

ARTÍCULO DE REVISIÓN

RIESGO CARDIOVASCULAR DE LA MENOPAUSIA

Dr. Claudio Hernández-Angeles¹, Dr. Camil Castelo-Branco²

RESUMEN

La Enfermedad Cardiovascular es la principal causa de muerte en mujeres de más de 50 años. Los eventos cardiovasculares son inusuales en mujeres menores de 55 años, por lo que se ha sugerido que pudiera ser fruto del hipoestrogenismo. En las mujeres hay condiciones únicas que merecen atención especial tales como edad de la menopausia, complicaciones del embarazo (preeclampsia, diabetes y/o hipertensión gestacional,) enfermedades autoinmunes de la colágena como lupus eritematoso y artritis reumatoide. Desafortunadamente la mayoría de los cardiólogos rara vez indagan sobre éstos antecedentes cuando tratan a las mujeres con enfermedad cardiovascular. En esta revisión se abordará el papel que desempeñan las hormonas sexuales esteroideas en el sistema circulatorio así como los factores de riesgo cardiovascular relacionado con las hormonas.

ABSTRACT

Cardiovascular disease is the leading cause of death in women over the age of fifty. Cardiovascular events are unusual in women under 55 years of age, so it has been suggested that this change could be due of hypoestrogenism. In women there are unique conditions which deserve special attention such as age of menopause, complications during pregnancy (pre-eclampsia, diabetes and gestational hypertension), autoimmune diseases such as lupus erythematosus, and rheumatoid arthritis. Unfortunately most of cardiologists rarely investigate the obstetrics history when they are presented with a patient with cardiovascular disease. This review aims to address the role of sex hormones in the circulatory system as well as to analyse the cardiovascular risk factors related to sexual hormones.

: Riesgo cardiovascular, Menopausia, Climaterio. Enfermedad cardiovascular.

INTRODUCCIÓN

El ginecólogo juega un papel fundamental en el cuidado de la salud y con frecuencia se convierte para la mujer en el médico de referencia para sus problemas cardiológicos, dermatológicos, neurológicos, psiquiátricos, entre otros. Sin embargo hay diferencias en la etiología y la presentación de las enfermedades cardiacas en las mujeres. El estrógeno puede desempeñar una acción protectora en la incidencia de enfermedad cardiovascular como resultado de su efecto en los factores de riesgo cardiovascular. Se estima que menos de 25% de los efectos benéficos del estrógeno sobre el riesgo cardiovascular pueden ser atribuidos a los cambios observados en el perfil lipídico. Existen diversos efectos tales como la inhibición de la hiperplasia endotelial, el aumento de la producción de prostaciclina, el aumento de la sensibilidad y disminución en la resistencia a la insulina, la reducción en la impedancia arterial, la inhibición de la oxidación de lipoproteínas de baja densidad así como efecto directo en la vasodilatación de vasos sanguíneos⁽¹⁾. Los objetivos de la prevención de las enfermedades cardiovasculares estriban en reducir la mortalidad y la morbilidad y, de esta manera, prolongar la vida conservando su calidad.

Receptores vasculares de los Estrógenos

A principios de 1960, se descubrió una proteína que se unía a los estrógenos; el receptor estrogénico (RE), posteriormente se identificaron dos subtipos, el REs alfa y REs beta. Ambos se detectan en la mayoría de las células de los mamíferos siendo la expresión de los subtipos similar en algunos órganos pero diferente en otros, donde uno de ellos, alfa o beta, predomina. Los REs se han localizado en la aorta, coronarias, carótida, arteria mamaria interna así como vena umbilical. A nivel subcelular, los receptores de estrógeno se han localizado en el citoplasma, núcleo, retículo endoplásmico, aparato de Golgi y mitocondrias.

En las células endoteliales, los estrógenos modifican la producción, relación y bioactividad de factores relajantes derivados del endotelio como el óxido nítrico, prostaciclina e hiperpolarizantes como endotelina. Afectan las concentraciones de calcio intracelular y causa vasodilatación en segmentos vasculares denudados, lo que sugiere efectos directos en los mecanismos de contracción y dilatación vascular ⁽²⁾.

Progesterona

La progesterona es una hormona esteroidea producida por las gónadas y corteza adrenal así como por la placenta durante

¹ Hospital Ginecoobstetricia Número 4 "Luis Castelazo Ayala". Instituto Mexicano del Seguro Social, México.

² Unidad de Endocrinología Ginecológica Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona. Barcelona, España.

el embarazo. Los receptores de la progesterona se han identificado en el endotelio celular y en las células vasculares del músculo liso tanto de humanos como de ratones, conejos y primates. De forma similar que los E2, la progesterona tiene efectos antiateroscleróticos disminuyendo la LDL-c y aumentando la HDL-c. Sin embargo, la progesterona produce menos vasodilatación que los estrógenos y puede incluso antagonizar los efectos vasoprotectores⁽³⁾

Testosterona

Los andrógenos juegan un papel determinante en el riesgo cardiovascular en las mujeres posmenopáusicas. En los hombres controlan el desarrollo y mantenimiento de las características sexuales secundarias y en las mujeres son importantes en el mantenimiento de la masa ósea, características sexuales secundarias y la libido. Son producidos en el testículo, glándulas adrenales y los ovarios; La Dehidroepiandrosterona (DHEA), un precursor de esteroide sexual y su sulfato éster (DHEAS) son los andrógenos más abundantes en la circulación. La DHEA y la androstenediona no tienen actividad biológica significativa, pero son convertidas a testosterona. La testosterona a su vez es convertida a dihidrotestosterona (DHT), la cual tiene gran afinidad al receptor de andrógenos. La testosterona se aromatiza y transforma en E2 principalmente en el tejido adiposo.

Durante los años reproductivos, aproximadamente 25% de la testosterona circulante se origina en los ovarios, 25% en las glándulas adrenales y 50% proviene de la conversión periférica de la androstenediona. Los niveles de testosterona en plasma son de 1.0 a 1.5 nmol/L en mujeres premenopáusicas, y disminuye a 0.3-0.5 nmol/L en la postmenopausia. Los niveles séricos son marcadamente menores en mujeres que en hombres, pero sus niveles después de la menopausia no son claros. Algunas mediciones de hormonas sexuales en mujeres posmenopáusicas después de 10 años del cese de ciclos han mostrado tras el descenso inicial de todos los esteroides sexuales un aumento relativo relacionado con la edad de los niveles de testosterona y androstenediona sérica y la persistencia del descenso de E2 y DHT. En estudios transversales se ha documentado disminución inmediatamente después de la menopausia y un aumento posterior con la edad hasta los 70-79 años (sin embargo, siempre inferior a los valores observados en la premenopausia). Estos datos sugieren que la postmenopausia natural es un estado relativamente hiperandrogénico.⁽²⁾

Aterosclerosis

En las diferentes etapas de la vida de las mujeres, el estrógeno afecta la función cardiovascular. La aterosclerosis es un proceso inflamatorio que involucra disfunción del endotelio y exceso de depósito de lípidos oxidados. Las lesiones endoteliales van desde la acumulación inicial de células causando su lesión, seguido por la acumulación de depósitos grasos incluyendo colesterol, creando un verdadero ateroma. Una vez que el ateroma se ha formado, el colágeno en la capa fibrosa estabiliza la placa y previene su ruptura.

El estrógeno reduce el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas al afectar el metabolismo de lípidos y disminuir los depósitos endoteliales. Sin embargo, una vez que la placa del ateroma se establece, el estrógeno aumenta la expresión de las metaloproteinasas causando disrupción de la capa fibrosa y ruptura de la placa. Si se rompe la cápsula, el estrógeno puede llegar a ser trombogénico favoreciendo la agregación de plaquetas y la oclusión de la luz arterial. El estrógeno a través de diferentes mecanismos, inhibe el desarrollo temprano de la aterosclerosis, pero puede aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares una vez que la aterosclerosis se ha establecido.

Los efectos vasculares del estrógeno podría ser modificado por otros cambios vasculares asociados con el envejecimiento tales como la disfunción endotelial, cambios en el mecanismo de contracción vascular y aumento en la producción de citocinas inflamatorias. El envejecimiento vascular también involucra cambios en las propiedades mecánicas y estructurales de la pared; las arterias contienen menos elastina y más colágena. Con el paso del tiempo, la producción de óxido nítrico disminuye y la endotelina aumenta por lo que se favorece un estado procoagulante. También a través del paso de los años otros factores como el consumo de tabaco, la dislipidemia y la diabetes contribuyen a este proceso⁽⁴⁾

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN MUJERES

De acuerdo a las guías del National Cholesterol Education Program (NCEP)⁽⁵⁾ y los estatutos de la American Heart Association (AHA)⁽⁶⁾, la evaluación de los factores de riesgo cardiovasculares equivalentes en mujeres es un importante componente de las visitas periódicas. (Tabla 1).

- Historia personal de enfermedad cardiovascular.
- Edad mayor de 55 años.
- Dislipidemia: Altos niveles de LDL ó bajo HDL.
- Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura (familiar hombre de primer grado menor de 55 o mujer menor de 65 años).
- Diabetes mellitus.
- Tabaquismo.
- Hipertensión.
- Antecedente de enfermedad de arterias periféricas (enfermedad arterial, cerebrovascular o aórtica)

Tabla 1. Factores de riesgo cardiovascular. Guías del National Cholesterol Education Program (NCEP) y estatutos del American Heart Association (AHA).

El aumento de triglicéridos, obesidad y estilo de vida sedentaria, a pesar de que no son considerados factores de riesgo primarios en las guías del NCEP, se encuentran en gran medida asociados con el riesgo coronario y su evaluación es recomendada por las guías clínicas de las sociedades científicas^(5,6). Éstos factores de riesgo cardiovascular son más frecuentes en mujeres de grupos étnicos minoritarios que en mujeres de raza blanca⁽⁷⁾. La obesidad central y la hipertrigliceridemia junto con la hipertensión, intolerancia a la glucosa y disminución de HDL, son, además, criterios diagnósticos para el síndrome metabólico.

Dislipidemia: El valor predictivo relativo de los diferentes parámetros de los lípidos ha sido evaluado en un análisis prospectivo del Women's Health Study (WHS) en más de 15,600 mujeres inicialmente sanas ≥ 45 años de edad quienes fueron seguidas en un periodo de 10 años. El valor total de colesterol HDL fue el que tuvo un mayor valor predictivo de evento cardiovascular⁽⁸⁾. Se recomienda que todas las mujeres mayores de 20 años deben tener un perfil de lípidos, la Lipoproteína (a) y apolipoproteína B y A-1 se debe medir en mujeres con enfermedad cardiovascular y edad menor de 60 años⁽⁸⁾.

Aunque los datos de estudios prospectivos sobre la prevención primaria en mujeres son escasos, la actitud actual es tratar a las mujeres con alto riesgo de presentar enfermedad cardiovascular de la misma forma que se tratan a los hombres. Los meta-análisis de estudios clínicos en los que se han incluido mujeres, han mostrado que los fármacos que disminuyen los lípidos tienen efectos similares en mujeres y hombres en la disminución de eventos de enfermedad cardiovascular⁽⁹⁾. Los estudios sobre intervención secundaria han mostrado que, en comparación con hombres, las mujeres pueden aumentar la regresión de lesiones coronarias y pueden tener una mejoría en la sobrevida con la disminución intensiva en las cifras de lípidos. Los estrógenos modulan el perfil lipídico, administrados por vía oral, transdérmica o intranasal aumentan los niveles del colesterol HDL y reducen el LDL y el colesterol total^(10, 11,12,13), así como por vía oral aumentan también los triglicéridos^(10,13).

Historia familiar: Una historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura es un predictor independiente de riesgo coronario en mujeres. También se encuentra más comúnmente en mujeres que en hombres con enfermedad cardiovascular⁽¹⁴⁾.

Diabetes mellitus: La diabetes mellitus es un importante predictor de riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres y hombres por lo que es considerada como factor de riesgo equivalente y en el 2002 el NCEP la colocó en la categoría de riesgo elevado^(15,16,21). En un estudio realizado en Finlandia, El riesgo de infarto fue muy elevado en mujeres con diabetes y antecedente de infarto previo y muy bajo en pacientes no diabéticas sin antecedentes de infarto (45 y 4 por ciento, respectivamente)⁽⁴⁾. Estos hallazgos fueron independientes de otros factores de riesgo como el colesterol total, la hipertensión y el tabaquismo.

Tabaquismo: El tabaquismo se ha asociado con la mitad de

todos los eventos coronarios en mujeres y es el único que se presenta como factor de riesgo por separado. El riesgo se eleva incluso con el consumo mínimo (riesgo relativo 2.4 por 1-4 cigarros/día). El abandono del tabaquismo en mujeres está asociado con una rápida reducción en el riesgo de infarto al miocardio. La mayoría del riesgo disminuye a los dos o tres años de abandonar el tabaco. El riesgo relativo en mujeres que no han fumado por tres o mas años es indistinguible de aquellas mujeres que nunca han fumado. El tabaco afecta los marcadores de la hemostasia y facilita el desarrollo de aterosclerosis al interferir con el metabolismo del estrógeno al disminuir e incluso revertir los efectos favorables en los lípidos.⁽¹⁸⁾

Hipertensión: Es el factor de riesgo modificable más común tanto en hombres como en mujeres y es la principal causa de muerte prematura por ictus e infarto agudo al miocardio. La prevalencia de hipertensión es de 70 a 80 por ciento en mujeres de 70 años. Aunque la incidencia de complicaciones es generalmente mas bajo que en hombres, la hipertensión es un fuerte predictor de riesgo cardiovascular. El mayor riesgo también ha sido visto en mujeres premenopáusicas en quienes la presencia de hipertensión se asocia con un aumento de mortalidad coronaria de 10 veces. La terapia inicial es la misma que en hombres y deberá empezar con modificaciones en el estilo de vida seguido, si es necesario, de administración de antihipertensivos⁽¹⁸⁾. La terapia de primera línea consiste en inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueador de angiotensina II, diuréticos, antagonistas de los canales de calcio (dihidropirina de larga acción) o betabloqueadores.

Obesidad: La importancia de la obesidad como factor de riesgo coronario fue demostrado en una cohorte del NHS en mas de 115,000 mujeres de mediana edad seguidas por ocho años⁽¹⁹⁾. El peso corporal y la mortalidad fue directamente relacionado con riesgo relativo de muerte para enfermedad cardiovascular de 4.1 y de todas las causas de 2.2 en mujeres con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 32 kg/m² comparadas con mujeres con un índice de masa corporal debajo de 20 kg/m²⁽¹⁹⁾. El aumento en el riesgo asociado con obesidad fue independiente de la diabetes, aunque los dos desórdenes pueden estar estrechamente relacionados en pacientes individuales⁽¹²⁾. La obesidad central o abdominal (índice cintura-cadera mayor de 0.9) es más predictiva que la masa corporal⁽²⁰⁾.

El aumento en el riesgo también se ha visto con el aumento de peso siendo del rango "normal", pero es más pronunciado con obesidad⁽¹⁹⁾. El efecto de la ganancia de peso es independiente del riesgo asociado con inactividad física.

Ensayos clínicos no controlados han demostrado que la pérdida de peso voluntaria tiene el mayor efecto a largo plazo en mujeres, así como en la mortalidad total de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, recomendaciones de la AHA sugieren un objetivo de IMC de menos de 25 kg/m² (menos de 110 por ciento de peso corporal deseable) y una circunferencia de cadera menor de 89 centímetros⁽⁶⁾. Aunque la obesidad se ha asociado con un aumento de mortalidad cardiaca y que la pérdida de peso es benéfica, los cambios de peso cíclicos

(referidos como periodos alternos de pérdida y ganancia de peso) aumenta el riesgo de muerte cardiovascular. El mecanismo para el aumento en la mortalidad puede ser relacionado, en parte, con una reducción significativa en la concentración de colesterol HDL con cada ciclo .

Sedentarismo: Aunque las mujeres tienden a ser físicamente menos activas que los hombres, los niveles de actividad y el entrenamiento en mujeres como en hombres son predictores de todas las causas de mortalidad, enfermedad cardiovascular e ictus. Adicionalmente, las mujeres sanas también se benefician del ejercicio leve y moderado⁽¹⁸⁾.

FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LAS HORMONAS.

En las mujeres hay condiciones únicas que merecen atención especial tales como edad de la menopausia, complicaciones del embarazo (preeclampsia, diabetes y/o hipertensión gestacional) enfermedades autoinmunes de la colágena como lupus eritematoso y artritis reumatoide. Además el uso de contraceptivos o terapia hormonal también se ha relacionado con resultados cardiovasculares adversos particularmente en mujeres en alto riesgo. Desafortunadamente la mayoría de los cardiólogos rara vez indagan sobre éstos antecedentes cuando tratan a las mujeres con enfermedad cardiovascular.

Menopausia: La enfermedad cardiovascular es inusual en mujeres premenopausicas, particularmente en la ausencia de otros factores de riesgo . En comparación, el NCEP reconoce la condición de postmenopausia como un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular asignándole el mismo peso que pertenecer al sexo masculino⁽²¹⁾. El estado hormonal puede influir en el riesgo cardiovascular en las mujeres; los hombres con una variante común en el gen del receptor de estrógeno alfa, tiene un riesgo aumentado de infarto al miocardio comparado con aquellos sin ésta variante .

La menopausia natural temprana (≤ 44 años) también se ha asociado con un aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular en los estudios epidemiológicos . Los datos son contradictorios dependiendo del tipo de menopausia (quirúrgica o natural). En un reporte del Nurse's Health Study, de 1987 ooforectomías bilaterales, se asoció con un aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular. Sin embargo los ajustes se hicieron en base a la edad y tabaquismo sin tomar en consideración otros factores de riesgo. Se ha documentado que el grosor de la íntima en la arteria carótida es un marcador de aterosclerosis subclínico y se ha asociado con los años desde el inicio de la menopausia, no con el tipo de menopausia (natural o quirúrgica). Estas observaciones no prueban que la menopausia por si misma sea un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular.

Calcio: Es el mineral mas abundante y el principal componente de los huesos y dientes. Asimismo ocupa un papel fundamental en la transmisión de señales para muchos procesos fisiológicos incluyendo transmisión nerviosa, función muscular y tono vascular. Debido a su papel como segundo mensajero, las concentraciones en sangre son reguladas muy sutilmente por hormonas calciotrópicas como vitamina D, hormona paratiroidea y calcitonina⁽²²⁾.

Recientemente se ha sugerido que juega un papel en la prevención de enfermedades cardiovasculares. Ha mostrado mejorar la regulación de la presión sanguínea a través de "downregulation" del sistema renina-angiotensina por lo que mejora el balance de sodio y potasio⁽²²⁾. Estudios en ratas ha demostrado que concentraciones bajas de calcio se inhibe la agregación plaquetaria, disminuye las citocinas proinflamatorias así como aumenta la dilatación vascular⁽²³⁾. El calcio también ejerce efectos antiobesidad ya que al disminuir el flujo de calcio a los adipocitos, se inhibe la síntesis de ácidos grasos y se activa la lipólisis^(22,23).

Histerectomía : El posible papel de la histerectomía como un predictor de riesgo cardiovascular fue evaluado en un estudio observacional del WHI de casi 90,000 mujeres postmenopáusicas, de las que aproximadamente 40 por ciento se les realizó histerectomía con o sin ooforectomía . Las mujeres con histerectomía, independientemente de que les fuera realizada o no la ooforectomía, tuvieron un aumento significativo en la mortalidad total y enfermedad cardiovascular letal y no letal. Además aquellas mujeres histerectomizadas comparadas con las que conservaban el útero, tuvieron más hipertensión, diabetes , hipercolesterolemia, obesidad y al tener menos educación realizaron menos ejercicio. Estas observaciones son consistentes con los hallazgos comentados anteriormente en los que se sugiere que la menopausia por si sola no es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular.

Embarazo: Hay evidencia limitada que correlaciona el número de embarazos con el riesgo de enfermedad cardiovascular. En un análisis de datos de la Framingham Heart Study y el NHEFS, las tasas de enfermedad cardiovascular fueron mas altas para las mujeres múltiples que para las mujeres quienes nunca habían estado embarazadas, aunque estos hallazgos son estadísticamente significativos solo para las mujeres con seis o mas embarazos (20 versus 32 por ciento) . La mayoría, quizá no todas, de este efecto puede deberse por los factores de riesgo de estilo de vida encontrados asociados con el cuidado de los hijos incluyendo el tabaquismo, la inactividad física y la obesidad . Las mujeres quienes desarrollaron preeclampsia durante el embarazo tuvieron un mayor riesgo de futuras enfermedades cardiovasculares. Aquellas con preeclampsia severa de inicio precoz , preeclampsia recurrente, hipertensión gestacional, tienen un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular en etapas posteriores de la vida.

Enfermedades autoinmunes: Las mujeres con artritis reumatoide y/o lupus eritematoso sistémico tienen un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular⁽²⁴⁾ por lo que en el 2011 la American Heart Association (AHA) recomendó que se realicen pruebas de tamizaje para enfermedad coronaria.

Contraceptivos orales: No hay evidencia que las dosis bajas de Anticonceptivos orales (AO) aumente el riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres de menos de 30 o en mujeres no fumadores sin otros factores de riesgo⁽²⁴⁾.

Biomarcadores: La proteína C-reactiva en suero se ha considerado un factor de riesgo independiente para

enfermedad cardiovascular. Es un reactante de fase aguda que se sintetiza principalmente por los hepatocitos, macrófagos y células endoteliales en respuesta a la inflamación y daño tisular encontrado en las lesiones ateroscleróticas y paredes de las arterias coronarias. Se ha implicado en la disminución de los mediadores de vasodilatación como óxido nítrico; induce la expresión de moléculas proinflamatorias y promueve el reclutamiento de leucocitos a las lesiones vasculares. La interleucina 6 se ha identificado como el principal factor que induce la producción de proteína C reactiva. La evidencia sugiere que participa en todos los procesos de aterogénesis desde la disfunción endotelial hasta la ruptura de la placa ⁽²⁵⁾

El conteo de leucocitos es también predictor de eventos cardiovasculares y las mujeres que se encuentran con conteo elevado (6700 a 15000/ μ L) comparadas con aquellas con conteo bajo; tienen dos veces aumentado el riesgo de mortalidad coronaria y 40 a 50 por ciento de aumento en riesgo de infarto al miocardio y apoplejía o ictus. Otros marcadores de inflamación como el amiloide A y la interleucina 6, también ha sido asociada con aumento de riesgo cardiovascular (muerte, infarto al miocardio no letal, ictus, o la necesidad de revascularización).

El péptido natriurético tipo B (BNP) y su precursor, la prohormona N-terminal (NT-proBNP) son marcadores que reflejan la disfunción del ventrículo izquierdo. Se recomienda medirlos en pacientes con sospecha de insuficiencia cardíaca aunque también se ha evaluado como predictor de infarto al miocardio, ictus y muerte súbita en la población general.

CONCLUSIONES

El mecanismo de acción de los estrógenos en el sistema cardiovascular es el resultado final de la suma de efectos potencialmente favorables. La alteración de los mecanismos homeostáticos del endotelio se conoce como disfunción endotelial y precede a la pérdida de la integridad del endotelio y la denudación de la pared arterial; el inicio de éstos mecanismos son favorecidos por factores proaterogénicos como la hipercolesterolemia e hiperhomocisteinemia que se encuentran en la hipertensión o diabetes mellitus.

Basándose en estudios epidemiológicos que demostraban el efecto protector de los estrógenos en el corazón y hueso, en el pasado se postuló su prescripción para la prevención de enfermedad coronaria y osteoporosis; Sin embargo, las primeras publicaciones del estudio Women's Health Initiative (WHI) sobre aproximadamente 27000 mujeres postmenopáusicas con una media de edad de 63 años, mostraron efectos adversos incluyendo un aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular, ictus, tromboembolismo venoso y cáncer de mama ⁽³⁻⁵⁾. La validez de estos datos fue intensamente criticada por los defectos metodológicos del estudio ^(20,21) y en el 2012 la United States Preventive Services Task Force (USPSTF) en base a un metaanálisis basado en nueve estudios, reconoció la posibilidad de uso de tratamiento hormonal con estrógeno y progestina así como con estrógeno solo en las mujeres histerectomizadas para la prevención de enfermedades crónicas en mujeres sanas⁽²²⁾. Los estrógenos administrados tempranamente al inicio de la

menopausia son protectores, administrados tardíamente son negativos para la salud cardiovascular.

REFERENCIAS

1. Singer DE, Nathan DM, Anderson KM, et al. Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes* 1992; 41:202.
2. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:1701.
3. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended post stopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013; 310:1353.
4. Ossama MR, Raouf AK. Vascular Effects of Estrogenic Menopausal Hormone Therapy. *Rev Recent Clin Trials*, 2012 February 1;7(1):47-70.
5. Castelo-Branco C, Palacios S, Vázquez F, et al. Effects on serum lipid and leptin levels of three different doses of norethisterone continuously combined with a fixed dose of 17beta-estradiol for nasal administration in postmenopausal women: a controlled, double-blind study. *Fertil Steril*. 2007 Aug;88(2):383-9.
6. Castelo-Branco C, Vicente JJ, Figueras F, et al. 22. Castelo-Branco C, Vicente JJ, Figueras F, et al. Comparative effects of estrogens plus androgens and tibolone on bone, lipid pattern and sexuality in postmenopausal women. *Maturitas*. 2000 Feb 15;34(2):161-8; Maturitas. 2000 Feb 15;34(2):161-8.
7. Gencel VB, Benjamin MM, Bohu SN et al. Vascular effects of phytoestrogens and alternative menopausal hormone therapy in cardiovascular disease. *Mini Rev Med Chem* 2012 Feb;12(2):149-74.
8. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995; 333:677.
9. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, et al. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric*. 2012;15(5):419-29.
10. Castelo-Branco C, Sanjuán A, Casals E, al. Raloxifene inhibits cholesterol aortic content but not atherosclerotic plaque size in oophorectomized cholesterol-fed rabbits. *J Obstet Gynaecol*. 2004 Jan;24(1):47-51.
11. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. for the LIFT trial investigators. The effect of tibolone in older postmenopausal women. *N Eng J Med* 2008;359:697-708.
12. Rosati D, Miheli S, Pinto S, et al. Changes in lipidic and hemostatic parameters induced by tibolone treatment. *Thromb Res* 1997;85:273-8.
13. Kling JM, Lahr BA, Bailey KR et al. Endothelial function in women of the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric*. 2014 Nov 22:1-26.
14. Nofer JR. Estrogens and atherosclerosis: insights from animal models and cell systems. *Journal of Mol Endocrinol*. 2012 (48):R13-R29.
15. Castelo-Branco C, Casals E, Sanllehy C, Duran M, Fortuny A, Vanrell JA. Effects of progestogen on lipids, lipoproteins and apolipoproteins during transdermal estrogen

replacement therapy with and without medroxyprogesterone acetate. *J Reprod Med*. 1996 Nov;41(11):833-8.

16. Castelo-Branco C, Blümel JE, Roncagliolo ME, et al. Menopause and hormone replacement therapy influences on cardiovascular risk factors in a cohort of middle-aged Chilean women. *Maturitas*. 2003;45(3):205-12

17. Lidegaard O, Løkkegaard E, Svendsen AL, et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890.

18. Martin KA, Manson JE. Approach to the patient with menopausal symptoms. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4567.

19. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010 Feb;30(2):340-5.

20. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al.

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.

21. August P. Hypertension_in women. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20(5): 396-401

22. Cosman F, De Beur SJ et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25:2359-2381.

23. Gomez SJM. Primary Hyperparathyroidism Focused on Molecular Pathogenesis. *European Endocrinology* 2014;10(2):153-56.

24. Hodis HN, Mack WJ. Hormone replacement therapy and the association with coronary heart disease and overall mortality: clinical application of the timing hypothesis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Jul;142:68-75.

25. Visser M, Coelingh BH. Clinical applications for estetrol. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2009 Mar;114 (1-2):85-9.