

CAMBIOS HORMONALES EN LA MUJER CLIMATÉRICA

Dra. Cecilia Liñán Pagés
Master en Medicina Estética
Palma de Mallorca, octubre-2008

Vamos a estudiar el climaterio femenino dentro del estudio globalizado del envejecimiento de la mujer desde el punto de vista endocrinológico.

Cuando la mujer envejece no sólo involucionan los ovarios, sino todas las glándulas endocrinas (tiroides, suprarrenal, pineal, etc.) y todo ello hay que incluirlo dentro del impacto del estrés oxidativo ligado a la formación de radicales libres y el estado de los sistemas protectores antiradicales que caracterizan el proceso del envejecimiento.

Vamos a desarrollar el papel que desempeñan las diferentes hormonas en la mujer durante el periodo involutivo de la perimenopausia y post-menopausia cuando los niveles hormonales disminuyen, y la posibilidad de sustituirlos con tratamientos hormonales adecuados.

Trataremos la involución hormonal y su repercusión sobre el envejecimiento con la consiguiente mejoría sobre la calidad de vida que supone la restitución hormonal. Con la edad:

SUBEN	NO CAMBIAN APENAS	DESCIENDEN
		IGF11
FSH	ACTH	GH
LH	CORTISOL	RENINA
VASOPRESINA	ADRENALINA	ALDOSTERONA
INSULINA	TSH	T3
PTH	TIROXINA	DHEA - SDHEA
LEPTINA	GLUCAGON	1,25DIHIDROXICOLECALCIFER
		MELATONINA
		MUJERES: ESTRADIOL PROGESTERONA

Debemos responder varias preguntas:

- ¿Qué hormonas son beneficiosas para la salud cuándo se restauran sus niveles?
- ¿Qué niveles debemos restaurar?
- ¿Qué dosis son las adecuadas?
- ¿Qué vía de administración es la oportuna?
-

La perimenopausia es un periodo problemático de la vida de la mujer en el que cada día es más evidente que existen modificaciones biológicas, endocrinológicas y moleculares que van a tener repercusiones clínicas susceptibles de ser evitadas o tratadas.

El climaterio, período amplio que va desde la época de madurez sexual hasta la senectud, está centrado por un fenómeno puntual: la menopausia, es decir, el cese de la menstruación.

Así como el período de premenopausia tiene un comienzo difuso, la perimenopausia engloba el período en que comienzan las alteraciones menstruales y va hasta un año después de la menopausia, siguiendo luego la postmenopausia.

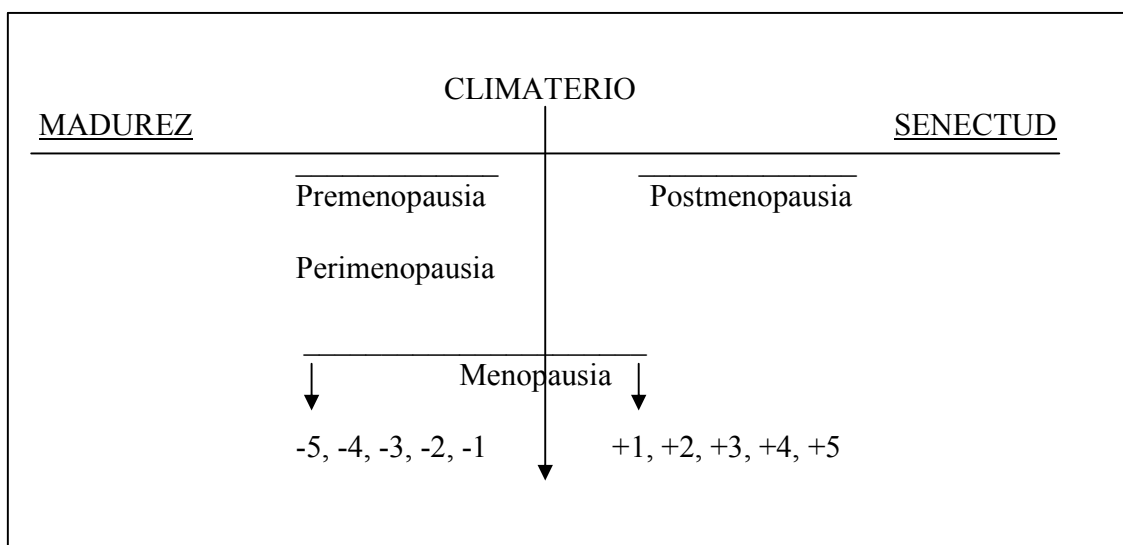


Fig. 1

El Climaterio es el periodo de la vida de la mujer que va desde la madurez sexual hasta la senectud. Este tránsito es paulatino, progresivo y centrado por un fenómeno puntual, la pérdida de la menstruación: Menopausia.

El término perimenopausia engloba la Premenopausia y este año posterior a la última menstruación y tiene su límite en la postmenopausia.

La duración de este periodo de transición entre la madurez sexual y el cese definitivo de la función ovárica ha sido analizada por diversos autores. Es muy variable de una mujer a otra, pero viene a ser entre 2 a 7 años. En este periodo son muy frecuentes las alteraciones menstruales, que pueden ser muy variadas:

- ciclos cortos (polimenorreas)
- ciclos largos (oligomenorreas)
- spotting pre-post menstrual
- hipermenorreas/menorragias
- metrorragias

También es posible hallar fases de amenorrea de duración variable con niveles elevados de gonadotrofinas que recuperan temporalmente la función ovulatoria para caer de nuevo en la menopausia de forma definitiva.

La principal causa de menorragias (reglas de más de 5 días o pérdida de más de 80-100 ml. por menstruación) es la insuficiencia luteínica, es decir déficit de progesterona absoluta o relativa en relación al nivel de estrógenos.

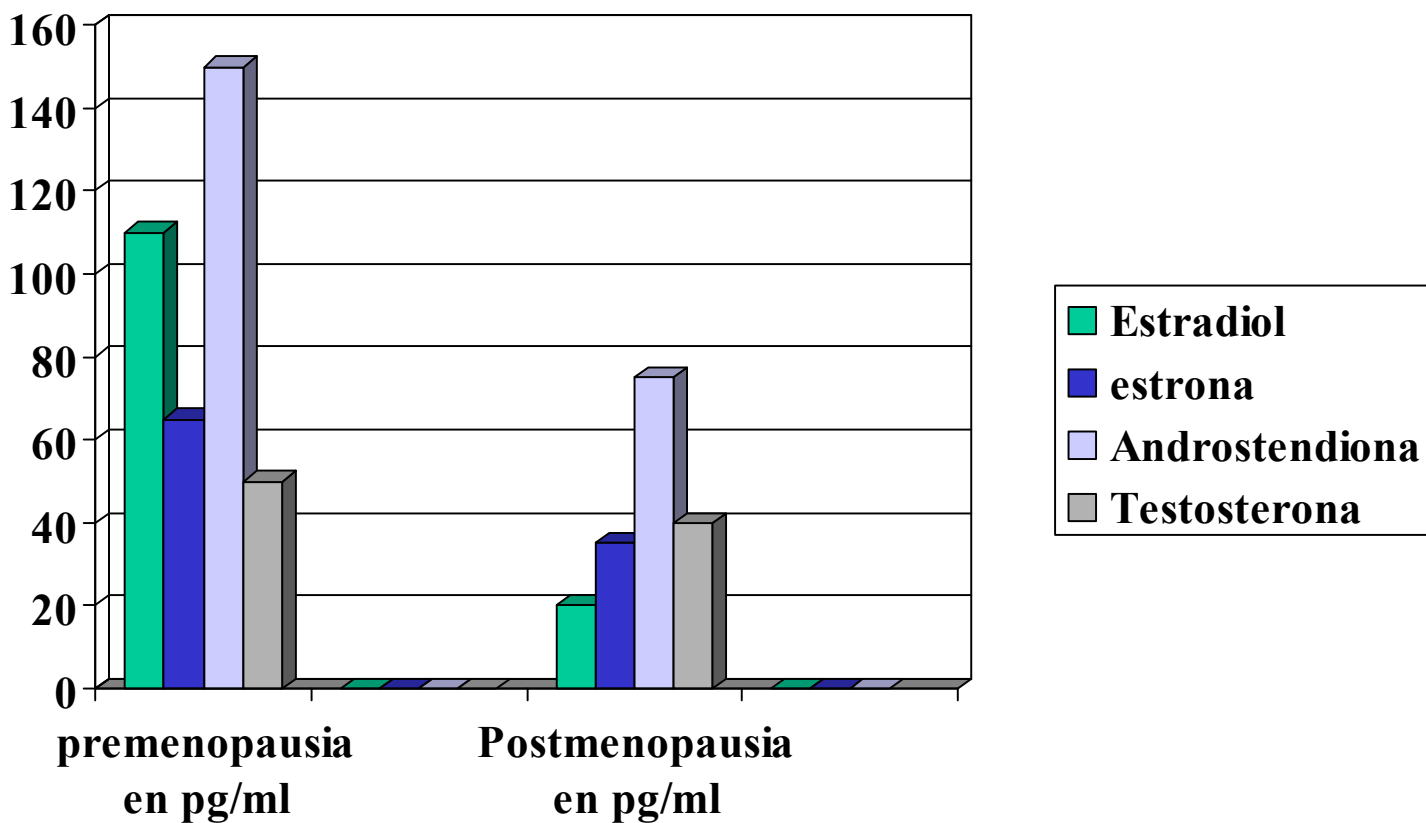
En este periodo de la vida de la mujer hemos de considerar si el cuadro va acompañado de Síndrome Premenstrual (irritabilidad, labilidad emocional, tensión mamaria, dismenorrea, ciclos cortos).

La entidad clínica se presenta cuando existe una deficiencia en la fase postovulatoria en la producción y/o efecto de la progesterona. En general los ciclos pre-menopáusicos son deficitarios de progesterona, en especial si además hay estrés físico-psíquico, dieta para pérdida de peso o alcoholismo.

La insuficiencia de progesterona deja de modular la secreción de dopamina y beta-endorfina hipotalámica, produciéndose una mayor hiperexcitabilidad y más estrés.

Una mujer se considera que ha llegado a la Menopausia cuando lleva un año de Amenorrea y analíticamente se constata con una elevación de la hormona FSH hipofisaria.

VARIACIONES NIVELES HORMONALES



En la transición de la perimenopausia a la post-menopausia hay una disminución del Estradiol, Estrona, Androstendiona, y se mantiene la Testosterona, pero aumenta la relación Estrona/Estradiol.

Hay que resaltar la importancia que tiene en esta etapa de la vida la conversión periférica de Androstendiona y Testosterona a Estrona, especialmente en el tejido adiposo. Por ello la estrona es una fuente importante de estrógenos en la menopausia.

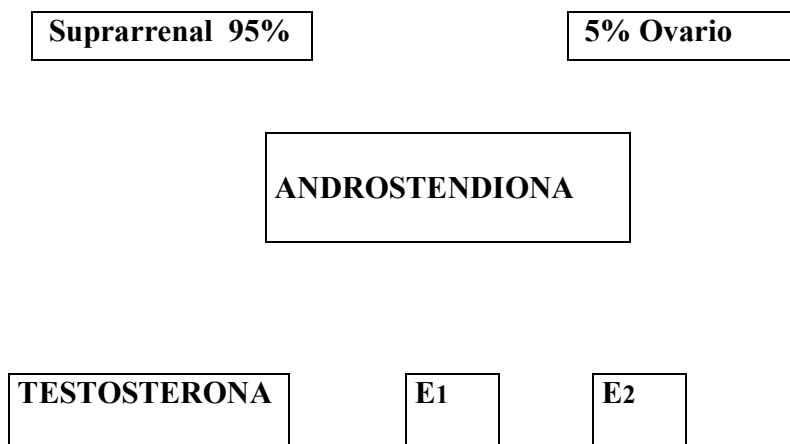


Fig. 2: Producción de estrógenos en la menopausia: su origen está en la Suprarrenal y ovario por conversión de la A4 y Testosterona, principalmente a Estrona.

Por lo que la conversión de Androstendiona a Estrona es mayor en la mujer obesa.

Cuando los niveles de estradiol descienden por debajo de 30 pg/ml con la consecuente elevación de la FSH y tras un año de amenorrea con test de gestágeno negativo, podemos hacer el diagnóstico de Menopausia.

La falta de estradiol se traduce en modificaciones involutivas a nivel de todo el organismo. Este proceso involutivo tiene repercusiones importantes en todo el organismo, especialmente en el Sistema Cardiovascular, Sistema Nervioso Central, Esqueleto, Piel, Aparato Genito-urinario y Sistema Neuro-Vegetativo.

Los estrógenos ejercen un efecto beneficioso sobre el sistema cardiovascular:

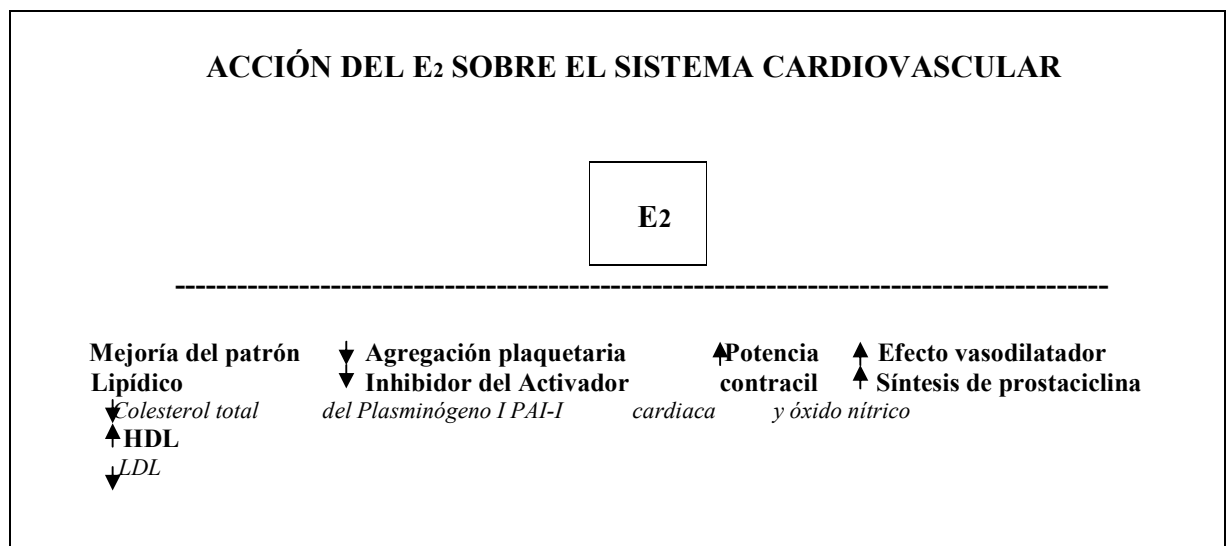


Fig.3 : Acción beneficiosa de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular. Contribuye a un patrón lipídico favorable. Acción sobre musculatura cardíaca y a nivel local sobre la pared arterial.

Asimismo, efecto beneficioso sobre el Sistema Nervioso Central:

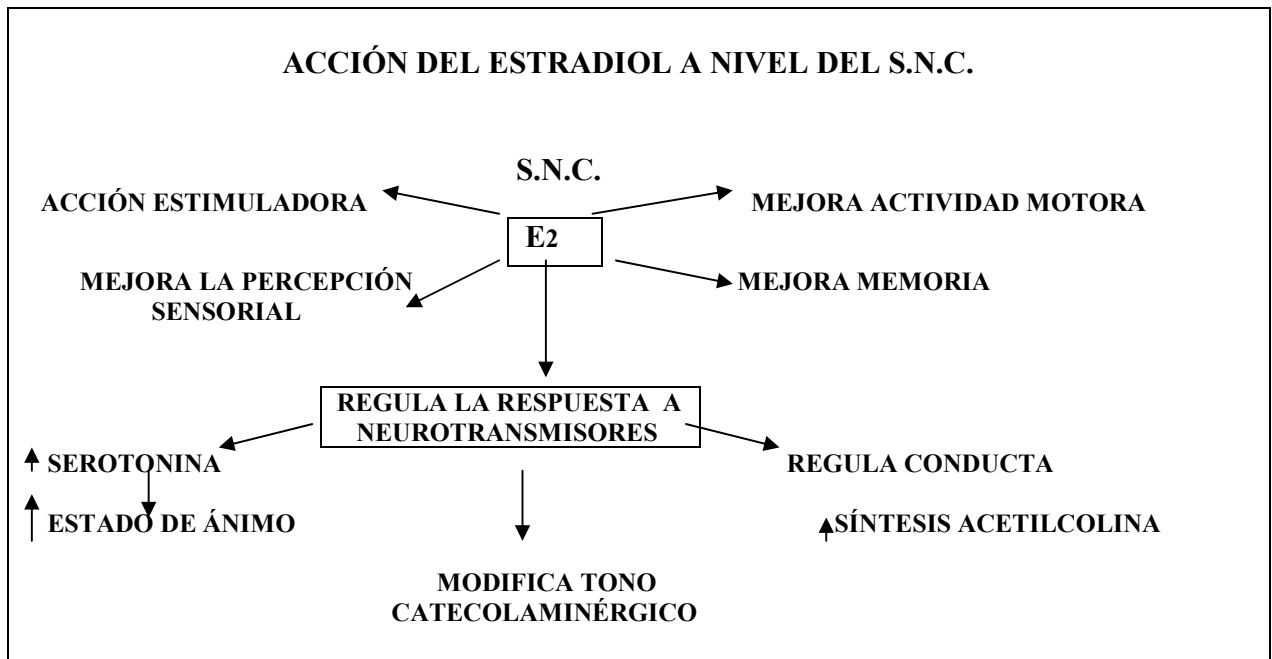


Fig.4 : Existen receptores de estrógenos en el S.N.C. a nivel del Hipotálamo, sistema límbico y corteza cerebral.
Acción de los estrógenos sobre el SNC. Mecanismos de acción conocidos

Cambios en la Piel

Los efectos beneficiosos de los estrógenos sobre la piel se traducen en la mejoría de:

- Microcirculación
- Grosor de la epidermis
- Grosor de la dermis
- Tersura
- Movilidad
- Turgencia
- Colágeno

Fig . n° 5. Efectos beneficiosos de los estrógenos sobre la piel

Con la edad aparecen Cambios Vaginales:

El epitelio vaginal se transforma en epitelio pálido, delgado y seco, hay una mayor tendencia a las infecciones, es frecuente la vaginitis senil. Atrofia vulvar con dispareunia. Labios menores pálidos y secos. Los labios mayores con reducción del contenido adiposo. Pelo en pubis gris y ralo. Ligamentos útero y vagina con disminución de tono con tendencia al prolapso.

La prevalencia de los síntomas más frecuentes en el climaterio los podemos ver en la siguiente tabla:

	PRE %	PERIMEN %	OPAUSIA %	1-2 AÑOS POST %	5 AÑOS POST %
SOFOCOS	8.1	28.4	42.9	43.4	32.2
SUDORACIONES	7.2	25	29.8	31.7	27.8
SEQUEDAD VAGINAL	4.3	9.1	11.9	12.6	15.8
INSOMNIO	12.7	20.5	15.5	22.4	27.5
CAMBIOS HUMOR	9.8	18.2	14.3	23.8	11.7
NERVIOSISMO	14.1	17.2	17.9	22.4	23.8
DEPRESIÓN	8.7	19.3	9.5	18.9	11
BAJA AUTOESTIMA	7.2	14.8	9.5	16.9	12.8
PÉRDIDA MEMORIA	8.8	14.8	4.8	14.7	14.3
CANSANCIO	23.4	28.4	21.4	27.3	27.8
POLARQUIURIA	10.2	15.9	9.5	14	12.8
DOLORES	17.2	36.4	17.5	23.8	28.2
CEFALEAS	15.7	17	7.1	17.5	18.3
AUMENTO DE PESO	14.7	18.2	13.1	20.3	17.9

Tabla nº 1

La expresión más precoz de la hipofunción ovárica se da a través de las alteraciones neurovegetativas, siendo la más frecuente y con mayor repercusión social la sofocación.

Metabolismo óseo

Dos factores son los más importantes a tener en cuenta para que una mujer pueda presentar riesgo de fractura ósea en la postmenopausia:

- Pico de masa ósea en la premenopausia
- Niveles de estrógenos durante la postmenopausia

En el Pico de masa ósea premenopáusico influyen factores genéticos y ambientales (Factores dietéticos, actividad física, composición corporal, tabaco, alcohol, situación laboral).

Los niveles de estrógenos en la postmenopausia son los encargados de la modulación de la osteoclastogénesis.

Un déficit estrogénico permanente provoca que los osteoclastos trabajen más mientras que los osteoblastos no consiguen reparar el daño y el resultado es el hueso osteoporótico.

Los estrógenos pueden actuar sobre el metabolismo óseo actuando sobre el intestino aumentando la absorción de Ca y Vit. D; sobre el riñón con disminución de la pérdida de calcio: en las paratiroides, actuando sobre el propio hueso a través de la producción por parte de los osteoblastos de los factores de crecimiento y citokinas; e indirectamente en la vía paracrina la formación, actividad y muerte de los osteoclastos.

OSTEOPOROSIS: Enfermedad esquelética caracterizada por una resistencia ósea disminuída que predispone a una persona a un riesgo aumentado de fractura (*SEIOMM*).

De todas las técnicas que han sido usadas para medir la masa ósea sólo la DXA ha sido validada por la OMS. Para llegar a este acuerdo han sido considerados: su calidad técnica, su diversidad para medir DMO en múltiples localizaciones, la baja dosis de radiación a la que expone a los pacientes y su capacidad diagnóstica.

Asimismo disponemos de marcadores bioquímicos de remodelado óseo:

- Marcadores de formación ósea en suero
- Marcadores de resorción ósea en suero/plasma y en orina.

Frente a todos estos efectos y repercusiones que tiene en la mujer la falta de estrógenos, nos planteamos la THS y otras posibilidades terapéuticas con el fin de conseguir paliar esta situación involutiva de la mujer. Las posibilidades terapéuticas con que contamos son:

- Estrógenos
- Progestágenos
- Andrógenos
- Tibolona
- Fitoestrógenos
- SERM'S

El tratamiento debe ser individualizado y debe tratarse a toda aquella mujer a la que el beneficio supere el riesgo.

Siendo THS el tratamiento de elección en las mujeres con menopausia precoz, con ooforectomía bilateral con alto riesgo de osteoporosis y pacientes con menopausia reciente sintomáticas (periodo menor a 3 años).

Cuando nos planteamos practicar THS, lo primero que nos preguntamos es ¿qué preparado elegir?.

Los estrógenos naturales son los estrógenos de elección, ya sean estrógenos conjugados equinos o naturales, siendo la vía transdérmica la que minimiza los factores de riesgo.

Con la terapia estrogénica tenemos que alcanzar dosis en sangre de 40-50 pg/ml, ya que son suficientes.

Estrógenos sintéticos:

-Etinilestradiol

Aumento Triglicéridos

-Mestranol

Aumento factor VII, X: Incremento Trombosis

Aumento angiotensinógeno

Estrógenos naturales:

-Humanos (17Betaestradiol, estrona, estriol)

-Estrógenos conjugados equinos (no producen estos efectos)

ESTRÓGENOS DE ELECCIÓN

VIA TRANSDÉRMICA MINIMIZA FACTORES RIESGO

DOSIS:

MUJER FÉRTIL

ESTRADIOL

•Fase Folicular

40 - 400 pg/ml

•Fase Luteínica

100 – 200 pg/ml

ESTRONA

40-400 pg/ml

THS: alcanzar 40-50 pg/ml son suficientes

T.H.S. A BAJAS DOSIS:

VIA ORAL: 0,3 ó 0,45 mg./día ECE combinados con 1,5 ó 2,5 mg/día de AMP (medroxiprogesterona).

VIA TRANSDÉRMICA: 25 microgr./día Estradiol o 12,5 microgr./día Estradiol.

Respecto a los gestágenos ha sido muy utilizada la Medroxiprogesterona, pero hoy en día es más aconsejable la Progesterona natural micronizada.

Hay que añadir un gestágeno a las pacientes con útero porque reduce el riesgo de patología endometrial.

La duración del gestágeno debe de ser en el caso de la Progesterona natural como mínimo de 14 días, pues menos podría producir hiperplasia quística.

La progesterona natural es el gestágeno de elección y la vía vaginal es la más recomendable a dosis de 100 mg/día hasta alcanzar tasas en plasma de 2-4 ng/ml.

Gestágenos:

- Derivados progesterona
- Derivados 19-noretisterona
- DIENOGEST (actividad antiandrogénica)
- DROSPIRENONA
(derivado 17-alfa-espironolactona.
Actividad antimineralcorticoides)
- LEVONOSGESTREL (*Mirena*):
Con sistema de liberación prolongada intrauterina
- TRIMEGESTONA
Añadir un gestágeno (pacientes con útero):
-Reduce el riesgo de patología endometrial

GESTÁGENOS MÁS UTILIZADOS:

Ac.Medroxiprogesterona	5-10 mg
Progesterona natural Micronizada	100-300mg

Dihidroprogesterona

10 mg

GESTÁGENO DE ELECCIÓN: LA PROGESTERONA NATURAL

ADMINISTRACIÓN

VIA ORAL

DOSIS 200-300 mg/día (micronizada)

VIA PERCUTÁNEA

Absorción limitada al 10% de la
sustancia administrada

VIA VAGINAL

DOSIS 200 mg/día

(TASAS de 2 a 4 ng/ml) Duración: 14 días

En esta etapa es frecuente la aparición de enfermedades autoinmunes. Aumentan las tiroiditis (hipotiroidismo), así como el hipotiroidismo subclínico y brotes de hipertiroidismo.

En el caso de hipotiroidismo subclínico a sus manifestaciones clínicas: somnolencia, lentitud motora, astenia, sobrepeso, estreñimiento, se suma el cuadro clínico del Síndrome Climatérico: sudoraciones, sofocaciones, irritabilidad, depresión y todo ello conduce a una mala calidad de vida.

A la vista de los resultados aparecidos en la literatura científica en que se consideran los potenciales riesgos/beneficios y el cambio neto estimado en la

esperanza de vida para establecer el uso de THS a largo plazo, se ha recomendado hacer una evaluación pormenorizada e individual de cada caso.

El WHI analizó la calidad de vida de 16.609 mujeres de edades comprendidas entre 50 y 79 años, con útero, tratadas con THS combinada continua de estrógenos conjugados equinos más acetato de medroxiprogesterona en tres momentos diferentes: antes de comenzar el estudio, al año y a los 3 años de tratamiento. Según los resultados publicados esta combinación hormonal produce efectos beneficiosos sobre la calidad de vida de las pacientes al año de tratamiento y no los produce a los 3 años del mismo. El estudio se suspendió después de un seguimiento de 5,2 años.

El incremento del riesgo en la tasa de mujeres que sufrió algún caso de enfermedad coronaria aumentó un 29% entre las que siguieron THS en comparación con el grupo control.

Se observó también que el incremento de riesgo en el número de ictus fue un 41% mayor en las mujeres que seguían dicha combinación. Este grupo presentó asimismo un incremento de riesgo del doble para tromboembolismos venosos.

Asimismo se constató un incremento de riesgo del 26% para cáncer de mama, una disminución del riesgo de contraer cáncer de colon del 37% y una disminución de riesgo de fractura ósea del 34%.

Con todos estos datos se suspendió el tratamiento.

El riesgo de cardiopatías y de cáncer de mama debe ser considerado frente al beneficio de la reducción del riesgo de fracturas (Jama 2002, 288: 321-33).

Ante estos resultados conviene hacer algunas aclaraciones:

En primer lugar, que las pacientes incluidas en el WHI eran mujeres postmenopáusicas sin síntomas con edad media muy elevada (64,5 años). Entre la minoría que presentaban síntomas (12%), la THS mejoró la sintomatología vasomotora.

En segundo lugar, que la THS analizada en el WHI es una terapia no utilizada actualmente en nuestro país.

Por tanto, THS no está indicada en mujeres postmenopáusicas sin síntomas, pero sí en mujeres que se encuentran en la perimenopausia y menopausia reciente con sintomatología.

A pesar de lo expuesto podemos concluir que THS es un tratamiento seguro y eficaz si se hace de forma adecuada. Siendo el tratamiento de elección para los síntomas del climaterio en la perimenopausia y menopausia reciente con sintomatología (periodos menores a 3 años), en las pacientes con menopausia precoz, en las pacientes con alto riesgo de osteoporosis y por propia decisión de la paciente.

Otras posibilidades terapéuticas alternativas a THS son:

- Andrógenos

ANDRÓGENOS

El descenso de los niveles de testosterona debido al proceso natural de envejecimiento está asociado con la aparición de disfunciones sexuales, como la ausencia de respuesta sexual, pérdida de energía y tono vital, trastornos depresivos y baja autoestima.

Los ovarios producen la mayor parte de la testosterona biodisponible, la menopausia puede precipitar la pérdida de los andrógenos.

Su empleo fue abandonado por sus efectos virilizantes, pero han vuelto a resurgir como posibilidad terapéutica por sus efectos favorables sobre la libido, la recuperación de la fuerza muscular y sus efectos beneficiosos sobre la masa ósea. Se emplean esteres de testosterona en forma de parches o de gel. La clave para garantizar la seguridad se encuentra en evitar la suplementación y establecer la dosis mínima eficaz. Se trata de una terapia de reemplazo que intenta restablecer el equilibrio hormonal natural. Si se pasa el

nivel máximo de normalidad mediante la suplementación , surgen los efectos adversos, como la alteración de los niveles de colesterol, el desarrollo exagerado de la musculatura, cambios de voz o acné.

CAMBIOS DE LA FUNCIÓN TIROIDEA CON LA EDAD: CAMBIOS FISIOLÓGICOS Y PATOLOGÍA MÁS FRECUENTES

Las modificaciones anatómicas y fisiológicas de la glándula tiroidea en el envejecimiento están siendo estudiadas, pero no hay una interpretación concreta con los resultados.

El declive de las hormonas tiroideas con la edad comienza lentamente alrededor de los 35-40 años, aunque se hace más aparente alrededor de los 50 años y cuando se llega a los 65-70 años los signos ya son obvios: fatiga, piel seca, etc.

El envejecimiento comporta una serie de cambios tanto en la morfología como en la función de la glándula tiroidea. Con la senectud disminuye la producción de T4 un 25% aproximadamente y la T3 se reduce un 30%. El descenso de T3 se ha atribuido a una disminución de la conversión de T4 a T3, sin embargo la T4 sérica permanece normal, y la T3 sérica está algo disminuída sólo en individuos muy ancianos. El envejecimiento del tiroides, sin alteraciones patológicas, puede modificar, por tanto, los niveles de TSH, T3 libre, T4 libre en plasma, porque hay una importante inhibición de la conversión periférica de T4 y T3.

Sin embargo los cambios del tiroides que acompañan a los procesos de envejecimiento son muy lentos. Los primeros signos que se aprecian son un mayor cansancio, menos irrigación, menor rendimiento intelectual, menos energía...

Es frecuente en esta etapa de la vida una mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes, por lo que son frecuentes las tiroiditis, incrementándose los casos de hipotiroidismo, así como los brotes de hipertiroidismo.

Además de la THS y de las opciones terapéuticas consideradas en la menopausia de la mujer, otras posibilidades de tratamiento hormonal son:

- Melatonina: Hormona neuroendocrina –indolamina- secretada principalmente por la glándula pineal. Con acción antioxidante, de síntesis rítmica, con mecanismo de acción directo y receptor nuclear, que actúa como sincronizador de ritmos. Considerada hormona “anti-vejez” de potencial empleo en ancianos sanos. Sin embargo, no hay evidencia sustancial en humanos para un papel terapéutico de la melatonina como agente antienvjecimiento y no está aprobado su empleo por las Instituciones Oficiales Sanitarias de nuestro país.
- GH. Hormona segregada por la hipófisis. Su déficit se incrementa con la edad, provocando: disminución de masa muscular, fuerza y capacidad de ejercicio; aumento de grasa corporal, pérdida de masa ósea, disminución de respuesta inmunológica. Existen diferencias clínicas y bioquímicas entre el déficit fisiológico y patológico de GH. Con tratamiento se producen cambios similares aunque atenuados en el anciano normal. Deben utilizarse dosis bajas que mantengan niveles de IGF-1 en el rango normal para la edad.. La edad no debe ser un factor limitante para iniciar o suspender tratamientos en ancianos deficitarios. La GH es la gran esperanza como hormona antienvjecimiento , pero dadas sus grandes posibilidades terapéuticas hay que ser muy prudente en su prescripción, pues los efectos secundarios si no está bien dirigida pueden ser muy graves (desarrollo tumoral, diabetes...).
- DHEA. Hormona secretada por las glándulas suprarrenales, cuyo pico máximo se alcanza a los 25 años y desciende progresivamente desde los 30 años. Estudios epidemiológicos demuestran relación inversa entre mortalidad y niveles de DHEA. Con efectos metabólicos sobre mt. Glucídico, sobre el mt. Lipídico, sobre el mt. de las proteínas y el mt. oxidativo. Actualmente los niveles de DHEA se estudian relacionados con: Obesidad, intolerancia a la glucosa, diabetes, enf. Cardiovascular, sistema inmunológico, bienestar físico y psíquico, por aumento de IGF-1. El tratamiento con DHEA en ancianos tiene resultados pobres y conflictivos: no aumenta masa magra en hombres, ni modifica turnover

óseo; aunque parece que aumenta la memoria. Hay que ser muy prudente en la administración de DHEA a los hombres por su acción sobre la próstata, por lo que es imprescindible determinar el PSA y efectuar una ecografía prostática antes de su uso. En las mujeres especial atención a los posibles efectos virilizantes (hirsutismo, acné...) en pacientes sensibles a los efectos androgénicos.

BIBLIOGRAFÍA

- American College of Physicians, Guidelines for counseling postmenopausal women about preventive hormone therapy. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1038-41
- Clinical Synthesis Panel on HRT. Hormone replacement therapy. *Lancet* 1999; 354: 152-5
- Santoro NF, Col NF, Eckman MH, Wong JB, Paunker SG, Cauley JA, et al. Hormone replacement therapy –Where are we going? *J. Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1798-12
- Newton KM, Lacroix AZ, Leveille SG, Rutter C., Keenan NL, Anderson LA. The physician's role in women's decision making about hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 580-4
- Friedrich MJ. Recent studies bring risks, benefits of hormone replacement therapy under scrutiny. *J Natl Cancer Inst* 2001; 97: 1287-8
- Studd J, Pornel B, Marton I, Bringer J, Varin C, Tsouderos Y, Christiansen C. Efficacy and acceptability of intranasal 17 betaoestradiol for menopausal symptoms: randomised dose-response study. *Aerodiol Study Group Lancet*, 1999 May 8; 353 (9164): 1574-8
- Christiansen C. Hormone replacement therapy for the postmenopausal woman. *Maturitas*, 2001; 38 Suppl 1: S1-5
- Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willet WX, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589-1593
- Durán Jordá M. Fitoestrógenos. *Rev Gin Obst* 2001; vol 2, nº 3: 138-147
- Steinberg KK, Thacker SD, Smith SJ et al. A metaanalysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA*, 1991; 265: 1985-90
- Comino R, Lubián D, Fernández JJ. Tratamiento hormonal sustitutivo y cáncer en: SÁNCHEZ BORREGO R (ed)- *Perimenopausia: El climaterio desde su inicio*. Madrid: Schering España SA, 2001; 38: 147-56
- Grady D, Cummings SR. Postmenopausal hormone therapy for prevention of fractures: How good is the evidence? *JAMA* 2001; 285: 1999-10
- Vastag B. Hormone replacement therapy falls out of favor with expert committee. *JAMA* 2002; 287: 1923-4

Dixon JM. Hormone replacement therapy and the breast: We should worry about the increase in the risk of breast cancer. *BMJ* 2001; 323: 1381-2

Rexrode KM, Manson JE. Postmenopausal hormone therapy and quality of life: No cause for celebration. *JAMA* 2002; 287: 641-2

De Paulet AC. Radicaux libres et vieillissement. *Ann Biol. C* 1990; 48 (5): 323-330

Sillero-Arenas M, Delgado M, Rodríguez R, Bueno A, Gálvez R. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: a metaanalysis. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 286-294