

Evaluación del riesgo cardiovascular en las mujeres – Una puesta al día

P. Collins^a, C. M. Webb^a, T. de Villiers^b, J. C. Stevenson^a, N. Panay^b y R. J. Baber^d

^aNational Heart and Lung Institute, Imperial College London and Royal Brompton Hospital, London, UK; ^bDepartment of Obstetrics and Gynecology, Stellenbosch University, Cape Town, South Africa; ^cDepartment of Obstetrics and Gynaecology, Queen Charlotte's & Chelsea and Westminster Hospitals, Imperial College London, UK; ^dObstetrics and Gynaecology, Sydney Medical School North, University of Sydney, Sydney, Australia

Colaboradores de esta versión en español

Camil Castelo-Branco (España); María F. Garrido-Oyarzún (Chile); Paulina Villaseca (Chile); Santiago Palacios (España); & Peter Chedraui (Ecuador)

Correspondencia: Profesor P. Collins, Professor of Clinical Cardiology, National Heart and Lung Institute, Royal Brompton Campus, Royal Brompton Hospital, Sydney Street, London SW3 6NP, UK; email: peter.collins@imperial.ac.uk

(c) 2016 Sociedad Internacional de Menopausia

RESUMEN

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de morbilidad y mortalidad en las mujeres postmenopáusicas. Aunque es un proceso del envejecimiento, la enfermedad vascular se inicia mucho antes. Por lo tanto, la necesidad de ser conscientes de la posibilidad de prevenir el desarrollo de la enfermedad a edad temprana, y continuar esta vigilancia durante toda la vida es real. El periodo de la menopausia y la menopausia precoz presentan una oportunidad ideal para evaluar el riesgo cardiovascular y planificar en consecuencia. En general, en este período, las mujeres serán atendidas por profesionales generalistas y especialistas no cardiovasculares. Esta revisión abordará factores de riesgo específicos de la mujer que pueden contribuir al desarrollo potencial de ECV. Es importante que todos los profesionales de la salud que tratan con mujeres de mediana edad y mayores, estén al tanto de estos factores de riesgo e inicien medidas preventivas específicas o las refieran a un especialista cardiovascular.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de mortalidad en las mujeres posmenopáusicas.¹ Por lo general las mujeres tienen 9–10 años más que los hombres cuando presentan la primera manifestación de la enfermedad coronaria aterosclerótica,² lo cual está relacionado con el número de años transcurridos desde el último período menstrual, y al menos en parte, con la disminución de las concentraciones de hormonas ováricas durante la transición a la menopausia y posterior a ella.^{3,4} Dado que los factores de riesgo de ECV son afectados por el estatus hormonal y otras co-morbilidades propias de la mujer, se justifica un enfoque más específico de género para la óptima prevención y tratamiento de la ECV en ellas. Este artículo revisará brevemente nuestro conocimiento actual de la importancia de los factores de riesgo tradicionales para ECV, centrado en las mujeres, y destacará las etapas de la vida de una mujer en las que el desarrollo de los factores de riesgo de ECV se hacen evidentes. En un esfuerzo por mejorar la prevención y el manejo de la ECV en las mujeres debemos estimular a todos los médicos a comprometerse en una evaluación del riesgo de ECV y tratamiento más intensivo durante toda la vida de la mujer, pero especialmente en la mediana edad.

FACTORES DE RIESGO TRADICIONALES PARA ECV

Las mujeres deben estar atentas sobre los factores de riesgo para ECV y las acciones apropiadas para reducir este riesgo, poniendo énfasis en el autocuidado. Debe promoverse en

las mujeres de todas las edades un estilo de vida “favorable” para el corazón. Tal como se recomienda por los profesionales de la salud, los sitios web de las sociedades nacionales e internacionales, como la Federación Mundial del Corazón, utilizan frases como “Conoce la edad de tu corazón” como medio para motivar a las personas a tomar la responsabilidad sobre su salud futura (<http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/heart-age-calculator/>).

Tabaquismo

Fumar sigue siendo uno de los factores de riesgo más prevenibles y de gran alcance para las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas. A nivel mundial, más hombres que mujeres son fumadores en la mayoría de los países, aunque hay más equivalencia entre géneros en Europa y las Américas (<http://www.who.int/topics/tobacco/en/>). La Organización Mundial de la Salud (OMS) informa que niños y niñas jóvenes (13–15 años) fuman en igual proporción en más de la mitad de los países del mundo, advirtiendo que las tendencias en los comportamientos de salud son siempre vulnerables a los cambios sociales (<http://www.who.int/topics/tobacco/en/>). No está clara la interacción compleja entre el tabaquismo y la aterosclerosis, sin embargo se sabe que induce disfunción vascular^{5,6} y afecta factores proaterogénicos.⁷

Hipertensión

Entre los factores de riesgo tradicionales para la ECV, la hipertensión es tan potente en las mujeres como en los hombres, y por lo general está infradiagnosticada e insuficientemente tratada.^{8,9} En los países desarrollados, el 30% de las mujeres adultas tienen hipertensión y esta prevalencia es aún mayor en los países de ingresos bajos o medios, alcanzando hasta un 53%.^{10,11} Por cada 20 mmHg de aumento de presión sistólica y 10 mmHg de aumento de la presión arterial diastólica, hay una duplicación de la mortalidad tanto de la cardiopatía coronaria (CC) como de ictus en mujeres y hombres de 40 a 89 años de edad.¹² Aunque las mujeres jóvenes presentan un riesgo cardiovascular absoluto menor que las mujeres mayores,¹ esto no debe impedir la detección y el manejo eficaz de la hipertensión a cualquier edad. Los médicos deben estar particularmente atentos a la hipertensión arterial en mujeres con antecedentes de trastornos hipertensivos del embarazo (explicado más adelante).¹³ La prevalencia de la hipertensión en las mujeres postmenopáusicas es más del doble de la prevalencia en mujeres premenopáusicas.¹⁴ El seguimiento y control de la presión arterial es imprescindible en las mujeres de todas las edades ya que el control efectivo de la presión

arterial durante el período premenopáusico, la transición a la menopausia o la postmenopausia precoz, evitará el desarrollo de ECV a una mayor edad. Incluso la hipertensión moderada o límite (< 140/90 mmHg) causa disfunción endotelial y más complicaciones cardiovasculares en mujeres que en hombres.¹⁵

Manejo

El beneficio del tratamiento de la hipertensión en las mujeres ha demostrado ser al menos equivalente al de los hombres¹⁶ o incluso más beneficioso que en hombres de la misma edad.⁸ En la actualidad, la tasa de control óptimo de la presión arterial entre las mujeres hipertensas en tratamiento es inadecuada, no sólo en los países de medianos y bajos ingresos, sino también en países desarrollados.^{10,11} La tasa de mujeres hipertensas detectadas, tratadas y, posteriormente bien controladas se estima que es sólo de un 10%.¹¹ Esto representa la pérdida de una enorme oportunidad en la prevención cardiovascular. La Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) abordan el caso específico de las mujeres en sus recientes guías de manejo de hipertensión arterial, que resumen la evidencia y detallan las recomendaciones sobre las estrategias de tratamiento para mujeres hipertensas.¹³ En resumen, los regímenes de medicamentos de uso común para el tratamiento de la hipertensión basado en inhibidores de la ECA, antagonistas del calcio, bloqueadores de los receptores de angiotensina, diuréticos y beta-bloqueantes son tan eficaces en mujeres como en hombres, aunque los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de angiotensina deben evitarse en mujeres que aun puedan embarazar.^{13,16} El manejo detallado de la hipertensión durante el embarazo se discute en otro lugar.¹³

Lípidos

La incidencia del aumento de la concentración del colesterol total ≥ 6.5 mmol/L es equivalente o mayor en mujeres que en hombres de 50 o más años en el Reino Unido y los EEUU (OMS Infobase globales; <https://apps.who.int/infobase/Indicators.aspx>). La evidencia de la relación entre el perfil lipídico y el riesgo de CC deriva en gran parte de estudios realizados en hombres, pero hay diferencias particulares en el perfil lipídico que se asocian con un incremento del riesgo de CC tanto en hombres como mujeres. La asociación entre el colesterol total, las concentraciones de colesterol de lipoproteínas de baja densidad, y la muerte por CC es menos potente en mujeres que en hombres, mientras que las concentraciones plasmáticas de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) son generalmente un mejor predictor de la mortalidad cardiovascular en las mujeres.^{17,19} Al

mismo tiempo, los triglicéridos elevados pueden ser un factor de riesgo independiente para la mortalidad por CC en mujeres, especialmente en las mujeres con bajas concentraciones de HDL-C.²⁰

Manejo

Históricamente ha habido una escasez de datos que evalúen el impacto de la reducción de lípidos sobre prevención primaria y secundaria de la CC en las mujeres, sin embargo, un reciente meta-análisis sugiere que el beneficio global derivado de la terapia hipolipemiente es similar en hombres y mujeres, principalmente en relación a prevención de CC y no ECV en general.²¹ El estudio JUPITER, sobre el uso de estatinas en una población sana con nivel elevado de proteína C reactiva de alta sensibilidad, incluyó un gran subgrupo de mujeres y comunicó de una reducción del 12% en el riesgo relativo de mortalidad total con el uso de estatinas en pacientes de alto riesgo, sin diferencia en el efecto del tratamiento entre las mujeres y los men.²² Las directrices europeas actuales sobre el manejo de las dislipidemias toma en cuenta una serie de meta-análisis, incluyendo uno que incorpora al JUPITER, y recomiendan tener en cuenta el uso de estatinas para la prevención primaria en mujeres con alto riesgo de ECV,²¹⁻²³ y prescribir rutinariamente un régimen para disminuir los lípidos a base de estatinas a mujeres para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares, con las mismas recomendaciones y dianas terapéuticas como para los hombres.²³ Aunque se pueden usar otros medicamentos para disminuir los lípidos que no sean estatinas, en la actualidad la evidencia del efecto cardioprotector de la reducción de lípidos en las mujeres está limitada a estatinas.²³ Algunas formulaciones de terapia hormonal (TH) postmenopáusica afectan beneficiosamente el perfil de lípidos disminuyendo el colesterol LDL, lo que es modesto en comparación con las estatinas.²⁴ Sin embargo, la TH produce un aumento significativo del colesterol HDL y disminuye la lipoproteína(a), mientras que las estatinas tienen poco efecto. Por lo tanto, la TH puede ser considerada para la reducción de lípidos en las mujeres postmenopáusicas con hipercolesterolemia leve a moderada, aunque los efectos beneficiosos de la TH sobre el sistema cardiovascular son debido a una serie de factores que incluyen, pero no se limitan a la reducción de lípidos. Debido a la falta de datos sobre los posibles efectos secundarios, no se aconseja el uso de fármacos hipolipemiantes en el embarazo y durante la lactancia.²³

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) se vincula con una mayor morbilidad y mortalidad por ECV en

hombres y mujeres,^{25,26} sin embargo las mujeres con diabetes parecen tener un mayor riesgo relativo de ECV que los hombres.²⁷ La mayoría de los estudios muestran un mayor riesgo de ECV en las mujeres postmenopáusicas que en las premenopáusicas con DM²⁸⁻³⁰ sin embargo no está claro si esta disparidad se deba a la deficiencia de estrógeno o la edad.³¹ La TH no disminuyó el riesgo de ECV en un estudio de mujeres con DM establecida, lo que sugiere que las hormonas ováricas podrían no estar involucradas.³² Otras explicaciones para supuestas diferencias por sexo en el riesgo de ECV en los diabéticos han sido bien previamente revisadas²⁷ e incluyen un perfil lipídico menos favorable en mujeres,²⁷ diferencias en las concentraciones de marcadores inflamatorios,^{33,34} menor adherencia al tratamiento de la diabetes en las mujeres,^{35,36} y siendo más propensas las mujeres a tener múltiples factores de riesgo para ECV.³⁷ Curiosamente, la glucosa postprandial parece ser un predictor más fuerte de ECV en las mujeres que en los hombres diabéticos, mientras que la HbA1c es un mejor predictor de ictus en mujeres diabéticas, en comparación con hombres diabéticos.³⁸⁻⁴⁰

Manejo

Las directrices actuales sobre el manejo de la diabetes no hace distinción por sexo, evidentemente porque los estudios no han efectuado análisis considerando el género.⁴¹ La metformina sigue siendo la droga de primera elección para bajar la glucosa en los pacientes con función renal intacta, en particular aquellos con diabetes tipo 2 y con sobrepeso, sin embargo, una combinación de medicamentos para bajar la glucosa a menudo es necesaria para llegar al nivel de glucosa deseada.⁴¹ No sabemos si los agentes sensibilizantes de la insulina como la metformina son eficaces como terapia única en la reducción del riesgo de ECV en mujeres, ya que los estudios no han sido realizados. Las actuales controversias y complejidades que rodean al manejo de la diabetes, incluyendo la prevención de ECV en pacientes con diabetes, han sido descritas exhaustivamente.⁴¹

ETAPA REPRODUCTIVA

La edad de la menarquia y el riesgo de ECV

A nivel mundial, se observa una tendencia a presentar una menor edad de la primera menstruación asociado a deterioro de factores de estilo de vida y agentes tóxicos del medio ambiente.^{42,43} Existen datos contradictorios sobre los efectos a largo plazo de la edad de la menarquia y el subsecuente riesgo de ECV.⁴⁴⁻⁴⁶ Un reciente meta-análisis demostró una relación inversa entre la edad de la menarquia y el riesgo de muerte por cualquier causa, mostrando un riesgo relativo del 23% mayor de muerte en las mujeres con menarquia

temprana (< 12 años), pero sin protección de una menarquia tardía.⁴⁶ Aunque se observó una asociación inversa entre la edad de la menarquia y la muerte por CC isquémica en mujeres no fumadoras o mujeres con baja prevalencia de tabaquismo (24% de RR mayor de muerte por CC isquémica en el grupo de edad de la menarquia temprana), no hubo una convincente asociación entre la mortalidad cardiovascular y la edad de la menarquia.⁴⁶ En un reciente y gran estudio prospectivo del Reino Unido, tanto la edad temprana (≤ 10 años) y tardía (≥ 17 años) de la menarquia se asoció con un mayor riesgo de enfermedad vascular, con una asociación más débil para cerebrovascular y la enfermedad hipertensiva que para CC.⁴⁷ Los factores genéticos, la obesidad y el tabaquismo pueden explicar, al menos parcialmente, cualquier forma de asociación entre la edad de la menarquia y el riesgo de ECV.^{48,49}

Otros aspectos

Problemas que se ocurren durante los años reproductivos que puedan afectar el riesgo cardiovascular en la mediana edad incluyen el antecedente de síndrome de ovario poliquístico (SOP), que se asocia comúnmente a resistencia a la insulina, lo que conlleva a un mayor riesgo de intolerancia a la glucosa, diabetes y dislipidemias que, a su vez, pueden llevar a CC ateromatosa.⁵⁰ La metformina puede ser beneficiosa en mujeres con SOP y tolerancia a la glucosa alterada.⁵¹ No obstante aún no está claro si la estratificación de factores de riesgo de CC en pacientes con SOP se traduciría en un aumento de los eventos cardiovasculares.

En las mujeres que desarrollan trastornos hipertensivos del embarazo o diabetes gestacional, ocurre disfunción endotelial vascular tanto en el útero y la circulación materna, lo que puede conducir al deterioro de la salud vascular y el inicio de un proceso aterosclerótico.⁵²⁻⁵⁵ Estudios epidemiológicos demuestran una asociación positiva entre la preeclampsia y un mayor riesgo de ECV (recientemente revisado de manera exhaustiva⁵⁶). La diabetes mellitus gestacional confiere un 4 a 7 veces mayor riesgo de diabetes tipo II a futuro y el desarrollo del síndrome metabólico en la mediana edad.^{57,58} Los trastornos relacionados con el embarazo ofrecen una oportunidad única para alertar sobre el aumento del riesgo cardiovascular y la promoción temprana de medidas preventivas cardiovasculares, y en consecuencia han sido incorporadas en las guías de la American Heart Association (Asociación Cardíaca Americana: AHA) del 2011 para la prevención de ECV en las mujeres, y en las guías de la AHA del 2014 para prevención de ictus.^{9,59}

MENOPAUSIA Y LOS AÑOS POSTMENOPÁUSICOS

Edad de la menopausia y riesgo de ECV

La edad promedio de la menopausia es aproximadamente 51 años. La menopausia prematura (edad < 40 años), ya sea natural o quirúrgica, se ha asociado con riesgo elevado de ECV.^{3,60-62} En mujeres con menopausia precoz quirúrgica, la terapia estrogénica se asoció a una protección significativa para enfermedad coronaria isquémica.⁶² El beneficio de los estrógenos fue más marcado para las usuarias actuales y para las mujeres que iniciaron el tratamiento dentro de 1 año después de la cirugía.⁶² Aproximadamente el 1% de las mujeres de 40 años de edad tienen insuficiencia ovárica primaria espontánea (IOP; fallo ovárico antes de los 40 años),⁶³ y estas mujeres tienen deterioro de la función endotelial e inicio precoz de CC.^{3,64} Aunque los datos de seguimiento a largo plazo son relativamente escasos, un meta-análisis reciente reveló que la IOP se asocia con un discreto mayor riesgo de CC (HR 1.61, IC del 95% 1.22 a 2.12), no así para ictus.⁶⁵ Además de IOP, las mujeres que han tenido una ooforectomía bilateral profiláctica antes de los 40 años también tienen un mayor riesgo de ECV.^{62,66}

Síntomas menopáusicos y riesgo de enfermedad cardiovascular

Los síntomas vasomotores clásicos de la transición a la menopausia, tales como sofocos y sudores nocturnos, son experimentados por aproximadamente el 40% de las mujeres perimenopáusicas y menopáusicas a nivel mundial.⁶⁷ La literatura actual sugiere un vínculo entre los síntomas vasomotores de la menopausia y un perfil de riesgo adverso de ECV, aunque no todos los estudios son concordantes. En un estudio de cohorte de 5,523 mujeres de entre 46–57 años, los síntomas menopáusicos intensos se asociaron con hipertensión, con valores elevados de colesterol total y con aumento de eventos cardiovasculares en comparación con las mujeres con pocos o ningún síntoma menopáusico.⁶⁸ El seguimiento de más de 10,000 mujeres sanas con edad de menopausia de más de 10 años mostró que los sudores nocturnos, y no los sofocos, se asociaron con un aumento discreto en el riesgo de CC.⁶⁹ Los sofocos se han asociado con un valor más alto de resistencia a la insulina y de glicemia, independiente de la masa corporal y de los valores séricos de estradiol y FSH, a lo largo de un periodo de 8 años.⁷⁰ Si bien en algunos pero no todos los estudios, los signos de aterosclerosis subclínica son más prevalentes en mujeres con síntomas vasomotores intensos.^{7,71-75}

Los síntomas vasomotores de la menopausia se asocian a un aumento de la función simpática y disminución de la parasimpática, funciones que pueden aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares,^{70,76} un hecho que puede ser especialmente importante durante un episodio de sofoco en mujeres propensas a arritmias severas.^{76,77}

ACTUALIZACIÓN SOBRE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL Y EL RIESGO DE ECV

Cardiopatía coronaria

El uso de terapia hormonal (TH) para la prevención de CC sigue siendo controvertido. Estudios observacionales de mujeres menopáusicas con TH, por indicación clínica, muestran consistentemente reducciones en la incidencia de eventos de ECV,^{78,79} de muerte por CC,⁸⁰ y algunos estudios muestran disminuciones similares en la mortalidad por todas las causas.^{81,82}

El argumento de un efecto favorable de la TH se reforzó por la información científica que demuestra los efectos favorables de los estrógenos sobre factores de riesgo de ECV tales como el perfil lipídico y la función vascular.⁸³ Sin embargo, los estudios epidemiológicos y observacionales pueden estar sujetos a sesgo, y por ello se decidió realizar estudios aleatorizados. Estudios posteriores, de prevención secundaria, como el Heart Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) – Estudio de Reemplazo Estrógeno/Progestina para el Corazón – y el Estrogen Replacement in Atherosclerosis (ERA) – Reemplazo con Estrógenos en Aterosclerosis, realizados en mujeres sexagenarias y con CC establecida, mostraron un efecto nulo sobre la progresión de la aterosclerosis con la combinación de estrógenos equinos conjugados (EEC) y acetato de medroxiprogesterona (AMP) o de EEC solos.^{84,85} El estudio aleatorizado más grande comunicado fue el Women's Health Initiative (WHI) – Estudio de Iniciativa de la Salud de las Mujeres, un estudio controlado contra placebo que examinó los efectos de la TH en la menopausia (EEC + acetato de medroxiprogesterona o EEC solos) como prevención primaria de ECV, de fracturas osteoporóticas y riesgo de cáncer de mama. El estudio WHI se detuvo tempranamente debido al exceso de cáncer de mama invasor en el grupo de mujeres que tomaban EEC + AMP, llevando a la suspensión de la TH (o a no iniciarla) a mujeres en todo el mundo, y también a confusión en la comunidad médica acerca de qué aconsejar a las pacientes.^{32,86,87} Sin embargo, con el tiempo y la acumulación de evidencia adicional, han surgido pautas que pueden guiar a los médicos sobre la manera de tratar a sus pacientes en la actualidad.

Un factor clave determinante de los efectos de la TH sobre el riesgo de ECV es el momento de inicio de la TH, la llamada "hipótesis de sincronización" (o de ventana de oportunidad de tratamiento). En las participantes del estudio WHI, el tiempo promedio transcurrido desde la menopausia fue de 13 años; un re-análisis del WHI encontró una disminución no significativa del riesgo de CC en el grupo de mujeres que iniciaron la TH combinada dentro de los 10 primeros años desde la menopausia,⁸⁸ mientras que el seguimiento de aquellas mujeres que

iniciaron la TH con estrógenos solos antes de los 60 años mostró una disminución significativa de CC en comparación con aquellas aleatorizadas a placebo.⁸⁹ Además, un meta-análisis de 23 estudios demostró una reducción de eventos coronarios en mujeres postmenopáusicas que iniciaron la terapia hormonal antes de los 60 años de edad.⁹⁰ Es interesante que, en las mujeres que iniciaron el tratamiento antes de los 60 años de edad, la terapia hormonal aumentó los eventos coronarios en el primer año de tratamiento, pero seguido de una disminución en el riesgo después de 2 años y más.⁹⁰ Una revisión Cochrane más reciente confirmó la reducción de CC con la terapia hormonal iniciada dentro de los 10 años desde la menopausia.⁹¹ El estudio prospectivo Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) – Estudio Kronos de Prevención Temprana con Estrógenos– comunicó que la terapia hormonal de la menopausia iniciada en mujeres con menopausia reciente con bajo riesgo de ECV redujo los síntomas menopáusicos y algunos marcadores de riesgo de ECV, pero no tuvo efecto sobre la progresión de la aterosclerosis al comparar con placebo tras 4 años de tratamiento.⁹² En el Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS) – Estudio Danés de Prevención de Osteoporosis, mujeres 7 meses postmenopáusicas fueron asignadas al azar a estradiol, con o sin acetato de noretisterona, o a ningún tratamiento.⁹³ A los 10 años de seguimiento, hubo una disminución significativa en variables de resultado: mortalidad, infarto al miocardio, y hospitalización por insuficiencia cardíaca, sin aumento en el riesgo de cáncer (incluyendo cáncer de mama) o de muerte.⁹³ A los 16 años de seguimiento, estos beneficios se mantuvieron sin aumento en el riesgo de cáncer de mama o ictus.⁹³ El Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE) – Estudio de Intervención Temprana versus Tardía con Estradiol, un estudio clínico diseñado para probar la hipótesis de sincronización con el uso de hormonas, reportó recientemente una disminución en la velocidad de progresión del grosor de la íntima-media carotídea en las mujeres que recibieron terapia hormonal dentro de 6 años desde la menopausia en comparación con placebo, y en comparación con las mujeres que tenían ≥ 10 años desde la menopausia.⁹⁴ En conjunto, la evidencia acumulada sugiere que el iniciar la terapia hormonal temprano tras la menopausia puede tener un impacto beneficioso sobre el riesgo de ECV.

La "hipótesis de la ventana de oportunidad" parece importante cuando se consideran los efectos de la TH sobre la mortalidad. Es de destacar que incluso en el WHI – que incluía a las mujeres con una edad media de 63 años – la mortalidad en el grupo de intervención no fue mayor (HR: 0.98, IC del 95%: 0.70–1.37).⁸⁶ En un meta-análisis de 19 estudios aleatorizados de mujeres postmenopáusicas, la mortalidad se redujo significativamente en las mujeres con TH que tiene menos, pero no más del 60 años.⁹⁵ Estos resultados son apoyados por un

reciente estudio observacional con más de 290,000 usuarias de TH que muestra que la protección contra la mortalidad cardiovascular fue más pronunciada en las usuarias más jóvenes de TH.⁹⁶ Por otra parte, una reciente revisión Cochrane también mostró una reducción significativa en la mortalidad por todas las causas en las mujeres que inician la terapia hormonal dentro de los 10 años de la presentación de la menopausia.⁹¹ Se ha estimado que "la no administración de estrógenos" en las mujeres postmenopáusicas de edades entre 50–59, que se ha producido tras la publicación del WHI en el 2002, ha llevado a casi 60,000 muertes en exceso en las mujeres en los EE.UU durante este periodo.⁹⁷ Además, la evidencia de un estudio observacional basado en la población finlandesa sugieren un aumento transitorio de riesgo de mortalidad por ECV en las mujeres postmenopáusicas que interrumpen la TH.⁹⁸

Ictus

Actualmente hay poca evidencia que sea sólida para poder apoyar el uso de la TH en la prevención del ictus, la mayor parte de la información proviene de estudios de ECC siendo el ictus considerado como una variable de desenlace secundaria o de seguridad. Un reciente estudio observacional de mujeres que tomaban TH mostró una reducción del riesgo de muerte debido a ictus.⁸⁰ Estudios en mujeres con enfermedad vascular establecida como el HERS o el WEST (Women's Estrogen for Stroke trial) mostraron un número similar de ictus en mujeres que tomaban TH frente placebo.^{85,99} En mujeres sin antecedentes ECV del estudio WHI, el ictus isquémico pero no el hemorrágico fue mayor aquellas que tomaban TH hasta el momento en el que el estudio se detuvo, pero en el seguimiento posterior, los resultados mostraron un efecto nulo de la TH en el riesgo de ictus.⁸⁹ El ictus fue una variable de desenlace secundaria en el estudio DOPS y no mostró ningún aumento en el riesgo de ictus administrando estradiol con o sin acetato de noretisterona.⁹³ Hay evidencia de que la vía de administración de la TH puede ser importante – el riesgo de ictus isquémico, pero no el hemorrágico, puede aumentar con la TH por vía oral, pero no con estradiol por vía transdérmica¹⁰⁰ – sin embargo, ningún estudio ha investigado este punto de forma específica. Las guías de la AHA del 2014 para la prevención del ictus en las mujeres, no recomiendan la TH para la prevención del ictus en base a la suma de las evidencias actuales, aunque reconocen que la TH no se le debe negar a las mujeres que lo requieran por otras razones y su prescripción depende de la evaluación de los riesgos y beneficios.⁵⁹

Resumen

En resumen, los beneficios potenciales de la TH sobre el riesgo de ECV y mortalidad deben sopesarse frente a los riesgos. Esta revisión no aborda los riesgos conocidos de algunas formas de TH ni otros beneficios conocidos de esta terapia. Debe de proporcionarse asesoramiento sobre el tratamiento de manera individual, dependiendo de la presencia de síntomas y la evaluación del posible riesgo cardiovascular.¹⁰¹⁻¹⁰³

CONCLUSIONES

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte de las mujeres en el mundo occidental. La prevención debe abordarse tanto en mujeres como en hombres desde edades tempranas, aconsejando el abandono del tabaquismo y promocionando un estilo de vida saludable para el corazón que incluya una dieta sana y actividad física regular. Los profesionales de la salud y las propias mujeres deben ser conscientes de que existen determinados factores en la mujer que pueden afectar el riesgo de ECV, y asegurarse que los factores de riesgo sean evaluados en todas las visitas de atención médica. El manejo de los factores de riesgo de ECV es similar en hombres y mujeres, y es tan importante considerar los factores de riesgo en la mujer como lo es en los hombres.

RECOMENDACIONES

- Debe promoverse en las mujeres de todas las edades un estilo de vida saludable para el corazón. Las mujeres deben saber la "Edad de su Corazón" (<http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/heart-age-calculator/>).
- Las mujeres deben ser conscientes que la ECV es la principal causa de muerte en ellas.
- Las mujeres han de ser conscientes de los factores de riesgo para las ECVs y de las medidas apropiadas para reducir el riesgo, con énfasis en el autocuidado.
- Deben evaluarse en las mujeres los factores de riesgo de ECV en todas las visitas de atención médica, pero sobre todo a partir de la mediana edad y más allá.
- Los sanitarios han de tener conocimiento sobre las diferencias específicas de género relativas a la forma de presentación y manejo de las enfermedades cardiovasculares.

Referencias

1. Perk J, De BG, Gohlke H, *et al.* European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635–701

2. Anand SS, Islam S, Rosengren A, *et al.* Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J* 2008;29:932–40
3. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006;13:265–79
4. Witteman JC, Grobbee DE, Kok FJ, Hofman A, Valkenburg HA. Increased risk of atherosclerosis in women after the menopause. *BMJ* 1989;298:642–4
5. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, *et al.* Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149–55
6. Zeiher AM, Schachinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation* 1995;92:1094–100
7. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:509–15
8. Boggia J, Thijs L, Hansen TW, *et al.* Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women. *Hypertension* 2011;57:397–405
9. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, *et al.* Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1243–62
10. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217–23
11. Lloyd-Sherlock P, Beard J, Minicuci N, Ebrahim S, Chatterji S. Hypertension among older adults in low- and middle-income countries: prevalence, awareness and control. *Int J Epidemiol* 2014;43:116–28
12. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–13
13. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, *et al.* 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159–219
14. Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, Lijnen P, Amery A. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens* 1989;3:427–33
15. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, *et al.* Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345:1291–7

16. Turnbull F, Woodward M, Neal B, *et al.* Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J* 2008;29:2669–80
17. Kannel WB. Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: perspective from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;114:413–19
18. Kannel WB, Wilson PW. Risk factors that attenuate the female coronary disease advantage. *Arch Intern Med* 1995;155:57–61
19. Bass KM, Newschaffer CJ, Klag MJ, Bush TL. Plasma lipoprotein levels as predictors of cardiovascular death in women. *Arch Intern Med* 1993;153:2209–16
20. LaRosa JC. Triglycerides and coronary risk in women and the elderly. *Arch Intern Med* 1997;157:961–8
21. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, *et al.* Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–81
22. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, *et al.* Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195–207.
23. Reiner Z, Catapano AL, De BG, *et al.* ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769–818
24. Maclaren K, Stevenson JC. Primary prevention of cardiovascular disease with HRT. *Women's Health* 2012;8:63–74
25. Woodward M, Zhang X, Barzi F, *et al.* The effects of diabetes on the risks of major cardiovascular diseases and death in the Asia-Pacific region. *Diabetes Care* 2003;26:360–6
26. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332:73–8
27. Anagnostis P, Majeed A, Johnston DG, Godsland IF. Cardiovascular risk in women with type 2 diabetes mellitus and prediabetes: is it indeed higher than men? *Eur J Endocrinol* 2014;171:R245–55
28. Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelman SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1991;265:627–31
29. Barrett-Connor E, Wingard DL. Sex differential in ischemic heart disease mortality in diabetics: a prospective population-based study. *Am J Epidemiol* 1983;118:489–96
30. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care* 1979;2:120–6
31. Bittner V. Menopause, age, and cardiovascular risk: a complex relationship. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2374–5

32. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, *et al.* Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523–34
33. Williams K, Tchernof A, Hunt KJ, Wagenknecht LE, Haffner SM, Sniderman AD. Diabetes, abdominal adiposity, and atherogenic dyslipoproteinemia in women compared with men. *Diabetes* 2008;57:3289–96
34. Saltevo J, Kautiainen H, Vanhala M. Gender differences in adiponectin and low-grade inflammation among individuals with normal glucose tolerance, prediabetes, and type 2 diabetes. *Gen Med* 2009;6:463–70
35. Kautzky-Willer A, Kamyar MR, Gerhat D, *et al.* Sex-specific differences in metabolic control, cardiovascular risk, and interventions in patients with type 2 diabetes mellitus. *Gen Med* 2010;7:571–83
36. Manteuffel M, Williams S, Chen W, Verbrugge RR, Pittman DG, Steinkellner A. Influence of patient sex and gender on medication use, adherence, and prescribing alignment with guidelines. *J Womens Health (Larchmt)* 2014;23:112–19
37. Steingart RM, Packer M, Hamm P, *et al.* Sex differences in the management of coronary artery disease. Survival and Ventricular Enlargement Investigators. *N Engl J Med* 1991;325:226–30
38. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. Predicting coronary heart disease in middle-aged and older persons. The Framington study. *JAMA* 1977;238:497–9
39. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet* 2014;383:1973–80
40. Walden CE, Knopp RH, Wahl PW, Beach KW, Strandness E Jr. Sex differences in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein triglyceride and cholesterol concentrations. *N Engl J Med* 1984;311:953–9
41. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, *et al.* ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34:3035–87
42. Hulsegge G, Picavet HS, Blokstra A, *et al.* Today's adult generations are less healthy than their predecessors: generation shifts in metabolic risk factors: the Doetinchem Cohort Study. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:1134–44
43. McDowell MA, Brody DJ, Hughes JP. Has age at menarche changed? Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004. *J Adolesc Health* 2007;40:227–31
44. Lakshman R, Forouhi NG, Sharp SJ, *et al.* Early age at menarche associated with cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4953–60

45. Mueller NT, Odegaard AO, Gross MD, Koh WP, Yuan JM, Pereira MA. Age at menarche and cardiovascular disease mortality in Singaporean Chinese women: the Singapore Chinese Health Study. *Ann Epidemiol* 2012;22:717–22
46. Charalampopoulos D, McLoughlin A, Elks CE, Ong KK. Age at menarche and risks of all-cause and cardiovascular death: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2014;180:29–40
47. Canoy D, Beral V, Balkwill A, *et al.* Age at menarche and risks of coronary heart and other vascular diseases in a large UK cohort. *Circulation* 2015;131:237–44
48. Carty CL, Spencer KL, Setiawan VW, *et al.* Replication of genetic loci for ages at menarche and menopause in the multi-ethnic Population Architecture using Genomics and Epidemiology (PAGE) study. *Hum Reprod* 2013;28:1695–706
49. Kivimaki M, Lawlor DA, Smith GD, *et al.* Association of age at menarche with cardiovascular risk factors, vascular structure, and function in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1876–82
50. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71:599–604
51. Jayasena CN, Franks S. The management of patients with polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:624–36
52. Agatista PK, Ness RB, Roberts JM, Costantino JP, Kuller LH, McLaughlin MK. Impairment of endothelial function in women with a history of preeclampsia: an indicator of cardiovascular risk. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286:H1389–93
53. Chambers JC, Fusi L, Malik IS, Haskard DO, De SM, Kooner JS. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA* 2001;285:1607–12
54. Rao R, Sen S, Han B, Ramadoss S, Chaudhuri G. Gestational diabetes, preeclampsia and cytokine release: similarities and differences in endothelial cell function. *Adv Exp Med Biol* 2014;814:69–75
55. Knock GA, McCarthy AL, Lowy C, Poston L. Association of gestational diabetes with abnormal maternal vascular endothelial function. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:229–34
56. Ahmed R, Dunford J, Mehran R, Robson S, Kunadian V. Pre-eclampsia and future cardiovascular risk among women: a review. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1815–22
57. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773–9
58. Noussitou P, Monbaron D, Vial Y, Gaillard RC, Ruiz J. Gestational diabetes mellitus and the risk of metabolic syndrome: a population-based study in Lausanne, Switzerland. *Diabetes Metab* 2005;31:361–9
59. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, *et al.* Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:1545–88

60. Ossewaarde ME, Bots ML, Verbeek AL, *et al.* Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy. *Epidemiology* 2005;16:556–62
61. van der Schouw YT, van der Graaf Y, Steyerberg EW, Eijkemans JC, Banga JD. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet* 1996;347:714–18
62. Lokkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, Keiding N, Ottesen B, Pedersen AT. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of hormone therapy. *Maturitas* 2006;53:226–33
63. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009;360:606–14
64. Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, *et al.* Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3907–13
65. Roeters van Lennep JE, Heida KY, Bots ML, Hoek A. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:178–86
66. Parker WH, Broder MS, Chang E, *et al.* Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the Nurses' Health Study. *Obstet Gynecol* 2009;113:1027–37
67. Freeman EW, Sherif K. Prevalence of hot flashes and night sweats around the world: a systematic review. *Climacteric* 2007;10:197–214
68. Gast GC, Grobbee DE, Pop VJ, *et al.* Menopausal complaints are associated with cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2008;51:1492–8
69. Gast GC, Pop VJ, Samsioe GN, *et al.* Vasomotor menopausal symptoms are associated with increased risk of coronary heart disease. *Menopause* 2011;18:146–51
70. Thurston RC, El Khoudary SR, Sutton-Tyrrell K, *et al.* Vasomotor symptoms and insulin resistance in the Study of Women's Health Across the Nation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3487–94
71. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Matthews KA. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation* 2008;118:1234–40
72. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Powell LH, Matthews KA. Hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. *Menopause* 2011;18:352–8
73. Tuomikoski P, Ebert P, Groop PH, *et al.* Evidence for a role of hot flashes in vascular function in recently postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2009;113:902–8
74. Tuomikoski P, Ebert P, Groop PH, *et al.* Effect of hot flashes on vascular function: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009;114:777–85
75. Wolff EF, He Y, Black DM, *et al.* Self-reported menopausal symptoms, coronary artery calcification, and carotid intima-media thickness in recently menopausal women screened for the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *Fertil Steril* 2013;99:1385–91

76. Hoikkala H, Haapalahti P, Viitasalo M, *et al.* Association between vasomotor hot flashes and heart rate variability in recently postmenopausal women. *Menopause* 2010;17:315–20
77. Buber J, Mathew J, Moss AJ, *et al.* Risk of recurrent cardiac events after onset of menopause in women with congenital long-QT syndrome types 1 and 2. *Circulation* 2011;123:2784–91
78. Grodstein F, Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Prog Cardiovasc Dis* 1995;38:199–210
79. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, *et al.* Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;335:453–61
80. Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, *et al.* Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-cause mortality. *Menopause* 2015;22:976–83
81. Bush TL, Cowan LD, Barrett-Connor E, *et al.* Estrogen use and all-cause mortality. Preliminary results from the Lipid Research Clinics Program Follow-Up Study. *JAMA* 1983;249:903–6
82. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, *et al.* Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997;336:1769–75
83. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999;340:1801–11
84. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, *et al.* Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522–9
85. Hulley S, Grady D, Bush T, *et al.* Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605–13
86. 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;288:321–33
87. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, *et al.* Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;289:3243–53
88. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, *et al.* Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465–77
89. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, *et al.* Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353–68
90. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006;21:363–6
91. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, *et al.* Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:CD002229

92. Harman SM, Black DM, Naftolin F, *et al.* Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;161:249–60
93. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, *et al.* Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012;345:e6409
94. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, *et al.* Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 2016;374:1221–31
95. 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
96. Tuomikoski P, Lyytinen H, Korhonen P, *et al.* Coronary heart disease mortality and hormone therapy before and after the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol* 2014;124:947–53
97. Sarrel PM, Njike VY, Vinante V, Katz DL. The mortality toll of estrogen avoidance: an analysis of excess deaths among hysterectomized women aged 50 to 59 years. *Am J Public Health* 2013;103:1583–8
98. Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, *et al.* Increased cardiovascular mortality risk in women discontinuing postmenopausal hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4588–94
99. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243–9
100. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010;340:c2519
101. de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, *et al.* Global Consensus Statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2013;16:203–4
102. Lobo RA, Davis SR, de Villiers TJ, *et al.* Prevention of diseases after menopause. *Climacteric* 2014;17:540–56
103. Shapiro S, de Villiers TJ, Pines A, *et al.* Risks and benefits of hormone therapy: has medical dogma now been overturned? *Climacteric* 2014;17:215–22