

# PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR EN LA MUJER POST-MENOPÁUSICA. Revisión

Elsy M. Velázquez-Maldonado

Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario de Los Andes, Dpto de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

## RESUMEN

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en las mujeres; su impacto sobre la salud no está relacionado solo a la mortalidad. Un porcentaje importante de mujeres sobreviven a la ECV gracias a los avances científicos técnicos y terapéuticos y estos determinan un aumento de la supervivencia y expectativa de vida y con ello, mayores costos de salud; es por lo tanto necesario implantar estrategias de prevención y tratamiento de los factores de riesgo de esta enfermedad. Sin embargo, existen diferencias importantes de género en la presentación y evolución de la ECV, lo cual justifica la formulación de guías específicas para mujeres por parte de la Asociación Americana del Corazón (American Heart Association), que facilitarán la identificación y estratificación precoz de los factores de riesgo de las mujeres y las estrategias terapéuticas. Esta revisión se enfoca sobre los principales factores de riesgo en la mujer postmenopáusica, las características de la enfermedad arterial coronaria en la mujer y las estrategias de prevención cardiovascular.

**Palabras claves:** Prevención enfermedad cardiovascular. Menopausia

## ABSTRACT

Cardiovascular disease is the leading cause of death among women. Its impact on health is not only related to mortality rate because there are a number of women surviving from this disease due to scientific and technical advances in diagnostic procedures and treatment leading to a higher life expectative and high health costs. For this reason is important to implement prevention strategies for diagnosis and treatment of the main cardiovascular risk factors. It is well known that cardiovascular disease has gender differences in presentation, evolution and prognosis that justified the formulation of specific guidelines for women by the American Heart Association which will make easier the early identification and stratification of women at cardiovascular risk according to the main risk factors and the implementation of specific therapeutic intervention. This review will be focus on the main cardiovascular risk factors in post menopausal women and will describe the characteristics findings of coronary heart disease in women and, the prevention strategies of cardiovascular disease.

**Key words:** Cardiovascular disease prevention. Menopause

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV), incluyendo la enfermedad arterial coronaria (EAC), y enfermedad vascular periférica, es la principal causa de muerte en la mujer<sup>1</sup>. La incidencia de ECV y el riesgo absoluto de muerte por esta enfermedad, comparado con el hombre, es mas bajo en la mujer premenopáusica, sin embargo, en la medida que la mujer alcanza la menopausia pierde el efecto protector de los estrógenos, se incrementa su riesgo cardiovascular y éste continúa en ascenso con la edad<sup>2</sup>. El infarto del miocardio (IM) es infrecuente hasta que la mujer alcanza su sexta década y a la edad de los 70 años la incidencia es igual en-

tre ambos sexos<sup>3</sup>. La tasa de mortalidad anual por ECV se ha incrementado en las mujeres mientras que ha disminuido en los hombres<sup>4</sup>. En Estados Unidos, 1 de cada 30 mujeres mueren por cáncer de mama mientras que 1 por cada 4 mujeres mueren por enfermedad arterial coronaria, de las cuales, el 23% mueren dentro del año siguiente al IM y el 46% de las mujeres que han sufrido un IM tienen discapacidad por insuficiencia cardiaca dentro de los siguientes seis años del evento cardiaco<sup>5</sup>. En Venezuela, la ECV constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad en ambos sexos, con particular predominancia en la mujeres mayores; según los datos del Ministe-

---

Artículo recibido en: Enero 2009. Aceptado para publicación en: Marzo 2009.

Dirigir correspondencia a: Dr. Elsy Velázquez Maldonado. elsyvm@yahoo.com

rio de Salud del 2006, las enfermedades del corazón ocupan el primer lugar de las 25 principales causas de muerte (20,63%) y la enfermedad vascular cerebral el 4º lugar con un 7,76%. Entre el grupo de mujeres de 45-64 años, las muertes por cáncer ocupan el primer lugar de las 10 primeras causas de muerte mientras que en el grupo de 65-74 años la ECV ocupa el primer lugar, con un porcentaje mayor que los hombres (31,21% vs 27,7%)<sup>6</sup>. La menopausia precoz, natural o quirúrgica se asocia con disfunción endotelial<sup>7</sup> e incrementa 3 veces el riesgo de enfermedad arterial coronaria (EAC)<sup>8</sup>. Esta disparidad entre la pre y postmenopausia es atribuida al efecto cardioprotector de los estrógenos endógenos, los cuales, disminuyen la aterogénesis. Sus efectos son mediados a través de diversos mecanismos: modifican el metabolismo de las lipoproteínas<sup>9</sup>, sistemas de coagulación y fibrinólisis, efectos antioxidantes<sup>10</sup>, producción de moléculas vasoactivas (óxido nítrico y prostaglandinas)<sup>11,12</sup>, además, disminuyen la oxidación de la lipoproteína de baja densidad (LDL) y la captación y metabolismo de esta lipoproteína por las células endoteliales<sup>10,13,14</sup>; disminuyen la expresión de moléculas de adhesión de los monocitos a las células endoteliales<sup>15</sup>.

## ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA EN LA MUJER

La evaluación de la EAC en la mujer representa un verdadero reto debido a la variabilidad en la expresión clínica de esta enfermedad, la mayor discapacidad funcional y la prevalencia de enfermedad arterial obstructiva más baja respecto a los hombres. Existe evidencia que las mujeres tienen arterias coronarias más pequeñas, disfunción diastólica más frecuente y mayor grado de complicaciones posterior a los procedimientos de revascularización; además, las mujeres tienen también un ciclo cardíaco más corto, mayor tendencia para el desarrollo de arritmias y reaccionan en forma diferente a las drogas antiarrítmicas<sup>16</sup>.

La presentación clínica de la EAC se caracteriza por su naturaleza atípica, lo cual determina que el diagnóstico de IM frecuentemente puede no ser bien reconocido<sup>17</sup>. El dolor torácico en los hombres frecuentemente precede al IM mientras que no necesariamente indica IM en las mujeres; el 43% de las mujeres no demuestran dolor torácico como síntoma de angina<sup>18</sup>, esta es predictiva de EAC en el 50-60% de los

casos de las mujeres y cerca del 80-99% de las veces en los hombres<sup>19</sup>. En las mujeres los síntomas que indican IM con mayor efectividad incluyen dolor abdominal, en los hombros o cuello, náuseas, disnea y fatiga<sup>20</sup>; además, las pruebas diagnósticas de esfuerzo y estrés tienen menor sensibilidad y especificidad en las mujeres<sup>21</sup>, lo cual causa un retardo en el diagnóstico de la EAC y las complicaciones que se derivan de ello.

Además de mostrar una presentación clínica atípica, la evolución de la EAC en la mujer se caracteriza por una mayor frecuencia y severidad de complicaciones cardiovasculares. Comparado con los hombres, la mortalidad post infarto de miocardio es más alta<sup>22</sup> y en el lapso de un año siguiente al IM la mortalidad alcanza hasta un 42% de los casos, comparado con un 24% en los hombres<sup>23</sup>. Aunque la frecuencia de muerte súbita puede ser menor en las mujeres que en los hombres, un tercio de la mortalidad por causa cardiovascular ocurre por muerte súbita, la cual se presenta sin historia previa de enfermedad coronaria en el 63% de los casos<sup>24</sup>. Es importante destacar que en algunos casos de angina bien establecida los angiogramas coronarios no muestran una placa bien conformada en las principales arterias coronarias. Esta condición, definida como Síndrome X cardíaco (CSX) se caracteriza por una disfunción microvascular tanto en arteriolas como en capilares<sup>25</sup>; mujeres con CSX no tienen bloqueos arteriales localizados y de hecho, tienen placas distribuidas en las arteriolas y capilares con un compromiso importante de la luz del vaso; la erosión y ruptura de esta placa conduce al IM. El estudio WISE (*Women's Ischemia Syndrome Evaluation*) demostró que casi el 60% de las mujeres investigadas por dolor torácico no tenían lesiones limitantes de flujo en sus arterias coronarias<sup>26</sup>. Por lo anterior se ha sugerido que el vasoespasmo coronario puede ser la etiología dominante del IM agudo en mujeres, lo que puede explicar la pobre sensibilidad y especificidad de las pruebas rutinarias de diagnóstico de perfusión miocárdica<sup>16</sup>.

## FACTORES DE RIESGO EN LA MUJER POSTMENOPÁUSICA

### I. Obesidad

El aumento en la prevalencia de obesidad se asocia con un aumento en el riesgo de ECV y diabetes mellitus tipo 2 (DM2)<sup>27-33</sup>. Sin embargo, independientemente del índice de masa

corporal, la adiposidad visceral ejerce un impacto notable sobre el desarrollo de resistencia a la insulina, dislipidemia y aumento en el riesgo para ECV, accidente cerebrovascular (ACV), morbi-mortalidad cardiovascular y muerte por todas las causas en la población de mediana edad, lo cual implica que la menopausia contribuye al aumento de estos riesgos<sup>34,35</sup> y se hace más relevante en la medida en que se ha mostrado que el tejido adiposo funciona como un órgano endocrino que secreta diferentes citoquinas con acciones inmunológicas, vasculares y metabólicas<sup>36</sup>. El estudio de las enfermeras (Nurses Health Study) encontró que el riesgo relativo de muerte por enfermedad coronaria aumentaba 8 veces en la mujer con un índice cintura:cadera elevado<sup>37</sup>; en el estudio de Gothenburg, este índice también tuvo un valor predictivo sobre la morbi-mortalidad cardíaca independientemente del IMC y del colesterol<sup>38</sup>. La prevalencia de sobrepeso y obesidad aumenta en la mujer postmenopáusia; más del 60% de esta población tiene un índice de masa corporal  $>25 \text{ kg/m}^2$ <sup>39</sup>; sin embargo, estudios longitudinales han demostrado que las medidas de adiposidad abdominal (circunferencia abdominal o pliegue cutáneo) aumentan en relación al envejecimiento<sup>40-42</sup>. Esta anomalía se inicia en el periodo de transición desde la pre a la postmenopausia; durante este periodo ocurren cambios hormonales que pueden acelerar el aumento en la grasa corporal relacionada a la edad y a la disminución en el gasto calórico<sup>43</sup>.

En un estudio longitudinal sobre composición corporal, Sowers y cols. demostraron que en un periodo de 6 años, mujeres en edad media de la vida tuvieron un aumento acumulado de 3,4 Kg en la grasa corporal, un descenso del tejido muscular esquelético de 0,23 Kg y un aumento acumulado absoluto de 5,7 cm en la circunferencia abdominal; después de un año del último periodo menstrual, la masa adiposa continuó aumentando. Por lo tanto, el avance de la edad y el envejecimiento ovárico contribuyen sustancialmente al cambio en la composición corporal, con aumento de la circunferencia abdominal<sup>44</sup>. Esta tendencia metabólica es atenuada por la terapia hormonal (TH), la cual reduce la adiposidad central, particularmente en las mujeres con circunferencia abdominal mayor de 88 cm<sup>45</sup>. En Venezuela, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad representa también un problema de sa-

lud pública que afecta aproximadamente un 30-50% de la población adulta. En un estudio transversal realizado en el Estado Vargas, en una muestra de 2.500 mujeres se encontró una prevalencia de sobrepeso de 31,4% y obesidad de un 16,6%. Estas cifras aumentaron con la edad, de modo tal que después de los 30 años, el sobrepeso alcanzó 34,1% y la obesidad 23,4%. Las mujeres mayores de 30 años resultaron más pesadas (IMC) y más obesas (área grasa) que las más jóvenes. La distribución central de la grasa, medida por la relación cintura/cadera, fue de 69% en las catalogadas con sobrepeso y de 99% en las catalogadas como obesas<sup>46</sup>. En el estudio del Área Metropolitana de Caracas, el sobrepeso alcanzó un 31% y la obesidad un 14,6%; la cual aumentó con la edad hasta llegar a los 30 años a 18,4%<sup>47,48</sup>.

## II. Diabetes Mellitus

La DM es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardíaca coronaria y otras complicaciones macrovasculares, como enfermedad vascular cerebral, enfermedad vascular periférica<sup>49,50</sup>. En el estudio de Framingham<sup>50</sup> el IM, angina y muerte súbita fueron 2 veces más altas en individuos diabéticos que los no diabéticos. La diabetes mellitus constituye un factor de riesgo equivalente a la ECV, por lo tanto, todas las mujeres diabéticas deben ser consideradas en riesgo alto ó muy alto<sup>51</sup>; además, es un factor de riesgo más poderoso en las mujeres que en los hombres diabéticos. La presencia de DM2 aumenta de 3-7 veces el riesgo de ECV en las mujeres diabéticas comparado con un aumento de 2-3 veces en los hombres<sup>52</sup>. En la mujer premenopáusia, la diabetes mellitus elimina las diferencias de género en la ECV<sup>49,53</sup>. La principal causa de muerte entre las mujeres diabéticas es la ECV<sup>54</sup>, y la probabilidad de morir después de un infarto es mayor que las mujeres no diabéticas y hombres<sup>50,53</sup>. Es importante destacar que en las últimas 3 décadas se ha observado un descenso en la mortalidad por ECV en hombres diabéticos, el cual no se ha observado en las mujeres diabéticas<sup>56</sup>. Los factores que contribuyen al aumento de la frecuencia y severidad de la ECV son múltiples e incluyen la disfunción endotelial, estrés oxidativo aumentado, anomalías de la función plaquetaria, de la fibrinólisis y coagulación y, alteración en el metabolismo de lipoproteínas<sup>57</sup>. De acuerdo a la Asociación Americana de Diabetes, la pes-

quisa de diabetes debería ser considerada en mujeres y hombres después de los 45 años de edad y debe repetirse cada 3 años si los resultados son normales<sup>58</sup>; en casos de diabetes gestacional, enfermedad ovárica poliquística, hipertensión y dislipidemia, la pesquisa debe hacerse más temprano, ya que estas entidades están asociadas frecuentemente con DM2.

### III. Hipertensión

La prevalencia global de hipertensión es más alta en las mujeres que en los hombres y varía de acuerdo a la edad. Antes de los 45 años la hipertensión es más prevalente en los hombres pero a medida que se envejece la prevalencia aumenta en las mujeres, alcanzando cifras más altas después de los 65 años<sup>59</sup>. La menopausia se asocia a un aumento en la prevalencia de hipertensión, la cual contribuye al aumento del riesgo de ECV en la mujer postmenopáusicas. La relación entre presión arterial y riesgo cardiovascular es continua, consistente e independiente de otros factores de riesgo. El tratamiento de la hipertensión determina una reducción importante del IM, insuficiencia cardíaca y enfermedad vascular cerebral<sup>60-64</sup>. A pesar de estos beneficios, la hipertensión es tratada inadecuadamente en la mayoría de las pacientes; se ha estimado que solo el 68,9% de los hipertensos están conscientes de su diagnóstico; 58,4% son tratados y sólo el 31% logran las metas del control<sup>60,65</sup>. Datos del estudio WHI (Women's Health Initiative) indican que en una población de 98.075 mujeres entre 50 y 79 años, el 37,8% tenían hipertensión arterial (>140/>90 mm Hg); de estas, el 64,3% estaban bajo tratamiento y sólo el 36% tenía cifras tensionales controladas<sup>66</sup>. Existe controversia sobre la TH en la mujer postmenopáusicas hipertensa. El tratamiento convencional de la hipertensión ha mostrado ligeros incrementos en la presión arterial<sup>67-70</sup>; sin embargo, recientemente se ha mostrado que TH combinada con 17  $\beta$ -estradiol y drospironona mejoró la hipertensión en mujeres postmenopausicas<sup>61,71</sup>.

### IV. Dislipidemia

Las mujeres postmenopáusicas característicamente muestran un perfil lipoproteico diferente de las mujeres premenopáusicas, caracterizado por concentraciones altas de colesterol total (CT), colesterol de la lipoproteína de baja densidad (CLDL) y triglicéridos y valores bajos del colesterol de la lipoproteína de alta

densidad (CHDL)<sup>72-75</sup>. Estas anomalías lipídicas están asociadas en forma independiente con un riesgo aumentado de ECV<sup>76</sup>. El colesterol no asociado a HDL (HDL - CT) también se asocia con ECV, este debería tener un valor <130 mg/dl). Entre 32.826 mujeres del estudio de las enfermeras, tanto el CHDL como CLDL fueron predictores de ECV pero el CHDL tuvo un valor predictivo más fuerte<sup>77</sup>. En la postmenopausia también se describe un aumento en la concentración de apoB<sup>74</sup> y de la partícula de LDL pequeña, densa, la cual se incrementa hasta en un 30-49 %<sup>73,78,79</sup>. Esta última lipoproteína es altamente aterogénica y se asocia a un aumento en el riesgo para IM<sup>78</sup> y a la severidad de la ECV<sup>80</sup>. Durante la transición hacia la menopausia y en etapas tempranas de la postmenopáusicas se observa un aumento en la concentración de triglicéridos hasta en un 16%<sup>75,81</sup>, lo cual parece ser un mejor predictor de ECV en mujeres que en los hombres<sup>82</sup>. La concentración del CHDL disminuye en la etapa temprana de la post menopausia, básicamente a predominio de una disminución de un 25% de la HDL<sub>2</sub> y un aumento de la HDL<sub>3</sub><sup>74,83,84</sup>. La lipoproteína (a) es una partícula similar a la LDL y estructuralmente es homóloga al plasminógeno, es un predictor para ECV independiente de la LDL<sup>85</sup>; su concentración aumenta entre un 25-50% en la postmenopausia<sup>85,87</sup> y disminuye por el reemplazo estrogénico<sup>87</sup>.

### V. Síndrome Metabólico

Mujeres con síndrome metabólico (obesidad central, resistencia a la insulina y dislipidemia) tienen un riesgo alto para ECV. La prevalencia de este síndrome aumenta con la menopausia y puede explicar en parte la aceleración de ECV en esta etapa de la vida. La transición desde la pre hasta las postmenopausia se acompaña de anomalías metabólicas que incluyen: obesidad central con aumento de la grasa intraabdominal; anomalías del perfil lipídico hacia un patrón aterogénico (elevación de triglicéridos, disminución del CHDL, y aumento de las partículas de LDL pequeñas o densas) y aumento de la concentración de glucosa e insulina. La emergencia de estos factores de riesgo puede ser el resultado de la insuficiencia estrogénica o ser secundaria al aumento en la grasa intraabdominal y deficiencia estrogénica<sup>88</sup>. El síndrome metabólico afecta aproximadamente el 20-30% de la población en la edad media de la vida<sup>89</sup>, y su prevalencia tiende a



aumentar por el aumento en la frecuencia de obesidad y sedentarismo<sup>90</sup>.

Si bien en la menopausia emergen diversos factores de riesgo cardiovascular, el síndrome metabólico puede estar presente antes de la menopausia y justifica su identificación y tratamiento temprano como estrategia para la prevención primaria de ECV.

## VI . Sedentarismo

Para la población en general, la inactividad física es un factor de riesgo importante para las enfermedades cardiovasculares. El riesgo relativo de enfermedad arterial coronaria debido a la inactividad física es comparable al observado con la hipertensión, cigarrillo o colesterol elevado. Un estudio de seguimiento de los factores de riesgo demostró que el 60% o más de los estadounidenses adultos no alcanza el nivel de actividad física recomendado (>30 minutos de actividad física vigorosa, tres a cuatro veces por semana). La inactividad física es más prevalente en las mujeres que en los hombres<sup>23</sup>. Los datos prospectivos del estudio de las enfermeras (Nurses' Health Study) mostraron que el caminar rápido y vigoroso (3 horas por semana) y el ejercicio enérgico (1,5 horas por semana) reducen la incidencia de eventos coronarios entre un 30 a 40%<sup>91</sup>. Datos del WHI indican que tanto caminar como el ejercicio vigoroso se asocian con reducciones sustanciales de la incidencia de eventos cardiovasculares en mujeres menopáusicas, independientemente de la raza, grupo étnico, edad e IMC<sup>92</sup>.

## VII. Tabaquismo

El hábito de fumar es un factor de riesgo importante para el desarrollo de ECV tanto en mujeres como en hombres, sin embargo, se ha sugerido que el cigarrillo aumenta el riesgo de infarto más en la mujer que en el hombre<sup>93,94</sup>, este riesgo declina pocos años después de dejar de fumar y se magnifica en las mujeres fumadoras que usan anticonceptivos orales. En el estudio de las enfermeras, las mujeres que dejaron de fumar experimentaron tanto un beneficio inmediato como a largo plazo<sup>95</sup> y una disminución inmediata del riesgo de un primer IM<sup>96</sup>. El ser fumador pasivo también aumenta el riesgo de ECV; la *American Heart Association* atribuye aproximadamente 40.000 muertes por ECV/año secundarias a esta condición<sup>4</sup>. El hábito de fumar está asociado con inflamación, trombosis y oxidación de la LDL, lo cual apoya

el concepto de la relación dosis-respuesta entre fumar y aumento del estrés oxidativo, a su vez, relacionado a la ECV<sup>97</sup>.

## VIII. Síndrome de Ovarios poliquísticos (SOPQ)

Además de las alteraciones reproductivas (anovulación, hiperandrogenismo), las mujeres con SOPQ de diferentes áreas geográficas y grupos étnicos muestran alteraciones metabólicas asociadas de resistencia a la insulina; aproximadamente el 40% de estas pacientes presentan intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus<sup>98</sup> y un perfil de riesgo cardiovascular adverso relacionado a la resistencia a la insulina<sup>99</sup>, adiposidad central, dislipidemia e hipertensión arterial<sup>100</sup>, proteína C reactiva elevada<sup>101</sup>, homocisteína alta<sup>102</sup>, engrosamiento de la íntima-media carotídea<sup>103</sup>, aumento de calcio arterial coronario y calcificación<sup>104</sup>, disfunción endotelial<sup>105</sup> y alteraciones ecocardiográficas de enfermedad cardíaca<sup>106</sup>. Las mujeres con SOPQ llenan los criterios para síndrome metabólico en el 40% de los casos<sup>107</sup>. El estudio WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) incluyó mujeres postmenopáusicas con un riesgo cardiovascular alto y sospecha de isquemia. En este estudio Shaw y cols.<sup>108</sup> observaron que las mujeres con clínica de SOPQ eran más frecuentemente diabéticas, obesas, tenían síndrome metabólico con mayor frecuencia y mas enfermedad coronaria angiográfica con menor sobrevivencia libre de eventos cardiovasculares. En consecuencia, las mujeres con SOPQ deberían ser objeto de intervención temprana para identificar los diferentes factores de riesgo e implementar estrategias de intervención para la prevención primaria de EAC y eventos cardiovasculares.

## IX. Deficiencia estrogénica

En décadas recientes la TH en la menopausia fue dirigida a la prevención de enfermedades crónicas tales como demencia, osteoporosis y enfermedad cardíaca coronaria, lo cual fue basado en numerosos estudios observacionales que mostraron una reducción de ECV en 35-50%<sup>109</sup>. Sin embargo, estudios prospectivos aleatorizados como el Women's Health Initiative (WHI) demostró un aumento temprano en el riesgo de EAC con la terapia combinada estrógeno-progesterona indicada como prevención primaria<sup>110-115</sup>. Otros riesgos y beneficios incluyeron un aumento en el riesgo de cáncer de

mama, accidente vascular cerebral y tromboembolismo venoso, y una disminución en el riesgo de fractura y cáncer de colon<sup>69,109</sup>. En la rama de tratamiento con estrógeno solo se reportó un aumento en el riesgo para accidente vascular cerebral pero no para EAC y cáncer de mama y una reducción en el riesgo de fractura<sup>116</sup>. Después de la publicación del WHI la prescripción de estrógenos disminuyó drásticamente; sin embargo, diversos estudios sugieren que los efectos de la TH sobre la EAC depende del inicio de tratamiento y del tiempo transcurrido desde la menopausia<sup>110,117-120</sup> y del estilo de vida saludable de la paciente que implique alimentación, ejercicio y abstención del hábito de fumar<sup>121</sup>.

Manson y cols. estudiaron la relación entre la TH y el contenido de calcio en las arterias coronarias en un subgrupo de mujeres que participaron en el estudio WHI; los resultados indicaron que la terapia estrogénica en mujeres entre 50-59 años está relacionada a una placa reducida en las arterias coronarias y a una baja prevalencia de enfermedad arterial coronaria subclínica, lo cual apoya la hipótesis de los efectos cardioprotectores de la terapia estrogénica en mujeres más jóvenes<sup>122</sup>. En este sentido, se ha propuesto que la TH puede tener un efecto neutral o beneficioso cuando se inicia en los años inmediatos a la menopausia y un efecto deletéreo cuando se inicia tardíamente. Estas observaciones no implican que la TH temprana deba ser usada para prevención cardiovascular primaria e indican que esta terapia durante corto tiempo no está asociada con un exceso en el riesgo cardiaco.

#### **X. Otros factores de riesgo**

La historia parental de IM tiene en la mujer un efecto independiente sobre el riesgo de ECV<sup>123</sup>. La historia familiar de IM precoz (<60 años) confiere un riesgo más alto para ECV que el IM a una edad más avanzada. Sin embargo, en las mujeres, el antecedente materno de IM a cualquier edad también confiere un riesgo alto para ECV<sup>124</sup>.

La depresión ha sido asociada con un aumento en el riesgo para ECV tanto en mujeres como en hombres<sup>125</sup>. Recientemente el estudio WISE mostró que en las mujeres sin EAC obstructiva, la depresión aumentó en 3 veces el riesgo de ECV<sup>126</sup>. También se ha reconocido que la depresión es un factor de mal pronóstico después de un episodio de IM, particularmente

en las mujeres menores de 60 años<sup>127</sup>. Por tanto, la intervención temprana de este trastorno podría disminuir este riesgo aumentado en mujeres postmenopáusicas.

#### **CLASIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN MUJERES**

De acuerdo a los datos del estudio de Framingham, el 63% de las mujeres que tienen muerte súbita por ECV no tenían síntomas previos. Por lo tanto, es muy importante identificar tempranamente las mujeres en riesgo para iniciar estrategias de prevención primaria. La escala de riesgo de Framingham es el método utilizado más comúnmente para estratificar el riesgo cardiovascular tanto en mujeres como en hombres<sup>128</sup>; sin embargo, la aplicación de este método puede subestimar el riesgo cardiovascular en mujeres. Esta escala se basa en la edad, colesterol, presión arterial, diabetes y hábito de fumar; no incluye otros predictores de ECV bien conocidos como la historia familiar, obesidad, síndrome metabólico, inactividad física o baja capacidad de ejercicio. Por lo tanto, la aplicación aislada de la escala de Framingham es insuficiente para predecir el riesgo CV en mujeres.

Este modelo se ha expandido recientemente con la incorporación del valor del CHDL y la estimación del riesgo absoluto de ECV<sup>129</sup>. Como una alternativa a la escala de Framingham, recientemente se ha sugerido el *Reynolds Risk Score* derivado de la participación de 25.000 participantes; este método presenta 2 algoritmos clínicos para la estimación del riesgo cardiovascular global; la aplicación y validación de este método permitió la reclasificación de 40 a 50% de mujeres en riesgo intermedio hacia una categoría de riesgo más alto o más bajo<sup>130</sup>. Ciertas condiciones colocan al individuo en alto riesgo sin necesidad de aplicar la escala de Framingham tal como la existencia de enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial periférica, aneurisma de la aorta abdominal, enfermedad de la arteria carótida sintomática, enfermedad vascular cerebral, diabetes mellitus e insuficiencia renal.

El reconocimiento de las diferencias de género en la prevención de la enfermedad cardiovascular ha llevado a la formulación de guías específicas para las mujeres. Basados en la revisión de evidencia, la AHA en sus guías para la prevención de ECV en mujeres del 2007 difiere muy poco de las guías para los hombres. La

principal diferencia se relaciona al papel de la aspirina en la prevención cardiovascular primaria y la apreciación de la diabetes como un factor de riesgo más en detrimento en las mujeres que en los hombres. Las guías de la American Heart Association del 2007<sup>131</sup> estratifican el riesgo en tres categorías. Mujeres con uno o más condiciones de alto riesgo y mujeres con puntuación de Framingham >20% son consideradas de “alto riesgo”; mujeres con una puntuación <10% sin factores de riesgo adicionales, con calidad de vida sana se consideran en bajo riesgo, el resto son consideradas “en riesgo” (Tabla 1). En la Tabla 2 se resume las recomendaciones clínicas para la prevención de ECV basado en los niveles de evidencia clínica. En la tabla 3 se especifica en mayor detalle las recomendaciones clínicas específicas.

## CONCLUSIÓN

La prevención de la enfermedad cardiovascular en la mujer postmenopáusia requiere del conocimiento de los diferentes factores de riesgo que afectan característicamente a la mujer y

que contribuyen a una mayor morbi-mortalidad por esta enfermedad con variaciones de género significativas.

Debido a los avances en el diagnóstico y tratamiento de la ECV, una alta proporción de mujeres sobreviven a esta enfermedad, la cual puede ser prevenida con eficiencia.

La evaluación individual del riesgo cardiovascular es importante para determinar el nivel de atención médica en mujeres asintomáticas. El conocimiento de las guías de prevención cardiovascular primaria especial para mujeres nos permitirá estratificar adecuadamente las pacientes e instituir el tratamiento adecuado a su nivel de riesgo. Las mujeres con riesgo bajo deben ser motivadas hacia un cambio importante en el estilo de vida; las mujeres en riesgo, requieren estratificación adicional e iniciar el tratamiento enfocado hacia los diferentes factores de riesgo presentes y las mujeres con riesgo muy alto requerirán intervenciones más agresivas tanto en el estilo de vida como en la terapia farmacológica específica.

**Tabla 1. Estratificación del Riesgo Cardiovascular en Mujeres**

Riesgo	Criterio
Riesgo alto	Enfermedad arterial isquémica establecida: Enfermedad Vascul ar cerebral Enfermedad Arterial Periférica Insuficiencia renal crónica o en etapa terminal Diabetes Mellitus Riesgo global de Framingham a 10ª >20%
En riesgo ≥ 1 factor de riesgo para ECV incluyendo:	Fumar cigarrillo Dieta inadecuada Inactividad física Obesidad, especialmente central Historia familiar de ECV prematura (<55 años en relativo masculino y <65 años para relativo femenino Hipertensión Dislipidemia Evidencia de enfermedad vascular subclínica (ej: calcificación coronaria) Síndrome metabólico Respuesta pobre al ejercicio en la prueba de esfuerzo o recuperación inadecuada de la frecuencia cardíaca después del ejercicio
Riesgo Optimo	Riesgo global de Framingham <10%, estilo de vida saludable, sin factores de riesgo

ECV: Enfermedad cardiovascular

Adaptado de Mosca L, et al. Circulation 2007;115: 1481-1501

**Tabla 2. Clasificación y Niveles de Evidencia**

Clasific.	Fortaleza de la recomendación
Clase I	La intervención es útil y efectiva
Clase IIa	Peso evidencia/opinión es a favor de utilidad/eficacia
Clase IIb	Utilidad/eficacia es menos establecida por evidencia/opinión
Clase III	Intervención no es útil/efectiva y puede causar daño
Niveles de Evidencia	
A	Suficiente evidencia de estudios aleatorizados
B	Evidencia limitada de ensayo aleatorizado simple u otros estudios no aleatorizados
C	Basado en opinión de experto, estudio de casos o estándar de cuidado

Adaptado de Mosca et al. Circulation 2007;115:1481-1501

**Tabla 3. Guías para la prevención de ECV en las mujeres. Recomendaciones clínicas. (AHA 2007)****I. INTERVENCIONES DE ESTILO DE VIDA**

1. **Hábito de fumar:** Evitar el cigarrillo y los ambientes con humo de cigarrillo. Recomendar reemplazos de nicotina junto a un programa conductual para cesar de fumar (Clase 1, Nivel B).
2. **Actividad física:** Las mujeres deben acumular un mínimo de 30 minutos de actividad física de intensidad moderada (ej: caminar rápido) preferiblemente todos los días de la semana (Clase 1, Nivel B).  
Las mujeres que necesiten perder peso y mantenerse con la pérdida de peso deberían acumular un mínimo de 60-90 minutos de actividad física de intensidad moderada, si es posible todos los días de la semana (Clase 1, Nivel C).
3. **Rehabilitación:** Recomendar programas de reducción de riesgo tales como la rehabilitación cardiovascular o accidente vascular cerebral reciente a través de un entrenamiento de ejercicio dirigido por médicos ya sea a nivel de comunidad o personalizado a todas aquellas mujeres con síndrome coronario agudo o intervención coronaria, angina crónica de inicio reciente, evento vascular cerebral reciente, enfermedad arterial periférica (Clase 1, Nivel A) o aquellas con síntomas de insuficiencia cardíaca y una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de <40% (Clase I, Nivel B).
4. **Ingesta dietética:** Las mujeres deberían consumir una dieta rica en frutas y vegetales, granos integrales, alimentos ricos en fibra, consumir pescado especialmente el oleoso, al menos 2 veces por semana; limitar el consumo de grasa saturada a <10% de la energía y si es posible <7%; colesterol <300mg/d, ingesta de alcohol < 1 trago/día y una ingesta de sodio de 2.3g/d. El consumo de ácidos grasos trans debería ser tan bajo como sea posible (<1% de la energía) (Clase I, Nivel B).
5. **Reducción y mantenimiento del peso:** Las mujeres deberían perder o mantener el peso a través de un balance apropiado de actividad física, ingesta calórica y programas conductuales para mantener un índice de masa corporal entre 18,5 y 29,5 Kg/m<sup>2</sup> y una circunferencia abdominal <88cms (Clase I, Nivel B).
6. **Ácidos grasos Omega-3:** Como suplemento dietético (aproximadamente 850-1000 mg de EPA y DHA) puede ser considerado en mujeres con ECV y dosis más altas (2-4g) para el tratamiento de mujeres con triglicéridos altos (Clase IIb, Nivel B).
7. **Depresión:** Considerar la pesquisa de depresión en mujeres con ECV y tratar cuando sea indicado (Clase IIa, Nivel B).

**II. INTERVENCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO MAYOR**

1. **Presión arterial:**
  - a) **Presión arterial:** nivel óptimo y estilo de vida: Promover un valor óptimo  $\leq 120/80$ mmHg < a través de cambios de estilo de vida como el control de peso, mayor actividad física, consumo moderado de alcohol, restricción de sodio y mayor consumo de frutas y vegetales frescos y menor consumo de productos lácteos.
  - b) **Presión arterial.** Farmacoterapia: La farmacoterapia está indicada cuando la presión arterial es  $\geq 140/90$ mmHg o a un valor mas bajo si existe enfermedad renal crónica o diabetes ( $\leq 130/80$ mmHg). Los diuréticos tiazídicas deberían indicarse en la mayoría de los pacientes a menos que estén contraindicados. El tratamiento inicial en la mujer con riesgo alto debería ser con  $\beta$ -bloqueadores y/ o IECA o BRA, con adición de otros fármacos como tiazidas para obtener la meta terapéutica.
2. **Lípidos:**
  - a) **Lípidos y lipoproteínas – niveles óptimos y estilo de vida:** Los niveles óptimos a obtener con estilo de vida: CLDL <100mg/dL, CHDL >50mg/dL, triglicéridos <150mg/dL y C-noHDL <130mg/dL (Clase I, Nivel B). Si la mujer tiene riesgo alto o tiene hipercolesterolemia, la ingesta de grasa saturada <7% y colesterol <200mg/dL (Clase I, Nivel B).
  - b) **Lípidos- farmacoterapia para disminuir LDL, mujer con riesgo alto:** Utilizar fármacos para disminuir LDL simultáneamente con cambios de estilo de vida en mujeres con ECV para lograr un CLDL <100mg/dL (Clase I, Nivel A) y similarmente en mujeres con otra ECV arterioesclerótica o diabetes Mellitus o un riesgo absoluto >20% (Clase I, Nivel B). Mujeres con riesgo muy alto es razonable una reducción de CLDL a <70mg/dL, puede requerir una combinación de <fármacos para disminuir CLDL (Clase IIa, Nivel B).
  - c) **Lípidos- farmacoterapia para bajar LDL, mujer en riesgo:** Utilizar terapia para bajar CLDL si los valores son  $\geq 130$ mg/dL con cambios de estilo de vida, varios factores de riesgo y un riesgo a 10 años entre 10-20% (Clase I, Nivel B). Utilizar terapia para disminuir CLDL si los valores son  $\geq 160$ mg/dL con cambios de estilo de vida y varios factores de riesgo aun si el riesgo absoluto a 10 años es <10% (Clase I, Nivel B). Utilizar terapia para disminuir CLDL si el valor es  $\geq 190$ mg/dL sin considerar la presencia o ausencia de otros factores de riesgo o ECV bajo terapia de estilo de vida (Clase I, Nivel B).
  - d) **Lípidos- farmacoterapia para CHDL bajo o C-noHDL elevado, mujeres con riesgo alto:** Utilizar niacina o fibratos cuando el CHDL es bajo o el C-noHDL es alto en mujeres con riesgo alto después de lograr la meta de LDL (Clase IIa, Nivel IIb).
  - e) **Lípidos- farmacoterapia para CHDL bajo o C-noHDL alto, otras mujeres en riesgo:** Considerar niacina o fibratos cuando CHDL es bajo o C-noHDL alto después de lograr la meta de CLDL en mujeres con varios factores de riesgo y un riesgo absoluto a 10 años de 10-20% (Clase IIb, Nivel B).



3. **Diabetes Mellitus:** El estilo de vida y la farmacoterapia deberá indicarse a todas las mujeres con diabetes (Clase I, Nivel B) para lograr una HbA1c <7%, sin hipoglucemia significativa (Clase I, Nivel C).  
**Intervenciones con fármacos preventivos**
4. **Aspirina, riesgo alto:** El tratamiento con aspirina (75-325mg/d) debería usarse en todas las mujeres con riesgo alto a menos que esté contraindicado (Clase I, Nivel A).
5. **Aspirina – mujeres en riesgo sanas:** En mujeres  $\geq 65$  años considerar la terapia con aspirina (81mg/d ó 100mg c/2d) si la presión arterial es controlada y si el beneficio para prevención de ACV isquémico e IM excede el riesgo de sangramiento gastrointestinal o ACV hemorrágico (Clase IIa, Nivel IIB) y en mujeres <65 años cuando el beneficio para la prevención de ACV isquémico excede los efectos adversos de la terapia (Clase IIb, Nivel B).
6.  **$\beta$ -bloqueantes:** Estos fármacos deben usarse indefinidamente en todas las mujeres después de un IM, síndrome coronario agudo o disfunción del ventrículo izquierdo con o sin síntomas de insuficiencia cardíaca (Clase I, Nivel A).
7. **Inhibidores de ECA, BRAs:** Los inhibidores de la ECA deberían usarse (a menos que estén contraindicados) en mujeres después de un IM y en mujeres con evidencia clínica de insuficiencia cardíaca o con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)  $\leq 40\%$  o con diabetes Mellitus (Clase I, Nivel A). En los casos de intolerancia a los IECA, utilizar ARAs (Clase I, Nivel B).
8. **Bloqueo de Aldosterona:** El uso del bloqueo de aldosterona después del IM en mujeres que no tienen disfunción renal o hiperkalemia que están recibiendo dosis terapéuticas de un IECA y  $\beta$ -bloqueador y tienen una FEVI  $\leq 40\%$  con insuficiencia cardíaca sintomática (Clase I, Nivel B).

### III. INTERVENCIONES CLASE III (NO ÚTILES/EFFECTIVAS Y PUEDEN CAUSAR DAÑO) PARA ECV O PREVENCIÓN DE IM EN MUJERES

- a) **Terapia hormonal:** La terapia hormonal y con moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs) no deben usarse para prevención cardiovascular primaria o secundaria (Clase III, Nivel A).
- b) **Suplementos antioxidantes:** Los suplementos de vitaminas antioxidantes (vitamina A, C y  $\beta$ -carotenos) no deberían usarse para prevención cardiovascular primaria o secundaria (Clase III, Nivel A).
- c) **Ácido fólico:** La suplementación con ácido fólico con o sin B6 y B12 no debería usarse para prevención cardiovascular primaria y secundaria (Clase III, Nivel A).
- d) **Aspirina:** Para IM en mujeres <65 años no es recomendada para prevenir IM (Clase III, Nivel B).

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lloyd-Jones D, Adamas R, Carnethon M, de Simone G, Ferguson B et al. Heart disease and stroke statistics - 2009 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009;119:e21-181.
2. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, et al. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987;316:1105-1110.
3. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986;111:383-90.
4. AHA. 2004. Heart Disease and Stroke Statistics-2004 Update, American Heart Association.
5. National Heart, Lung, and Blood Institute. 2007. The healthy heart handbook for women. NIH Website. Available at <http://www.nhlbi.nih.gov/hbp/issues/issues.htm>.
6. Ministerio de Salud de Venezuela. Anuario de Estadística Vital 2006. [http://www.mpps.gob.ve/ms/direcciones\\_msds/Epidemiologia/Estadistica/Archivo/Anuarios.htm](http://www.mpps.gob.ve/ms/direcciones_msds/Epidemiologia/Estadistica/Archivo/Anuarios.htm).
7. Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, Kazakos N, Kravariti M, et al. Impaired Endothelial Function in Young Women with Premature Ovarian Failure: Normalization with Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3907-3913.
8. Atsma F, Bartelink MEL, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006;13:265-279.
9. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravinkar V et al. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991;325:1196-1204.
10. Sack MN, Rader JR, Cannon RO. Oestrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal women. *Lancet* 1994;343:269-270.
11. Caulin-Glaser T, García-Cardena G, Sarrel P, Sessa WC, Bender JR. 17 $\beta$ -Estradiol regulation of human endothelial cell basal nitric oxide release, independent of cytosolic Ca<sup>2+</sup> mobilization. *Circ Res* 1997; 81:885-92.

12. Koh KK, Jin DK, Yang SH, Lee SK, Hwang HY et al. Vascular effects of synthetic or natural progestagen combined with conjugated equine estrogen in healthy postmenopausal women. *Circulation* 2001;103:1961-1966.
13. Maziere C, Auclair M, Ronveaux MF, Salmon S, Santus R, et al. Estrogens inhibit copper and cell-mediated modification of low density lipoprotein. *Atherosclerosis* 1991;89:175-82.
14. Nielsen LB. Transfer of low density lipoprotein into the arterial wall and risk of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1996;123:1-15.
15. Caulin-Glaser T, Watson CA, Pardi R, Bender JR. Effects of 17- estradiol on cytokine-induced endothelial cell adhesion molecule expression. *J Clin Invest* 1996;98:36-42.
16. Matyal R. Newly Appreciated Pathophysiology of Ischemic Heart Disease in Women Mandates Changes in Perioperative Management: A Core Review. *Anesth Analg* 2008;107:37-50.
17. AHA 2007. American Heart Association and Stroke Statistics. 2007 Update. AHA, Dallas Texas.
18. McSweeney JC, Cody M, O'Sullivan P, Elberson K, Moser DK, Garvin BJ. Women's early warning symptoms of acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:2619-23.
19. Bedinghaus, J., Leshan, L. and Diehr, S. Coronary artery disease prevention: what's different for women. *Am Fam Physician* 2001;63:1393-1400.
20. Kudenchuk P, Maynard C, Martin J, Wirkus M, Weaver WD. Comparison of presentation, treatment, and outcome of acute myocardial infarction in men versus women (the myocardial infarction triage and intervention registry). *Am J Cardiol* 1996;78:9-14.
21. Cerqueira MD. Diagnostic testing strategies for coronary artery disease: special issues related to gender. *Am J Cardiol* 1995;75:52D-60D.
22. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Levy D. Prognosis after the onset of coronary heart disease. An investigation of differences in outcome between the sexes according to initial coronary disease presentation. *Circulation* 1993;88:2548-55.
23. American Heart Association. 1999 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, TX: American Heart Association; 1998.
24. Kannel WB, Wilson P, D'Agostino RB, Cobb x . Sudden coronary death in women. *Am Heart J* 1998;136:205-21.
25. Lanza, G.A. Cardiac syndrome X: A critical overview and future perspectives. *Heart* 2007;93:159-166.
26. Quyyumi AA. Women and ischemic heart disease: pathophysiologic implications from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study and future research steps. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:S66-S71.
27. Larsson B, Svärdsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Björntorp P et l. Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J* 1984;288:1401-1404.
28. Krotkiewski M, Björntorp P, Sjöström L, Smith U. Impact of obesity on metabolism in men and women: importance of regional adipose tissue distribution. *J Clin Invest* 1983;72:1150-1162.
29. Carey D, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chisholm DJ. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: direct measures reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes* 1996; 45:633-638.
30. Ohlsson O, Larsson B, Svärdsudd K. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 yr of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes* 1985;34:1055-1058.
31. Lundgren H, Bengtsson C, Blohme G, Lapidus L, Sjöström L. Adiposity and adipose tissue distribution in relation to incidence of diabetes in women: results from a prospective population study in Gothenburg, Sweden. *Int J Obes* 1989;13:413-423.
32. Stokes J, Garrison RJ, Kannel WB. The independent contributions of various indices of obesity to the 22-year incidence of coronary heart disease: the Framingham heart study. In: Vague J, Björntorp P, Guy-Grand B, Rebuffe-Scrive M, Vague P, eds. *Metabolic complications of human obesities*. Amsterdam: Elsevier Science Publications; 1985:49-57.
33. Freedman DS, Williamson DF, Croft JB, Ballew C, Byers T. Relation of body fat distribution to ischemic heart disease. The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1). *Am J Epidemiol* 1995;142:53-63.
34. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002;162:1867-1872.
35. Stevens J, Cai J, Evenson KR, Thomas R. Fitness and fatness as predictors of mortality from all causes and from cardiovascular disease in men and women in the lipid research clinics study. *Am J Epidemiol* 2002;156:832-841.
36. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548-2556.
37. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995;333:677-685.

38. Bengtsson C, Björkelund C, Lapidus L, Lissner L. Associations of serum lipid concentrations and obesity with mortality in women: 20 year follow-up of participants in prospective population study in Gothenburg, Sweden. *Br Med J* 1993;307:1385-1388.
39. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:39-47.
40. Tremollieres FA, Pouilles JM, Ribot CA. Relative influence of age and menopause on total and regional body composition changes in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1594-1607.
41. Shimokata H, Andres R, Coon PJ, Elahi D, Muller DC et al. Studies in the distribution of body fat. II. Longitudinal effects of change in weight. *Int J Obes* 1989;13:455-464.
42. Nassis P, Geladas D. Age-related pattern in body composition changes for 18-69 year old women. *J Sports Med Phys Fitness* 2003;43:327-333.
43. Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med* 1995;123:673-675.
44. Sowers MF, Zheng H, Tomey K, Karvonen-Gutierrez C, Jannausch M, et al. Changes in Body Composition in Women over Six Years at Midlife: Ovarian and Chronological Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:895-901.
45. Yüksel H, Odabas Ar, Demircan S, Koseoglu K, Kizilkaya K et al. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on body fat composition. *Gynecol Endocrinol* 2007;23:99-104.
46. Macias de Tomei C, Landaeta de Jiménez M, Cardozo, E. Obesidad y Distribución de Grasa en las madres y estado nutricional de sus hijos. Estado Vargas. Venezuela Presentado en el XII Congreso Latinoamericano de Nutrición-México. Noviembre 2003.
47. Estudio sobre condiciones de vida de la población del área metropolitana de Caracas. FUNDACREDESA 2003 (mimeo).
48. López de Blanco, M, Carmona, A. La transición alimentaria y nutricional: Un reto en el siglo XXI. *An Venez Nutr*, 2005;18:90-104.
49. Sowers JR. Diabetes mellitus and cardiovascular disease in women. *Arch Intern Med* 1998;158:617-621.
50. Kannel WB. Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: perspectives from the Framingham study. *Am Heart J* 1987;114:413-429.
51. Natarajan S, Liao Y, Cao G, Lipsitz SR, McGee DL. Sex differences in risk for coronary heart disease mortality associated with diabetes and established coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1735-1740.
52. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, King K, Zimacher M, et al. Guide to preventive cardiology for women. AHA/ACC Scientific Statement Consensus panel statement. *Circulation* 1999;99:2480-2484.
53. Barrett-Conner E, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? *JAMA* 1991;265:627-631.
54. 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;311:953-959.
55. 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;332:73-78.
56. Gregg EW, Gu Q, Cheng YJ, Narayan KM, Cowie CC. Mortality trends in men and women with diabetes, 1971 to 2000. *Ann Intern Med* 2007;147:149-155.
57. Kaseta JR, Skafar DF, Ram JL, Jacober SJ, Sowers JR. Cardiovascular Disease in the Diabetic Woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1835-1838.
58. American Diabetes Association: clinical practice recommendations 2002. *Diabetes Care* 2002;25(Suppl 1):S1-S147.
59. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. Health Data for All Ages.
60. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
61. Preston RA. Effects of blood pressure reduction on cardiovascular risk estimates in hypertensive postmenopausal women. *Climateric* 2007;10 (Suppl 1):32-41.
62. Lawes CMM, Vander Hoorn S, Law MR, Elliott P, MacMahon S, et al. Blood pressure and the global burden of disease 2000. I. Estimates of blood pressure levels. *J Hypertens* 2006;24:413-22.
63. Gierach GL, Johnson BD, Bairey Merz CN, Kelsey SF, Bittner V, et al. WISE Study Group. Hypertension, menopause, and coronary artery

- disease risk in the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(Suppl 3):S50-8.
64. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002;287:1003-10.
  65. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA* 2003;290:199-206.
  66. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, Black HR, Manson J, et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women. Baseline data from the Women's Health Initiative. *Hypertension* 2000; 36:780-89.
  67. Mück AO, Seeger H. Effect of hormone therapy on blood pressure in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Maturitas* 2004;49:189-203.
  68. Karalis I, Beevers DG, Beevers M, Lip GYH. Hormone replacement therapy and arterial blood pressure in postmenopausal women with hypertension. *Blood Press* 2005;14:38-44.
  69. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-534.
  70. 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;288:321-33.
  71. Preston RA, White WB, Pitt B, Bakris G, Norris PM et al. Effects of drospirenone/17-beta estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2005;18:797-804.
  72. Jensen J, Nilas L, Christiansen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. *Maturitas* 1990;12:321-331.
  73. Campos H, McNamara JR, Wilson PW, Ordovas JM, Schaefer EJ. Differences in low density lipoprotein subfractions and apolipoproteins in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:30-35.
  74. Li Z, McNamara JR, Fruchart JC, Luc G, Bard JM, et al. Effects of gender and menopausal status on plasma lipoprotein subspecies and particle sizes. *J Lipid Res* 1996;37:1886-1896.
  75. Poehlman ET, Toth MJ, Ades PA, Rosen CJ. Menopause-associated changes in plasma lipids, insulin-like growth factor I and blood pressure: a longitudinal study. *Eur J Clin Invest* 1997;27:322-326.
  76. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001;104:1108-1113.
  77. Shai I, Rimm EB, Hankinson SE, Curhan G, Manson JE, et al. Multivariate assessment of lipid parameters as predictors of coronary heart disease among postmenopausal women: potential implications for clinical guidelines. *Circulation* 2004;110:2824-2830.
  78. Austin M, Breslow J, Hennekens C, Buring J, Willett W et al. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988;260:1917-1921.
  79. Carr MC, Kim KH, Zambon A, Mitchell ES, Woods NF, et al. Changes in LDL density across the menopausal transition. *J Invest Med* 2000;48:245-250.
  80. Campos H, Genest JJ, Blijlevens E, McNamara JR, Jenner JL, et al. Low density lipoprotein particle size and coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1992;12:187-195.
  81. Matthews KA, Kuller LH, Sutton-Tyrrell K, Chang YF. Changes in cardiovascular risk factors during the perimenopause and postmenopause and carotid artery atherosclerosis in healthy women. *Stroke* 2001;32:1104–1111.
  82. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213-219.
  83. Carr MC, Brunzell JD. Increased hepatic lipase activity and intraabdominal fat across the transition from pre- to postmenopause. Program of the 85<sup>th</sup> Annual Meeting of The Endocrine Society, Philadelphia, PA, 2003 (Abstract P2-280).
  84. Stevenson JC, Crook D, Godsland IF. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis* 1993;98:83-90.
  85. Shlipak MG, Simon JA, Vittinghoff E, Lin F, Barrett-Connor E, Knopp RH, et al. Estrogen and progestin, lipoprotein(a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. *JAMA* 2000;283:1845-1852.
  86. Jenner JL, Ordovas JM, Lamonte-Fava S, Schaefer MM, Wilson PW, et al. Effects of age, sex, and menopausal status on plasma lipoprotein(a) levels. The Framingham Offspring Study. *Circulation* 1993;87:1135-1141.



87. Bruschi F, Meschia M, Soma M, Perotti D, Paoletti R, et al. Lipoprotein(a) and other lipids after oophorectomy and estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1996;88:950-954.
88. Carr MC. The Emergence of the Metabolic Syndrome with Menopause CVD, leading to appropriate interventions. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2404-2411.
89. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Intern Med* 2003;163:427-436.
90. Meigs JB. Epidemiology of the metabolic syndrome, 2002. *Am J Manag Care* 2002;8(Suppl 1):S283-S29614.
91. Manson JE, Hu FB, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1999;341:650-658.
92. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CO, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2002;347:716-725.
93. Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, et al. Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *N Engl J Med* 1988;318:937-941.
94. Willett WC, Green A, Stampfer MJ, Speizer FF, Colditz GA, et al. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med* 1987;317:1303-1309.
95. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, et al. Smoking cessation and time course of decreased risks of coronary heart disease in middle-aged women. *Arch Intern Med* 1994;154:169-175.
96. Rosenberg L, Palmer JR, Shapiro S. Decline in the risk of myocardial infarction among women who stop smoking. *N Engl J Med* 1990;322:213-217.
97. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1731-37.
98. Legro RS. Diabetes prevalence and risk factors in polycystic ovarian syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:99-109.
99. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-1174.
100. Talbott EO, Guzick DS, Clerici A, Berga S, Detre K, et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:821-826.
101. Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, et al. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2453-2455.
102. Schachter M, Raziell A, Friedler S, Strassburger D, Bern O, et al. Insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome is associated with elevated plasma homocysteine. *Hum Reprod* 2003;18:721-727.
103. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu K, Zborowski J, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2414-2421.
104. Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, Boudreaux MY, Edmundowicz DA, et al. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5454-5461.
105. Battaglia C, Mancini F, Cianciosi A, Busacchi P, Facchinetti F, et al. Vascular risk in young women with polycystic ovary and polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2008;111:385-395.
106. Orio F, Palomba S, Spinelli, Cascella T, Tauchmanova L, et al. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3696-3701.
107. Apridonidze T, Essah PA, Iurono MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1929-1935.
108. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health – National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)-sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1276–1284.
109. Grodstein F, Stampfer M. The epidemiology of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease. In: Goldhaber SZ, Ridker PM, eds. *Thrombosis and Thromboembolism*. New York: Marcel Dekker, 2002:67-78.
110. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu LL, Barad D, et al. Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Cardiovascular Disease by Age and Years Since Menopause. *JAMA*. 2007;297:1465-1477.
111. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, 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;280:605-613.
112. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, et al. 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.
  113. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522-529.
  114. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield PM. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJOG* 2002;109:1056-1062.
  115. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, Lobo RA, Mahrer PR, et al. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2003;349:535-545.
  116. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-1712.
  117. Stevenson JC. HRT and the primary prevention of cardiovascular disease. *Maturitas* 2007;57:31-34.
  118. Alexandersen P, Tankio LB, Bagger YZ, Qin G, Christiansen C. The long term impact of 2–3 years of hormone replacement therapy on cardiovascular mortality and atherosclerosis in healthy women. *Climacteric* 2006;9:108-18.
  119. Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. *Cardiovasc Res* 2002;53:605-19.
  120. Li C, Engström G, Hedblad B, Berglund G, Janzon L. Risk of stroke and hormone replacement therapy A prospective cohort study. *Maturitas* 2006;54:11-18.
  121. Windler E, Zyriax BC, Eidenmüller B, Boeing H. Hormone replacement therapy and risk for coronary heart disease. Data from the CORA-study -A case-control study on women with incident coronary heart disease. *Maturitas* 2007;57:239-246.
  122. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, et al. Estrogen Therapy and Coronary-Artery Calcification. *N Engl J Med* 2007;356:2591-602.
  123. Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, et al. A prospective study of parental history of myocardial infarction and coronary heart disease in women. *Am J Epidemiol* 1986;123:48-58.
  124. Sesso HD, Lee IM, Gaziano JM, Rexrode KM, Glynn RJ, et al. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation* 2001;104:393-398.
  125. Ferketich AK, Schwartzbaum JA, Frid DJ, Moeschberger ML. Depression as an antecedent to heart disease among women and men in the NHANES I study. National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2000;160: 1261-1268.
  126. Vaccarino V, McClure C, Johnson BD, Sheps DS, Bitter V, et al. Depression, the metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Psychosom Med* 2008;70:40-48.
  127. Mallik S, Spertus JA, Reid KJ, Krumholz HM, Rumsfeld JS, et al. Depressive symptoms after acute myocardial infarction: evidence for highest rates in younger women. *Arch Intern Med* 2006;166:876-883.
  128. Mosca L, Appel, LJ, Benjamin, EJ, Berra, K., Chandra-Strobos, N, et al. Evidence based guidelines for prevention of cardiovascular disease in women. *Circulation* 2004;109:672-693.
  129. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-753.
  130. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women. *JAMA* 2007;297:611-619.
  131. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C et al. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update. *Circulation* 2007;115:1481-1501.