

La salud cardiovascular de la mujer

The cardiovascular health of women

Dr. Juan Enrique Perea

Médico, Especialista en Medicina Interna. Docente Adscripto Primera Cátedra de Medicina, UBA. Director Médico del Centro de Ciencia y Medicina Preventiva. Dirección postal: Azcuénaga 1571, PB "D" (C1115AAO) Buenos Aires, Argentina. Tel/Fax: (54-11)4806-3851. E-mail: jeperea@fibertel.com.ar

Resumen

A pesar de que la enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte de la mujer, su riesgo cardiovascular no es percibido. La prevalencia de la enfermedad cardiovascular en la mujer es similar a la del hombre, aunque se pone en evidencia con 5 a 10 años de retraso. Las mujeres premenopáusicas parecen estar protegidas contra la enfermedad cardiovascular, comparadas con hombres de similar edad. Sin embargo, esta protección desaparece en la posmenopausia. Así, la prevalencia de placas ateroscleróticas en carótida se duplica entre los 5 y los 8 años de la menopausia, mientras que cuanto menor es la edad al comienzo de la menopausia, mayor es la mortalidad cardiovascular a edades más tempranas. Los factores de riesgo cardiovascular tales como la obesidad, la hipertensión arterial, el tabaquismo y la hipercolesterolemia, además de su acción aterogénica, adelantan la edad de comienzo de la menopausia. Así, influyen de dos formas combinadas el riesgo cardiovascular de la mujer. Los estudios prospectivos completados hasta ahora con terapia hormonal de reemplazo (THR) en mujeres posmenopáusicas no han modificado la progresión de la aterosclerosis y se han asociado a mayor número de eventos coronarios durante el primer año de tratamiento, y a mayor riesgo de tromboembolismo pulmonar. Estos estudios se llevaron a cabo en mujeres posmenopáusicas con edades promedio elevadas (HERS: 66,7 años; WHI en mujeres con útero: 63,6 años; WHI en mujeres sin útero: 63,3 años; WELL-HEART: 63,5 años; y RUTH: 67,5 años). Se ha comprobado que la THR con parches transdérmicos de 17 β -estradiol mejoró la vasodilatación endotelio-dependiente en mujeres de 50 años de edad, y no se observó respuesta alguna en mujeres mayores de 70 años. Sobre la base de las observaciones mencionadas, se encuentran en marcha dos ensayos clínicos (KEEPS y ELITE), cuyo propósito es establecer el efecto que ejercería sobre la progresión de la aterosclerosis la THR cuando es iniciada antes de los 3 años o antes de los 6 años desde el comienzo de la menopausia, con estrógenos por vía oral o estrógenos transdérmicos.

Palabras clave: terapia hormonal de reemplazo, menopausia, prevención cardiovascular, mujer, estrógenos.

Abstract

The cardiovascular health of women. Despite the fact that cardiovascular disease is the leading cause of death in women, their cardiovascular risk is not perceived. The prevalence of cardiovascular disease in women is similar to that of men, but becomes evident 5 to 10 years later. Premenopausal women seem to be protected against cardiovascular disease in comparison to men a similar age. However, this protection disappears during postmenopause. Consequently, the prevalence of carotid atherosclerotic plaques is doubled between 5 and 8 years after menopause, and the lesser the age at the beginning of menopause, the greater the cardiovascular mortality at earlier ages. Cardiovascular risk factors such as obesity, arterial hypertension, smoking and hypercholesterolemia, apart from their atherogenic action, bring forward the onset of menopause. Thus, the cardiovascular risk factors influence women's cardiovascular risk through two combined ways. To date, completed prospective studies with hormone replacement therapy (HRT) in postmenopausal women, have not altered the progression of atherosclerosis, and have been associated with an increased number of coronary events during the first year of treatment, and an increased risk of pulmonary thromboembolism. These studies were carried out in postmenopausal women whose average ages were high (HERS, 66.7; WHI in women with uterus, 63.6; WHI in women without uterus, 63.3; WELL-HEART, 63.5; and RUTH, 67.5). It has been demonstrated in women in their fifties that the HRT with 17 β -estradiol transdermal patches improved the endothelium-dependent vasodilation, with no response in women in their seventies. Based on the above mentioned observations, two clinical trials (KEEPS and ELITE) are being carried out, with the purpose of establishing the effect of HRT with oral or transdermal estrogen on the progression of atherosclerosis when it is started before 3 or 6 years from the onset of menopause.

Key words: hormonal replacement therapy, cardiovascular prevention; menopause, women, estrogen.

Frecuencia y percepción

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte de la mujer. En la Argentina, es la causa del 34,9% y 31,1% de las muertes de mujeres y hombres, respectivamente. En Estados Unidos, una de cada 2,4 muertes en las mujeres se debe a la enfermedad cardiovascular (41,1%), mientras que el cáncer de mama es la causa de 1 de cada 29 muertes (3,4%)¹.

Incluyendo la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca, el accidente cerebrovascular y la hipertensión arterial, la prevalencia de enfermedad cardiovascular en la mujer es similar a la del hombre. El *Heart Disease and Stroke Statistics, 2008 Update*, publicado por la *American Heart Association* (AHA), reveló que entre los 20 y 39 años la prevalencia de enfermedad cardiovascular es mayor en el hombre que en la mujer (14,8% vs. 9,4%); que esta diferencia desaparece entre los 40 y 59 años (39,1% vs. 39,5%); y que la prevalencia es mayor en la mujer que en el hombre entre los 60 y 79 años (75,1% vs. 71,3%), y en el grupo etario mayor de 80 años (92% vs. 83%)².

Sin embargo, el riesgo cardiovascular de la mujer no es percibido. En una encuesta realizada a adolescentes en Michigan, solo el 14% reconoció a la enfermedad cardiovascular como el mayor riesgo de salud de la mujer, mientras que el 42,3% reconoció correctamente a la enfermedad cardiovascular como el mayor riesgo de salud del hombre³.

Comparada con el varón, la mujer pone en evidencia la enfermedad coronaria con 5 a 10 años de retraso. El estudio INTERHEART enroló 1237 casos de primer infarto agudo de miocardio (IAM) en la Argentina, Brasil, Colombia, Chile, Guatemala y México. La edad al primer IAM en las mujeres fue 5,4 años mayor que la edad al primer IAM en los hombres (64,5 años vs. 59 años)⁴. En el *Framingham Heart Study* la incidencia anual por 1000 de enfermedad coronaria en la mujer de 45 a 54 años fue similar a la del varón de 35 a 44 años; la de la mujer de 56 a 64 años fue similar a la del varón de 45 a 54 años; la de la mujer de 65 a 74 años fue similar a la del varón de 56 a 64 años; y la de la mujer de 75 a 84 años fue similar a la del varón de 65 a 74 años⁵.

Menopausia y riesgo cardiovascular

Se ha postulado que las mujeres premenopáusicas parecen estar protegidas contra la enfermedad cardiovascular, comparadas con hombres de similar edad. Esto ha llevado a investigar una posible relación entre la edad de la menopausia y la mortalidad cardiovascular. Un estudio de cohortes sobre 12.115 mujeres holandesas, con un seguimiento a 20 años, mostró que el riesgo de muerte cardiovascular en mujeres de 65 años de edad cuya menopausia ocurrió antes de los 39 años, fue similar al

riesgo de muerte cardiovascular en mujeres de 70 años cuya menopausia ocurrió entre los 45 y 49 años; y que el riesgo de muerte cardiovascular en mujeres de 70 años cuya menopausia ocurrió antes de los 39 años, fue similar al riesgo de muerte cardiovascular en mujeres de 75 años cuya menopausia ocurrió entre los 45 y 49 años de edad⁶. Es decir, menopausia a menor edad, mayor mortalidad cardiovascular a edades más tempranas.

El Estudio de las Enfermeras de los Estados Unidos (*Nurses' Health Study*, 1976-1994) evaluó los riesgos relativos (RR) para enfermedad cardiovascular según la edad de comienzo de la menopausia natural (<40; 40-44; 45-49; 50-54; y ≥55 años). Los RR para accidente cerebrovascular hemorrágico para cada una de las categorías de edad de comienzo de la menopausia natural enumeradas, tomando como referencia la categoría de 50-54 años RR 1,0 fueron los siguientes: <40 y 40-44 años, RR 1,50; 45-49 años, RR 1,33; y ≥55 años, RR 2,17. Así, para accidente cerebrovascular hemorrágico, el riesgo relativo (RR) pareció estar incrementado tanto en las categorías de edad bajas como altas. Los RR para accidente cerebrovascular isquémico fueron similares entre cada una de las categorías de edad evaluadas⁷. En el mismo estudio (*Nurses' Health Study*), resultan de particular interés los hallazgos acerca de los RR para enfermedad coronaria. En mujeres no fumadoras, no se observó incremento del riesgo en ninguna de las categorías de edad estudiadas. En cambio, en mujeres fumadoras, se observó que a menor edad de comienzo de la menopausia, se incrementó el riesgo de enfermedad coronaria. Los RR respectivos fueron los siguientes: <40 años, RR 1,76; 40-44 años, RR 1,36; 45-49 años, RR 1,08; 50-54 años, RR 1,0 (referencia), y ≥55 años, RR 0,80.

La mujer y los factores de riesgo cardiovascular

El incremento del grosor de la íntima media carotídea (IMC) y la presencia de placas ateroscleróticas carotídeas son marcadores subclínicos de aterosclerosis temprana, y están asociados a factores de riesgo y a riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) e IAM⁸. Un estudio comparó la prevalencia y grado de aterosclerosis carotídea entre 292 mujeres premenopáusicas y 294 mujeres 5 y 8 años después de la menopausia. El grosor de la IMC fue de 0,69 mm para mujeres premenopáusicas, y de 0,77 mm para mujeres posmenopáusicas ($P<0,001$). La prevalencia de placa fue del 25% para mujeres premenopáusicas y del 54% para mujeres posmenopáusicas. Tanto en las mujeres premenopáusicas como en posmenopáusicas, los factores de riesgo medidos antes de la menopausia estuvieron asociados con la aterosclerosis carotídea. Los factores de riesgo medidos en la premenopausia independientemente asociados con el grosor de la IMC fueron la presión de pulso (diferencia

entre la presión sistólica y la presión diastólica) elevada ($P<0,001$), los triglicéridos ($P=0,002$) y el índice de masa corporal (peso [kg]/estatura [m²]) ($P<0,001$). Los factores de riesgo medidos en la premenopausia independientemente asociados con la placa aterosclerótica fueron el tabaquismo ($P=0,002$), la presión de pulso elevada ($P=0,028$) y el LDL elevado ($P=0,003$)⁹.

Utilizando los datos del *Stroke Prevention in Young Women Study*, se examinó la relación entre el tabaquismo y el ACV isquémico en mujeres de 15 a 49 años. Comparando fumadoras corrientes con nunca fumadoras, el *odds ratio* (OR) fue de 2,6 ($P<0,0001$); por otro lado, no se halló diferencia en el riesgo de ACV isquémico entre ex fumadoras y nunca fumadoras. El riesgo de ACV isquémico aumentó conforme el número de cigarrillos diarios. Así, el OR para fumadoras de 21 a 39 cigarrillos por día fue de 4,3¹⁰.

Debe destacarse que la suspensión del tabaquismo es la estrategia de prevención cardiovascular con mejor relación costo-beneficio. Sin embargo, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Tabaquismo realizada en el año 2007 por el Ministerio de Salud de la Nación, en todas las jurisdicciones la prevalencia de tabaquismo fue mayor en mujeres. Asimismo, las mujeres no fumadoras son más susceptibles a iniciarse en el tabaquismo (31,6% por año) que los hombres (24,3% por año) ($P=0,007$)¹¹.

Los factores de riesgo en la premenopausia influyen en forma combinada la edad de comienzo de la menopausia y el riesgo cardiovascular (FIGURA 1). La obesidad adelanta la menopausia natural hasta 7,15 años; la hipertensión arterial sistólica hasta 3,45 años; el tabaquismo 1,74 años; y por cada 20 mg/dL de colesterol por encima de 220 mg/dL la menopausia natural se anticipa en 2,48 años. El *Framingham Point Score* estima el riesgo (%) para enfermedad coronaria a 10 años. Para tal fin, evalúa al paciente según los niveles de colesterol total y HDL-colesterol, la presencia o ausencia de tabaquismo, la tensión arterial sistólica, el sexo y la edad. Cada 1% de *Framingham Point Score* en la mujer premenopáusica estuvo asociado con una disminución de la edad de comienzo de la menopausia de 1,8 años.

A la inversa, la edad de comienzo de la menopausia es mayor en mujeres con bajo nivel de factores de riesgo. Así, por ejemplo, la edad a la menopausia fue 3,44 años mayor cada 20 mg/dL de disminución del colesterol total; y 1,74 años mayor por cada 10 mmHg de descenso de la tensión arterial sistólica^{12,13}.

El riesgo atribuible poblacional (RAP) se refiere a la diferencia entre la incidencia de una enfermedad en la población general y la incidencia de la enfermedad en la población no expuesta al factor de riesgo estudiado. En la Argentina, según el estudio INTERHEART

antes mencionado, para la incidencia de infarto agudo de miocardio en la mujer, el mayor RAP correspondió al índice ApoB/ApoA-1 (67,6), seguido de la obesidad abdominal (58,1) y el tabaquismo (42,9).

Terapia hormonal de reemplazo (THR) y salud cardiovascular en la mujer

En las mujeres con menopausia natural sin THR se comprobó un incremento del nivel del LDL-C y una disminución del nivel de HDL-C, ambos comparados con los respectivos niveles en la premenopausia. Con THR aumentaron los niveles de triglicéridos, ApoA-I y ApoA-II, sin sufrir modificación los niveles de LDL-C y HDL-C¹⁴.

El estudio HERS (*Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study*) se inició en el año 1992 con el propósito de determinar si la THR en mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria prevenía futuros ataques cardíacos o muerte por cardiopatía isquémica. Se trató de un estudio ciego, controlado con placebo, de prevención secundaria, en el que 2763 mujeres con útero intacto, con una edad promedio de 66,7 años, fueron randomizadas para recibir 0,625 mg/día de estrógenos equinos conjugados asociados a acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg/día (n=1380) o placebo (n=1383). El seguimiento promedio fue de 4,1 años. No hubo diferencias significativas entre los grupos en IAM no fatal ni en muerte cardiovascular. La falta de efecto ocurrió a pesar de una reducción neta del 11% del LDL-C y un incremento del 10% del HDL-C en el grupo tratado con hormonas comparado con placebo ($P<0,001$). Se observó durante el estudio una tendencia estadísticamente significativa en el tiempo de mayores eventos coronarios en el grupo tratado con hormonas durante el primer año de tratamiento, y menos eventos en el mismo grupo a los 4 o 5 años de tratamiento. El grupo tratado con hormonas

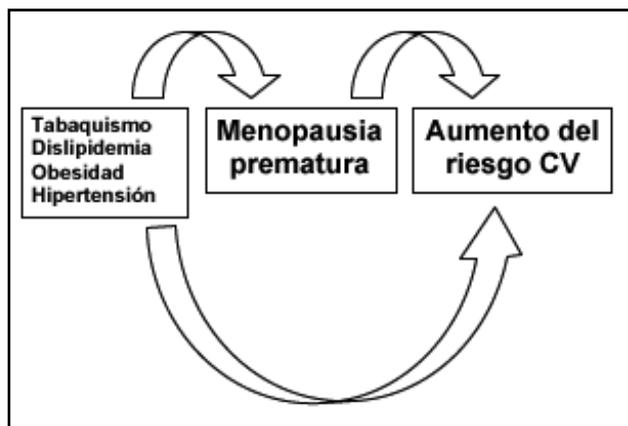


Figura 1. Influencia de los factores de riesgo en la premenopausia sobre la edad de comienzo de la menopausia y el riesgo cardiovascular (CV).

experimentó mayor número de eventos de tromboembolismo venoso y litiasis biliar; no se observaron diferencias en fracturas, cáncer, ni en mortalidad total¹⁵.

El estudio controlado randomizado de prevención primaria WHI (*Women's Health Initiative*) se inició en 1991 con el objeto de definir los riesgos y beneficios de estrategias que potencialmente podrían reducir la incidencia de enfermedad cardíaca, cáncer de mama, cáncer colorrectal, y fracturas en mujeres posmenopáusicas. Para tal fin, se estudiaron los efectos de la THR iniciada en la posmenopausia, las modificaciones de la dieta, y los suplementos de calcio y vitamina D. El ensayo con hormonas incluyó dos estudios: estrógeno con progestágeno por vía oral (estrógenos equinos conjugados 0,625 mg/día y acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg/día) en mujeres con útero intacto, y estrógeno solo en mujeres sin útero. En ambos estudios, las mujeres fueron randomizadas para recibir THR o placebo. Ambos estudios están ya terminados, y las mujeres participantes se encuentran ahora en la fase de seguimiento que concluye en 2010¹⁶. Los resultados alcanzados con la THR sobre el riesgo cardiovascular en mujeres con útero intacto fueron publicados en 2003¹⁷. Los puntos finales para evaluar eficacia fueron IAM no fatal y muerte debida a enfermedad coronaria. Luego de estudiar a 16.608 mujeres posmenopáusicas de 50 a 79 años de edad (edad promedio: 63,3 años), durante un seguimiento promedio de 5,2 años, la conclusión final fue que la THR no confirmó protección cardiovascular y que podría incrementar el riesgo de enfermedad coronaria en mujeres sanas posmenopáusicas. Debe destacarse que el estudio fue concluido tres años antes de lo planeado ante el hallazgo de que los riesgos excedían a los beneficios. La terapia hormonal combinada estuvo asociada con un incremento del riesgo del 24% para enfermedad coronaria. La elevación del riesgo fue más evidente, al igual que en el estudio HERS, al año de tratamiento (81%).

Los resultados alcanzados con la THR sobre el riesgo cardiovascular en mujeres sin útero en el estudio WHI fueron publicados en 2004¹⁸. Se estudiaron 10.739 mujeres posmenopáusicas de 50 a 79 años (edad promedio: 63,6 años), con histerectomía previa, que fueron randomizadas a recibir 0,625 mg/día de estrógenos equinos conjugados o placebo. Con un seguimiento promedio de 6,8 años, con THR hubo un exceso de riesgo absoluto de 12 accidentes cerebrovasculares adicionales por 10.000 personas/año, y una reducción de riesgo absoluto de 6 fracturas de cadera menos por 10.000 personas/año. La THR no afectó la incidencia de enfermedad coronaria. Dado el incremento del riesgo de accidente cerebrovascular, concluye que la THR no debería recomendarse para la prevención de enfermedades crónicas en la mujer posmenopáusicas.

El estudio WELL-HEART (*Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial*) fue un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, que evaluó el efecto de 1 mg/día por vía oral de 17 β -estradiol micronizado solo (grupo estrógeno) o combinado con 5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona por vía oral 12 días consecutivos todos los meses (grupo estrógeno-progestágeno) en 226 mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria y una edad promedio de 63,5 años. Luego de 3,3 años de seguimiento, no se observó cambio de la estenosis coronaria, y se concluyó que el 17 β -estradiol solo o asociado con acetato de medroxiprogesterona no ejerció un efecto significativo sobre la progresión de la aterosclerosis¹⁹.

El estudio RUTH (*Raloxifene Use for The Heart*) se llevó a cabo con el propósito de determinar si el raloxifeno comparado con placebo disminuía el riesgo de eventos coronarios y de cáncer de mama invasivo en mujeres posmenopáusicas²⁰. Se randomizaron 10.101 mujeres posmenopáusicas (edad promedio: 67,5 años) con enfermedad coronaria o múltiples factores de riesgo para enfermedad coronaria, para recibir 60 mg/día de raloxifeno por vía oral o placebo. Luego de un seguimiento promedio de 5,6 años, el raloxifeno no tuvo un efecto significativo sobre el riesgo de eventos coronarios, aunque redujo el riesgo de cáncer invasivo de mama. No hubo diferencia significativa entre los dos grupos en la frecuencia de muerte de cualquier causa. Sin embargo, el raloxifeno estuvo asociado con un incremento en el riesgo de accidente cerebrovascular fatal y de tromboembolismo pulmonar.

En un estudio de diseño cruzado doble ciego, 100 mujeres posmenopáusicas de edades entre 50 y 80 años fueron randomizadas para recibir alguno de los siguientes tres parches transdérmicos: 17 β -estradiol 0,05 mg/día solo; 17 β -estradiol 0,05 mg/día asociado con acetato de noretindrona 0,14 mg/d; o placebo. La función endotelial fue evaluada mediante el método de la vasodilatación mediada por flujo (VMF), comparada con la respuesta a 400 microgramos de trinitrato de glicerilo sublingual (TGS). La edad, pero no el antecedente de enfermedad coronaria, moderó la respuesta al tratamiento evaluada por VMF ($P=0,01$). En mujeres de cincuenta años, el parche de estradiol estuvo asociado con una mejoría de la VMF ($7,69 \pm 4,49\%$) comparado con placebo ($4,81 \pm 5,97\%$, $P<0,05$), pero la respuesta al parche de estradiol asociado con noretindrona ($5,81 \pm 4,85\%$) no fue significativamente diferente a la alcanzada con placebo. Las mujeres de 60 y 70 años no mostraron respuesta en la VMF con ninguno de los parches activos. La respuesta al TGS declinó con el aumento de la edad. Las mujeres de 70 años mostraron una respuesta más plana al TGS que las mujeres de 50 años. El estudio concluye

que el beneficio que ejercerían los suplementos con estrógenos naturales sobre la función endotelial vascular solo se pondría en evidencia en edades tempranas de la posmenopausia. El beneficio sería independiente de la presencia de enfermedad arterial coronaria^{21,22}.

En la actualidad, se encuentran en marcha dos estudios que intentan establecer la utilidad que sobre la prevención cardiovascular ejercería la THR iniciada en las primeras etapas de la menopausia. El estudio KEEPS (*Kronos Early Estrogen Prevention Study*) ha sido diseñado para explorar la hipótesis de que el inicio temprano de la THR en mujeres de 42 a 58 años de edad, que están al comienzo de su menopausia (dentro de los 3 años luego del último período menstrual), disminuiría la acumulación de la placa aterosclerótica, indicando así un retraso en el comienzo de la enfermedad clínica cardiovascular. Es un estudio multicéntrico, randomizado, de cuatro años de duración. Evalúa la eficacia de estrógenos equinos conjugados 0,45 mg/día por vía oral o de 50 microgramos por día de estradiol transdérmico administrado mediante parches de recambio semanal, cada uno en combinación con ciclos de 12 días mensuales de progesterona micronizada 200 mg/día *versus* placebo, sobre la progresión del grosor de la IMC evaluada por ultrasonido. Evalúa asimismo los cambios en el *score* de calcio coronario valorado por tomografía computada; el perfil de los lípidos plasmáticos; los factores de la coagulación; los factores inflamatorios séricos; los niveles hormonales; los *scores* cognitivos y afectivos evaluados mediante test psicométricos; y la calidad de vida. El ensayo enroló 720 mujeres entre los años 2005 y 2006 y se espera su conclusión para el año 2010²³.

El propósito del estudio ELITE (*Early Versus Late Intervention Trial With Estradiol*) es examinar los efectos de la THR con 17 β -estradiol sobre la progresión de la aterosclerosis temprana en mujeres posmenopáusicas. Se sustenta en la hipótesis de que la THR que se inicia inmediatamente después de la menopausia actuaría sobre el endotelio vascular relativamente sano, comparado con el endotelio en períodos más tardíos cuando ha perdido su respuesta a estrógenos. Un total estimado de 504 mujeres posmenopáusicas son randomizadas, de acuerdo con el número de años desde la menopausia (<6 años o \geq 10 años), para recibir 17 β -estradiol 1 mg/día o placebo. Las mujeres con útero reciben también progesterona en gel vaginal al 4% (o gel de placebo) los últimos 10 días de cada mes. Evalúa el grosor de la IMC mediante ultrasonografía al comienzo y cada 6 meses durante 2 a 5 años. Se espera su próxima finalización²⁴.

Conclusiones

El impacto combinado que la obesidad, la hipertensión arterial, el tabaquismo, las dislipidemias y la

diabetes ejercen sobre la aterosclerosis, por un lado, y sobre la edad de comienzo de la menopausia, por el otro, así como los efectos que la THR ejerce sobre la enfermedad cardiovascular y la progresión de la aterosclerosis, ponen en evidencia el rol central que debe ejercer el médico ginecólogo para mejorar la salud cardiovascular de la mujer.

Referencias

1. Global Cardiovascular Infobase. Disponible en: <<http://www.cvdinfobase.ca/>>
2. <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3000090>
3. Vanheke TE, Miller WM, Franklin BA, Weber JE, McCullough PA. Awareness, knowledge, and perception of heart disease among adolescents. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13:718-23.
4. Lanús F, Avezum A, Bautista LE, Díaz R, Luna M, Islam S, Yusuf S. Risk Factors for Acute Myocardial Infarction in Latin America. *Circulation* 2007; 115:1067-74.
5. <http://www.framinghamheartstudy.org/>
6. van der Schouw YT, van der Graaf, Y, Steyerberg EW, Eikemans MJC, Banga JD. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet* 1996; 347:714-8.
7. Hu FB, Grodstein F, Hennekens CH, Colditz GA, Johnson M, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ. Age at Natural Menopause and Risk of Cardiovascular Disease. *Arch Intern Med* 1999; 159:1061-6.
8. Prati P, Tostetto A, Vanuzzo D, Bader G, Casaroli M, Canciani L, Castellani S, Touboul PJ. Carotid Intima Media Thickness and Plaques Can Predict the Occurrence of Ischemic Cerebrovascular Events. *Stroke* 2008; 39:2470-6.
9. Sutton-Tyrrell K, Lassila HC, Meilahn E, Bunker C, Matthews KA, Kuller LH. Carotid Atherosclerosis in Premenopausal and Postmenopausal Women and Its Association With Risk Factors Measured After Menopause. *Stroke* 1998; 29:1116-21.
10. Bhat VM, Cole JW, Sorkin JD, Wozniak MA, Malarcher AM, Giles WH, Stern BJ, Kittner SJ. Dose-Response Relationship Between Cigarette Smoking and Risk of Ischemic Stroke in Young Women. *Stroke* 2008; 39:2439-43.
11. http://www.msal.gov.ar/html/Site_tabaco/pdf/enquesta-tabaco-2008.pdf
12. McKinlay SM, Bifano NL, McKinlay JB. Smoking and age at menopause in women. *Ann Int Med* 1985; 103:350-6.
13. Kok HS, van Asselt KM, van der Schouw YT, van der Tweel I, Peeters PH, Wilson PW, Pearson PL, Grobbee DE. Heart disease risk determines menopausal age rather than the reverse. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1976-83.

14. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Win RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Eng J Med* 1989; 321:641-6.
15. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women. *JAMA* 1998; 280:605-13.
16. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00000611>
17. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M. Estrogen plus Progestin and the Risk of Coronary Heart Disease. *N Eng J Med* 2003; 349:523-34.
18. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy. *JAMA* 2004; 291:1701-12.
19. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, Lobo RA, Shoupe D, Mahrer PR, Faxon DP, Cashin-Hemphill L, Sanmarco ME, French WJ, Shook TL, Gaarder TD, Mehra AO, Rabbani R, Sevanian A, Shil AB, Torres M, Vogelbach KH, Selzer RH. Hormone Therapy and the Progression of Coronary-Artery Atherosclerosis in Postmenopausal Women. *N Eng J Med* 2003; 349:535-45.
20. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, McNabb MA, Wenger NK. Effects of Raloxifene on Cardiovascular Events and Breast Cancer in Postmenopausal Women. *N Eng J Med* 2006; 355:125-37.
21. Sherwood A, Coger JK, McFetridge-Durdle J, Blumenthal JA, Newby LK, Hinderliter AL. Age Moderates the Short-Term Effects of Transdermal 17 β -Estradiol on Endothelium-Dependent Vascular Function in Postmenopausal Women. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2007; 27:1782-7.
22. Barton M, Meyer MR, Haas E. Hormone Replacement Therapy and Atherosclerosis in Postmenopausal Women. Does Aging Limit Therapeutic Benefits? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2007; 27:1669-72.
23. Harman SM, Brinton EA, Cedars M, Lobo R, Manson JE, Merriam GR, Miller VM, Naftolin F, Santoro N. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric* 2005; 8:3-12.
24. Hodis HN. ELITE: Early Versus Late Intervention Trial With Estradiol. Disponible en: <www.clinicaltrials.gov/show/NCT00114517>.

SIMPOSIO SAEGRE 2010: "ENFOQUE CLÍNICO, BIOQUÍMICO Y BIOÉTICO DE LA PAREJA INFERTIL

Fecha: 23 de septiembre de 2010

Horario: 9.00 A 20.00

INFORMES: secretaria@saegre.com.ar - www.saegre.org.ar
4961-0290/3859