

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA MUJER: FISIOPATOLOGÍA, PRESENTACIÓN CLÍNICA, FACTORES DE RIESGO, TERAPIA HORMONAL Y PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

*CARDIOVASCULAR DISEASE IN WOMEN: PATHOPHYSIOLOGY, CLINICAL
MANIFESTATIONS, RISK FACTORS, HORMONE REPLACEMENT AND DIAGNOSTIC
EVALUATION*

DRA. SONIA KUNSTMANN F. (1), DRA. DANIELA GAINZA K. (2)

(1) Departamento de Cardiología. Clínica Las Condes.

(2) Departamento de Medicina. Universidad de Los Andes

Email: skunstmann@clc.cl

RESUMEN

En las décadas pasadas la enfermedad cardiovascular fue considerada propia de los hombres, sin embargo hoy es la principal causa de muerte en la mujer. Su fisiopatología es diferente en ambos sexos, lo que ayuda a entender las distintas manifestaciones clínicas que tiene en hombres y mujeres. Si bien los factores de riesgo coronarios son muy importantes en la génesis, no explican todo el mecanismo patogénico de la enfermedad isquémica en la mujer, jugando un rol destacado las hormonas femeninas. El riesgo cardiovascular de la mujer está subvalorado en las tablas de estratificación derivadas de la función de Framingham, por lo que otras técnicas no invasivas son recomendadas para evaluar el riesgo y llegar al diagnóstico de cardiopatía isquémica en la mujer. En este artículo se revisa la fisiopatología, cuadro clínico y el diagnóstico de la enfermedad cardiovascular en la mujer.

Palabras clave: Enfermedad cardiovascular, mujer, diferencias según sexo.

SUMMARY

Cardiovascular disease in the past decades was considered a disease of men, but today it is the leading cause of death in women. Its pathophysiology is different in both sexes, which helps to understand the different clinical manifestation it has in men and women. While coronary risk factors are very important in the atherogenesis, they do not explain all the pathogenic mechanism

of ischemic heart disease in women, playing a leading role the female hormones. The women cardiovascular risk is undervalued by the stratification risk score derived from the Framingham function, so other noninvasive techniques are recommended to assess the risk and make the diagnosis of ischemic heart disease in women. The aim of the study is to review and update on the pathophysiology, diagnosis and clinical picture of the cardiovascular disease in women.

Key words: Cardiovascular disease, women, gender differences.

INTRODUCCIÓN

El conocimiento sobre la fisiopatología y la presentación clínica de la enfermedad isquémica del corazón en la mujer ha cambiado en los últimos años. Históricamente la enfermedad coronaria fue considerada de hombres, y la salud de la mujer se conceptualizó en términos de "enfermedades del bikini", enfocándose especialmente en mamas y aparato reproductivo. Afortunadamente, este concepto errado ha ido cambiando a la luz del nuevo conocimiento, ya que la enfermedad cardiovascular (CV) es la causa de muerte más frecuente en mujeres en Chile y en la mayoría de los países industrializados. La mortalidad CV en la mujer no ha disminuido en la proporción que lo ha hecho la del hombre. Solo en los últimos años se ha observado una reducción de ella gracias a las campañas de toma de conciencia, a la implementación de guías de manejo con evaluación del riesgo CV global de los factores de

riesgo y al avance en los tratamientos (1, 2). Un alto porcentaje de infartos se explica por los factores de riesgo CV clásicos, los que aumentan especialmente en la postmenopausia (3).

En Chile, el 26% de los infartos corresponde a mujeres y de ellas, una de cada cuatro tiene menos de 59 años. La mortalidad intra-hospitalaria por infarto en Chile en el hombre es de 7,9%, mientras que en la mujer es del 15,8% (2). El 25% de los hombres versus el 38% de las mujeres muere dentro del primer año post infarto del miocardio. Además, las mujeres tienen el doble de mortalidad por cirugía de revascularización miocárdica que los hombres y en el caso de mujeres menores de 50 años la mortalidad es tres veces mayor comparada con hombres de igual edad (4).

FISIOPATOLOGÍA

La enfermedad coronaria en la mujer es diferente que en el hombre. Esto porque en la mujer las placas ateroscleróticas coronarias son más difusas y existe menos enfermedad coronaria obstructiva, siendo más frecuente encontrar microangiopatía con isquemia microvascular. Por otra parte, en la mujer, es habitual que el mecanismo del síndrome coronario agudo sea por erosiones en las placas ateromatosas coronarias, más que por fracturas de éstas. Es debido a este mecanismo que las mujeres tienen con mayor frecuencia angina inestable y con menor frecuencia infartos, dado que habitualmente la erosión de la placa no es obstructiva a diferencia de la fractura, que habitualmente implica obstrucción del vaso por el fenómeno trombotico asociado (5). El estudio WISE (*Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study*, patrocinado por el *National Heart, Lung and Blood Institute*) (5), ha permitido conocer este diferente comportamiento respecto de los hombres, en relación a sus síntomas y mecanismos de producción de la isquemia coronaria en las mujeres. La enfermedad coronaria microvascular, al comprometer pequeños vasos, no es visible en las coronariografías, habitualmente es difusa, con daño de la pared vascular y disfunción del endotelio con una respuesta vasodilatadora alterada y reducida.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La fisiopatología de la enfermedad coronaria en la mujer, ayuda a entender los síntomas "atípicos" y diferentes a los que presentan los hombres. Su sintomatología aparece habitualmente en la posmenopausia y por lo tanto aproximadamente 10 años después que en los hombres. Los síntomas "clásicos" de angina son más característicos de los hombres que de las mujeres. En ellas, el dolor es menos preponderante, hay más síntomas "atípicos" e inespecíficos, con malestar, cansancio, náuseas, disnea, fatiga y palpitaciones, con menos sudoración y mayor número de síntomas que los hombres (6). El dolor no siempre se asocia a esfuerzos y en aproximadamente el 50% de las veces, la primera manifestación de enfermedad coronaria es el evento coronario agudo.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES

En Chile, el estudio RICAR (7, 8) realizado en 12.500 personas sanas de la región Metropolitana, de las cuales 6.320 eran mujeres, con nivel educacional mayoritariamente técnico o universitario, mostró que solo el 41% de ellas conocía su presión arterial, 27% conocía su colesterol y 22% conocía su glicemia. Esto es concordante con lo que ocurre en EE.UU., en que menos del 50% de las mujeres conocía sus factores de riesgo (FR) CV o sabían que la enfermedad cardíaca era su principal causa de muerte.

El conocimiento de los propios FR CV y la toma de conciencia de ellos aparecen como un cambio importante en la prevención CV. Sin embargo, pareciera ser que en la mujer los FR no explican toda la carga de morbimortalidad de la enfermedad coronaria. Un estudio reciente que evalúa y compara infartos y FR CV de mujeres de EE.UU. y de Japón en las últimas décadas (este último país con la incidencia de infarto más baja de los países desarrollados), constata que respecto de mujeres blancas norteamericanas, los niveles de colesterol total han sido más altos en la mujer japonesa y similares desde la década del 90, que las presiones arteriales han sido más altas en Japón en las últimas tres décadas y la prevalencia de diabetes tipo 2 ha sido similar en mujeres entre 60 y 69 años en las últimas dos décadas en Japón y EE.UU. En contraste, el tabaquismo si bien ha sido bajo en ambos países, es más bajo aún en mujeres japonesas que en norteamericanas.

Estos hallazgos, sugieren que los FR CV clásicos no explican todo el riesgo de enfermedad coronaria en la mujer (9). Sin embargo, estudios como el InterHeart, mostraron que en la población general, sobre el 90% de los infartos podía explicarse por los FR CV, por lo que sigue siendo importante en prevención CV la corrección de ellos.

Los FR CV afectan en forma diferente a hombres y a mujeres (10) y más del 80% de mujeres de edad media tienen 1 o más FR clásicos (7, 11). Por otra parte, la mortalidad por enfermedad isquémica del corazón aumenta al incrementar el número de FR CV que ella tenga, hecho que ocurre especialmente después de la menopausia, posiblemente mediado por el cambio hormonal (12).

El riesgo CV de tener un evento CV en los próximos 5 ó 10 años, puede ser evaluado mediante instrumentos basados en los FR. Las tablas chilenas de estratificación de riesgo CV, recientemente validadas (Kunstmann et al, FONIS SA 09I222), al igual que las Tablas de Framingham, subestiman el riesgo de las mujeres clasificando al 90% de ellas en riesgo bajo, con muy pocas en riesgo alto antes de los 70 años, por lo que su uso no es tan útil como en los hombres.

Dado que esta estimación subestima el riesgo CV en la mujer (13, 14) se han buscado nuevos marcadores que permitan mejorar la

detección de mujeres en riesgo CV (15), entre ellos la Proteína C Reactiva (PCR).

Las mujeres tienen niveles plasmáticos más altos de PCR que los hombres (16), lo que es concordante con la mayor frecuencia de enfermedades inflamatorias y autoinmunes en el sexo femenino tales como artritis reumatoidea o Lupus eritematoso sistémico. Existe evidencia de que los estrógenos administrados oralmente estimulan la síntesis de PCR por parte del hígado (16). Por otra parte sabemos que el tejido graso es muy importante en la producción de citoquinas inflamatorias, Interleuquina 6, y Factor de necrosis tumoral α , entre otros, los que incrementan la producción de PCR en el hígado. Estas citoquinas han sido estrechamente relacionadas al mayor riesgo de aterosclerosis y enfermedad CV.

El riesgo de un evento CV aumenta proporcionalmente con el aumento de la PCR, observándose un sinergismo con los otros FR CV para acelerar la enfermedad isquémica en la mujer (17). Existe controversia respecto si la elevación de la PCR es consecuencia del proceso aterogénico o es un factor predisponente.

Diabetes Mellitus: Su impacto es mayor en la mujer que en el hombre, incluso hoy se considera a la diabetes gestacional como un FR CV por su alta transformación posterior en diabetes tipo 2. El riesgo de eventos CV es tres veces mayor que en mujeres no diabéticas (18), con mayor mortalidad por enfermedad coronaria comparado con los hombres (19).

Hipertensión Arterial: Es un potente FR de aterosclerosis vascular y de Insuficiencia cardíaca, especialmente de predominio diastólico. La hipertensión arterial aumenta en la posmenopausia y se incrementa en forma considerable la incidencia de accidentes cerebrovasculares, que hoy son más frecuentes en mujeres que en hombres.

Tabaquismo: Es especialmente deletéreo en mujeres, dado que es un potente agresor del endotelio vascular, pilar importante en la génesis de la enfermedad coronaria de la mujer, además, aumenta de la trombogenicidad, la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo, favoreciendo la aterosclerosis.

Dislipidemia: Las mujeres tienen mayores niveles plasmáticos de colesterol total que los hombres después de la 5ª década de la vida (16). En la posmenopausia aumenta el colesterol LDL por una menor actividad de los receptores LDL, se produce una disminución del colesterol HDL por alteración de la lipasa hepática y aumentan los triglicéridos por la mayor síntesis de VLDL. Niveles de Triglicéridos sobre 200mg/dL y HDL bajo 50mg/dL en la mujer, son FR independientes, más potentes para las mujeres que para los hombres (20).

Obesidad: Aproximadamente un tercio de las mujeres chilenas tiene obesidad, incluyendo el 7% con obesidad mórbida. La

menopausia se asocia a aumento de peso, y a deterioro de otros FR, siendo frecuente la aparición de Síndrome Metabólico (21, 22). La obesidad abdominal, parte del síndrome metabólico, es la que se asocia a mayor riesgo CV, más que el aumento del IMC. Si bien no existe un consenso de circunferencia de cintura normal en Chile, la recomendación internacional da cifras entre 80 y 88 cm en mujeres en Latinoamérica.

Menopausia: La menopausia marca el inicio de una serie de cambios físicos, hormonales y reproductivos, que se asocian a un aumento en los FR CV y de la incidencia de enfermedades isquémicas del corazón. Las alteraciones hormonales y metabólicas que se producen favorecen la inflamación, la disfunción del endotelio y el riesgo CV (10). Estos cambios, además incluyen aumento de peso y de la grasa intra-abdominal, estilo de vida más sedentario, aumento de presión arterial, mayor resistencia insulínica y perfil lipídico más aterogénico, con aumento de triglicéridos, colesterol LDL pequeño y denso, incremento de ApoB y reducción de HDL. También se produce un aumento del riesgo de trombosis por elevación de homocisteína, Lp(a), PAI-1 y fibrinógeno, todo lo cual explica en parte el aumento del riesgo CV de la mujer posmenopausia (10).

TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL (TRH)

Los estrógenos son cardio protectores en la vida fértil de la mujer (23), a través de su efecto benéfico sobre el perfil lipídico, por el aumento del HDL y la disminución del LDL, mejorarían la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina. También actúan en la pared vascular produciendo vasodilatación, mediado por aumento de óxido nítrico, modificarían el metabolismo de las prostaglandinas, incrementan las prostaciclinas, disminuyen el tromboxano, e inhiben la endotelina I. Todo este efecto protector se va perdiendo con la disminución de los estrógenos, es probable que la menopausia explique en parte, el aumento del riesgo CV de la mujer a partir de esta etapa.

Datos provenientes de estudios observacionales de la década pasada, indicaban que el tratamiento de reemplazo hormonal (TRH) en la mujer post-menopáusica confería protección cardiovascular. Sin embargo, ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego, en prevención primaria y secundaria, han demostrado que la TRH se asociaría con más riesgos que beneficios CV (24). Sin embargo, aún persisten controversias (12) dado las diferencias entre las mujeres estudiadas en ambos tipos de estudios (24). En el caso de los estudios observacionales, las mujeres eran más jóvenes, menores de 55 años y el momento de inicio de la TRH era dentro de los 2 o 3 primeros años de menopausia, mientras que las mujeres incluidas en los estudios prospectivos randomizados, eran de mayor edad, en promedio de 63 o 64 años, y con más de 10 años de iniciada la menopausia.

Los estudios prospectivos y aleatorizados HERS (25-27) en prevención secundaria y el *Women's Health Initiative Study* (WHI)

en prevención primaria, con TRH no confirmaron los datos de los estudios observacionales previos. Un re-análisis posterior del estudio HERS, concluyó que las mujeres que además recibieron estatinas no mostraban incremento de la mortalidad coronaria, (28). El estudio HERS además demostró que el riesgo CV (infarto o muerte cardiovascular) es mayor durante el primer año de TRH, disminuyendo en los años siguientes.

En 2002, el estudio *Women's Health Initiative* (WHI), el más costoso en la historia de la THR, que aleatorizó 27.000 mujeres sanas de 50 a 79 años de edad, a TRH o placebo, mostró aumento del riesgo CV y de cáncer de mama en el grupo con TRH (29), aumentó el riesgo de accidentes cerebrovasculares, y de tromboembolismo venoso. Los beneficios incluyeron disminución del riesgo de cáncer colorrectal, de fracturas especialmente de cadera, sin efectos sobre la mortalidad total. El mayor riesgo de infarto del miocardio se observó en el primer año de tratamiento y el de accidente cerebrovascular en los dos primeros años. Una de las críticas a este estudio fue la alta tasa de incumplimiento y/o abandonos, de 42% en el grupo con TRH y del 38% en el grupo con placebo, además fue cuestionable la inclusión de mujeres de hasta 79 años que iniciaron TRH.

La segunda rama del estudio WHI, publicada en 2004 (30), aleatorizó a 11.000 mujeres histerectomizadas de 50 a 79 años de edad, a recibir estrógenos puros o placebo. A los 6.8 años de seguimiento, hubo aumento del riesgo de enfermedad cerebrovascular, sin embargo, a diferencia de la primera rama del estudio WHI, la TRH con estrógenos puros no demostró aumento del riesgo cardíaco ni de cáncer mamario. Por el contrario, en el año 2007 (31), otra publicación del estudio WHI, encontró que mujeres menopáusicas jóvenes, entre 50 y 59 años, tratadas con estrógenos solos, tenían una significativa menor calcificación coronaria que las asignadas a placebo.

El aumento de eventos CV, con la TRH se daría especialmente al iniciar la TRH en forma tardía posmenopausia, o en mujeres de edad avanzada, y se debería a efectos proinflamatorios y/o trombogénicos con desestabilización de placas ateromatosas ya constituidas. El análisis de dos grandes estudios (HOPE y el *Menopause Study Group*), que incluyeron más de 4.000 mujeres menopáusicas jóvenes, mostró baja incidencia de eventos coronarios o vasculares en el primer año de TRH; sin embargo, la tasa de embolia pulmonar aumentó ligeramente. También los datos del estudio observacional *Nurse's Health Study* (32) mostró que las mujeres que iniciaron TRH precoz posmenopausia, tuvieron un riesgo CV significativamente menor que aquellas que iniciaron la TRH diez años posmenopausia.

Un meta-análisis del año 2006 de 23 estudios randomizados prospectivos, que incluyó 39.049 mujeres, con TRH y eventos CV, mostró que la TRH reducía el riesgo de eventos coronarios en las mujeres

más jóvenes, pero no en mujeres mayores (33). En estas últimas, la TRH aumentó el riesgo de eventos CV durante el primer año y los redujo después de dos años. En mujeres más jóvenes y por tanto cardiovascularmente más sanas, la THR podría ser beneficiosa o neutra, en cambio, en las mujeres mayores, en las que puede haber daño cardiovascular previo, la THR puede asociarse a mayor riesgo CV (32).

El estudio ESTHER, mostró que la TRH vía transdérmica versus oral, no provocaba riesgo adicional de trombosis venosa, en mujeres con mutación protrombótica (34). A su vez, el estudio KEEPS (35) recientemente publicado, en prevención primaria, mostró que luego de 4 años de seguimiento, la TRH no afectó la progresión de la aterosclerosis carotídea y no hubo diferencias entre la vía oral versus la transdérmica. Estos resultados si bien son excitantes, no nos permiten usar la TRH como estrategia de prevención cardiovascular en la mujer posmenopáusica, y deben ser usadas aquellas estrategias CV probadamente eficaces, como la aspirina y las estatinas.

En 2004, en función de los datos obtenidos a partir del WHI, las recomendaciones de la FDA para los síntomas menopáusicos eran que la TRH debía prescribirse en la menor dosis efectiva y por el período más breve posible (36).

El *American Heart Association*, indicó que no se debía utilizar TRH a base de estrógenos más progestágenos, como prevención de enfermedades CV.

La sociedad Norteamericana de Menopausia, en el año 2010, revisó las evidencias en TRH en mujeres postmenopáusicas y publicó su normativa, donde concluye que podría existir beneficio CV de la TRH en mujeres que inician TRH próxima a la menopausia y que este beneficio disminuye en mujeres de mayor edad o que inician su TRH lejano al inicio de la menopausia (37).

El tiempo transcurrido desde la menopausia y el grado de aterosclerosis al momento de inicio de la TRH, influyen en el efecto CV de los estrógenos, por lo que aún se requiere de estudios y análisis para aclarar si la TRH pudiera conferir alguna protección CV en mujeres jóvenes en el inicio de su menopausia.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Los métodos no invasivos son recomendables como primer acercamiento en la evaluación de la enfermedad isquémica de la mujer, especialmente sabiendo que un porcentaje importante de ellas tendrán microangiopatía no visible en la coronariografía (38).

El electrocardiograma de esfuerzo es muy útil en la mujer solo si es negativo en esfuerzo máximo, no así si es en bajas cargas. Tiene una sensibilidad y especificidad menor en la mujer que en

el hombre. Agregarle imágenes de perfusión miocárdica al electrocardiograma de esfuerzo, con medicina nuclear, aumenta en forma considerable su valor predictivo.

La ecocardiografía de estrés farmacológico con dobutamina, es más útil que el electrocardiograma de esfuerzo sin imágenes, pero también tiene menor utilidad en la mujer que en el hombre, posiblemente por su menor prevalencia de enfermedad coronaria obstructiva. Un electrocardiograma de esfuerzo con Talio o con Tecnecio alterado, en la mujer se asocia a mayor mortalidad cardiovascular, en cambio, si es normal, se asocia a bajo riesgo cardiovascular.

Otros estudios que pueden ayudar en el diagnóstico de enfermedad isquémica en la mujer, es la Tomografía de perfusión miocárdica con emisión de positrones (PET), que permite obtener imágenes de alta calidad, especialmente útil en pacientes obesas. Sin embargo debería ser un examen complementario al electrocardiograma de esfuerzo.

El calcio no es un componente normal de la pared de las arterias coronarias, por lo que la detección de calcio coronario con tomografía axial computarizada (TAC), es un importante marcador de riesgo CV. La TAC con medio de contraste (AngioTAC), permite detectar enfermedad coronaria tanto obstructiva como no

obstructiva, con un alto valor predictivo sobre 90% (38).

Otra opción son las imágenes de perfusión con resonancia nuclear magnética, si bien es menos accesible, es una modalidad de imágenes de alta resolución, que no irradia.

Las técnicas invasivas, específicamente la coronariografía, muestra fundamentalmente la anatomía de las arterias epicárdicas, que no siempre están comprometidas en la mujer. Además la mujer tiene arterias coronarias más pequeñas que los hombres, independiente de su tamaño corporal. La coronariografía puede ser complementada con histología virtual con ultrasonido (IVUS), y mediciones de reserva de flujo coronario, para mejorar su precisión diagnóstica.

CONCLUSIONES

La enfermedad cardiovascular de la mujer, especialmente en la posmenopausia, debe ser sospechada y tratada a tiempo, sin embargo, para que ello ocurra, se requiere de mayor educación y toma de conciencia de la enfermedad, no solo en las mujeres, sino también en los equipos de salud, considerando su distinta forma de presentación clínica, su diferente fisiopatología y su peor pronóstico.

Las autoras declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in US deaths from coronary disease 1980-2000. *N Eng J Med.* 2007; 356: 2388-2398.
2. Corbalan R, Nazzari C, Prieto J.C, et al. Reducción de la Mortalidad por infarto del miocardio en hospitales chilenos. *Rev. Med. de Chile* 2002; 130: 368-378.
3. Kunstmann S. Salud Cardiovascular en la mujer. *Rev. Médica Clínica Las Condes* 2007; 18 (2) 173-175.
4. Wenger NK. Coronary heart disease: The female heart is vulnerable. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003; 46:199-229.
5. Pepine C, Balaban R, Bonow R, Diamond G, Johnson P, et al. Women's ischemic syndrome evaluation. Current status and future research directions : Report of the National Heart, Lung and Blood Institute. *Circulation* 2004;109 :e44-e46.
6. Patel H, Rosengren A, Ekman I. Symptoms in acute coronary syndromes: Does sex make a difference? *American Heart Journal* 2004; 148:27-33.
7. Kunstmann S, Lira MT, Guarda E, et al. Riesgo de presentar un evento cardiovascular a 10 años en personas sanas: Proyecto RICAR. Estudio de Prevención de Riesgo Cardiovascular, Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. *Revista Chilena de Cardiología* 2004; 23: 13-20.
8. Lira MT, Kunstmann S, Caballero E. Cardiovascular Risk Factors in Primary Prevention: Knowledge, Attitude, Awareness and stage of behaviour change in 12.500 Chilean People. *Circulation* 2004; 109 (20): 20.
9. Sekikawa A, Willcox B, Usui T, et al. Do differences in risk factors explain the lower rates of coronary heart disease in Japanese versus U.S. women? *Journal of Women's Health* 2013; 22 (11):966-977.
10. Kunstmann S, Gainza D. Enfermedad Cardiovascular en la Mujer y su relación con la menopausia. *Rev. Medica Clínica Las Condes*, 2009; 20:39-45.
11. Kunstmann S, Lira MT, Corbalan R, et al. High blood Pressure and Diabetes Play an Important Role in the Development and Prognosis of Myocardial Infarction in Women. *Atherosclerosis* 2006; 7 (3): 65.
12. Wenger N. CHD in women: clinical characteristics, gender differences and outcome improvement. *Menopause Management* 2001; 10 (1): 26-29.
13. Hecht HS, Superko HR, Electron beam tomography and National Cholesterol Education Program guidelines in asymptomatic women. *J Am Coll Cardiol.*2001;37 :1506-11.
14. Nasir K, Michos ED, Blumenthal RS, Raggi P, Detection of high-risk young adults and women by coronary calcium and National Cholesterol Education Program Panel III guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1931-6.

15. Cook NR, Buring JE, Ridke PM. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction model for women. *Ann Intern Med* 2006;145:21-9.
16. Wong ND, Pio J, Valencia R, Thakal G. Distribution of C reactive and its relation to risk factors and coronary heart disease risk estimation in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Prev Cardiol* 2001; 4:109-14.
17. Ridke PM, Buring JE, Cook NR, Rifai NR. C-reactive protein, metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8 year follow up of 14719 initially healthy America women. *Circulation* 2003;107: 391-7.
18. Spencer EA, Pirie KL, Stevens RJ, et al. For the Million Women Study Collaborators. Diabetes and modifiable risk factors for cardiovascular disease: The prospective Million Women Study. *Eur J Epidemiol* 2008;23:793-9.
19. Kanaya AM, Grady D, Barret-Connor E. Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002;162:1737-45.
20. Kunstmann S, Gainza D. Dislipidemia en la mujer: Diagnostico, clasificación y manejo. *Rev. Medica Clínica Las Condes*, 2009;20 (1):47-52.
21. Ogden CL, Carrol MD, Curtin LR, MacDowel MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006; 295:549-55.
22. McTigue K, Larson JC, Valosky A et al. Mortality and cardiac and vascular outcomes in extremely obese women. *JAMA* 2006; 296:79-86.
23. Mendelshon M and Karas R. The protective effects of estrogens on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340 (23): 1801-11.
24. Arteaga E. Riesgo cardiovascular en el Climaterio. En: *Consenso en Climaterio 2001. Una recomendación fundamentada*. Eds. E Arteaga, P Contreras y O González. Ediciones Sociedad Chilena de Climaterio. Editorial Bywaters, Santiago 2001 pp 61-73.
25. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. for the Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS) Research Group.. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*. 1998; 280:605-13.
26. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. for HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49-57.
27. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003;138:1-9.
28. Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F, et al. Statin therapy cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2002; 105:2962-7.
29. 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.
30. The 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; 291:1701-12.
31. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification WHI-Coronary Artery Calcium Study (WHI-CACS). *New Engl J Med* 2007; 356: 2591-2602.
32. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ.. Hormone therapy and coronary heart disease: The role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Women's Health*. 2006;15: 35-44.
33. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, Salpeter EE.. Brief Report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older woman. A meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2006; 21:363-6--
34. Straczek C, Oger E, De Jonage-Canonico MBY, et al, for the Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. *Circulation*. 2005;112:3495-500
35. Harman SM, Black D, Naftolin F, Brinton EA, Budoff M, et al. Arterial Imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women KEEPS. *Ann. Intern Med* 2014; July,1-16.
36. US Food and Drug Administration. FDA Updates: hormone therapy information for postmenopausal women (2004). www.fda.gov/bbs/topic/NEWS/2004/NEW01022.html
37. The Board of Trustees of the North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010;17(2):242-255.
38. Ng V G, Meller S, Shetty S, Lansky A. Diagnosing and characterizing coronary artery disease in women: Developments in noninvasive and invasive imaging techniques. *J. Cardiovascular Trans Res*. 2013; 6: 740-751.