

# EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO EN EL CLIMATERIO Y POST MENOPAUSIA DE LA MUJER CANDIDATA A RECIBIR TERAPIA HORMONAL DE REMPLAZO

Dr. Andrés Calle M. \*

## INTRODUCCION

En general se considera que toda mujer debe recibir Terapia Hormonal de Reemplazo (THR); sin embargo, el conocimiento científico, aplicado a la clínica, permite elegir aquellas pacientes que realmente serán beneficiadas con la THR. Es decir, el análisis de diversos factores que permitan valorar los factores de Riesgo / Beneficio, llevan a obtener la conducta más adecuada para cada caso en particular.

Los tratamientos con hormonas femeninas pueden conllevar efectos secundarios, los que pueden ser reducidos al mínimo, no generalizando los tratamientos, sino identificando cada caso y por lo tanto estableciendo un tratamiento individual para cada paciente. Igualmente, si la paciente no presenta efectos indeseables y/o son mínimos, se puede garantizar el cumplimiento del tratamiento, y por lo tanto no abandonar la THR.

Que debemos evaluar a la paciente candidata a recibir TRH?. Al respecto existen seis grandes parámetros que son importantes destacar:

- Evaluación del estado hormonal.
- Evaluación de los síntomas y signos clínicos
- Evaluación básica de laboratorio
- Evaluación del estado endometrial
- Evaluación mamaria
- Evaluación del estado óseo

## EVALUACIÓN DEL ESTADO HORMONAL

Su utilidad para valorar el grado de función ovárica durante el climaterio es discutida. En la premenopausia la evaluación endocrina se justifica cuando se producen alteraciones severas en el patrón menstrual característico de la paciente, lo que sobre los 40 años, suele ser un aviso del advenimiento de su período perimenopáusic. En esta paciente se puede realizar una dosificación de Hormona Folículo Estimulante (FSH), en los primeros días de la fase folicular (3-7 día), debido a que el incremento de esta gonadotropina precede al hipoestrogenismo que se establecerá en el futuro. También pueden cuantificarse los niveles circulantes de Estradiol (E2) para tener una aproximación de la tendencia funcional del ovario

En el período perimenopáusic, se observan ya a lo largo de todo el ciclo menstrual, niveles relativamente elevados de FSH, si se comparan con la etapa media de la vida reproductiva<sup>1,2</sup>. En este período los niveles circulantes del E2 son erráticos por lo que su utilidad para conocer el grado de función ovárica es limitada, mientras que, los cambios que ya se producen en los efectores de las hormonas sexuales y se traducen por manifestaciones clínicas (síntomas vasomotores, inestabilidad emocional, sequedad vaginal, insomnio, astenia, etc.) reflejan de una manera más directa el declinar de la función ovárica.

Cuando la mujer se encuentra en la post menopausia (> 9-12 meses de amenorrea) y si el caso lo amerita, en el estudio hormonal debemos buscar el típico estado hormonal de hipogonadismo hipergonadotrópico, es decir FSH elevada (> 40 UI / ml) y estradiol bajo (< 20 pg / ml). Durante la postmenopausia, especialmente tardía, se encuentran concentraciones hasta 10 - 13 veces más altas de FSH y 3 veces de la hormona Luteino Estimulante (LH), con respecto a la mujer joven.<sup>2,3</sup>

En la mujer que recibe THR tiene valor cuantificar anualmente los niveles circulantes de E2 lo que permite establecer si las dosis administradas son suficientes o debemos reajustarlas en beneficio de la paciente.

## EVALUACIÓN DE LOS SÍNTOMAS Y SIGNOS CLINICOS

Toda paciente debe ser evaluada con una adecuada anamnesis, examen físico minucioso, examen ginecológico completo que incluye la toma de frotis cérvico-vaginal y tiene que ser complementada con algunos exámenes esenciales.

Los síntomas y signos de la perimenopausia o postmenopausia suelen ser muy variables. En determinadas pacientes existe una sintomatología muy manifiesta, mientras que en otras pueden ser francamente de menor intensidad, por ello es fundamental emplear escalas o índices que permiten la identificación y cuantificación de los síntomas por la propia paciente. Para este propósito la escala de Blatt - Kupperman<sup>4</sup> ha sido el referente tradicional, existiendo actualmente otras más completas y específicas (Capítulo 2). Estas escalas permiten cuantificar la sintomatología, evaluar la calidad de vida y calificar los efectos de la THR a corto mediano y largo plazo.

Los síntomas vasomotores se encuentran presentes en un porcentaje del hasta el 85% de las mujeres en el período peri o postmenopáusic inmediato y son la primera causa de consulta en esta época. Este súbito rubor facial, localizado especialmente en cuello y tórax, se acompaña frecuentemente de sudoración y pueden ser diurnos o nocturnos.<sup>5</sup> La frecuencia de los episodios es muy variable, pero por lo general aparecen por situaciones de estrés, consumo de alcohol, cafeína y alimentos condimentados, así como por las variaciones de la temperatura ambiental.<sup>5-8</sup> Generalmente se acompañan de alteraciones en el patrón de sueño, palpitaciones, taquicardia, malestar general, etc.

Los síntomas psicológicos son frecuentes aún desde la perimenopausia y comprenden cambios en el carácter, humor, inestabilidad emocional con tendencia a la depresión, especialmente en mujeres con antecedentes previos.<sup>9</sup>

A mediano plazo los trastornos urogenitales se presentan en casi la mitad de las pacientes postmenopáusicas,<sup>10-13</sup> resequedad, irritación, prurito y dolor en las relaciones sexuales son referidos con frecuencia. Es importante destacar que existen mujeres que

\* Ginecólogo Obstetra. Hospital Carlos Andrade Marín IESS. Universidad Central del Ecuador

Correspondencia:  
Dr. Andrés Calle M. E-mail: acalle@pi.pro.ec / and\_calle@uccentral.edu.ec

desde la perimenopausia presentan ya alteraciones en el estado de sus genitales internos y externos, especialmente falta de lubricación. También a mediano plazo las mujeres postmenopáusicas refieren sequedad y descamación acentuada de la piel.<sup>14</sup>

### EVALUACIÓN BÁSICA DE LABORATORIO

Para la evaluación de la mujer peri y postmenopáusica no son necesarios exámenes de laboratorio sofisticados, bastan algunas pruebas básicas que nos brindan la información necesaria; entre las que tenemos: biometría hemática, perfil bioquímico básico (glicemia, urea, creatinina), pruebas de función hepática (transaminasas), investigación de sangre oculta en heces y examen general de orina. Esta información básica de laboratorio debe ser completada con un perfil lipídico que incluya la cuantificación de colesterol total, lipoproteínas (HDL y LDL colesterol) y triglicéridos. Estos factores son muy importantes para elegir la TRH y su vía de administración.

Como parámetros de normalidad en el perfil lipídico pueden considerarse los del International Lipid Information Bureau<sup>15</sup>: colesterol < 200 mg / dl, HDL > a 40 mg / dl, LDL < a 150 mg / dl, y triglicéridos < a 150 mg / dl. La relación colesterol total / HDL debe ser < a 4.5

Esta evaluación mínima debe ser realizada previo el inicio de la TRH. Una evaluación de control se recomienda en un plazo prudencial de 6 meses, básicamente para identificar si los estrógenos por vía oral han incrementado los triglicéridos. De ser este el caso, se debe proceder a cambiar la vía de administración de los estrógenos (transdérmica, percutánea o nasal). Si la paciente se encuentra recibiendo progestágenos o Tibolona, debe determinarse si existe efecto negativo sobre la concentración de HDL colesterol.

Si durante este examen de control se encuentran cambios importantes (dislipidemias), se debe corregir la terapéutica y/o los hábitos alimentarios y volver a realizar una nueva valoración de laboratorio en 3 meses; caso contrario será prudente una evaluación bianual.

Si la paciente presenta un severo incremento de triglicéridos (> a 500 mg / dl), es importante analizar si HDL colesterol ha disminuido y si existe resistencia a la acción de la insulina (riesgo de diabetes). Para continuar la TRH en estos casos se debe primeramente iniciar una terapéutica dietética y farmacológica para disminuir la hipertrigliceridemia y de ser necesario se debe cambiar la vía oral de la TRH hacia la vía transdérmica, percutánea o nasal.

Cuando la paciente tiene un perfil lipídico normal y no se encuentran otros factores de riesgo cardiovascular se puede solicitar un control lipídico dejando pasar un período de al menos 2 años

### EVALUACIÓN DEL ESTADO ENDOMETRIAL

Con la finalidad de conocer el estado endometrial, en las pacientes candidatas a THR se dispone de algunas pruebas dinámicas, de imágenes, o instrumentales.

#### - Prueba del sangrado con Progesterona:

Se debe realizar si queremos descartar la presencia de efecto estrogénico a nivel endometrial, debiendo la paciente presentar amenorrea por un período no menor a 12 meses. La prueba de progesterona o Test de Gambrell,<sup>16</sup> consiste en administrar acetato de medroxiprogesterona 10 mg/día, durante un período de 10 días. También se puede aplicar IM 100 mg de progesterona oleosa en una sola administración.

Si no se presenta sangrado, quiere decir que no existe estímulo estrogénico a nivel endometrial, se confirma el hipostrogenismo y se descarta un cuadro de hiperplasia endometrial. Si existe respuesta con sangrado, se debe sospechar que durante la amenorrea existe secreción de estrógenos endógenos y la presencia de hiperplasia endometrial. Si no existe sangrado, se puede iniciar la TRH; pero si existe sangrado, se debe realizar biopsia endometrial para confirmar por estudio histopatológico hiperplasia de endometrio y/o descartar carcinoma. Desde el advenimiento de la ecosonografía, especialmente por vía transvaginal, la prueba de progesterona ha pasado a un segundo plano y no es utilizada rutinariamente.

#### -Evaluación ecosonográfica del endometrio

Actualmente es recomendable, aunque no imprescindible, la evaluación ecosonográfica del endometrio en mujeres candidatas a recibir TRH. Para este examen la vía más adecuada es la transvaginal; con esta técnica, al disminuir la distancia focal, la resolución es mejor en referencia a la vía abdominal, además que no se requiere preparación vesical y en general es bien aceptada por la paciente<sup>17</sup>. Durante el examen ecosonográfico no solo se debe evaluar el grosor endometrial sino las características de este, de acuerdo a la situación de cada mujer. Se considera que si el grosor endometrial es mayor de 5 mm, aún sin sangrado, se justifica su biopsia, debido a que en estas pacientes hasta en un 30% este grosor endometrial se asocia con hiperplasia.<sup>18</sup> Si el grosor del endometrio es mayor a 5 mm y si la paciente presenta sangrado, con mayor razón se justifica biopsia.<sup>18</sup> Endometrios menores a 4 mm, se debe considerar atróficos y sin patología.<sup>19,20</sup>

En el sangrado uterino postmenopáusico, en el que necesariamente debe descartarse patología neoplásica, la ecografía transvaginal es el método de elección e inclusive orienta a utilizar otros métodos más invasivos<sup>17</sup>. En distintos estudios realizados en mujeres con sangrado uterino postmenopáusico se demuestra en forma consistente que un grosor endometrial mayor de 5 mm tiene una alta sensibilidad para detectar patología (95 %), mientras que cuando el grosor es menor de 5 mm existe un alto valor predictivo negativo (99 %).<sup>17</sup> También se sugiere, en la paciente postmenopáusica que presentan sangrado, realizar sonohisterografía y biopsia.<sup>21</sup>

Cuando se realiza ecosonografía con la finalidad de estudiar el endometrio, es importante incluir también el análisis de los anexos, con la finalidad de descartar cualquier patología ovárica, como la presencia de masas de aspecto sólido y/o mixto. En general, el ovario postmenopáusico, se transforma en una estructura en proceso de atrofia, de superficie irregular, su peso es inferior a 10 gramos lo que en el estudio ecográfico representa un volumen de 3.7 cm<sup>3</sup>.<sup>22,23</sup>

#### - Biopsia de endometrio

La paciente que será sometida a biopsia de endometrio debe justificar este procedimiento, vale decir presentar patología de sangrado o endometrio superior a 5 mm en el estudio ecográfico, caso contrario, la TRH se puede iniciar sin la necesidad de biopsia endometrial en pacientes que no justifican tal procedimiento. En casos especiales se puede considerar la necesidad de realizar histeroscopia, pudiendo en el transcurso de la misma tomar una biopsia de zonas sospechosas.

### EVALUACIÓN MAMARIA

La incidencia de cáncer de mama se incrementa conforme avanza la edad de la mujer.<sup>24</sup> Si bien no existen pruebas evidentes

que los estrógenos desarrollen cáncer de mama, si existen planteamientos que sugieren que pueden incrementar el crecimiento de un cáncer ya existente. En la mamografía de la mujer postmenopáusica se puede identificar de una manera precoz un cáncer mamario, siendo por lo tanto un método adecuado de screening o pesquiasaje. Esta posibilidad se presenta por cuanto en la mama de la mujer postmenopáusica los elementos glandulares y el tejido conectivo son reemplazados por tejido adiposo;<sup>25</sup> así, en el examen radiográfico la mama se presenta radiolúcida y transparente, condiciones que facilitan el diagnóstico.

Existe consenso que la mujer a partir de los 40 años debe someterse a una mamografía anual para el diagnóstico precoz del cáncer de mama. Esta conducta recomienda el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, la Sociedad Americana del Cáncer y el Colegio Americano de Radiología. Esta indicación se fundamenta en las tasas de incidencia de cáncer de mama detectadas en los programas de pesquiasaje realizados en ese país.

El beneficio de la mamografía es la reducción de la mortalidad como se demuestra en varios estudios randomizados en los que se determina una reducción superior al 30%.<sup>26-28</sup> (Tabla 1)

Tabla 1

**DISMINUCIÓN DE MORTALIDAD SEGÚN GRUPO ETAREO E INTERVALO DE CONTROLES<sup>24,26</sup>**

Edad	Intervalo de control	Disminución de mortalidad
40-49	anual	36%
	c/2 años	18%
	c/3 años	4%
50-59	anual	46%
	c/2 años	39%
	c/3 años	34%
60-69	anual	44%
	c/ 2años	39%
	c/ 3años	34%

En el Programa de Pesquisa Sueco se estima que la sensibilidad de la mamografía en mujeres de 40 -49 años es del 83%, aumentado casi al 100 % entre los 50-60 años. Con esta sensibilidad y con un alto cumplimiento (90%), la disminución relativa de la mortalidad se encuentra alrededor del 35-45%.<sup>29</sup> Otros beneficios de la mamografía incluyen, disminución del tamaño y etapa de los cánceres al momento del diagnóstico, lo que permite tratamientos más conservadores.

Los controles mamográficos deben realizarse con una frecuencia anual, comparando siempre los posibles cambios con los estudios previos. El estudio mamográfico debe efectuarse hasta los 70 años de edad, edad que sería el punto de corte; sin embargo otros plantean que el beneficio de este examen a partir de los 65 años debe valorarse individualmente considerando la expectativa de vida de cada mujer.<sup>30</sup>

En algunos casos, cuando el diagnóstico no es seguro, es necesario complementar la mamografía con el estudio ecsonográfico cuando existe: -mamas densas en la mamografía, -alteraciones mamográficas indeterminadas, -masa palpable con mamografía negativa, -seguimiento de lesiones conocidas con aspec-

to ecográfico benigno, -presencia de implantes, -secreciones por el pezón.

En las pacientes que se encuentran recibiendo THR, se ha reportado aumento de la densidad radiológica, simétrica o asimétrica, localizada o difusa. Incluso las lesiones benignas pueden sufrir cambios en su tamaño (fibroadenomas, quistes, etc.), ocasionalmente puede la paciente manifestar mastalgia; por ello, la paciente que se encuentra recibiendo TRH debe tener necesariamente una evaluación mamaria cada año. Esta conducta permitirá detectar en forma oportuna cualquier lesión sospechosa, situación que justificará en forma inmediata al suspender la TRH.

**EVALUACIÓN DEL ESTADO ÓSEO**

Como consecuencia de la privación estrogénica crónica de la postmenopausia,<sup>31</sup> se producen cambios importantes en el remodelamiento del hueso. Así, aumenta el número de sitios de activación y las unidades de remodelamiento,<sup>32</sup> llevando a un estado de mayor resorción frente a la formación, fenómeno que conlleva la disminución de masa ósea,<sup>33,34</sup> en especial del hueso trabecular. Estos cambios, desde la perimenopausia y postmenopausia temprana justificarían la realización de estudios para valorar la Densidad Mineral Ósea (DMO). Sin embargo los estudios masivos de rutina con densitometría ósea no están indicados, inclusive en la perimenopausia, debido a que: - no se ha establecido la eficiencia del inicio de la terapia preventiva en la perimenopausia en la prevención de fracturas futuras, - el número de mujeres evaluadas y tratadas es muy alto para prevenir una sola fractura, - la relación costo-beneficio es baja. Mientras no existan evidencias sólidas que apoyen la investigación rutinaria de la DMO por densitometría, se recomienda la evaluación individual, es decir medir la DMO en mujeres con factores de riesgo de osteoporosis. Al respecto el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH), recomienda realizar densitometría a partir de los 60 años y antes únicamente cuando existan factores de riesgo para osteoporosis.<sup>35</sup>

Es sugestivo efectuar una evaluación de DMO por densitometría en la peri o postmenopausia, si esta evaluación afecta la decisión de iniciar un tratamiento preventivo; pero, si la paciente ya decidió iniciar THR para otros motivos, ya no es necesario realizar este examen.<sup>36</sup> Si se decide administrar THR se puede evaluar posteriormente cuál ha sido el impacto de esta terapia en la DMO, conociéndose que los cambios en el hueso trabecular deberían ser detectables en el lapso de un año, no debiendo realizar una reevaluación por densitometría antes de ese lapso. Puede inclusive ser útil para analizar si la dosis administrada ha sido un factor positivo para disminuir la pérdida ósea, ya que se reporta que el 1.2% de pacientes que reciben TRH continúan perdiendo su DMO, por lo tanto es importante reajustar la dosis.<sup>37</sup>

**PAUTAS DE SEGUIMIENTO**

La mujer que inicia THR debe reevaluarse clínicamente a los 3 meses para identificar posibles efectos secundarios (mastodinia, cefalea, sangrado irregular, intolerancia, etc.), afirmar los efectos buscados (control de síntomas vasomotores, mejor estabilidad emocional, mejoría en el sueño, disminución de síntomas urogenitales, etc.) y cuando no existen efectos secundarios importantes, estimular la continuidad de la terapia. En realidad no existen pautas absolutas para el control posterior, sugiriéndose que los controles deben ser cada 4 o 6 meses.

**CONCLUSIONES**

A toda mujer en la perimenopausia o postmenopausia se debe realizar una evaluación diagnóstica mínima que incluye:

## a. Clínica

**1. Historia clínica:** Anamnesis, una adecuada investigación de antecedentes heredo-familiares sobre patología cardiovascular, enfermedad coronaria, diabetes, osteoporosis, cáncer de mama, endometrio, enfermedad tromboembólica etc.

Examen físico general, buscando identificar factores de riesgo cardiovascular ( hipertensión arterial, tabaquismo, obesidad, hábitos alimenticios, sedentarismo, etc.), de osteoporosis (bajo peso, deficiente ingesta de calcio, inadecuada salud reproductiva, falta de ejercicio, uso de corticosteroides, etc.)

**2. Examen ginecológico** par diagnosticar o descartar patología uterina (miomatosis, adenomiosis) o anexial (tumoraciones ováricas especialmente) y toma de frotis cérvico vaginal.

**3. Examen mamario** para identificar o descartar patología mamaria.

## b. Laboratorio

1. BH, EGO, investigación sangre oculta en heces, glucemia en ayunas, pruebas de función hepática y perfil lipídico que incluya CT, HDL, LDL, TG.

2. Mamografía

3. Papanicolau

En forma opcional y si el caso lo amerita se puede realizar:

- Prueba de progesterona
- Ecosonografía de mamas
- Estudio hormonal
- Densitometría ósea
- Marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Reyes FI, Winter JD, Faimen C.: Pituitary - ovarian relationships preceding the menopause. Am J Obstet Gynecol, 1977; 129:557 - 564
2. Franchimont P, Demoulin A, Verstraelen P, et. al. Nature and mechanism of action of inhibin: perspective in regulation of male fertility. J Int Androlog, 1978; 2:69 - 80
3. Lobo RA. Absorption and metabolic effects of different type estrogens. Obstet Gynecol Clin North Am 1987; 14:143
4. Campodónico I, Jorquera A, Valdivia I. Tratamiento no hormonal del Climaterio: ensayo terapéutico con Veralipride. Rev Chil Obstet Ginecol 1985; 50:485 - 490
5. Chang RJ, Judd HL. Elevation of skin temperature of the finger as an objective index of postmenopausal hot flushes. Standardization of technique. Am J Obstet Gynecol 1979; 135:713-717
6. Filella MC. Aspectos clínicos de la menopausia. En: Palacios S. Climaterio y Menopausia. Madrid. Ed. Mirpal, 1992. p64, 98
7. Kronenberg F. Hot flashes: Epidemiology and physiology. Ann NY Acad Sci 1990; 592: 52 - 86
8. Voda AM. Climateric hot flash. Maturitas 1981; 3:73 - 90
9. Wooley MA, Grady D, Cauley JA. Post menopausal estrogen therapy and depressive Symptoms in older women. J Gen Intern Med 2000;15:535-541
10. Iosif C, Bekassy Z. Prevalence of genito - urinary symptoms in the late menopause. Act Obstet Gynecol Scand 1984; 63:257 - 260
11. Molander U, Milsom I, Ekelund P. An epidemiological study of urinary incontinence and related urogenital symptoms in elderly women. Maturitas 1990; 12:51-60

12. Milson I, Arvidson L, Ekelund P, Molander U, Eriksson O. Factors influencing vaginal cytology, pH and bacterial flora in elderly women. Act Obstet Gynecol 1993; 72:286 - 291
13. Hillier SL, Kronh MA, Klebanoff SJ, Eschenbach DA. The relationship of hydrogen peroxide - producing lactobacilli to bacterial vaginosis and genital microflora in pregnant women. Obstet Gynecol 1992; 79:369 - 373
14. Brincat M, Moniz CF, Studd J, et al. Long term effects of the menopause and sex hormones on skin thickness. Br J Obstet Gynecol 1985;92:256-269
15. International Lipid Information Bureau. Manual ILIB sobre lípidos para la práctica clínica. Ed: Waberly Hispánica S.A. Argentina 1998. Identificación y caracterización de la dislipidemia Pp.26-27.
16. Gambrell RD, Massey KM, Castañeda TA, et al. Use of the progestogen challenge test to reduce the risk of endometrial cancer. Obstet Gynecol, 1980; 55:732-
17. Dubinsky TJ, Parvey HR, Markland N. The role of transvaginal sonography and endometrial bopsy in the evaluation of peri and postmenopausal bleeding. Am J Radiolog 1997;169:145-149
18. Holbert TR. Transvaginal ultrasonographic measurement of endometrial thickness in postmenopausal women receiving estrogen replacement therapy. Am J Obstet Gynecol, 1997; 176:1334 - 1339
19. Van den Bosch T, Van den Dael A, Van Schoubroeck D. Combining vaginal ultrasonography and office endometrial sampling in the diagnosis of endometrial disease in postmenopausal women. Obstet Gynecol 1995; 85:349 - 352
20. Ausin J. Definición y Epidemiología de la Menopausia. En: Palacios S, ed. Climaterio y Menopausia, vol I. Ed. Mirpal, Madrid, 1993. p9 - 15
21. O'Connell LP, Fries MH, Zeringue E. Triage of abnormal postmenopausal bleeding: a comparison of endometrial biopsy and transvaginal sonohysteroscopy versus fractional curettage with hysteroscopy. Am J Obstet Gynecol 1998; 178:956 - 961
22. Woswamy RK, Cambell S, Royston JP, Bhan V, Battersby RH, Hall VJ. Ovarian size in postmenopausal women. Br J Obstet Gynaecol 1988; 95:795 - 801
23. Sherman BM, West JH, Korenman SG. The menopausal transition: analysis of LH, FSH, Estradiol and progesterone concentrations during menstrual cycle of older women. J Clin Endocrinol Metab 1976; 42:629 - 636.
24. Medina E, Marre B, Yarrazabal M, et al. Cáncer de mama en Chile. Rev Med Chile 1981:109:987-991
25. Pretchel K. Masthopatic un altersabbangige brustdrusen verandernager. Fortschr Med 1971;89:1312-1315
26. Kopans DB. Screening for breast cancer and mortality reduction among women 40-49 years of age. Cancer 1994;73:311-322
27. Tabar L, Duffy SW, Vitak L, et al. The natural history of breast carcinoma. Cancer 1999;86:449-462.
28. Shapiro S. Screening: assesment of current studies. Cancer 1994;74:231-238
29. Tabar L, Fagerberg G, Duffy SW, et al. Update of the Swendish Two County Program of Mammography Screening for Breast Cancer. Radiol Clin North Am 1992;30:187-210
30. Kopans DB. Mammography screening for women over 65. J Gerontol 1992;47:59-62
31. Aguirre W. Climaterio y Menopausia: aspectos endocrinos, clínicos y fisiopatológicos. Rev Ecuat Gin Obstet 1995; 49:9 - 19
32. Revé J. A stochastic analyses of iliac trabecular bone dynamics. Clin Orthop 1987; 213:264 - 278
33. Devlin H, Ferguson MW, Carter DH. Cancellous bone resorption in the proximal ilium of the ovariectomized rat. Calcif Tissue Res 1990; 46:395 - 400
34. Faugere MC, Bauss F, Friedler RM, Malluche HH. Preventive effects of the new bisphosphonate, MB21.0955 on the bone loose occurring after cessation of ovarian function in experimental drugs. Bone 1992; 13:10 - 12
35. NIH Consensus Development Conference Statement. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy 2000
36. Osteoporosis Consensus Statement. Australia 1997
37. Hassager C, Jensen SB, Christiansen C. Non - responders to hormone replacement therapy for the prevention of postmenopausal bone loss: do they exist?. Osteoporosis Int 1994; 4:36- 42