradiol; se obtiene un nivel plasmático inicial inútilmente alto que luego desciende con rapidez, tasas de liberación inconstantes; y el efecto hormonal no puede interrumpirse a voluntad.

La vía vaginal, es una ruta de administración aceptable, con una magnífica absorción, aunque necesita una moderada manipulación (34).

Finalmente, la vía percutánea y transdérmica son ambas francamente eficaces y cómodas en el tratamiento de los síntomas y problemas que acarrea la menopausia.

El Estradiol Transdérmico, ha sido creado para evitar las desventajas inherentes a la sustitución oral de estrógenos y eludir, al mismo tiempo, las dificultades

típicas que se presentan con los preparados parenterales disponibles hasta ahora (33).

Regímenes terapéuticos

En cuanto a la mujer histerectomizada, no tenemos en la actualidad ninguna evidencia de que sea necesaria la asociación de un progestágeno al estrógeno, pudiéndose administrar éste de una manera continua. La mujer que tenga útero deberá, no obstante, recibir obligatoriamente un progestágeno.

Pautas de la THS	
Estrógenos (días)	Progestágenos (días)
21	—
25	—
30	—
25	16 al 25
25	12 al 25
28	16 al 28
30	1 al 14
30	1 al 30

Se elegirá una u otra dependiendo de la paciente, así como el deseo de que tenga menstruaciones o no. En caso de que deseáramos que una mujer presentara una menstruación normal se elegirá una pauta de 21 a 25 días de estrógenos con 10-12 días de progestágenos y 5-7 días de descanso. Ante una paciente en la que deseamos que presente menstruaciones escasas utilizaremos un estrógeno continuo y 12 a 14 días del mes un progestágeno. En el caso de que no deseemos ninguna menstruación crearemos una atrofia endometrial al administrar un estrógeno y un progestágeno continuamente. Se desconoce la duración de la THS. Sin embargo, parece razonable un mínimo de diez años, aunque se está considerando continuar con una THS a lo largo de la vida, si bien variando posiblemente su dosis y su ruta de administración (35).

Qué preparado dar a cada paciente?

Paciente	Oral	Implante	Sublingual	Percutáneo transdérmico	Preparado Vaginal
Síntomas					
Climatéricos	x		x	x	
Comienzo Trat. por 1era vez	x		x	x	
Histerectomía					
Previa		x			
Sintomatología sicosexual		x			x
Enfermedad arterial			x	x	
Náusea o vómitos		x		x	x
Atrofia vaginal					x

Se han realizado estudios sobre los efectos clínicos y endometriales del estradiol y la progesterona en mujeres postmenopáusicas, tratadas con 17-B estradiol en combinación con progesterona, 30 mujeres sanas con enfermedad climatérica participó en éste estudio, ellas fueron divididas en tres grupos y recibieron una tableta conteniendo 2 mg de estradiol en combinación con 50, 100 o 200 mg de progesterona por 25 días cada mes, durante 4 meses. La preparación fue bien tolerada por todos los sujetos y ellos obtuvieron alivio de sus disconformes, ninguno de ellos se retiró por causa de los efectos secundarios, no se observaron cambios en la presión sanguínea, en el peso o en el examen de Papanicolaou. La brecha de sangrado fomentado en el primer ciclo, principalmente en el grupo que recibió dosis bajas de progesterona 50 mg, las biopsias endometriales ejecutadas antes y después de lo cuatro meses de tratamiento demostraron un endometrio atrófico, en todos los endometrios tratados con 200 mg. de progesterona y en la mayoría de las pacientes tratadas con 100 mg. de progesterona (37). Así, las mujeres con útero intacto, la terapia de reemplazo hormonal debería consistir en estrógenos combinados con progesterona para eliminar los riesgos de hiperplasia endometrial y cáncer (38).

Normas para la THS:

Antes de iniciar la THS será obligatorio la evaluación y estudio de la paciente. Para ello, habrá que rellenar una minuciosa historia, realizar una exploración ginecológica con una citología vaginal, así como descartar la existencia de una patología mamaria. Es importante conocer las cifras de colesterol total y transaminasas, así como la tensión arterial y peso de la paciente.

Debe informarse la paciente de los riesgos y complicaciones. Así mismo, debe conocer la posibilidad de los efectos secundarios y de los momentos en los que debe consultar a su médico.

El tratamiento deberá iniciarse cuando, basándonos en signos y síntomas clínicos, se considere que la mujer ha iniciado su declive estrogénico, sin tener que esperar necesariamente a que tengan la menopausia propiamente dicha. Por otro lado, la mujer puede beneficiarse del THS, en cualquier momento, aunque hayan transcurrido más de diez años de su menopausia.

La paciente debe ser sometida a revisión cada seis meses, que incluye la exploración, toma de tensión y recogida de incidencias. Una vez al año deberá hacerse una citología vaginal y un análisis de sangre como al inicio del tratamiento, y cada dos años sería conveniente realizar una mamografía (39).

Nutrición como procedimiento coadyuvante

El calcio no debe ser el único mineral utilizado con fines terapéuticos, pero constituye un componente esencial de casi todos los demás regímenes. Varios es-

tudios han demostrado disminuciones sustanciales en la frecuencia de fracturas "en evolución" en osteoporóticos que reciben suplementos de calcio. Muchos de los estudios que todavía están en marcha han confirmado una disminución sustancial en la frecuencia de fracturas en las personas testigo, y por ello, no hay duda de la importancia y utilidad del ingreso adecuado de calcio en la terapéutica de la osteoporosis establecida. Es necesario insistir que el calcio es solo una parte de un tratamiento múltiple que debe incluir condicionamiento físico y también estrógeno, fluoruro, calcitonina, compuestos de difosfato, y quizá calcitriol (40).

La dosis de calcio serán de 1.5 a 3.0 g al día, y se administra mejor en múltiples dosis fraccionadas durante el día. Los alimentos ricos en calcio quizá no cubran toda la ración necesaria, para fines terapéuticos en muchas mujeres, y el médico por lo común tendrá que recurrir a suplementos para lograr utilidad terapéutica la absorción neta debe exceder de 300 mg/día y para alcanzar este nivel la mujer que tiene solo 15 o/o de eficiencia de absorción necesitaría ingerir 2.87 g de calcio al día que en otras circunstancias sería una cantidad grande. Con el mismo nivel de absorción de 15 o/o apenas si estaría en equilibrio de calcio si ingiere 1.70 g, y de este modo no contaría con calcio de reserva para "reconstruir el esqueleto" (41).

BIBLIOGRAFIA

- Kraile MD, Pie MC. Estimulation of the distribution of age at material menopause from prevalence data *Am J Epidemiol* 117: 356, 1983.
- James HW, In Ryom KL. *Dhem publications (NIH)* 3: 73, 1980.
- Askel S, Schomberg DW, Vasomotr Ayuptamas, renum estrogens and fonadotropier levelsin vaginal menopause. *Am J Obstet Gynecol* 125: 165, 1976.
- Mulley G, Mitchell JRA: Menopausal Flushig jacet 1: 1939, 1976.
- Sturdee DWn Wubib Ja. Physiologic aspects of the menopausal hot flush. *Br. Med. J.* 2: 79, 1980.
- Meldrum DR, Tataryun IV. Gonadotropins estrogens and adrenal steroides during the menopausal hot flush. *J. Clin Endocrinol, Metb.* 50: 685, 1986.
- Pfeffer R.I. Kurosati TT. Estrogen use and blood pressure inlaten lige *Am J. Epidemiol* 110: 469, 1980.
- Shindlet B. transtornos psiquiátricos de la edad madura *clin Med Norteam* 1: 72, 1986.
- Hurte. MS: Emotioanol Will-Veino sexual behaviceur and hormone repalcement therapy., *Maturitas*, 12: 299, 1990.
- Amunder DW. The age of menopause in medical Europe. *Hum Biol* 45: 605, 1982.
- Richarson S, Semikas, V. Relección folicular durante la transición menopáusica. *J. Clin Endoc. Metab.* 65: 1231, 1987.
- Foster W. *Text Book of Endocrinology* WB 210: 225, 1986.
- Brincat M; A study of the crecese of skin collagen content stin trinkness and bone mess in the posmenopausal women. *Obstet Gynecol* 70; 40, 1987.
- Vermeulen A. The normal activity of the postmenopausal ovary *J. Clin Endocrinol Met.* 42: 247, 1981.
- Judd HL Hormonal dunanics associated with the menopause, *Clin Obstet Gynecol* 19: 775, 1982.
- González Merlo, J. *Finelología Salvat Editores S.A. Barce-la III Ed*, 132-145, 1984.
- Betero J. *Obstetricia y Ginecología*, Carvajal S.A. Cali ed. 803: 811, 1985.
- Frenblatt R.B. Ovarian and adrenal steroid production with postmenopausal woman. *Obst Gynecol* 47: 980, 1982.
- Judd HL, Juud GE. Endocrine function of the postmenopausal ovary; concentration of androgen oland estrogen in ovarion and periphral veimblood. *5 Clin Endocri-no Metab.* 39: 210, 1984.
- Grodin JM Siteri PK, Mac Fonal PC. Source of estrogen production in post menopausal woman *J. Clin Endocri-nol Metab.* 36: 207, 1983.
- Gordon T. High density liporptein as a protections factor against coronary heart disease. *Am J Med* 38: 180, 1982.
- Kammel WB. Serum Cholezteronl. Lopoproteínas and the risk of coronary heart disease. *Am internol Med* 118-510, 1983.
- La Rosa JC: Women, lipoproteins and cardiovascular di-sease risk, *Lan J. Cardiol* 6: 23, 1990.
- S Palacios Gil Antuñano. *Terapéutica. El empleo racio-nal de fármacos en el tratamiento de la menopausia. Medicina Integral. Medicina Preventiva y Asistencial.* 18(8): 351-357, 1991.
- Sitruk-wore R. Estrogen therapy durin Menopause. *Practical tretment Recomendations. Drugs* 1990 39 (2) 203-217.
- Palacios S. *Menopausia y Osteoporosis.* Emsor, Ed. 1990; 1-27.
- Harry K. Genant, David J. Baylinf, and J. Gallagher. Es-trogens in the prevention of osteroporosis in post Me-nopausal women. *am J. Obstet Gynecol* 1989 161: 1842-46.
- Kable, W.T., Gallagher, J.C., Nachtigall, I. Lipid Changes after Hormone Replacement Therapy for Menopause. *Menopause Digest.* 3: 22-26 May 1191.
- Stampfer, M.J., Colditz, G.A., Estogen Replacement Therapy and Coronary Heart Disease. *Menopause Digest,* 5: 2-21 November 1991.
- Dupont, W.D., Page, D.L, Menopausal Estrogen Repla-cement Therapy and Breast Cancer. *Menopause Digest.* 5: 18-20 November 1991.
- Steinberg, K.K. Thacker, S.B., Jay Smith, S.A. Meta-Analysis of the Effect of Estrogen Replacement Therapy on the Risk of Breast Cancer. *Menopause Digest.* 2: 19-21 March 1992.
- Palacios, S., Menendez, C., Díaz Salgado, C. *Terapia Hor-monal Sustitutiva y Cánceres Ginecológicos. Progresos de Obstetricia y Ginecología*, 1990 33: 45-54.
- Powers, M.S., Schenkel, L., Darley, P.E., Good, W.R., Balestra, J.C., Place, V.A : *Pharmacokinetcs and Pharma-codynamics of Trasdermal dosage forms of 17-B estra-dioli: Comparison with conventional oral estrogens used for hormone replacement.* *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 152, 1099-1985.
- Palacios, S., Menéndez, C., *Consideraciones sobre la Te-rapia Hormonal Sustitutiva en el Climaterio.* *Semer* 1989; 111: 301-309.
- Chetkowski, R., Meldrum., Steingold, K., Lu, J., Eggena, P., Randle, D., Judd, H.: Biological effects of estradiol administered by a transdermal therapeutic effects of es-tradiol administered by a transdermal therapeutic sys-tem (TTS). Paper presented and *So. Gynecol. Investig.*,

-
- Annual Meeting, Phoenix, Arizona, March 21-23.
36. Cutler W, García CR.: Tratamiento Médico de la Menopausia y la Premenopausia. Medici 1987.
 37. Darj, E, Nilsson, S.: Clinical and Endometrial Effects of Estradiol and Progesterone in Postmenopausal women. Menopause Digest. 5: 27-28 November 1991.
 38. Rees, M.C.P. and Barlow, D.H. Quantitation of Hormone Replacement Induce Withdrawal Bleeds. Menopause Digest. 5: 28-29 November 1991.
 39. Studd J Whitehead M. The Menopause. Blachwell Scientific Publications, 1988.
 40. Robert P. Heaney. Importancia de la Nutrición para evitar y tratar la Osteoporosis. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas 4: 793-805.
 41. Heaney R.P. Recker R.R., Distribution of Calcium absorption in mیده-aged woman. A.J. Clin Nutric. 1986; 43: 299.