Riesgo cardiovascular, menopausia y terapia de reemplazo hormonal. Consenso de expertos. ACM*

Recibido para publicación abril 27 2008. Revisado y aceptado 15 de mayo de 2008

HOOVER CANAVAL ERAZO, LUIS MARTÍN URIBE, ENRIQUE MELGAREJO ROJAS, GUSTAVO GÓMEZ TABARES, WILLIAM ONATRA HERRERA, WILLIAM CÁRDENAS NIÑO, DAVID VÁSQUEZ AWAD, PABLO ROBLES VERGARA, ISABEL JÁUREGUI DURÁN, FABIO SÁNCHEZ ESCOBAR, MIGUEL URINA TRIANA

La primera causa de mortalidad en mujeres en posmenopausia es debida a enfermedades cardiovasculares, y más específicamente a enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular. Por esta razón la Asociación Colombiana de Menopausia reúne un grupo de especialistas conocedores del tema para emitir una opinión en consenso acerca de los riesgos cardiovasculares asociados al uso de terapia de reemplazo hormonal (TH) con el propósito de puntualizar y permitir concienciar a los profesionales de la salud en reducir el impacto de la enfermedad cardiovascular, contando con una herramienta valiosa para el cuidado primario de la mujer. Médicos ginecólogos, especialistas en medicina interna, médicos familiares y médicos generales entre otros, a través de medidas de intervención temprana podrán evitar en lo posible eventos cardiovasculares de la población en menopausia expuesta a condiciones propias de la edad, sumado al estado de privación hormonal, que es considerado como un factor de riesgo importante por sí mismo.

Es necesario que el médico al tratar mujeres en menopausia haga estratificación del riesgo cardiovascular (riesgo global), basado en la clasificación de la Asociación Americana del Corazón, con el fin de establecer un plan de prevención individualizado.

Cuando llega la menopausia los factores de riesgo se incrementan, debido entre otros a la caída abrupta del nivel estrogénico sanguíneo, asociado al aumento del peso corporal (como resultado del acúmulo de grasa), un rápido cambio en el perfil lipídico hacia una forma

Clasificación del riesgo cardiovascular - Asociación Americana del Corazón (AHA), 2007

ESTADO DEL RIESGO	CRITERIOS
Alto	Enfermedad coronaria establecida, enfermedad cerebro-vascular, enfermedad arterial periférica, aneurisma aórtico abdominal, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, riesgo global según aplicación rablas de Framingham si el resultado es >20%.
En Riesgo	Fumadora, dieta (s) deficiente (s), inactividad física, obesidad central (abdominal), antecedentes de historia familiar en línea directa de enfermedad cardiovascular (ECV) prematura (<65 años en mujeres y <55 años en hombres), hipertensión, dislipidemia, evidencia de ECV subclínica (ej. calcificación coronaria, síndrome metabólico), estrés sico-social o laboral, riesgo según tablas de Framingham entre 10 y 20%.
Óptimo	Riesgo según Tablas de Framingham <10%, estilo de vida saludable y sin factores de riesgo.

* Revisión de expertos promovida por la Asociación Colombiana de Menopausia.

aterogénica (disminución del HDL, aumento de triglicéridos) y agravado por el incremento en el sedentarismo.

Estudios observacionales han mostrado que existe protección cardiovascular por parte de las terapias con solo estrógenos y la conservación de un perfil lipídico más benéfico en mujeres en premenopausia.

Estilos de vida

Datos obtenidos por la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia del Instituto Colombiano de Bienestar Familiar (ICBF) en el 2005, revelan cifras alarmantes para la población mayor:

- Sedentarismo del 79.5%
- Hipertensión arterial (HTA) en 9.1%
- Diabetes mellitus en 4.7%
- Sobrepeso en 33% y
- Obesidad en 16%

En la menopausia es frecuente encontrar incremento del peso corporal y en la resistencia a la insulina, así como mayor prevalencia del síndrome metabólico, al igual que el consumo de dietas ricas en grasas saturadas y trans, lo cual eleva el riesgo cardiovascular.

Evaluación

Antecedentes. El proceso del envejecimiento *per se* es considerado factor de riesgo cardiovascular, además se hace fundamental identificar el antecedente familiar de eventos cardiovasculares precoces (infarto del miocardio, accidente cerebrovascular), hipertensión arterial, dislipidemias, enfermedad arterial periférica, diabetes mellitus, sedentarismo y tabaquismo.

Examen físico. Debe siempre efectuarse la medición de la tensión arterial en posición sentada, el peso, la talla y el perímetro abdominal, donde una medida superior a 80 cm en mujeres representa ya un factor de riesgo cardiovascular. En nuestro medio el sobrepeso, definido como un índice de masa corporal (IMC) entre 25 y 29.9 kg/m^2 y la obesidad como un IMC superior a 30 kg/m^2, tienen una prevalencia mundial en mujeres mayores del 24% y 30% respectivamente. La obesidad abdominal tiende a ser más frecuente en mujeres que en hombres, en el grupo de edad en que se presenta la menopausia.

Tabla de Framingham. Para la cuantificación del riesgo cardiovascular, el parámetro más empleado en Colombia es la aplicación de la *Tabla de Framingham*. Existen otras herramientas como el *SCORE* Europeo (s), y el de *Reynolds,* este último un tanto complejo, pues requiere la cuantificación de la PCR ultrasensible.

La tabla de Framingham no deberá aplicarse a mujeres diabéticas o con infarto o con enfermedad aterotrombótica evidente, pues directamente están en Alto Riesgo.

La tabla de Framingham predice riesgo de morbimortalidad cardiovascular a diez años, en tanto el SCORE predice mortalidad a cinco años.

Medicina de género

Se observa una tendencia mundial alrededor de crear nuevas disciplinas, como la llamada *"Cardiología de la Mujer"*, la cual hace énfasis en las diferencias existentes entre los factores de riesgo y sus consecuencias tanto en los aspectos clínicos como paraclínicos como sucede en los eventos coronarios y cardiovasculares en general con relación a la mujer.

El hecho de encontrar varias enfermedades que son más frecuentes en mujeres que en hombres ha llevado a objetivizar y diferenciar algunas patologías y conductas en este género.

Metas para el manejo del riesgo cardiovascular

Existen diferencias de género en relación con factores de riesgo CV debido a diferencias genéticas y hormonales. Es así como el tratamiento de las patologías concomitantes es diferente, se hace necesario desarrollar más estudios que involucren mujeres respecto a la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos e intervencionistas para la enfermedad cardiovascular, con el fin de evitar extrapolar en mujeres, los resultados obtenidos en los hombres.

Para cada mujer y dada su condición particular cada factor de riesgo y una vez estratificado su riesgo global mediante el empleo de las tablas de Framingham para mujeres, deberá aplicarse la meta para cada uno de ellos.

Para el manejo de la HTA se deben alcanzar las siguientes metas:

- Cifras de tensión arterial inferiores a 140/90 mmHg.
- En diabéticas o nefrópatas la meta deberá ser menor de 130/80 mmHg.
- La hipertensión sistólica es un predictor mayor para daño de órgano blanco.

Las metas a lograr con relación a los valores de glicemia deben ser en lo posible:

- Mantener un nivel sanguíneo en ayunas inferior a 100 mg/dL.
- En mujeres diabéticas, concentraciones menores a 130 mg/dL y tener una hemoglobina glicosilada inferior a 7%.

Las metas para los lípidos séricos deberán ser:

- LDLc inferior a 160 mg/dL en mujeres clasificadas con "Riesgo óptimo".
- LDLc inferior a 130 mg/dL en mujeres clasificadas "En Riesgo".
- LDLc menor a 100 mg/dL para aquellas clasificadas en "Riesgo Alto".
- LDLc menor a 70 mg/dL para mujeres post-infarto que cursen con diabetes o síndrome metabólico o que sean fumadoras.
- Colesterol HDL idealmente deberá ser mayor a 50 mg/dL y
- Niveles de triglicéridos por debajo de 150 mg/dL.

Según el estudio WHI, el colesterol HDL en niveles bajos para las mujeres es un factor de riesgo más determinante que tener un LDL en niveles altos.

La hipertrigliceridemia es un componente del síndrome metabólico, que aunado a la HTA demarca un riesgo para diabetes en mujeres y por consiguiente para ECV.

Terapia hormonal

La publicación del estudio *HERS* en 1998, el primer ensayo clínico aleatorizado de TH combinada en prevención secundaria de eventos cardiovasculares, demostró que el beneficio sugerido por los estudios observacionales en la población de mayor riesgo (aquellas mujeres con enfermedad coronaria establecida), no se confirmaba, ya que la cantidad de eventos ocurridos fue la misma para el grupo de TH y el grupo placebo. Pero la tendencia temporal podía llegar a mostrar un posible beneficio a largo plazo, ello motivó la continuación de la cohorte original por casi tres años más en el llamado *HERS II*, pero este estudio puntualiza la no indicación de TH combinada (TEP) a largo plazo para prevención secundaria de enfermedad coronaria, pues el seguimiento global a casi siete años no mostró diferencias en cuanto al número de eventos en uno y otro grupo.

El *Women´s Health Initiative* (WHI), un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, publicado en JAMA 2002, involucró 16.608 mujeres, comparando TH contra placebo en una población general de mujeres posmenopáusicas. Se trataba de determinar el efecto de la TH sobre la morbi-mortalidad cardiovascular (desenlace primario) y el efecto sobre la frecuencia de cáncer de mama (evento adverso primario). El estudio tenía además otros desenlaces secundarios como cáncer de colon, fracturas óseas, cáncer de endometrio, etc.

El WHI se centró en analizar riesgo CV y cáncer de mama, pero tuvo que ser suspendido precozmente cuando en el décimo análisis interino el riesgo de cáncer de mama superó la cifra preestablecida en el diseño como valor umbral para suspender el estudio.

El estudio observacional más grande publicado sobre prevención primaria es el *Estudio de Salud de las Enfermeras* en los Estados Unidos; participaron 70.000 mujeres posmenopáusicas. El riesgo relativo de padecer un evento coronario mayor sobre un periodo de seguimiento a veinte años fue de 0.54 para las usuarias de solo estrógenos. Los resultados en relación con la TH y el riesgo de infarto generaron controversia puesto que a diferencia de la enfermedad arteriosclerótica, las mujeres usando TH

en altas dosis o la estándar tenían un riesgo significativamente elevado de infarto, mientras que aquellas que ingerían bajas dosis de estrógenos estaban protegidas de padecerlo. Una publicación reciente del *Estudio de Salud de las Enfermeras* pone la cardioprotección de la TH en una perspectiva diferente, se analizan los casos en la incidencia de enfermedad cardiovascular en E.U.A. desde 1980 hasta 1994, se sugiere que una disminución del 31% en la incidencia de la enfermedad durante este período es resultado de una mejoría en los hábitos nutricionales, fumar menos, y en tercer lugar un incremento en el uso de hormonas en la posmenopausia.

Estudios observacionales sugirieron que la TH tenía mecanismos de cardio-protección basados entre otros aspectos en los efectos benéficos sobre el perfil lipídico (aumentar el colesterol HDL) y el crucial factor de estimular producción de óxido nítrico endotelial a través de los receptores estrogénicos (acción no genómica y genómica).

Varios estudios clínicos aleatorizados controlados han mostrado incremento de eventos cardiovasculares en poblaciones mayores de 65 años con TH combinada cuando se usaban dosis altas (estrógenos 0,625 mg/día), aunque ello no ocurría con la TH de solo estrógenos.

Cuando se revisa el estudio WHI y se subdivide por edades, en el grupo de 50-59 años en vez de observarse incremento, hay una disminución del riesgo CV en las mujeres que recibieron TH, aunque no es estadísticamente significante. Estudios con el uso de terapia estrogénica y TH combinada en mujeres sanas todavía no se han efectuado.

La TH con sólo estrógenos (indicada en histerectomizadas) en varios estudios no ha mostrado incremento en aparición de eventos cardiovasculares en grupos de mujeres en menopausia de edad avanzada. En el WHI en el brazo que evaluó mujeres recibiendo estrógenos solos, mostró disminución del riesgo y fue estadísticamente significativo.

Todas las investigaciones han revelado un incremento en el riesgo para trombosis venosa, asociado al empleo de TH por vía oral.

Hasta la fecha la terapia con estrógenos transdérmicos y aquellas que emplean progestágenos derivados de no pregnanos no han mostrado aumento de eventos trombóticos.

La evidencia muestra que los resultados de eventos cardiovasculares en mujeres que utilizan TH, varían sustancialmente de acuerdo al tiempo de iniciación de la misma, si la TH se ha iniciado antes, durante la transición de la menopausia que en aquellas que la inician unos años después. Por ello su empleo se aconseja en mujeres con sintomatología climatérica durante la perimenopausia si no tienen daño vascular y por un tiempo inferior a cinco años, donde su impacto sobre el riesgo cardiovascular es mucho menor.

Está claro que las mujeres hipertensas o dislipidémicas bien controladas médicamente pueden recibir TH para el alivio de su sintomatología climatérica.

Con respecto a los fitoestrógenos y la tibolona, no hay aún evidencia publicada suficiente para recomendarlos como medicamentos útiles en la prevención primaria o secundaria de las enfermedades cardiovasculares.

Con la utilización de tibolona se debe tener especial cuidado por sus propiedades trombogénicas (estudios LIFT y Liberate), por ello no debe emplearse en pacientes con factores de riesgo tromboembólico.

Se debe tener en cuenta que las diferentes sociedades científicas para el estudio de la menopausia no indican el uso de TH en mujeres posmenopáusicas para prevención cardiovascular primaria o secundaria, además cuando la enfermedad cardiovascular ya está establecida, se considera una clara contraindicación.

Se debe aconsejar un tratamiento adecuado con relación a la prevención y control de las diversas patologías asociadas.

Este comunicado hace claridad sobre la necesidad de que todo médico deba aprovechar los momentos óptimos para intervención primaria, a lo largo de la vida reproductiva de la mujer:

- La adolescencia.
- El período preconcepcional.

- La gestación.
- La peri-menopausia.

El profesional de salud debe participar activamente, impartiendo educación y dando recomendaciones alrededor de la necesidad de practicar actos de vida saludable y cambios terapéuticos en su estilo de vida.

Toda mujer en riesgo debe ser controlada periódicamente y cerciorarse que se mantenga dentro de las metas preestablecidas.

El papel del médico que participa en el cuidado primario de las pacientes no debe ser solo el de remitirlas a otros especialistas, sino hasta donde sea posible, manejarlas integralmente y orientarlas con respecto a cambiar hábitos de vida y tratar las patologías asociadas.

La TH reduce los síntomas vasomotores y ayuda a mantener una buena calidad de vida, se asocia a otros efectos benéficos en la mujer, fundamentalmente en salud ósea, disminuyendo el riesgo de osteoporosis y el riesgo de fractura, así como acciones benéficas positivas en piel, vagina y cerebro. Tenemos pendiente revisar hacia el futuro los resultados de administrar TH en bajas dosis, en mujeres sanas menores de 60 años.

Recordar que es necesario establecer medidas de prevención primaria en salud tales como:

- Dejar de fumar.
- Hacer ejercicio físico diariamente y
- Mejorar la dieta en contenido de fibra, verduras y frutas.

Estas medidas son fundamentales para el manejo adecuado e integral de miles de mujeres antes y durante la menopausia.

Desde la perimenopausia, se deben involucrar acciones terapéuticas positivas y recomendar:

- Practicar ejercicio físico de intensidad moderada, motivándolas por ejemplo a caminar en desplazamiento continuo durante 30 minutos como mínimo, preferiblemente todos los días, evitando emplear un ritmo que desencadene disnea. Una buena medida es recomendar ejercicio hasta sentir calor a nivel de las mejillas.

- Aconsejar reducir al máximo el consumo de grasas saturadas, evitar el empleo de margarinas sólidas (grasas trans), al igual que ponqués y bizcochos, así como nunca reutilizar el aceite para freír y usar preferentemente aceites con grasas *monosaturadas*, como el aceite de canola y de oliva, al igual que el consumo de pescados idealmente proveniente de aguas profundas.

- Los aceites de cadena media (como el omega-3) se han utilizado en prevención CV y tienen efecto sobre reducción de los triglicéridos y algunas propiedades antiarrítmicas. Se aconseja que el omega-3 sea proveniente de peces libres de mercurio.

- Los antioxidantes como la vitamina E y otros multivitamínicos no tienen utilidad en la prevención primaria de los eventos cardiovasculares.

- Se recomienda que todas las mujeres mayores de 65 años de edad y sin contraindicaciones, deban recibir diariamente ácido acetilsalicílico a dosis bajas (75 a 325 mg/día), pues se ha demostrado que reduce el riesgo de eventos cardiovasculares a través de disminuir el ACV isquémico y el infarto de miocardio en mujeres.

Mujeres menores de 65 años, si tienen factores de riesgo para ACV –accidente cerebrovascular– tales como obesidad, diabetes, sedentarismo, etc., se beneficiarán de recibir aspirina en bajas dosis, puesto que en mujeres es más prevalente el ACV.

- El manejo de la mujer en menopausia debe ser, siempre que sea posible, interdisciplinario, basado en la detección temprana de los factores de riesgo y la posibilidad de interactuar con otros especialistas en pro del manejo integral sobre la base de una intervención completa, para lograr el mejor resultado.

Algoritmo para prevención de la enfermedad cardiovascular

Evaluación del riesgo de la enfermedad cardiovascular

- Historia médica personal o familiar
- Síntomas de enfermedad cardiovascular
- Examen físico: TA, estatura, peso, IMC, perímetro abdominal
- Laboratorios: Glicemia y perfil lipídico completo
- Evaluación de riesgo de Framingham si no hay ECV o diabetes

Recomendaciones clase I de estilo de vida en mujeres con cualquier nivel de riesgo

- Suspender el cigarrillo
- Patrón alimenticio benéfico para la salud cardiaca
- Estilo de vida saludable
- Actividad física regular
- Control del peso

¿Está la mujer en riesgo alto para una enfermedad cardiovascular?

- Enfermedad coronaria establecida
- Enfermedad cerebrovascular
- Enfermedad arterial periférica
- Aneurisma aórtico abdominal
- Diabetes
- Enfermedad renal crónica
- Riesgo global a 10 años mayor del 20%

SÍ

Evento CV reciente o síntomas de falla cardíaca

SÍ

Remitir a rehabilitación

NO

Implementar recomendaciones clase I

- Control de la T.A.
- Terapia para LDL ideal < 100 mg/dL
- ASA / Agentes antiplaquetarios
- β-bloqueadores
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina / Bloqueadores de receptores a angiotensina
- Control de glicemias en diabéticas
- Bloqueadores de aldosterona en mujeres seleccionadas

NO

Implementar recomendaciones clase I

- Control de la T.A.
- Terapia para LDL en mujeres seleccionadas

Considerar recomendaciones clase II

- LDL <70 mg/dL en mujeres con muy alto riesgo
- Terapia para HDL/No-HDL
- Ácidos grasos Omega 3
- Tratamiento de la depresión

Algoritmo modificado para prevención de enfermedad cardiovascular en mujeres, Guías ACC, 2007.

Declaración de intereses: revisión patrocinada por laboratorios Wyeth.

Referencias

1. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1976; 85: 447-452.
2. Stramba-Badiale M, Priori SG. Gender-specific prescription for cardiovascular diseases? *Eur Heart J* 2005; 26: 1571-1572.
3. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. *Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia*. ICBF, 2005.
4. Anderson GD. Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *J Womens Health (Larchmt)* 2005; 14: 19-29.
5. Al-Azzawi F, Thompson J. and Stevenson J. Witch progestogen is more likely to increase the risk of fatal myocardial infarction: A combination of epidemiological and trial evidence. *Maturitas* 2006; 54: 154-163.
6. Mendelson M. and Lobo R. Cardiovascular health and the menopause – an approach for gynecologists: an overview. *Climacteric* 2006; 9(Suppl 1): 1-5.
7. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Women's Health* 2006; 15: 35-44.
8. Arias RD. Cardiovascular health and the menopause: the gynaecologist as the patient's interface. *Climacteric* 2006; 9(Suppl 1): 6-12.
9. Simon T. Why is cardiovascular health important in menopausal women? *Climacteric* 2006; 9(Suppl 1): 13-18.
10. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirn for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 306-313.
11. Rosano GM, Vitale C. and Tulli A. Managing cardiovascular risk in menopausal women. *Climacteric* 2006; 9(Suppl 1): 19-27.
12. Shapiro S. Risk of cardiovascular disease in relation to the use of combined postmenopausal hormone therapy: detection bias and resolution of discrepant findings in two Women's Health Initiative studies. *Climacteric* 2006; 9: 416-420.
13. Kaya C, Dinçer Cengiz S, Cengiz B. and Akgün G. The long-term effects of low-dose 17*â*-estradiol and dydrogesterone hormone replacement therapy on 24-h ambulatory blood pressure in hypertensive postmenopausal women: a 1-year randomized, prospective study. *Climacteric* 2006; 9: 437-445.
14. Hsia J, Langer R, Manson JE, Kuller L, Johnson KC, Hendrix S, Pettinger M, Heckbert S, Greep N, Crawford S, Eaton CH, Kostis JB, Caralis P, Prentice R, for the Women's Health Initiative Investigators. Conjugated Equine Estrogens and Coronary Heart Disease. The Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357-365.
15. Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement therapy ant the cardiovascular system: lessons learned and unanswered questions. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1741-1753.
16. Gambacciani M, Naftolin F. et al. *Executive committee international Menopause Society. Update on Menopause Management*. The 7th IMS Workshop. IMS - Budapest, February 2007.
17. Rexrode Kathryn and Manson JoAnn. Are some types of hormone therapy safer than others? Lessons from the oestrogen and thromboembolism risk study. *Circulation* 2007; 115: 820-822.
18. Jaramillo-Gómez Nicolás y col. Factores de riesgo cardiovascular: mitos y realidades. Clínica Las Américas. 2ª Edición: 2007 (Octubre); 17-569.
19. Lobo Rogeiro. Postmenopausal hormones and coronary artery disease: potential benefits and risks. *Climacteric* 2007; 10 (Suppl 2): 21-26.
20. Pines Amos, Sturdee DW and Birkhäuser MH. Hormone therapy and cardiovascular disease in the early postmenopause: the WHI data revisited. *Climacteric* 2007; 10: 195-196.
21. Ettinger Bruce. Rationale for use of lower estrogen doses for postmenopausal hormone therapy. *Maturitas* 2007; 57: 81-84.

22. Depypere HT, Tummers P, De Bacquer D, Do M. and Dhont M. Number of women needed in a prospective trial to prove potential cardiovascular benefit of hormone replacement therapy. *Climacteric* 2007; 10: 238-243.

23. Stevenson JC. HRT and the primary prevention of cardiovascular disease. *Maturitas* 2007; 57: 31-34.

24. Uribe LM. Estrógenos y enfermedad coronaria: Nuevas evidencias sobre cardioprotección. *Controv Ginecol y Obstet* 2007; 17(99): 3073-3075.

25. Lizcano F. y Onatra W. Factores endocrinos y paracrinos que regulan al adipocito y su relación con el riesgo cardiovascular, dislipidemia y obesidad. *Rev Col Menop* 2007; 13(3): 225-238.

26. Mosca L, Banka C, Benjamín E, et al. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update. *Circulation* 2007; 115: 1-21.

27. Blümel JE, Gómez-Tabares G, Vallejo S, Campodónico I. Impacto del climaterio y de la terapia hormonal en la salud de la mujer. *Rev Col Menop* 2007; 13(4): 343-354.

28. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-1477.

29. ESTHER Study. *Circulation* 2007; 115: 840-845.

30. Collins P, Rosano G, Gambacciani M, Stevenson J, Palacios S. et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologists and gynecologists. *Climacteric* 2007; 10: 508-526.

31. Expert Viewpoint. *The Beneficial Effect of Hormone Therapy on Mortality and Coronary Heart Disease in Younger versus Older Postmenopausal Women*. www.medscape.com - Medscape Ob/Gyn & Women's Health, Feb 2008.