

Enfermedad cardiovascular y terapia hormonal

Dra. Josefina Feijó,¹ Dra. Jessica Fernández,² Dra. Rita Pizzi.³

¹Médico especialista en Cardiología Hospital Domingo Luciani. Profesora del posgrado de Cardiología Hospital Domingo Luciani. Miembro SVC. ²Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología HUC. Especialista en Endocrinología Ginecológica H.U.C. ³Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología. Adjunto docente del Servicio de Endocrinología Hospital Universitario de Caracas (HUC). Coordinadora del Curso Universitario de Endocrinología Ginecológica HUC.

CONTENIDO:

1. Enfermedad cardiovascular
2. Enfermedad arterial.
3. Hipertensión arterial
4. Enfermedad cerebral vascular
5. Tromboembolismo venoso
6. Conclusiones

1. Enfermedad cardiovascular

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en el mundo para mujeres y hombres; en Venezuela, igualmente las ECV son la primera causa de muerte, de acuerdo a datos reportados entre 1995 - 2013 en los anuarios de mortalidad del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS). En este periodo, las enfermedades del corazón encabezaron los anuarios de mortalidad tanto para la población general, como para cada sexo, siendo las primeras cinco causas: enfermedades del corazón, con 20,61 % del total de muertes; cáncer 15,42 % diabetes 7,64 %, enfermedades cerebrovasculares 7,45 % y accidentes 6,34 % (1, 2).

Con el aumento de la expectativa de vida, en particular en la mujer, ocurre también un aumento en el número de muertes por ECV relacionado con la edad, siendo más importante en la mujer que en el hombre a edades similares (3).

Dentro de las ECV la principal causa de mortalidad es la cardiopatía isquémica. En el año 2012, en Venezuela, se reportaron 21 decesos diarios en mujeres por infarto agudo de miocardio (IAM), seis por cáncer de mama y cuatro por cáncer de cuello uterino (1).

Los mismos datos informan que al agrupar las muertes por enfermedades del corazón, enfermedad cerebrovascular y diabetes, estas ocurren en la mujer en 38,07 % y en 30,99 % en el hombre (1).

Diversos factores de riesgo cardiovascular (FRCV) han sido descritos; el estudio INTERHEART (4), demostró que tabaquismo, hipertensión arterial, relación cintura/cadera, patrones dietéticos, actividad física, consumo de alcohol, apolipoproteínas plasmáticas y factores psicosociales son factores de riesgo para infarto agudo de miocardio. La relación fue similar para mujeres y hombres, en diferentes países del mundo; sin embargo, se encontró un mayor riesgo asociado con la obesidad abdominal, relación ApoB/Apo A-1, hipertensión y diabetes en la mujer. Para América Latina, según INTERHEART LA (5), los FRCV más importantes para sufrir infarto fueron obesidad abdominal, dislipidemia, tabaquismo e hipertensión arterial.

El Estudio Epidemiológico de la Mujer -EEM-Venezuela (6) determinó la prevalencia estimada de los principales FRCV en mujeres adultas en la población urbana de las diferentes regiones de Venezuela, reportándose como los más prevalentes la inactividad física, la obesidad abdominal, el antecedente de muerte prematura familiar y la hipertensión arterial. En la mujer posmenopáusica se reportaron aumentos estadísticamente significativos de los siguientes FRCV: obesidad visceral, dislipidemia, diabetes, hipertensión arterial.

El efecto de los estrógenos difiere de acuerdo a la edad y la condición vascular. Diversos estudios epidemiológicos y de observación, en la década de los 90, tanto en prevención primaria como secundaria, reportaron una reducción de 40 % a 50 % de eventos cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas usuarias de terapia hormonal (TH), entre ellos el Estudio de Salud de las Enfermeras que reportó una reducción del riesgo relativo de 39 % (RR: 0,61; IC 0,45-0,82) (7).

Contrariamente, los ensayos clínicos aleatorios de intervención como *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study I* (HERS1) (8), *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow-up* (HERS II) (9), no demostraron este beneficio y sus resultados indicaron que la TH no debe ser utilizada para prevención cardiovascular primaria o secundaria.

El estudio *Women's Health Initiative* (WHI) reportó un incremento del riesgo de ECV en el grupo de usuarias

de terapia combinada estrógenos/progestinas (TEP) (RR 1,29; 1,02-1,63) pero no en el grupo de terapia con estrógenos solos (RR 0,99; 0,80- 1,22) (10).

En análisis posteriores del WHI, de diferentes categorías de edad y tiempo de inicio de la menopausia, se demostró que el inicio precoz del tratamiento (menos de 10 años) estuvo asociado con menor índice de eventos finales como infarto de miocardio (IM), revascularización de arterias coronarias y muerte coronaria (RR 0,89; IC 0,50 -1,50). El número absoluto de mujeres que podrían beneficiarse o ser perjudicadas por la TH en el grupo de 50-59 años fue de 0-1 caso extra/1000 mujeres/año de uso hormonal (RR 1,27; 0,75-2,20); por tanto, se considera que las mujeres sanas en esta etapa temprana de la menopausia no deberían preocuparse por los riesgos atribuidos a la TH, los cuales hoy día parecen ser irrelevantes (11).

Nuevos datos de estudios observacionales y reanálisis sugieren que, para mujeres sanas recientemente menopáusicas, los beneficios de TH (estrógeno solo o con un progestágeno) superan sus riesgos (12).

El Estudio Danés de Prevención de la Osteoporosis (DOPS) (13) evaluó mujeres jóvenes en el inicio de la menopausia que recibieron, durante 10 años una dosis estándar de estradiol y noretisterona comparado con ningún tratamiento, y con un seguimiento de 16 años. Los resultados reportaron reducciones significativas en la mortalidad y en hospitalizaciones por infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva en usuarias de TH.

El Estudio del Instituto Kronos de Prevención Temprana con Estrógeno (KEEPS) no demostró una diferencia entre el tratamiento con estrógenos equinos conjugados (EEC) 0,45 mg, 0,05 mg de estradiol transdérmico y el placebo en términos de resultados medibles como grosor de la íntima-media de la arteria carótida y calcio coronario (14). Estas mujeres sanas y jóvenes prácticamente no tenían aterosclerosis y es posible que no tuvieran suficiente progresión en los cuatro años para detectar diferencias entre los grupos (15).

Los resultados del estudio ELITE (*Early versus Late Intervention Trial With Estradiol*) (16) apoyan la literatura acumulada, que sugiere que la TH tiene efectos beneficiosos, con una reducción significativa de ECV cuando se inicia en el momento de la menopausia o dentro de los primeros 6 años de la misma, sin ningún efecto beneficioso cuando se inicia de manera tardía (> 10 años).

Una revisión Cochrane de 2015 (17) de los datos de estudios aleatorizados, controlados, reportó que la TH iniciada en los primeros de 10 años de la menopausia disminuía el riesgo de ECV (RR, 0,52; 95 % CI, 0,29-0,96). También encontró una reducción en todas las causas mortalidad (RR, 0,70; IC de 95 %, 0,52-0,95), sin aumento riesgo de accidente cerebrovascular, pero un mayor riesgo de TEV (RR, 1,74; IC 95 %, 1,11-2,73), similar a los hallazgos de un metaanálisis anterior de estudios en mujeres que iniciaron la TH dentro de los 10 años del inicio de la menopausia y/o en mujeres menores de 60 años (18).

Para las mujeres que iniciaron la TH después de 10 años desde inicio de la menopausia o mayor de 60 años, un metaanálisis no encontró evidencia de que la TH disminuyera el riesgo de ECV (RR, 1,07; IC 95 %, 0,96- 1,20) o mortalidad por todas las causas (RR, 1,06; IC 95 %, 0,95-1,18) (17).

La Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) en su publicación, Recomendaciones 2016 de la IMS sobre salud de la mujer de edad mediana y terapia hormonal de la menopausia (15), con base en la evidencia científica y con recomendación A (que incluye por lo menos un metaanálisis, revisión sistemática o estudio controlado aleatorizado o una revisión sistemática de un estudios controlado aleatorizado o soporte de evidencia que consiste principalmente en estudios calificados como nivel de evidencia 1), destaca los siguientes aspectos fundamentales:

- El inicio de terapia estrogénica reduce el riesgo de enfermedad coronaria y mortalidad por todas las causas solo en mujeres menores de 60 años de edad que tuvieron recientemente su menopausia y sin evidencia de enfermedad cardiovascular. [A]

- Los resultados del uso de tratamiento oral combinado continuo con estrógeno–progestágeno diario, son menos contundentes, pero otros regímenes de terapia combinada parecen ser cardioprotectores, como lo demuestran el estudio danés (DOPS) (13) y el finlandés (ELITE) (16). [A]
- La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en mujeres. El más reciente análisis de Cochrane, otros metaanálisis, y los resultados de 13 años de seguimiento del estudio WHI demuestran una consistente reducción en todas las causas de muerte en mujeres que inician la terapia hormonal de la menopausia (THM) antes de los 60 años y/o dentro de los 10 años de la menopausia. [A]
- No se recomienda iniciar la THM después de los 60 años únicamente como prevención primaria de la enfermedad coronaria. [A]

La Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS), en su consenso de 2017 (12), recomienda:

- La terapia hormonal representa una opción segura y efectiva para el tratamiento de los síntomas de la menopausia cuando se inicia en mujeres posmenopáusicas sanas menores de 60 años o dentro de los 10 años del inicio de la menopausia.
- En mujeres que inician TH después de 10 años desde el inicio de la menopausia tiene un riesgo potencial mayor de ECV.
- El riesgo personal y familiar de ECV, accidente cerebrovascular y tromboembolismo venoso debe ser considerado antes de iniciar TH.
- La terapia hormonal no está aprobada por la *Food and Drugs Administration* (FDA) para prevención cardiovascular primaria o secundaria.

La Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y el Colegio Americano de Endocrinología (19), en 2017 recomiendan:

- El uso de la terapia hormonal en la mujer

posmenopáusicas sintomáticas debe basarse en la consideración de todos los factores de riesgo para ECV, edad y tiempo desde la menopausia.

- El uso de estrógenos transdérmicos podría considerarse de menor riesgo trombótico y tal vez menor riesgo de accidente cerebrovascular y enfermedad arterial coronaria.

2. Enfermedad arterial

La enfermedad cardiovascular en la mujer constituye la primera causa de muerte a nivel mundial, superando al cáncer de mama en una relación aproximada de 3:1, sin embargo, existe poca conciencia de esta realidad a pesar de las grandes campañas realizadas a nivel mundial. La primera campaña sobre prevención de la ECV en la mujer fue *The Heart Truth*, (La verdad del corazón) creada en el año 2002 en Estados Unidos por el Instituto del Corazón, Pulmón y Sangre. Posteriormente, a partir del año 2004, la Asociación Americana del Corazón (AHA) y la Federación Mundial del Corazón, iniciaron la campaña *Go Red for Women*, que se ha difundido en más de 40 países en el mundo con diferentes lemas, pero con el mismo logo (vestido rojo). La mujer venezolana no escapa a esta situación, cifras oficiales informan que 1 mujer venezolana muere cada 30 minutos por causa cardiovascular, por esta razón La Sociedad Venezolana de Cardiología (SVC) inició la Campaña Pasos en la prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Mujer en el 2010, cuyo logo son unos zapatos rojos. Todo este esfuerzo nos da una idea de la magnitud del problema. Se debe reconocer que las campañas dedicadas a la prevención del cáncer de mama han superado a estas campañas, de manera tal que, ante la opinión pública, y en muchos médicos, incluso especialistas, consideran al cáncer de mama como la primera causa de muerte en mujeres. La ECV en la mujer es un problema de salud pública a nivel mundial.

Dentro de la ECV, la enfermedad arterial coronaria (EAC) constituye la primera causa de muerte en mujeres, según datos del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (20), 1 de cada 3,3 muertes en mujeres se atribuyó a enfermedades cardiovasculares y 1 de cada 8,3 muertes se atribuyó a EAC, mientras que 1 de cada 31,5 muertes fue atribuido al cáncer de mama.

A diferencia de la enfermedad oncológica, los factores de riesgo que determinan la EAC son bien conocidos, lo que supone que un mejor control de esos factores (FRCV) disminuiría la prevalencia de la enfermedad. Publicaciones recientes (20) demuestran que muchos de los FRCV son comunes a ambas enfermedades por lo que el control de ellos también disminuiría la prevalencia del cáncer de mama.

En Estados Unidos ha disminuido el número de muertes por EAC en hombres y mujeres mayores de 65 años, probablemente debido a la mayor conciencia y los avances en el manejo de la enfermedad, sin embargo, se ha reportado un aumento en la mortalidad de mujeres por EAC entre los 35 a 54 años, en contraste con una disminución de la mortalidad por EAC en hombres de la misma edad (21). Afirmar que el riesgo cardiovascular en mujeres es solo después de la menopausia es un paradigma que debemos romper.

Los FRCV no son iguales para hombres y mujeres, de manera que seguir insistiendo en las tablas de estimación de riesgo realizada en poblaciones con mayoría absoluta de hombres no es aconsejable. A la mujer se le debe evaluar diferente al hombre. En mujeres, además de investigar los factores de riesgo tradicionales (edad >60 años en mujeres y >55 años en hombres, HTA, diabetes mellitus (DM), obesidad, sedentarismo, tabaquismo, dislipidemia e historia familiar) debemos investigar los no tradicionales como depresión, estrés psicosocial y los propios a la mujer como la menopausia y terapia hormonal, DM gestacional, enfermedades autoinmunes, preeclampsia, HTA asociada al embarazo y apnea del sueño (22).

Los FRCV propios a la mujer como la HTA asociada al embarazo y la pre eclampsia, se resuelven dentro de los 3 meses posteriores al parto, se sabe están asociados a disfunción vascular residual y constituyen un importante factor de riesgo cardiovascular. En la preeclampsia, la placenta hipoperfundida libera citoquinas inflamatorias y proteínas antiangiogénicas que ocasionan una disfunción endotelial sistémica, vasoconstricción y perfusión reducida a varios sistemas de órganos (23). El estudio CHAMPS (*Cardiovascular Health After Maternal Placental Syndrome*) que incluyó 1,03 millones de mujeres, demostró que aquellas con antecedentes de preeclampsia y síndrome metabólico tenían un riesgo

12 veces mayor de enfermedad aterosclerótica que las mujeres que no tenían el antecedente (22). La diabetes gestacional por sí sola aumenta el riesgo de enfermedad aterosclerótica, así lo demostró el estudio Avon (24), en 3416 mujeres (OR 1,2; IC 95 %). Los anticonceptivos orales aumentan el riesgo cardiovascular a través del mecanismo trombótico, un estudio Danés (25), que incluyó más de 1,6 millones de mujeres usuarias de etinilestradiol, detectó que presentaron mayor riesgo de infarto al miocardio y esa relación era directamente proporcional a la dosis, sin embargo esta asociación es baja en paciente con escasos FRCV, por lo que es muy importante evaluar el riesgo antes de iniciar la terapia anticonceptiva, por ejemplo, si la paciente fuma el riesgo de infarto aumenta considerablemente.

Está claro que a mayor número de FRCV el riesgo es mayor en ambos sexos, pero en la mujer quedó demostrado en el trabajo *The Cardiovascular Lifetime Risk Polling Project* (26) que incluyó 18 estudios de cohortes, encontraron que, a los 45 años, mujeres con perfiles de riesgo óptimo tienen un riesgo significativamente menor de por vida de eventos cardiovasculares que las que tienen 1 solo factor de riesgo (4,1 % versus 20,2 %), tener ≥ 2 factores de riesgo aumentó el riesgo de ECV de por vida a 30,7 %. El tabaquismo es un importante factor de riesgo tanto para ECV como para enfermedad cerebro vascular. Un metaanálisis (27) que comparó datos agrupados de aproximadamente 2,4 millones de fumadores y no fumadores, encontraron que el RR para fumadores comparado con no fumadores para desarrollar ECV fue 25 % mayor en mujeres que en hombres (IC 95 %, 1,12-1,39).

Por otro lado, el riesgo cardiovascular atribuible a la TH ha sido estudiado desde hace muchos años, sin embargo, el estudio *Women's Health Initiative* (10) es el estudio que marcó historia sobre este tema, ya que fue el primero en alertar de los posibles efectos adversos de la TH, sin embargo, este estudio debe ser analizado en su contexto. El estudio WHI es un estudio realizado en 27 347 mujeres posmenopáusicas entre 50-79 años, randomizado, placebo-controlado, donde se compararon los efectos de la TH sobre el riesgo cardiovascular (enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio, bypass Ao-Co o intervencionismo coronario percutáneo, muerte cardiovascular, mortalidad por todas las causas), la rama de tratamiento incluyó el uso de estrógenos

equinos conjugados (EEC), solos o asociados con acetato de medroxiprogesterona (AMP), demostrando mayor cantidad de eventos cardiovasculares en el grupo tratado que en el grupo placebo; información que contradecía a los estudios publicados previamente, generalmente estudios observacionales (28), sin embargo el análisis ulterior de los resultados reflejaron que el mayor riesgo cardiovascular estuvo relacionado con la edad y el tiempo transcurrido desde la menopausia; inclusive con riesgos proporcionalmente más bajos para pacientes más jóvenes en quienes se inició la TH cercana a la menopausia, demostrando que los efectos de mortalidad por todas las causas son neutrales o incluso favorables para mujeres menopáusicas más jóvenes.

Las enfermedades autoinmunes sistémicas tienen un efecto deletéreo en mujeres, la inflamación crónica, disfunción endotelial y aterosclerosis acelerada las hacen más propensas a la ECV por eso constituyen por sí solas un FRCV que también debe ser considerado a la hora de indicar terapia hormonal (29).

La EAC en la mujer tiene características diferentes que en el hombre, no solo en cuanto a los factores de riesgo, si no a su fisiopatología, presentación clínica, evolución y pronóstico.

Si por décadas la EAC no fue reconocida en la mujer, tampoco lo ha sido la enfermedad arterial periférica (EAP), carotídea (EC) y de la aorta, ya que es clara la asociación entre todas ellas hasta en 50 % de los casos, porque son enfermedades con una etiología común, la aterosclerosis, donde los factores de riesgo también son comunes a todas ellas. Estas patologías son un problema subestimado en la mujer. La relevancia de la EAP en la mujer se puso en evidencia en 2005, cuando la *American Heart Association* publicara, por primera vez, una guía práctica para el manejo de EAP en mujeres, con una actualización en el año 2012 (30), donde se insta a los profesionales de la salud a estar pendientes de los síntomas para hacer los estudios adecuados para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad en mujeres ya que hay una tendencia a realizarle menos estudios o estudios incompletos al sexo femenino. La prevalencia de la EAP no ha sido evaluada de manera aislada por sexo y los datos que se tienen pertenecen a la población en general, donde los hombres siempre son mayoría significativa, sin embargo, hay cierta tendencia

a pensar que hay más tasas de eventos vasculares en mujeres que en hombre cuando el índice tobillo-brazo es $< 0,90$.

El papel del ginecólogo es fundamental en la prevención de ECV en las mujeres, identificar los FRCV es indispensable antes de indicar TH, una vez detectados estos factores deben ser referidas al cardiólogo para prevención primaria.

3. Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es la primera causa atribuible de muerte en el planeta en ambos sexos, con una relación lineal con la edad, superando su prevalencia en mujeres mayores de 65 años, en relación a los hombres. La HTA afecta aproximadamente a 25 % de las mujeres a nivel mundial. En el estudio CARMELA (*Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America*), la prevalencia de HTA en mujeres fue de 12,4 % (24,1 % entre 45-54 años y 45 % entre 55-64 años). El Estudio Epidemiológico de la Mujer en Venezuela (EEM-Venezuela) (6) encontró una prevalencia de HTA de 27,37 % pero hay que tomar en cuenta que solo 34,46 % de la población estudiada eran menopaúsicas.

La relación entre la HTA y los estrógenos ha sido bien estudiada, el efecto del estradiol como vasodilatador, anti proliferativo y antioxidante durante la pre menopausia protege a la mujer, pero una vez disminuyen sus niveles, el endotelio queda desprotegido. La HTA primaria o esencial representa al 85 % - 90 % de la etiología de la HTA en mujeres, sin embargo, la HTA inducida por anticonceptivos hormonales y la preeclampsia son un factor de riesgo independiente para la aparición de HTA durante la menopausia (32).

El rol del ginecólogo es fundamental en la detección de HTA en mujeres ya que hasta 50 % de ellas ignoran su presencia, la toma adecuada de la presión arterial en el consultorio, con un mínimo de 2 tomas con un distanciamiento entre ellas de 3 min, ayuda a descartar HTA de bata blanca, altamente prevalente en mujeres, en este caso debe solicitarse monitoreo ambulatorio de presión arterial con equipos diseñados

para ello (MAPA) o con mediciones en casa (AMPA) o bien referir directamente al especialista para su diagnóstico definitivo y control. Motivar hábitos de vida saludable es indispensable para el control adecuado de las cifras de presión arterial.

Las cifras de presión arterial en ambos sexos han sido modificadas según el último informe conjunto entre el Colegio Americano de Cardiología (ACC) y la Asociación Americana del Corazón (AHA), publicadas recientemente (32). Se sigue considerando una presión arterial normal aquella menor de 120/80 mmHg, medidas sistólicas de 120-129 mmHg y/o medidas diastólicas de 80-89 mmHg ya se consideran HTA estadio 1, esto ha generado gran controversia porque la prevalencia de la enfermedad se elevaría considerablemente con la inmediata necesidad de iniciar un tratamiento más precoz que no necesariamente debe ser farmacológico. Es importante alertar al ginecólogo de esta realidad.

4. Enfermedad cerebral vascular

La enfermedad cerebral vascular (ECerV) sigue siendo una de las principales causas de mortalidad y discapacidad en todo el mundo. En 2014, la *American Stroke Association* publicó directrices para la identificación de pacientes con riesgo de ECerV, que en general, incluyen los ya enunciados para la ECV, así como los indicados en la sección previa, propios del sexo femenino. Estos son: edad, raza (afroamericana o hispánica), hipertensión, tabaquismo, diabetes, dislipidemia, sedentarismo, obesidad (sobre todo de tipo central), fibrilación auricular, alcoholismo, drogadicción, apnea del sueño, puntuación de calcio arterial coronario, policitemia y anemia falciforme (33 - 35). De igual modo se ha mostrado relación con una menarquia antes de los 12 años (asociación débil) y el padecer migraña con aura (36 - 38).

La ECerV es un evento altamente vinculado con la edad, siendo infrecuente antes de los 60 años (15, 39) Así, en EE.UU. la tasa de ECerV es de 0,6 - 0,8 casos por 1000 mujeres-año entre los 50-59 años de edad, ascendiendo a 2/1000 mujeres-año entre los 60 y 64 años, 4,2/1000 mujeres-año entre 65 y 74 años, y 11,3/1000 mujeres-año entre 75 y 87 años (40).

Los estudios epidemiológicos demuestran que las mujeres jóvenes están más protegidas de la ECerV que los hombres. Sin embargo, esta diferencia se invierte a medida que la edad avanza, lo que resulta en una mayor incidencia de ECerV después de la menopausia en las mujeres. Además, estas presentan mayor deterioro neurológico secular y un aumento en las tasas de recurrencia, esto como consecuencia probable a una respuesta inflamatoria más robusta y a una acumulación de radicales libres con la edad (34, 41 - 43).

Diversas investigaciones han demostrado el efecto neuroprotector que ejerce el estrógeno, probablemente debido a: su mecanismo vasodilatador, la disminución de la hiperplasia de células de músculo liso, su efecto en el perfil lipídico y factores inflamatorios, con reducción de la formación de la placa ateromatosa (34, 42, 43). La promesa de la neuroprotección del estrógeno ganó ímpetu con informes que denotaban una reducción en el riesgo de deterioro cognitivo y Alzheimer en pacientes con terapia estrogénica (41 - 43).

De igual modo, se demostró en modelos animales jóvenes, un menor volumen de lesión isquémica cerebral, motivado a varios mecanismos fisiopatológicos, entre ellos: atenuación de la actividad NADPH oxidasa, disminución de la apoptosis celular (vía MAPK-AKT), disminución de la toxicidad inducida por glutamato, inhibición de la actividad metaloproteínasa disminuyendo el daño secundario a edema, entre otros. Esto generaba un campo promisorio en la prevención de ECerV con el uso de THM. Sin embargo, como se discutirá a continuación, se ha visto que el estrógeno a nivel neuronal ejerce efectos diferenciales según el grupo etario, probablemente debido a una menor respuesta de su receptor (41 - 43).

Pese a las hipótesis promisorias de la THM en ECerV, los resultados de investigaciones efectuadas tras su implementación fueron duales. En los estudios WHI (*Women's Health Initiative*), y NHS (*Nurses Health Study*), se evidenció, de forma contradictoria a lo estimado, una asociación entre la THM y eventos cerebrales de tipo isquémico (Estudio WHI RR 1,32; IC 1,12-1,56), sin existir una mayor incidencia de accidentes del tipo hemorrágico. Adicionalmente, el NHS demostró que esta asociación era dosis-dependiente (10, 34, 35, 44-47). Sin embargo, en el

DOPS (*Danish Osteoporosis Prevention Study*), no se evidenció un aumento del riesgo (RR 0,89; IC 0,48-1,65) (10, 36, 44 - 48).

Los análisis posteriores al WHI y NHS evidenciaron que no había una mayor incidencia de ECerV en usuarias de THM antes de los 60 años y/o antes de los 10 años de la menopausia (periodo de ventana, que supondría la no formación previa de la placa ateromatosa). De tal modo, el riesgo de ECerV con el uso de THM estaría relacionado al componente estrogénico y su dosis, sugiriendo un mecanismo trombótico primario.

Asimismo, la pauta de aplicación constituiría otro factor influyente. De este modo, en el estudio ESTHER (*Estrogen and Thromboembolism Risk*), se evidenció que con el uso de terapia vía oral el RR era de 4,2 (IC 1,5-11,6), mientras que en el caso de pauta transdérmica, el RR fue de 0,9 (IC 0,4-2,1) (45, 49). Lo mismo fue demostrado por Lokkegaard y col. (50), en un estudio aleatorizado doble ciego, que involucraba 980 003 mujeres: donde evidenciaron un incremento de ECerV con el uso de terapia oral, pero no para las vías transdérmica ni vaginal.

Por otro lado, se trató de demostrar un probable efecto estrogénico neuroprotector en pacientes que habían padecido algún evento cerebral isquémico, bajo la hipótesis de obtener un menor déficit neurológico secular. Bajo este planteamiento surgieron dos líneas de estudio: HERS (*Heart and Estrogen-progestin Replacement Study*) y WEST (*Women's Estrogen for Stroke Trial*). Contradictoriamente, en ambos hubo una mayor incidencia de recurrencia y, de manera preocupante e inesperada, las usuarias de estrógenos presentaron déficits neurológicos y funcionales más graves (8, 9, 34, 35, 46 - 48, 51).

Con respecto a la interrupción de la THM, el trabajo de Venetkoski y col. (52), con 432 775 mujeres, encontró que, tras la deprivación estrogénica se producía un incremento de muerte por evento isquémico cerebral, que permanecía hasta un año (RR 2,62; IC 2,07-3,28 en mujeres con cinco o menos años de exposición a THM; y RR 3,22; IC 2,29-4,40, en pacientes con más de cinco años de uso de THM). Este fenómeno se observaba solo en pacientes que interrumpían la THM antes de los 60 años. A mayor edad, el riesgo estuvo prácticamente

ausente. Esto sugiere que la sensibilidad vascular a la deprivación estrogénica depende de la edad. De igual modo, los investigadores plantean que la deprivación estrogénica súbita pudiera traer este efecto adverso, al generar vasoconstricción o arritmias. Una de las limitaciones del estudio fue la no exclusión de pacientes que sufrieron un evento cardiovascular previo a la interrupción de la THM (que enfrentan una recurrencia potencialmente fatal durante el primer año).

Se han planteado otras asociaciones de ECerV en la menopausia. De este modo, en el caso de la terapia estrogénica local, no se ha visto un efecto protrombótico, y por tanto no tendría asociación con ECerV (50, 53).

Los TSEC (*Tissue selective estrogen complex* o complejo estrogénico tejido-selectivo) presentan un perfil de riesgo similar que la THM, en términos de ECerV (46).

En el caso de la tibolona, el estudio LIFT (*Long-term Intervention on Fractures with Tibolone*) sugirió un incremento de 2,5 veces del riesgo de ECerV. Esto solo se plantea cuando la terapia es empleada en mujeres mayores de 60 años (15, 33, 38).

En cuanto al uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en sobrevivientes de ECerV, se ha informado episodios hemorrágicos secundarios. Mientras que con el uso de gabapentina, no se ha demostrado ninguna asociación (38).

Bajo todo este cúmulo de información, la *American Stroke Association* (en 2014), las guías *NICE National Institute for Health and Care Excellence* (en 2015), la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS, en su consenso de 2016), la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y el Colegio Americano de Endocrinología (en 2017), la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) (en su consenso del 2017) y la Asociación Americana del Corazón (en 2017), concluyeron que: el riesgo asociado entre THM y ECerV es pequeño en mujeres menores de 60 años y/o con menos de 10 años de menopausia, por lo que no se puede contraindicar esta terapéutica en la población general con síntomas vasomotores y de bajo riesgo cardiometabólico. La decisión de continuar la terapia

debe ser reevaluada anualmente. En pacientes de alto riesgo se debe tener preferencia por la vía parenteral. La terapia estrogénica local, usada en casos de atrofia urogenital, no constituye un FRCV (12, 15, 19, 38, 39).

En este mismo orden de ideas, la Asociación Americana del Corazón, planteó en 2017 unas pautas para pacientes con ECerV establecida (38):

- La THM no es recomendada para el manejo de síntomas vasomotores en pacientes con antecedentes de ECerV [Grado de recomendación 1, nivel de evidencia A].
- La gabapentina pudiera ser recomendada [Grado de recomendación 2, nivel de evidencia C].
- No se puede proporcionar aún ninguna recomendación sobre el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, ni para el uso de fitoestrógenos. [Grado de recomendación 2, nivel de evidencia C].

Finalmente, cabe señalar que existe evidencia convincente de la protección primaria y secundaria de la aspirina a bajas dosis en ECerV (*WHIOS Women's Health Initiative Observational Study*, *WHS Women's Health Study*, *NHS Nurses' Health Study* y *ATT Antithrombotic Trialists Collaboration*). Asimismo, en pacientes con perfil lipídico alterado, considerar el uso de estatinas, dado que la dislipidemia está en estrecha relación con la severidad de la ECerV. Es así como el ensayo SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*), demostró que el empleo de atorvastatina redujo significativamente la incidencia de ECerV recurrente y evento fatal (15, 40, 54, 55).

5. Tromboembolismo venoso

El tromboembolismo venoso (TEV) incluye los eventos de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. El riesgo absoluto de TEV es edad dependiente y se considera que es pequeño. En mujeres de 40 años, está alrededor 54 casos por 100 000 pacientes-año, aumentando a 62-122 por 100 000 pacientes-año a los

50 años, y es de aproximadamente 300-400 por 100 000 pacientes-año en edades entre 70-80 años (56, 57).

Los factores de riesgo para TEV incluyen: historia previa personal o familiar, trombofilias, edad superior a 60 años, cirugía mayor, obesidad, cáncer, inmovilidad, embarazo, respuesta inflamatoria sistémica y tabaquismo. No se ha visto ninguna asociación con el sexo (58, 59).

Asimismo, la THM está asociada con un pequeño, pero significativo, incremento de tromboembolismo venoso (de 2 a 4 veces, comparado con placebo), sobretodo en el primer año de uso. Sin embargo, el riesgo estimado adicional es de 1-2 casos por 1000 mujeres/año (15, 44, 56). Este efecto es secundario a su paso hepático, con un incremento de los niveles de fibrinógeno y factor VIII, y una reducción de los inhibidores de la coagulación (antitrombina, proteínas C y S, y del inhibidor del factor tisular). De igual modo, este efecto será más pronunciado a mayor dosis de la terapia (15, 44, 56).

Sin embargo, la terapia transdérmica (en cualquiera de sus presentaciones), tiene poco o ningún efecto en la elevación de sustancias protrombóticas a nivel hepático, y más bien ejerce un efecto benéfico sobre marcadores proinflamatorios como proteína C reactiva, péptido activador de protrombina y la actividad de la antitrombina; además de ejercer un efecto supresor sobre el activador tisular del plasminógeno y el inhibidor de la actividad del plasminógeno. En el caso de terapia estrogénica local, tampoco se ha observado incremento de los casos de TEV (33, 57).

La asociación de TEV y THM fue evidenciada tanto en el HERS (RR 2,1; IC 1,28-3,40) como en la WHI (RR 1,32; IC 0,99-1,75). Sin embargo, ambos estudios plantean el riesgo en pacientes con pauta oral (8-10).

Por tanto, el estudio clásico para evaluar la relación de TEV y THM es ESTHER (*Estrogen and THromboEmbolism study Risk*), una investigación multicéntrica realizada entre 1999 y 2005, que enroló a 271 casos y 610 controles, de mujeres entre 45 a 70 años, cuyos resultados reportaron un incremento del riesgo de tromboembolismo con terapia oral (RR 4,2; IC 1,5-11,6). Sin embargo, esta observación no se obtuvo bajo pauta transdérmica (RR 0,9; IC 0,4-2,1) (44, 49,

57). El mismo grupo de Canonico y col. (60), en un metaanálisis de estudios observacionales corroboró esta conclusión (RR 2,5; IC 1,9-3,4 para terapia oral; mientras que para pauta transdérmica RR 1,2; IC 0,9-1,7).

Con respecto a pacientes con antecedentes de episodios tromboembólicos venosos, que continúan usando THM por vía oral, se ha evidenciado riesgo de recurrencia (RR 6,4; IC 1,5-27,3). En contraste, el uso de terapia transdérmica no conlleva a persistencia del riesgo, con respecto a aquellas que suspenden el tratamiento (RR 1,0; IC 0,4-2,4) (61).

A este respecto, el estudio francés MEVE (*Menopause, Estrogen and Venous Event*), con 1023 mujeres con antecedentes de TEV, seguidas por 80 meses después de suspender la terapia anticoagulante, demostró que la terapia transdérmica no se asoció con un aumento de la recurrencia (RR 1; IC 0,4-2,4). Este estudio planteó igual situación ante mutaciones trombogénicas y obesidad. Estos resultados fueron corroborados en el estudio E3N (*French Prospective cohort study*) (33, 62).

Sin embargo, los autores de esta revisión consideran que estos resultados deben ser asumidos con cautela. Por tanto, la terapia estrogénica oral claramente está contraindicada en pacientes de alto riesgo para TEV y en ellas, este grupo de consenso cree que, la vía transdérmica podría ser utilizada después de una extensa evaluación del riesgo-beneficio y solo cuando otros tratamientos no resulten satisfactorios.

Así, antes de efectuar la prescripción de la terapia, se debe realizar un cuidadoso interrogatorio y examen físico, que busque factores de riesgo para TEV, haciendo énfasis en historia trombótica personal o familiar. El despistaje de mutaciones trombogénicas no está indicado de forma regular y solo debe ser considerado en pacientes con antecedentes marcados, tanto personales o familiares, y deberá ser planteado por un médico hematólogo (33).

El tipo de progestina asociado en la THM es otro factor a considerar. Hay evidencia adecuada que la progesterona natural no se asocia con un aumento en el riesgo, mientras que existe un incremento con el uso de progestinas tipo acetato de medroxiprogesterona y derivados norpregnanos, y el esquema combinado

continuo (15, 57). El sistema intrauterino liberador de levonorgestrel libera muy bajas concentraciones de esta progestina a la circulación, y no ha demostrado un incremento de TEV, por lo que parece ser una opción segura, incluso en mujeres de riesgo (56).

En cuanto a pacientes en tratamiento con TSEC, se requiere una mayor clarificación sobre su riesgo para eventos tromboembólicos. Se ha visto un incremento del riesgo con el uso de bazedoxifeno (BZE) solo, pero no bajo la pauta de EEC/BZE. En general, se ha observado que presentan efectos mínimos sobre el perfil de coagulación, que consisten en una pequeña disminución del valor inicial del fibrinógeno y un pequeño aumento en la actividad del plasminógeno (44).

Por otro lado, ninguna mujer con riesgo de tromboembolismo es candidata para el uso de ERAA (*estrogen receptor agonist-antagonists*), previamente conocidos como SERMs (moduladores selectivos del receptor de estrógeno), dado que conllevan a un incremento en el riesgo de episodios (63).

La tibolona no aumenta el riesgo de TEV, sin embargo, no hay datos en mujeres con antecedente personal o de alto riesgo. En el caso de los fitoestrógenos, su efecto es desconocido (33, 64).

Es importante considerar que, en toda paciente que vaya a tener una inmovilización prolongada, debe suspenderse la THM cuatro a seis semanas antes de la cirugía electiva. El tratamiento solo debe reiniciarse cuando la mujer esté completamente activa (45).

Bajo toda esta evidencia, la posición de la Sociedad Europea de Menopausia y Andropausia (EMAS, en 2011), el comité de opinión del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG, de 2013, número 556), las guías NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) (en 2015), la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS, en su consenso de 2016), la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y el Colegio Americano de Endocrinología (en 2017) y la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) (en su consenso del 2017), concluyeron que (12, 15, 19, 33, 39, 57) :

1. Se debe hacer un interrogatorio exhaustivo sobre la historia personal o familiar de TEV antes de prescribir la terapia.
2. La terapia estrogénica oral está contraindicada en mujeres con historia de TEV. [Categoría A].
3. La vía transdérmica debe ser la de primera elección en pacientes de riesgo que presenten síntomas vasomotores. [Categoría B].
4. El despistaje poblacional de trombofilias no está indicado previo al uso de THM. [Categoría C].
5. El despistaje selectivo puede ser indicado con base en la historia personal y familiar. [Categoría D].
6. El riesgo de eventos TEV se incrementa con la terapia oral, pero el riesgo absoluto es bajo en menores de 60 años.
7. El acetato de medroxiprogesterona, norepregnanos y la terapia continua tienen mayor riesgo. [Categoría C].

6. Conclusiones

1. La ECV es la principal causa de morbimortalidad en la mujer menopáusica. Corresponde al médico ginecólogo, como responsable de la atención primaria de la mujer, realizar un diagnóstico precoz y referencia oportuna.
2. Promover medidas de prevención primaria: evitar el tabaquismo, ejercicio (al menos 30 minutos, cinco veces a la semana), dieta saludable, mantener un peso adecuado, control de presión arterial, glicemia y del perfil lipídico (denominadas “La vida son simple 7”, de la *American Heart Association*).
3. El uso de THM en mujeres sintomáticas debe tomar en consideración todos los FRCV, edad

de la paciente y tiempo de menopausia. La Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) desarrolló una aplicación para celulares inteligentes, que ayuda en la toma de decisiones basada en el riesgo de enfermedad cardiovascular en los próximos 10 años: MenoPro, disponible en: www.menopause.org/forprofessionals/-i-menopro-i-mobile-app.

4. La THM en mujeres menores de 60 años y con menos de 10 años de posmenopausia tiene efectos beneficiosos en diversos FRCV. Sin embargo, la THM no debe ser utilizada como prevención primaria de ECV, como tampoco sobre la enfermedad ya establecida.
5. El aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres mayores de 60 años y con más de 10 años de menopausia, junto con el mayor riesgo para ECeV y tromboembolismo venoso, debe considerarse como una contraindicación absoluta del uso de THM en este subgrupo etario.
6. El continuar la THM más allá de los 60 años debe ser una decisión basada en la estimación del perfil riesgo-beneficio de cada paciente. La edad no es el principal factor a considerar en este aspecto.
7. El uso de preparaciones transdérmicas, comparadas con estrógenos orales, puede ser considerado con menor riesgo trombótico, de ECeV y enfermedad coronaria.
8. En pacientes con riesgo significativo para el uso de THM, el uso de agentes no hormonales puede ofrecer un alivio significativo de los síntomas.

REFERENCIAS

1. Ministerio del Poder Popular para la Salud [Internet]. Caracas: Anuarios de mortalidad 2013. [Revisado febrero de 2018]. Disponible en: <https://www.ovsalud.org/publicaciones/documentos-oficiales/anuario-mortalidad-2013/>
2. Granero R, Infante E. Cuatro décadas en la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en Venezuela, 1965 a 2007. *Avances Cardiol.* 2011; 31 (2): 102-107.
3. World Health Organization (WHO) [Internet]. Ginebra: Estadísticas Sanitarias Mundiales. 2014. Datos del Observatorio Mundial de Salud. [Revisado febrero de 2018]. Disponible en: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2014/es/
4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet.* 2004; 364 (9438): 937-952.
5. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S, et al. INTERHEART Investigators in Latin America. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: The INTERHEART Latin American study. *Circulation* 2007; 115 (9): 1067-1074.
6. Sánchez M, Feijó J, Pizzi R, Guanipa W, Marquez I, Sánchez F, et al. Estudio Epidemiológico en la Mujer-Venezuela (EEM-Venezuela). *Avances Cardiol.* 2016; 36 (1): 9-17.
7. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med.* 1991; 325 (11): 756-762
8. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, 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 (7): 605-613.
9. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular outcomes during 6,8 years of hormone therapy: Heart estrogen/progestin replacement study follow up (HEARS II). *JAMA.* 2002; 288 (1): 49-57.
10. Rossouw JE1, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML. 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 (3): 321-333.
11. Rosano G, Vitale C, Marazzi G, Volterrani M. Menopause and cardiovascular disease: the evidence. *Climateric.* 2007; 10 (Suppl 1):19-24.
12. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause;* 24 (7): 728-753.
13. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Effect of hormone

- replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial. *BMJ*. 2012; 345: e6409.
14. Harman SM, Black DM, Naftolin F, Brinton EA, Budoff M J, Cedars MI, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014; 161 (4): 249–60.
 15. Baber NJ, Panay N, Fenton A, the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19 (2): 109–150
 16. Hodis HN, Mack WJ, Shoupe D, Azen SP, Stanczyk FZ, Hwang-Levine J, et al. Testing the menopausal hormone therapy timing hypothesis: The Early vs Late Intervention Trial with Estradiol. *Circulation*. 2018; 130 (Suppl 2): A13283
 17. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (3): CD002229.
 18. Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, Buckley NS, Salpeter EE. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *Am J Med*. 2009;122 (11): 1016-1022.
 19. Cobin RH, Goodman NF; AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on menopause—2017 update. *Endocr Pract*. 2017; 23 (7): 869-880.
 20. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics: 2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135 (10): 146–603.
 21. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 129 (3): 399-410.
 22. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, 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 (11): 1243–1262
 23. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population based retrospective cohort study. *Lancet*. 2005; 366 (9499): 1797–1803.
 24. Fraser A, Nelson SM, Macdonald-Wallis C, Cherry L, Butler E, Sattar N, et al. Associations of pregnancy complications with calculated cardiovascular disease risk and cardiovascular risk factors in middle age: The Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Circulation*. 2012; 125 (11): 1367–1380.
 25. Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012; 366 (24): 2257–2266.
 26. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2012; 366 (4): 321–329.
 27. Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet*. 2011; 378 (9799): 1297–1305.
 28. Chester RC, Kling JM, Manson JE. What the Women's Health Initiative has taught us about menopausal hormone therapy? *Clin Cardiol*. 2018; 41 (2): 247–252.
 29. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1997; 145 (5): 408–415.
 30. Hirsch A, Allison A, Gomes A, Corriere M, Duval S, Ershow A, et al. A call to action: women and peripheral artery disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125 (11): 1449-1472.
 31. Garovic VD, Bailey KR, Boerwinkle E, Hunt SC, Weder AB, Curb D, et al. Hypertension in pregnancy as a risk factor for cardiovascular disease later in life. *J Hypertens*. 2010; 28 (4): 826-833.
 32. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Hypertension*. 2018; 71 (6): e13-e115.
 33. Schenck-Gustafsson K, Brincat M, Erel CT, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Moen MH, et al. EMAS position statement: managing the menopause in the context of coronary heart disease. *Maturitas*. 2011; 68 (1): 94-97.
 34. Shekhar S, Travis OK, He X, Roman RJ, Fan F. Menopause and ischemic stroke: a brief review. *MOJ Toxicol*. 2017; 3 (4): 00059.
 35. Santoro N, Pal L. Postmenopausal Endocrinology. *Endocrinol metab clin North Am*. 2015; 4 (3): 485-704.
 36. Collins P, Webb CM, de Villiers T, Stevenson JC, Panay N, Baber RJ. Cardiovascular risk assessment in women:

- an update. *Climateric*. 2016; 19 (4): 329-336.
37. Demel SL, Kittner S, Ley SH, McDermott M, Rexrode KM. Stroke risk factor unique to women. *Stroke*. 2018; 49 (3): 1-6.
 38. Caso V, Falorni A, Bushnell C, Acciarresi M, Remohí J, Sprigg N, et al. Pregnancy, Hormonal Treatments for Infertility, Contraception, and Menopause in Women After Ischemic Stroke. A Consensus Document. *Stroke*. 2017; 48 (2): 501-506.
 39. National Institute for health and care excellence. London: NICE guideline [NG23]. Menopause: diagnosis and management. 2015 [Revisado febrero 2018]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/ifp/chapter/benefits-and-risks-of-hrt>.
 40. Lobo RA. Menopause and stroke and the effects of hormonal therapy. *Climateric*. 2007; 10 (Suppl 2): 27-31.
 41. Chaulan A, Moser H, McCullough L. Sex differences in ischaemic stroke: potential cellular mechanisms. *Clinical Science (Lond)*. 2017; 131 (7): 533-552.
 42. Leon RL, Huber JD, Rosen CI. Potential Age-Dependent Effects of Estrogen on Neural Injury. *Am J Pathol*. 2011; 178(6): 2450-2460.
 43. Brann D, Raz L, Wang R, Vadlamudi R, Zhang Q. Oestrogen signaling and neuroprotection in cerebral ischemia. *J Neuroendocrinol*. 2012; 24(1): 34-47.
 44. Stampfer M, Colditz G, Willett W, Manson J, Rosner B, Speizer F, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. *N Eng J Med*. 1991; 325 (11): 756-762.
 45. Lipold LD, Batur P, Kagan R. Is there a time limit for systemic menopausal hormone therapy? *Cleve Clin J Med*. 2016; 83(8): 605-612.
 46. Davis S, Lambrinoudaki I, Lumsden M, Mishra G, Pal L, Rees M, et al. Menopause. *Nat Rev Dis Primers*. 2015; 1: 15004.
 47. Bolton J. Menopausal Hormone Therapy, Age and Chronic Diseases: Perspectives on Statistical Trends. *Chem Res Toxicol*. 2016; 29 (10): 1583-1590.
 48. Langer R. Efficacy, Safety, and Tolerability of Low-Dose Hormone Therapy in Managing Menopausal Symptoms. *J Am Board Fam Med*. 2009; 22(5): 563-573.
 49. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007; 115 (7): 840-845.
 50. Lokkegaard E, Nielsen LH, Keiding N. Risk of stroke with various types of menopausal hormone therapies: A National Cohort Study. *Stroke*. 2017; 48 (8): 2266-2269.
 51. Viscoli C, Brass L, Kernan W, Sarrel P, Suissa S, Horwitz R. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001; 345 (17): 1243-1249.
 52. Venetkoski M, Savolainen-Peltonen H, Rahkola-Soisalo P, Hoti F, Vattulainen P, Gissler M, et al. Increased cardiac and stroke death risk in the first year after discontinuation of postmenopausal hormone therapy. *Menopause*. 2018; 25 (4): 375-379.
 53. Mikkola T, Tuomikoski P, Lyytinen H, Korkonen P, Hoti F, Vattulainen P, et al. Vaginal estradiol use and the risk for cardiovascular mortality. *Hum Reprod*. 2016; 31 (4): 804-809.
 54. Verheugt F, Bolte AC. The role of aspirin in women's health. *Int J Womens Health*. 2011; 3: 151-166.
 55. Zhang J, Wang H, Yang S, Wang X. Comparison of lipid profiles and inflammation in pre and postmenopausal women with cerebral infarction and the role of atorvastatin in such populations. *Lipids Health Dis*. 2018; 17 (1): 20.
 56. Sandset PM. Mechanisms of hormonal therapy related thrombosis. *Thromb Res*. 2013. 131 (Suppl 1): 4-7.
 57. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion number 556: Postmenopausal estrogen therapy: Route of administration and risk of venous thromboembolism. *Obstet Gynecol*. 2013. 121 (4): 887-890.
 58. McLendon K, Attia M. Deep venous thrombosis (DVT), Risk factors. *StatPearls [Internet]*. 2017 [Revisado febrero 2018]. [Alrededor de 2 páginas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470215/>
 59. Chong LY1, Fenu E, Stansby G, Hodgkinson S; Guideline Development Group. Management of Venous Thromboembolic Diseases and the Role of Thrombophilia Testing: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2012; 344: e3979.
 60. Canonico M, Carcaillon L, Plu-Bureau G, Oger E, Singh-Manoux A, Tubert-Bitter P, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: impact of the route of estrogen administration and type of progestogen. *Stroke*. 2016; 47 (7); 1734-1741.
 61. Kyrle PA, Rosendall FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet*. 2010; 376 (9757): 2032-2239.
 62. Speroff L. Transdermal hormone therapy and the risk of stroke and venous thrombosis. *Climateric*. 2010; 13 (5): 429-432.
 63. Hirsch HD, Shih E, Thacker H. ERAAs for menopause treatment: Welcome the "designer estrogens". *Cleve Clin J Med*. 2017; 84 (6): 463-470.
 64. Jane FM, David SR. A practitioner's toolkit for managing the menopause. *Climateric*. 2014; 17 (5): 564-579.