

Salud cardiovascular y menopausia: el ginecólogo como interlocutor con el paciente*

R.D. ARIAS¹

RESUMEN

La disminución marcada de estrógenos después de la menopausia parece explicar el dramático aumento de la enfermedad cardiovascular (ECV) en mujeres posmenopáusicas. Los ginecólogos están llamados a jugar un papel fundamental en el diagnóstico, prevención y tratamiento de esta enfermedad. Su papel puede incluir consejos sobre cambios en el estilo de vida y, si fuere necesario, la prescripción de tratamientos preventivos tales como el reemplazo de terapia hormonal (TRH), y drogas hipolipemiantes. El uso de terapia de reemplazo estrogénico (TRE) para prevenir la ECV, ha sido respaldado por diversos estudios observacionales. No obstante, estudios recientes, grandes, aleatorizados, mostraron resultados inesperados y contradictorios, llevando a confusión e influyendo tanto a las pacientes como a la percepción clínica sobre los efectos benéficos de la TRH durante la posmenopausia. Estos resultados disímiles pueden deberse a diferencias en los diversos regímenes de TRH, la edad promedio de las pacientes, y el tiempo promedio de edad desde la menopausia al momento del registro inicial, la duración de la terapia, y a los sesgos en la selección de las pacientes en estudios observacionales. Se ha desarrollado ahora una “hipótesis unificada”, consistente con datos de todos los estudios: la TRH iniciada al comienzo de la menopausia previene la ECV, en tanto que la TRH iniciada años después de la menopausia parece aumentar los eventos cardiovasculares. Este conocimiento es esencial para los ginecólogos al tomar decisiones clínicas acerca del uso de TRH.

Palabras clave: enfermedad cardiovascular, terapia hormonal de reemplazo, terapia estrogénica de reemplazo, menopausia.

ABSTRACT

The large decrease in estrogen following menopause appears to explain the dramatic increase in cardiovascular disease (CVD) in postmenopausal women. Gynecologists are well placed to play a primary role in the diagnosis, prevention and management of CVD in these patients; this role may include advice on lifestyle changes, and, if appropriate, prescribing preventative treatments such as hormone replacement therapy (HRT) and lipid-lowering drugs. The use of estrogen replacement therapy (ERT) to prevent CVD is supported by a number of observational studies. However, recently, large, randomised trials gave unexpected, conflicting data on the cardiovascular benefits of HRT, leading to confusion, and influencing both patient and clinical perceptions regarding the role of HRT postmenopause. These different outcomes may be due to differences in the HRT regimens, mean age and mean time from menopause at enrollment, duration of therapy, and patient selection bias in observational studies. A ‘unified hypothesis’ consistent with findings from all studies has

* Traducido del inglés: Miguel Bueno, MD.

¹ Departamento de Ginecología y Obstetricia, Escuela de Medicina de Keck, Universidad de California del Sur, EE. UU.

now been developed: HRT initiated at the time of the menopause prevents CVD, whereas HRT initiated years after the menopause seems to increase CHD events. This knowledge is essential for gynecologists making clinical decisions regarding HRT use.

Key words: cardiovascular disease, hormone replacement therapy, estrogen replacement therapy, menopause.

Introducción

La deficiencia estrogénica posmenopáusica o por falla ovárica prematura se relaciona con incremento en la incidencia de diversos problemas de salud, tales como la ECV y la osteoporosis¹. En ese momento del ciclo vital femenino el ginecólogo puede aconsejar acerca de cambios en el estilo de vida para disminuir el riesgo de enfermedad y prescribir, si están indicadas, medidas farmacológicas preventivas, tales como fármacos hipolipemiantes y TRH.

Hasta hace poco, la decisión para prescribir TRH a mujeres perimenopáusicas o posmenopáusicas era respaldada por datos positivos de estudios observacionales, los cuales indicaban que los estrógenos eran benéficos para reducir el riesgo de ECV y de osteoporosis^{2,3}. No obstante, estudios recientes, amplios, aleatorizados, controlados, mostraron datos contradictorios, los cuales no mostraban evidencia clara de que la TRH tuviera protección cardiovascular en mujeres aparentemente sanas o con ECV establecida. Por el contrario, la TRH estaba asociada con aumento de enfermedad tromboembólica y hemorragia cerebral, además de aumento en el cáncer de mama^{4,5}. Estos hallazgos han alterado radicalmente la percepción de la TRH, forzando a los ginecólogos a reevaluar su posición sobre su uso en la prevención de la enfermedad. El propósito de esta revisión es examinar el papel del ginecólogo en el diagnóstico, prevención y manejo de la ECV en mujeres, con un enfoque especial acerca de cómo datos conflictivos de estudios clínicos pueden racionalizarse.

Papel del ginecólogo en el diagnóstico, prevención y tratamiento de la ECV

En contraste con otras enfermedades, las cuales también aumentan su prevalencia después de la menopausia, la ECV, la cual incluye hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria (ECC), aterosclerosis, y derrame cerebral, cobra un precio

muy elevado sobre las vidas de mujeres posmenopáusicas. En los EE. UU. y en otras naciones occidentales industrializadas, la ECV es la causa principal de muerte en mujeres mayores de 50 años⁶, causando el 53% de todas las muertes femeninas. Sin embargo, las mujeres tienden a considerar el cáncer de mama como un riesgo mayor de mortalidad que la ECV, pese a que la rata de muerte por cáncer de mama es considerablemente menor que la de ECV^{7,8}. Pese a estas preocupantes cifras, el persuadir a las mujeres a reconocer los peligros de la amenaza de la ECV y a tomar medidas preventivas, es una tarea difícil ya que muchas mujeres no son conscientes de los riesgos que ella implica. La Asociación Americana del Corazón realizó una encuesta en más de 1.000 mujeres estadounidenses y encontró que menos de la mitad conocían los peligros de la ECV⁹. Y aun en casos de conocimiento de los riesgos, frecuentemente las mujeres decían preferir la muerte “fácil” asociada con ECV, a la muerte “inoportuna” y “más dolorosa” asociada con el cáncer, especialmente con el cáncer de mama.

Existen diversos factores exógenos y endógenos de riesgo para ECV, y existen numerosas diferencias entre poblaciones (mujeres mayores y menores, hombres, y etnias diferentes) en relación con la patología de la ECV y su incidencia sobre el ciclo de vida⁶. Los riesgos tradicionales para ECV incluyen: colesterol LDL elevado, presión arterial alta, obesidad, vida sedentaria y hábito de fumar¹⁰⁻¹¹.

Las influencias hormonales sobre niveles de lipoproteínas en mujeres son complejas; ellas cambian con las fluctuaciones hormonales asociadas con el aumento de la edad, y con hormonas exógenas suministradas como contraceptivas o como TRH⁶. La menopausia tiene un efecto adverso sobre el nivel de lípidos séricos y, comparado con mujeres premenopáusicas, por lo demás saludables, no-obesas, las mujeres posmenopáusicas tienen niveles significativamente aumentados de colesterol total, LDL, y triglicéridos,

y niveles bajos de HDL y colesterol HDL¹². Como parte del Estudio Framingham, Kannel y colaboradores¹³ mostraron el impacto de la menopausia sobre la incidencia de ECV en 2873 mujeres, menores de 55 años. En todos los grupos de edad (<40, 40-44, 45-49 y 50-54 años) las tasas de ECV fueron menores en premenopáusicas que en posmenopáusicas. El cambio en el perfil lipídico en posmenopáusicas proporciona una explicación parcial para el aumento paralelo en ECV.

Además de los factores de riesgo tradicionales, se están desarrollando nuevos marcadores, predictivos para riesgo de ECV. Ellos incluyen Proteína C-reactiva y otros marcadores de inflamación sistémica, como el fibrinógeno, la interleukina¹⁶ y el fibrina D' dimer^{11,14}. Otros marcadores nuevos para ECV son niveles elevados de lipoproteína (a) y la presencia de partículas pequeñas, densas, de LDL^{1,17}.

La utilidad de estos marcadores esta aún por demostrarse¹⁸. Es muy importante que nosotros tomemos utilidad total de los marcadores probados como predictivos, educando a los ginecólogos, quienes no son especialistas en ECV, para reconocer su valor diagnóstico.

La implementación de medidas para prevenir o reducir el riesgo de ECV, hipertensión, derrame o aterosclerosis, en mujeres, está dentro de la órbita del ginecólogo, y el estudio de la paciente durante la menopausia puede proveer una ventana oportuna o una nueva oportunidad para tal estudio. Mediante el interrogatorio y los exámenes adecuados, el ginecólogo puede rápidamente establecer los riesgos para ECV en la paciente. En el nivel primario de terapia preventiva, el ginecólogo puede estimular cambios de comportamiento, aunque esto pueda hacerse difícil. Mientras que algunos factores de riesgo, tales como el cigarrillo, la dieta, el ejercicio y la obesidad son potencialmente susceptibles de cambio, ellos continúan en aumento entre las mujeres en EE. UU., pese a los consejos del médico y de atención dirigida por los medios. En el mundo real, estos factores de riesgo quizás no sean tan fácilmente modificables.

La gran disminución en los niveles de estrógenos en la menopausia parece ser una de las explicaciones más probables para el aumento de la ECV durante la década posterior al inicio de la

menopausia; tal es la razón para el uso de TRH en la prevención de la ECV. Indudablemente, el uso de TRE para prevenir la ECV está respaldada por evidencia a partir de diversos estudios observacionales^{19,20}. Algunos estudios han hallado reducción del riesgo para ECV del 30-50% y posiblemente para enfermedad cerebro-vascular en usuarias de TRE frente a no usuarias.

Pese a estos beneficios potenciales de la TRE, muchas mujeres suspenden el tratamiento. En un estudio reciente en usuarias previas de TRH en EE. UU., se entrevistaron 1.195 mujeres posmenopáusicas, acerca de las razones para interrumpir el tratamiento²². Las principales razones aducidas fueron: "aumento del cáncer de mama" (45%) y el "aumento de la ECV" (34%). Fue interesante que el 38% de las encuestadas citaron "por recomendación de su doctor" como razón para suspender la TRH. Estos porcentajes pueden reflejar ambigüedad en la percepción de la TRH por médicos y pacientes, la cual ha surgido a medida que han aparecido nuevos datos de estudios clínicos grandes, paradójicamente establecidos como respuesta a estudios previos con excelentes beneficios cardiovasculares y de otra naturaleza, con TRH.

¿Ofrecen los estrógenos beneficios cardiovasculares posmenopáusicos?

Cuando se administran a mujeres posmenopáusicas, los estrógenos ejercen efectos benéficos sobre diversos parámetros cardiovasculares. En dos estudios aleatorizados, doble-ciegos, en mujeres posmenopáusicas sanas, las tratadas con estradiol oral mostraron niveles bajos de LDL y altos de HDL, frente a quienes recibieron placebo¹⁹. De igual manera, el estudio PEPI (Postmenopausal Estrogen-Progestin Intervention Trial) proyectado a tres años, doble ciego, controlado con placebo, en 875 posmenopáusicas sanas, mostró que los estrógenos solos o en combinación con progestágeno mejoraron el perfil de lipoproteínas y bajaron los niveles de fibrógeno²⁰. Los estrógenos también han demostrado mejoría del flujo arterial coronario²³ y disminución de la hipertrofia cardíaca²⁴, la agregación plaquetaria²⁵, formación de placa²⁶ y niveles de lipoproteína (a)¹⁵. En concordancia con estos datos, cerca de 40 estudios observacionales, estudiando primordialmente el efecto de estrógenos solos, mostraron

hasta un 50% de reducción en eventos coronarios^{2,3,26-28}, no obstante que tales beneficios son sobrepasados por un aumento del 8-30% en el cáncer de mama, con el uso prolongado²⁹⁻³¹.

Consistente con estudios observacionales, el Estudio EPAT (Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis)³² mostró que mujeres posmenopáusicas sanas (edad promedio 62.2 años) aleatorizadas para 17 betaestradiol micronizado, sin oposición, durante dos años, tuvieron disminución significativa en la rata promedio de progresión de aterosclerosis subclínica, medida por ultrasonido de la arteria carótida, comparada con mujeres aleatorizadas con placebo. En otras palabras, la TRE ofrece protección contra la aterosclerosis, en mujeres posmenopáusicas "normales".

También en acuerdo con estos hallazgos, un estudio prospectivo de los efectos de estrógenos solos o con TRH, en mujeres posmenopáusicas, en el Estudio de las Enfermeras, mostró un riesgo 30% más bajo de ECV, comparado con mujeres nunca usuarias de TRH, después de ajuste para diversos factores de distracción³³.

Ensayos clínicos aleatorizados niegan un efecto benéfico general de TRH sobre la salud cardiovascular

Tan impresionante cuerpo de evidencia sobre los beneficios cardiovasculares de los estrógenos motivó el desarrollo de tres grandes estudios aleatorizados, para confirmar tales hallazgos. Estos estudios, en general, respaldaron los hallazgos de estudios observacionales, los cuales mostraban disminución en el riesgo para osteoporosis y cáncer colorrectal y aumento en el riesgo de cáncer de mama, en mujeres con TRH. No obstante, ellos proporcionaron datos inesperados y conflictivos sobre beneficio cardiovascular, los cuales tenían efectos muy distantes sobre las percepciones de pacientes y médicos sobre la TRH y su papel en mujeres posmenopáusicas.

El estudio sobre reemplazo de estrógenos y progestágenos y el corazón (Estudio HERS)⁴ investigó el efecto de los estrógenos conjugados equinos (EEC) más acetato de medroxiprogesterona o placebo en 2.763 mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria preexistente. Las mujeres que recibían TRH tuvieron riesgo

50% mayor de infarto cardíaco no fatal (IM) y muerte por ECC durante el primer año del estudio que quienes recibieron placebo. No obstante, posteriormente, la incidencia de ECC en el grupo con TRH disminuyó gradualmente y a los 4.1 años de seguimiento ya no había diferencia entre los casos con tratamiento activo y placebo en la ocurrencia de IC no fatal o muerte por ECC o en ningunos resultados cardiovasculares. Los datos de este estudio sugieren que las estatinas pueden atenuar el riesgo cardiovascular asociado con la TRH³⁴.

El estudio Women's Health Initiative (WHI) incluía dos ensayos paralelos, aleatorizados, doble-ciegos, para comparar los efectos de ECE y AMP y EEC solos, con placebo, en 26.000 mujeres posmenopáusicas sin enfermedad cardíaca coronaria preexistente. El brazo del estudio con EEC más AMP^{5,35} fue suspendido después de 5.2 años de seguimiento porque los riesgos sobrepasaron los beneficios. Este grupo con TRH se encontró asociado con un riesgo aumentado de derrame cerebral, tromboembolismo venoso (TEV) y cáncer de mama. Los autores anotaron que, aunque el estudio se hubiera terminado, sería improbable un efecto favorable sobre la ECC. No obstante, como en el estudio HERS, el efecto estrógeno-progestágeno sobre la ECV, parecía ser bifásico con daño inicial distinto en el primer año de terapia y una tendencia significativa benéfica en los últimos años^{36,37}. Cuatro estudios subsiguientes de prevención secundaria no mostraron beneficio alguno de la TRH sobre la ECV^{35,38,41}.

El brazo del WHI con sólo EEC para mujeres con histerectomía previa, también terminó antes de finalizado después de una evaluación intermedia de los datos, aun cuando ninguno de los límites preestablecidos para suspenderlo había sido superado. El tratamiento aumentó el riesgo de derrame cerebral pero no aumentó significativamente el riesgo de ECV o la mortalidad general, y tampoco hubo beneficio general sobre la incidencia de los eventos de la enfermedad⁴². Sin embargo, el análisis de los datos mostró una tendencia benéfica para ECC, en mujeres más jóvenes (50-59 años) y el informe final sugirió que este grupo de pacientes mostró un riesgo menor para ECC^{42,43}.

La falta de beneficios cardiovasculares generales con TRH en los tres ensayos se dio pese a una

disminución significativa en el nivel de LDL y aumento en HDL en los grupos de tratamiento activo, comparados con placebo.

¿Cómo pueden ser tenidos en cuenta los datos cardiovasculares aparentemente desiguales, de estudios observacionales y estudios clínicos aleatorizados y con base en esos datos, qué consejo deben brindar los ginecólogos a las mujeres, en relación con la TRH?

Creando concordancia a partir de discordancia

Diversas sugerencias se han propuesto para explicar los resultados diferentes vistos en estudios observacionales y en ensayos clínicos aleatorizados. Estos incluyen diferencias en el tipo de TRH empleada, la edad inicial promedio de las participantes, el tiempo promedio desde la menopausia, duración de la terapia y sesgos en la selección de las pacientes en los estudios observacionales (Tabla 1)^{4, 5, 42, 44}. Las mujeres participantes en los estudios HERS y WHI tenían edad promedio de 67 y 63-64 años, respectivamente, y un tiempo promedio desde la menopausia de 19 y 15 años, respectivamente. En contraste, las participantes en estudios observacionales tendieron a ser más jóvenes y con menor tiempo transcurrido desde la menopausia. Ciertamente, se ha destacado el que los resultados del estudio HERS no son aplicables a la población de mujeres comúnmente tratadas con TRH²¹. Estos datos y la tendencia hacia los efectos cardiovasculares benéficos en mujeres más jóvenes (50-59 años) en el brazo de solo estrógenos del WHI sugieren que la edad y los años desde el

inicio de la menopausia pueden ser cruciales para los resultados cardiovasculares con TRH.

Lo anterior fue confirmado en un meta-análisis de datos sobre mortalidad asociada con TRH en mujeres posmenopáusicas obtenidos de una búsqueda exhaustiva en las bases de datos MEDLINE, CINAHL Y EMBASE, y de otras fuentes⁴⁵. La evaluación de datos acumulados de 30 estudios (26.708 participantes), de al menos seis meses de duración e incluyendo al menos una muerte, mostró que la mortalidad total se redujo en mujeres que iniciaron TRH antes de los 60 años de edad, pero no en quienes iniciaron TRH después de 60 años. Para todas las edades conjuntas, la terapia no afectó significativamente el riesgo para la mortalidad cardiovascular o por cáncer, pero sí redujo la mortalidad por otras causas. El autor concluye que los beneficios de la TRH pueden superar a los riesgos si la terapia se prescribe a mujeres más jóvenes, pero que lo contrario puede ocurrir cuando la TRH se inicia a mayor edad. En forma significativa, este patrón de “daño temprano” y “beneficio tardío” fue ya informado en los estudios HERS y WHI³⁶.

El Estudio de las Enfermeras, prospectivo, observacional, de 20 años de seguimiento en 120.000 mujeres posmenopáusicas, aporta evidencia adicional de que las mujeres obtienen beneficio cardiovascular si inician TRH poco después de la menopausia^{44, 46}.

En este estudio, aproximadamente 80% de las participantes iniciaron TRH durante los dos años inmediatos a la menopausia. Los investigadores

Tabla 1. Resumen de diferencias entre los estudios clínicos y los observacionales ^{4,5,42,43}

	Clinical trials	Observational studies
Mean age or age range at enrollment (years)	63-64 (WHI) 67 (HERS)	30-55
Menopausal symptoms (flushing)	excluded	predominant
Time since menopause (years)	~15(WHI) ~18(HERS)	<5
Duration of therapy (years)	<7	>10-40
Body mass index (mean)	28.5 kg/m ²	25.1 kg/m ²
HRT regimen	unopposed, continuous, combined	unopposed (sequential)

hallaron disminución significativa de eventos cardiovasculares y sobre la mortalidad total en usuarias de TRH, comparado con no usuarias, con un riesgo de mortalidad total del 0.63 en usuarias actuales de TRH comparado con mujeres que nunca han usado TRH. Resultado similar se observó en mujeres más jóvenes (menores de 60 años), quienes tuvieron un riesgo de mortalidad total de 0.61 más que el de pacientes de más edad⁴⁵. Datos del Estudio de las Enfermeras, en el cual se enroló una población grande y homogénea, igualmente destacan el asunto de sesgos en la selección de las pacientes en los estudios observacionales.

Tanto los estudios observacionales como los ensayos clínicos aleatorizados muestran que un efecto adverso común en el uso de TRH es la ocurrencia de tromboembolismo, vía activación de la coagulación sanguínea. Esto, asociado al aumento de producción hepática de factores protrombóticos y proinflamatorios, durante el primer paso de exposición del hígado a los estrógenos^{47,48}, lo cual puede explicar, en parte, el riesgo aumentado de ECV durante el primer año de los estudios HERS y WHI. Un estudio reciente confirma esta asociación, pero indica que el estrógeno transdérmico parece no estar asociado con tromboembolismo venoso en mujeres posmenopáusicas⁴⁷, y puede ser una opción más segura que la TRH en relación con el riesgo de trombosis.

Los ginecólogos y sus pacientes se beneficiarían grandemente de una interpretación de los datos de estudios sobre TRH. Mientras los estudios clínicos aleatorizados indican que la TRH tiene efecto nulo sobre la incidencia total de ECC, los mismos datos, paradójicamente, sugieren un efecto potencialmente benéfico de la TRH sobre la ECC. Los factores clave, determinantes de los riesgos o beneficios, parecen ser el tiempo desde la menopausia y la duración de la terapia.

Una hipótesis “unificada” ha sido propuesta, la cual es consistente con toda la evidencia actual y puede ser utilizada como un instrumento racional para guiar las decisiones a cerca de TRH en mujeres posmenopáusicas³⁶. La hipótesis predice que la TRH iniciada al tiempo de la menopausia debe disminuir la ECC, en tanto que la TRH iniciada años después de la menopausia puede inicialmen-

te aumentar los eventos de ECC, con beneficios posteriores presentes⁵⁻⁶ años después. Mediante la producción de metaloproteínasa de la matriz (MMPs) el tratamiento con estrógenos parece promover la desestabilización de la placa, en mujeres con aterosclerosis establecida³⁶. Las MMPs también facilitan el remodelado de placas estables. Como la presencia de placas coronarias susceptibles es limitada al tiempo de la menopausia, la TRH está asociada con disminución de ECC, lo cual es probablemente debido a mejoras en los parámetros cardiovasculares. Las placas coronarias tienden a acumularse con el tiempo y la TRH iniciada años después de la menopausia puede en principio causar un dramático aumento de ECC a medida que las placas susceptibles se rompen. Pero la incidencia de estos eventos disminuye con el tiempo, en tanto las metaloproteinasas de la matriz estabilizan las placas, con un beneficio neto observado algunos cinco a seis años después.

Remisión de la paciente a los especialistas

Un número considerable de mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas buscan al ginecólogo para el cuidado primario. Especialmente para mujeres posmenopáusicas, el cuidado primario debe incluir el manejo de los factores de riesgo para ECV⁴¹. Cuando el riesgo se hace realidad, el ginecólogo debe referir las pacientes para tratamientos de los especialistas.

Conclusiones

La menopausia es un período crítico durante el ciclo vital de la mujer. Las decisiones sobre tratamientos relacionados con la administración de TRH deben ser ajustadas al individuo, tomando en consideración la edad, la severidad de los síntomas y otros trastornos relacionados con la menopausia, la duración de la menopausia, la presencia de útero, y los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular.

Los datos de los estudios HERS y WHI sobre los efectos cardiovasculares de la TRH en mujeres posmenopáusicas crearon preocupación acerca de si la TRH debería darse para prevención de la enfermedad. No obstante, datos acumulados de esos y otros estudios aleatorizados y controlados parecen estar acorde con los datos de estudios

observacionales, indicando que las mujeres posmenopáusicas jóvenes, sintomáticas, quienes usan TRH por un cierto tiempo, tienen riesgo menor para ECV que mujeres posmenopáusicas que no usan TRH.

¡Este es un tiempo fascinante para ser un ginecólogo!

Conflicto de intereses: R. D, A. es consultor para Barr, Berlex, Ortho-Pfizer, Organon y Wyeth.

Fuentes de financiación: ninguna.

Referencias

1. Buckler H. The menopause transition: endocrine changes and clinical symptoms. *J Br Menopause Soc* 2005; 11: 61-65.
2. Grady D, Ruben SB, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016-1037.
3. Stampfer M, Colditz G. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47-63.
4. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in Gynecologist's role in cardiovascular health Arias 10 Climacteric postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *JAMA* 1998; 280: 605-613.
5. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
6. Bittner V. Perspectives on dyslipidemia and coronary heart disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1628-1635.
7. Hart PL. Women's perceptions of coronary heart disease: an integrative review. *J Cardiovasc Nurs* 2005; 20: 170-176.
8. Legato MJ, Padus E, Slaughter E. Women's perceptions of their general health, with special reference to their risk of coronary artery disease: results of a national telephone survey. *Womens Health* 1997; 6: 189-198.
9. Mosca L, Ferris A, Fabunmi R, et al. Tracking women's awareness of heart disease: an American Heart Association national study. *Circulation* 2004; 109: 573-579.
10. Grimes DA. Prevention of cardiovascular disease in women: role of the obstetrician-gynecologist. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1662-1668.
11. National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, valuation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421.
12. Stevenson JC, Crook D, Godsland IF. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis* 1993; 98: 83-90.
13. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1976; 85: 447-452.
14. Vitale C, Cornoldi A, Gebara O, et al. Interleukin-6 and flow-mediated dilatation as markers of increased vascular inflammation in women receiving hormone therapy. *Menopause* 2005; 12: 552-558.
15. Espeland MA, Marcovina SM, Miller V, et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on lipoprotein(a) concentration. PEPI Investigators. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions. *Circulation* 1998; 97: 979-986.
16. Taskinen MR, Puolakka J, Pyorala T, et al. Hormone replacement therapy lowers plasma Lp(a) concentrations. Comparison of cyclic transdermal and continuous estrogen-progestin regimens. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 1215-1221.
17. Austin MA, Rodriguez BL, McKnight B, et al. Low-density lipoprotein particle size, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol as risk factors for coronary heart disease in older Japanese-American men. *Am J Cardiol* 2000; 86: 412-416.
18. Lowe GD. Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and non-

- cardiovascular disease. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1618-1627.
19. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnika V, Sacks FM. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991; 325: 1196-1204.
20. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208.
21. Rosano GM, Fini M. Postmenopausal women and cardiovascular risk: impact of hormone replacement therapy. *Cardiol Rev* 2002; 10: 51-60.
22. Strothmann A, Schneider H, Schaefer M. Hormone therapy: the US women's perspective. *Menopause* 2005; 12: 778-815.
23. Rosano GMC, Sarrel PM, Poole-Wilson PA, Collins P. Beneficial effect of oestrogen on exercise-induced myocardial ischaemia in women with coronary artery disease. *Lancet* 1993; 342: 133-136.
24. Pines A, Fishman EZ, Shapira I, et al. Exercise echocardiography in postmenopausal hormone users with mild systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1385-1389.
25. Nakano Y, Oshima T, Matsuura H, et al. Effect of 17beta-estradiol on inhibition of platelet aggregation in vitro is mediated by an increase in NO synthesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 961-967.
26. Grodstein F, Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Prog Cardiovasc Dis* 1995; 38: 199-210.
27. Grodstein F, Stampfer MJ. Estrogen for women at varying risk of coronary disease. *Maturitas* 1998; 30: 19-26.
28. Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program follow-up study. *Circulation* 1987; 75: 1102-1109. Gynecologist's role in cardiovascular health Arias Climacteric 11.
29. Dupont WD, Page DL. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med* 1991; 151: 67-72.
30. Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 1985-1990.
31. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-1059.
32. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 939-953.
33. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health* 2006; 15: 35-44.
34. Daniel KR, Herrington DM. Statin therapy in the heart and estrogen/progestin replacement study. *Minerva Gynecol* 2003; 55: 209-215.
35. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effect of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522-529.
36. Phillips LS, Langer RD. Postmenopausal hormone therapy: critical reappraisal and a unified hypothesis. *Fertil Steril* 2005; 83: 558-566.
37. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-534.
38. Waters DD, Alderman EL, Has J, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2432-2440.
39. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, et al. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis

- study. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109: 1056-1062.
40. ESPRIT Team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 2001-2008.
 41. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, et al. Hormonal therapy and progression of coronary artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2003; 349: 535-545.
 42. The Women's Health Initiative Study Group. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-1712.
 43. Hsia J, Langer RD, Manson JE. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: The Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357-365.
 44. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 933-941.
 45. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 791-804.
 46. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769-1775.
 47. Scarabin P-V, Oger E, Plu-Bureau G, on behalf of the Estrogen and Thrombo-Embolic Risk (ESTHER) Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362: 428-432.
 48. Meilahn EN, Kuller LH, Matthews KA, Kiss JE. Hemostatic factors according to menopausal status and use of hormone replacement therapy. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 445-455. Gynecologist's role in cardiovascular health Arias 12 Climacteric.