

# La enfermedad cardiovascular en la mujer.

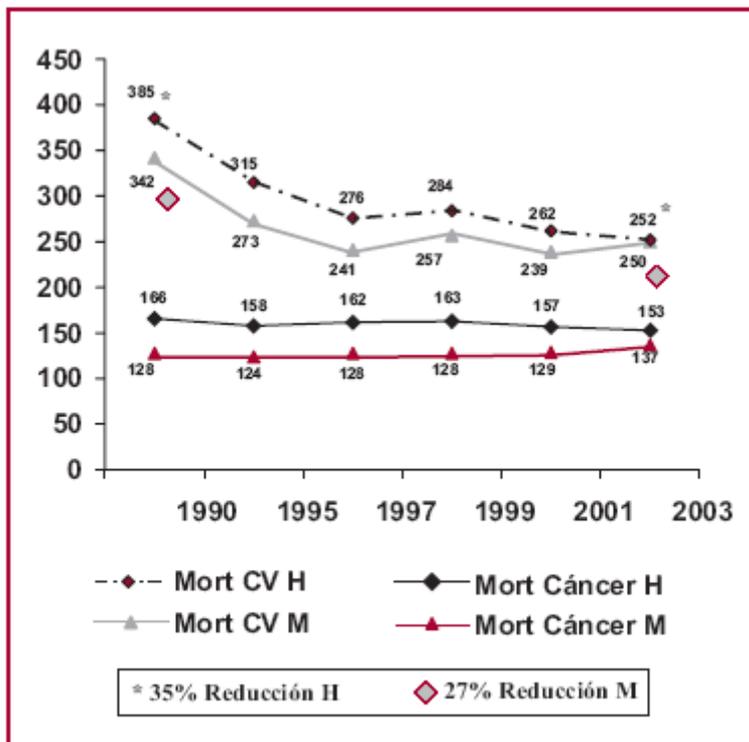
## Dra. Lucía Kazelian

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte en el mundo tanto en hombres como en mujeres.(1). Esta incluye a la enfermedad coronaria, el accidente cerebrovascular y la insuficiencia cardíaca.

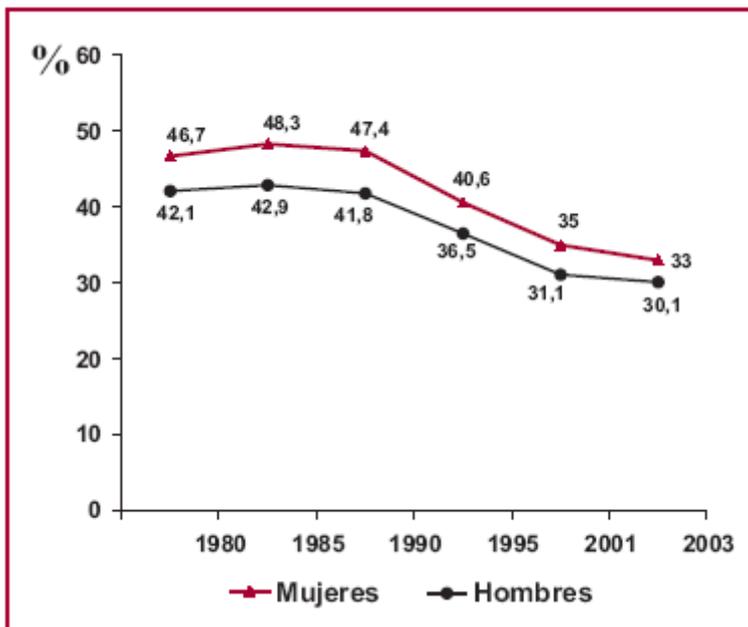
En Europa se observa que la muerte cardiovascular en las mujeres supera a la de los varones (57% vs 49%) (2).

En los Estados Unidos la mortalidad coronaria también lidera las causas de muerte. A través de los años la disminución de la mortalidad cardiovascular observada, si bien afecta a ambos sexos es mas manifiesta en el sexo masculino.(3)

En la Argentina ocurre algo similar ya que la mortalidad cardiovascular es la primera causa de muerte en mujeres (33%), aunque la tendencia descendente de la misma fue más notoria en sexo masculino. A partir de los 65 años, la mortalidad por enfermedad cardiovascular presenta un comportamiento ascendente en las mujeres y supera la de los hombres a partir de los 75 años. (4). Figura N°1 y 2



**Figura N°1:** Tendencias de la tasa de mortalidad por cien mil habitantes por enfermedad cardiovascular y cáncer en hombres y mujeres durante el período 1980-2003. (Mort CV H: Mortalidad cardiovascular en hombres. Mort CV M: Mortalidad cardiovascular en mujeres. H: Hombre. M: mujer. Mort Cáncer: Mortalidad por cáncer.) Tomado de Rev Argen de Cardiol



**Figura n°2.** Frecuencia relativa de mortalidad cardiovascular y sus tendencias entre hombres y mujeres durante el período 1980-2003 (excluida la mortalidad por cardiopatías congénitas). Fuente: Dirección de Estadísticas Vitales de la Dirección de Estadísticas e Información del Ministerio de Salud y Medio Ambiente.

### Factores de riesgo cardiovascular en la mujer.

1. **Edad:** la enfermedad aterosclerótica en la mujer es rara antes de la menopausia, ya que durante el período fértil las hormonas sexuales femeninas actúan como moduladores protegiéndola. Existen situaciones poco frecuentes en las cuales puede aparecer enfermedad coronaria en mujeres en edad fértil y esto se debe a la presencia de uno o más factores de riesgo como: tabaquismo, diabetes, hipercolesterolemia, uso de anticonceptivos orales asociados a tabaquismo.
2. **Tabaquismo:** en el mundo occidental cada vez son más las mujeres fumadoras, con el agravante que la edad de inicio es más precoz. En la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo se observó que el 24.9% de la población femenina fuma, mientras que el 35.1% de los varones lo hacen. (5). Esta encuesta mostró que el consumo en adolescentes es mayor en las mujeres que en los varones. Los fumadores pasivos también están expuestos y aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular en un 25%. (6)
3. **Hipertensión arterial:** estudios tanto epidemiológicos como de intervención demuestran la asociación entre la hipertensión sistólica y diastólica y el riesgo de enfermedad cardiovascular. (7). El NHANES III mostró que solamente el 50% de las mujeres que eran hipertensas tomaban medicación, y de éstas apenas el 21% estaba bien controlada. (8). Se recomienda comenzar con tratamiento farmacológico cuando ésta supera los 140/90 mm Hg; en pacientes con diabetes o insuficiencia

renal crónica el tratamiento debe comenzar con valores de 130/80 mm Hg. La encuesta nacional de factores de riesgo mostró una mayor prevalencia de presión arterial elevada en mujeres. (5)

4. **Diabetes Mellitus:** existe un aumento de la prevalencia de esta patología asociada al incremento de la obesidad. En la Encuesta Nacional se observó en el 11.9% de la población, con una mayor prevalencia en mujeres, a mayor edad, en las regiones patagónicas y pampeanas (5). El riesgo de presentar enfermedad coronaria es paralelo al aumento de la hemoglobina A1c con predominio en mujeres que en varones. La probabilidad de desarrollar enfermedad cardiovascular al año en las mujeres diabéticas es 3 a 5 veces mayor comparada con los hombres que es de 2 a 4 veces (9). El riesgo relativo de presentar un nuevo infarto de miocardio es 1.5 a 4.5 entre las mujeres diabéticas comparadas con las no diabéticas (10). Dada la frecuencia y severidad de la enfermedad cardiovascular en la diabetes se le asignó a la misma la condición de equivalente de enfermedad coronaria en el Adult Treatment Panel III. (11).
  
5. **Dislipemia:** los elevados niveles de colesterol total y de LDL como así los bajos niveles de HDL son factores de riesgo cardiovascular tanto en hombres como en mujeres. (12). Las mujeres entre los 20 y 50 años tienden a presentar mejores niveles de colesterol; después de la menopausia estos aumentan en forma similar al hombre. Este aumento podría deberse a la ausencia de estrógenos, al sedentarismo, al hipotiroidismo (de alta prevalencia en las mujeres), el tabaco, la obesidad que no sólo aumentan el colesterol total sino que disminuyen la HDL. En las mujeres menores de 65 años hay una fuerte relación de los altos niveles de LDL con la enfermedad cardiovascular mientras que en las mayores de 65 años, esta relación se observa con los niveles bajos de HDL. (13) Se demostró que los niveles bajos de HDL son el predictor más significativo de muerte por enfermedad coronaria en mujeres.(14) El aumento del 1% en los niveles de HDL se asocia a una disminución de riesgo en mujeres del 3-5% mientras que en hombres es sólo del 2%.(15) El tratamiento con estatinas mostró en el estudio CARE, que con pravastatina las mujeres presentan mayor reducción en los puntos finales.(16) En el estudio Heart Protection Study donde se utilizó simvastatina el beneficio del tratamiento fue similar en ambos sexos.(17) La hipertrigliceridemia aparece como factor de riesgo significativo en las mujeres añosas.(18)
  
6. **Sedentarismo:** La encuesta Nacional de Factores de Riesgo mostró que un 46,2% de la población no realiza el nivel mínimo de actividad física. Los hombres desarrollan más actividad física intensa y las mujeres más actividad moderada, con similar prevalencia en ambos grupos. (5). Los efectos beneficiosos del ejercicio sobre la enfermedad coronaria son

menos marcados en las mujeres, con menor aumento de HDL y menor pérdida de peso. (19)

7. **Sobrepeso y obesidad:** las estimaciones sobre obesidad que más se utilizan son: el índice de masa corporal (IMC= peso en kg/ altura en cm<sup>2</sup>) y la medición de la cintura abdominal. Los valores obtenidos del IMC se traducen de la siguiente manera: entre 18,5-24,9 peso normal, 25-29,9 sobrepeso, 30 a 34,9 obesidad grado I, 35-39,9 obesidad grado II, más de 40 obesidad grado III (mórbida). Los valores normales de cintura abdominal son hasta 88 cm en mujeres y hasta 102 cm en varones según el ATP III, pero la Federación Internacional de Diabetes considera como valores normales 80 cm para la mujer y 94 cm para los varones. (11-20). En la Argentina el 49,1% de las personas presentan sobrepeso y/u obesidad, siendo más elevadas en hombres, en personas entre 50 y 64 años y con menores ingresos y menor grado de educación. (5).

8. **Hormonas sexuales femeninas:** son potentes moduladores de los factores de riesgo coronarios, por ese motivo es raro la presencia de enfermedad cardiovascular antes de la menopausia.(21). La terapia de reemplazo hormonal (TRH) sugiere tener un efecto cardioprotector, aunque estudios randomizados no avalaron su uso porque no solo no reducen los eventos cardíacos sino que en mujeres con más de diez años de menopausia muestran un leve aumento de éstos. (22-23) Aún queda por aclarar los riesgos de la TRH en la mayoría de las mujeres que comienzan el tratamiento cercano al inicio de la menopausia para el control de los síntomas.

### 9. **Situaciones especiales propias de la mujer:**

Existen condiciones únicas de la mujer que pueden llevar a la aparición de enfermedad cardiovascular en especial a temprana edad como el ovario poliquístico (que se asocia a síndrome metabólico), la menopausia precoz (con hipoestrogenemia central), el uso de anticonceptivos orales (que cuando se asocian a otro FR pueden generar situaciones graves) y la terapia de reemplazo hormonal.

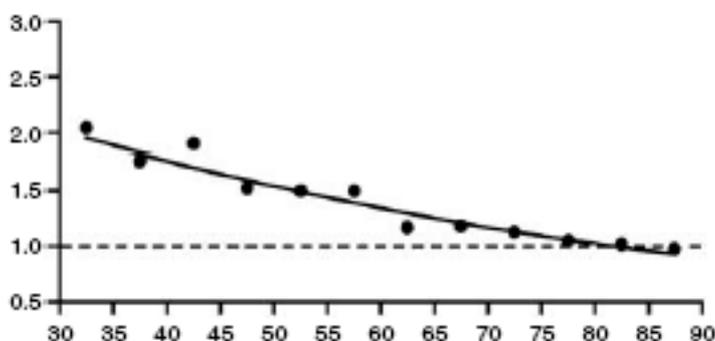
También el antecedente de embarazo de alto riesgo por Hipertensión Arterial, Diabetes, o antecedentes de hijos con bajo peso (estos niños al llegar a adultos suelen desarrollar HTA) son condiciones que aumentan el riesgo cardiovascular.

Otras patologías como las trombofilias y vasculitis (Lupus Eritematoso Sistémico, Arteritis, enfermedad de Takayasu) pueden predisponer la aparición de enfermedad coronaria no aterosclerótica.

## Diferencias de género en la Enfermedad Cardiovascular

En las mujeres existen diferencias que son importantes para poder realizar un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado de la enfermedad coronaria. Entre ellas destacamos que las mujeres presentan mayor edad al comienzo de los síntomas, mayor prevalencia de comorbilidades (hipertensión, diabetes e insuficiencia cardíaca) y diferencias en la manifestación inicial de la Enfermedad Cardiovascular:

1. La presentación más frecuente es la angina de pecho en contraste con los hombres que presentan infarto de miocardio y muerte súbita.
2. Los síntomas de presentación del infarto agudo de miocardio son atípicos como náuseas o dolor mandibular.
3. El infarto de miocardio no reconocido en mujeres es de 50% versus 33% en hombres.(24)
4. El pronóstico de los síndromes coronarios agudos (SCA), en las mujeres tiene peor pronóstico que el hombre en el SCA con supradesnivel del ST, igual evolución en SCA sin elevación del ST y mejor pronóstico en la angina inestable. (25). Recientemente se encontró que las diferencias en la evolución de las mujeres que presentaron un infarto agudo de miocardio durante la internación sólo se aplica al grupo menor de 65 años ya que en las mayores la mortalidad es similar a la de los hombres. Ver figura n°3.



**Figura N°3:** Odds ratios de muerte intrahospitalaria por infarto de miocardio en mujeres comparado con hombres ajustado por edad

### Diagnóstico de sospecha de ECV en la mujer.

Históricamente, la precisión diagnóstica de pruebas no-invasivas en las mujeres se asociaba con una baja sensibilidad y especificidad para detectar enfermedad coronaria. Se pensaba que esto resultaba por la baja prevalencia de EC en la mujer.(26) En realidad la evidencia basada en las pruebas diagnósticas era baja y además, los resultados subestimados al igual que aquellas mujeres con pruebas anormales recibían menos tratamiento. (27)

En algunos registros se observa que a las mujeres con angina estable se les realiza menos pruebas de esfuerzo y menos coronariografías a pesar de tener mayor clase funcional.

La Asociación Americana de Corazón propone un algoritmo para evaluar a las mujeres con sospecha de enfermedad coronaria basada en el riesgo. Tabla 1.

Edad	Angina típica/ definida	Angina atípica/ probable	Precordialgia no anginosa
50-59	Intermedio	Intermedio	
60-69	Alto	Intermedio	Intermedio
> 70	Alto	intermedio	Intermedio

**Tabla N°1:** Candidatos para pruebas diagnósticas por riesgo pretest. (modificado de Exercise testing guidelines of the American College of Cardiology)

Si presenta bajo riesgo se puede evaluar de forma efectiva con una prueba ergométrica o eco de esfuerzo. Si el riesgo es intermedio o alto se beneficia con una perfusión miocárdica con esfuerzo (usando las técnicas SPECT o PET) y utilizando como radiotrazador el Tecnesio -99 que es el indicado en mujeres u hombres obesos. En los últimos años está creciendo la evidencia para utilizar el score de calcio para evaluar a las mujeres asintomáticas dado su elevado valor predictivo negativo.(28)

En cuanto al tratamiento, hay evidencia clínica del beneficio con aspirina, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora y las estatinas en las mujeres después del infarto de miocardio. A pesar de ello, se observó que en el sexo femenino se indica menos estatinas y terapia antiplaquetaria. (29)

Existen otras diferencias en los resultados del tratamiento de la enfermedad coronaria.

- Con el uso del tratamiento **Fibrinolítico** la reducción de la mortalidad es menor en mujeres. Se presentan más complicaciones hemorrágicas en especial en las mujeres añosas y se observa más riesgo de reinfarto.
- La **Cirugía de revascularización miocárdica** presenta más complicaciones en el postoperatorio y mayor mortalidad en el sexo femenino. Las mujeres se benefician con puentes arteriales y con cirugía sin bomba. Durante el postoperatorio presentan menor alivio síntomas y menor recuperación de la clase funcional.
- En la realización de la **Angioplastia Coronaria** se observa mayores complicaciones y mortalidad, eventos cardíacos y necesidad de cirugía de revascularización miocárdica. El uso de los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa se asocia con mayor riesgo de sangrado probablemente relacionado a las dosis suministradas.

La situación en la Argentina se puede conocer a través de los datos de la Encuesta sobre Infarto Agudo de Miocardio que se llevó a cabo en 2005 .(30). El análisis mostró que las mujeres eran mas añosas (71.3 vs 60.5 años), había mayor porcentaje de hipertensas y tardaban más las mujeres en llegar a la

consulta. Todas estas diferencias que se observaron tenían valor estadísticamente significativo.

En cuanto al tratamiento también se observaron diferencias que coinciden con la literatura internacional como menor porcentaje de reperfusión exitosa y menos pacientes mujeres a quienes se les realizó angioplastia primaria.

### **Importancia de la prevención:**

#### **Guías de prevención de enfermedad cardiovascular en mujeres de la Asociación Americana de Corazón. 2007**

La Asociación Americana de Corazón en las guías de prevención propone una nueva clasificación de riesgo para la mujer y la categoriza en: **alto riesgo, con riesgo y con riesgo óptimo.** (28)

El objetivo de esta nueva clasificación es brindar una adecuada prevención a todas las mujeres, que con el aumento de la expectativa de vida aumentan también el riesgo de enfermedad cardiovascular. Además, tener en cuenta las limitaciones del Score de Framingham ya que no incorpora historia familiar de enfermedad cardiovascular, subestima el riesgo de mujeres, hombres jóvenes y población de raza no blanca.

Así es como se propone la siguiente clasificación de riesgo:

- **Alto riesgo:** Enfermedad Coronaria establecida, Enfermedad Cerebrovascular, Enfermedad Arterial Periférica, Aneurisma de Aorta abdominal, estadio final de enfermedad renal crónica y Diabetes Mellitas. El riesgo a 10 años del Score de Framingham >20%
- **Con riesgo:** uno o más **factores de riesgo** (tabaquismo, dieta pobre, sedentarismo, obesidad, antecedentes historia familiar, hipertensión arterial, dislipemias). Evidencia subclínica de enfermedad Vascular, Síndrome Metabólico, baja capacidad de ejercicio en PEG
- **Riesgo óptimo:** Riesgo a 10 años del Score de Framingham menor a 10% y estilo de vida saludable, sin factores de riesgo.

Una vez establecido el riesgo se deben aplicar las recomendaciones para realizar tanto la prevención primaria como secundaria.

### **Recomendaciones para prevención de ECV en mujeres.**

#### **Clase I**

**Cese tabaquismo:** las mujeres no deberían fumar y deberían evitar ambientes con humo de cigarrillo. Se debe aconsejar, indicar terapia de reemplazo de nicotina, u otra farmacoterapia para cese tabáquico junto al programa para dejar de fumar.

**Actividad Física:** se recomienda 30 minutos de actividad física moderada-intensa preferentemente todos los días de la semana. El tiempo recomendado es de 60-90 minutos

**Rehabilitación:** se sugieren los programas de rehabilitación cardiovascular o neurológica (para las pacientes con SCA, angina crónica o de reciente comienzo, evento cerebrovascular, enfermedad vascular periférica)

**Dieta:** se debe consumir dietas ricas en frutas y vegetales, con alto contenido en fibras; pescado al menos dos veces por semana. Limitar el ingreso de ácidos grasos saturados <10%, si es posible <7%, y colesterol <300 mg/d, alcohol: una copa/día, ingesta de sodio <2.3 g/d. El consumo de ácidos grasos “trans” debe ser lo menor posible.

**Mantener peso:** debe realizar un adecuado balance entre la ingesta y la actividad física para mantener o perder peso.

**Consumo de Omega 3:** en mujeres con enfermedad coronaria se puede agregar a la dieta capsulas de ácidos grasos omega 3 (850-1000 mg) y para las hipertrigliceridemias dosis altas (2-4 g)

**Depresión:** tener presente la asociación de enfermedad coronaria y depresión. Derivar al especialista para diagnóstico y tratamiento

#### Intervenciones para los factores de riesgo:

**Hipertensión Arterial:** dieta con restricción de sodio, de alcohol, consumo de frutas, vegetales y productos lácteos descremados, realizar actividad física y control del peso. El tratamiento farmacológico se debe comenzar cuando la TA supera 140/90 o en diabéticos o pacientes con insuficiencia renal, 130/80.

**Lípidos:** el objetivo debe ser: LDL <100mg/dl, HDL >50 mg/dl y triglicéridos <150 mg/dl y noHDL (Colesterol Total – HDL) < 130 mg/dl. Para alcanzar estos valores se debe realizar una dieta adecuada, actividad física y tratamiento farmacológico con estatinas, fibratos, niacina.

**Diabetes mellitus:** el objetivo es alcanzar una HbA1c <7% con cambios en el estilo de vida y farmacoterapia.

#### Intervención preventiva con drogas:

**Aspirina:** en mujeres de alto riesgo salvo contraindicación. Si existe intolerancia indicar clopidogrel.

**Betabloqueantes:** siempre en mujeres con SCA, disfunción ventricular izquierda con o sin síntomas, salvo contraindicación.

**IECA-sartanes:** en mujeres después de un infarto con evidencia clínica de insuficiencia cardíaca o disfunción de ventrículo izquierdo <40% o diabetes. Si presenta intolerancia a los IECA debe recibir sartenes.

**Bloqueantes aldosterona:** en mujeres con infarto de miocardio que reciben IECA y betabloqueantes con disfunción ventricular izquierda <40% sintomática.

#### **Clase III (no útil ni efectiva, eventualmente peligrosa)**

**Terapia de reemplazo hormonal:** no se debe usarse en base a los estudios Hers II y WHI (31-32)

**Suplementos antioxidantes como la Vitamina E, Vitamina C, betacarotenos** no se deben usar ni en prevención primaria o secundaria.

**Aspirina para prevenir infarto de miocardio en mujeres menores de 65 años** no está recomendado.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S: Global burden of cardiovascular disease. Part I: General considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and the impact of urbanization. *Circulation* 104:2746-2753, 2001
2. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:994-1005.
3. American Heart Association, 2004. [www.americanheart.org](http://www.americanheart.org)
4. Sosa Liprandi MI, Harwiicz P, Sosa Liprandi A . Causas de muerte en la mujer y su tendencia en los ultimos 23 años en la Argentina. *Rev Argent Cardiol* 2006;297-303
5. Ferrante D, Virgolini M. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2005: resultados principales. *Rev Argent Cardiol* 2007;75:20-29
6. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Ministerio de salud. [www.minsal.org](http://www.minsal.org)
7. Stokes J III, Kannel WB, Wolf PA, et al: Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease: The Framingham Study-30 years of follow-up. *Hypertension* 13:I-13-I-18, 1989
8. Whelton PK, He J, Appel LJ: Treatment and prevention of hypertension, in Manson JE, Ridker PM, Gaziano JM, et al (eds): *Prevention of Myocardial Infarction*. New York, NY, Oxford University Press, 1996, pp. 154-171
9. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in the Framingham population. Sixteen year follow-up. *Diabetes* 1974;23:105–11
10. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study on 13,000 men and women with 20 years follow-up. *Arch Intern Med* 2004; 164:1422–6
- 11- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. *Circulation* 2002;106:3143–421. Also available at <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/106/25/3143> (last accessed August 2007)
12. Vershuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, et al: Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures: Twenty- five year follow-up of the seven countries study. *JAMA* 274:131-136, 1995
- 13 . Manolio TA, Pearson TA, Wenger NK, et al: Cholesterol and heart disease in older persons and women. Review of an NHLBI workshop. *Ann Epidemiol* 2:161-176, 1992
14. Jacobs DR, Mebane IL, Bangdiwala SI, Criqui MH, Tyroler HA. High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: the follow-up study of the Lipid Research Clinics Prevalence Study. *Am J Epidemiol* 1990;131:32–47
- 15 Legato MJ. Dyslipidaemia, gender, and the role of high density ipoprotein cholesterol: implications for therapy. *Am J Cardiol* 2000;86:15L–18L
16. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998;129:681–9
- 17 Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22
18. Austin MA: Epidemiology of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 83:13F-16F, 1999

19. Bush TL, Fried LP, Barrett-Connor E. Cholesterol, lipoproteins and coronary heart disease in women. *Clin Chem* 1988;34: B60–70
20. International Diabetes Federation. The IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. Brussels: IDF Communications; 2006. Available at: [http://www.idf.org/web\\_data/docs/IDF\\_Meta\\_def\\_final.pdf](http://www.idf.org/web_data/docs/IDF_Meta_def_final.pdf). Accessed September 1, 2008.
21. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986;111:383–90
22. 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;291:1701–12
23. Vickers M, MacLennan A, Ford D. Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BJM* 2007;335:239
24. Murabito JM: Women and cardiovascular disease: Contributions from the Framingham heart study. *J Am Med Womens Assoc* 50:35-40, 1995
25. Hochman, J.S. et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 1999 341, 226–232
26. Mieres, J.H., et al. & for the Cardiovascular Imaging Committee American heart association —cardiac imaging committee consensus statement: the role of cardiac imaging in the clinical evaluation of women with known or suspected coronary artery disease. *Circulation* 111, 682–696 (2005).
27. Shaw, L.J. et al. Gender differences in the noninvasive evaluation and management of patients with suspected coronary artery disease. *Ann. Intern. Med.* 1994;120, 559–566
28. Wenger N, Shaw LJ, Vaccarino V . *CI Pharma & Ther* 2008;83;1:37-51
29. Daly, C., et al. & on behalf of the Euro Heart Survey Investigators Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation* 2006 113, 490–498.
30. Blanco P, Gagliardi J, Higa C, y col. Infarto agudo de miocardio. Resultados de la Encuesta SAC 2005 en la República Argentina *Rev. Argent. Cardiol.*, Jun 2007, vol.75, no.3, p.163-170
31. Grady, D., et al. & for the HERS Research Group Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). *JAMA* 2002 288, 49–57
32. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002 288, 321–333







