

La menopausia como factor de riesgo cardiovascular: valoración del tratamiento de sustitución hormonal

PALMIRA PRAMPARO^Δ, MARIA E. URTHIAGUE, GUSTAVO ROMERA*, MARCELO LAVORATO, ALEJANDRO MENZIO, JUAN MURAL, ENRIQUE BALESTRINI^Δ, MARIO CIRUZZI^Δ, JORGE ROZLOSNIK^Δ, HERMAN SCHARGRODSKY^Δ

Servicios de Cardiología y Ginecología, Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, Haedo, Provincia de Buenos Aires

* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 7/96 Aceptado: 9/97

Dirección para separatas: Dra. Palmira Pramparo, Córdoba 2962, 3° "G", (1187) Buenos Aires, Argentina

^Δ Miembro Titular SAC

Antecedentes

En los países desarrollados, y en el nuestro también, la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte, tanto en hombres como en mujeres. Estas incrementan el riesgo de padecer un evento luego de la menopausia, generalmente 7 a 10 años más tarde que los hombres, pues durante la etapa fértil están protegidas por los estrógenos. La aparición de los factores de riesgo suele verse ya en la etapa del climaterio; por lo tanto, la detección precoz de éstos en la mujer debería efectuarse a temprana edad, sin esperar el comienzo de la menopausia. No obstante, la mujer no está consciente de ello y el mayor temor de enfermedad y muerte lo asocia al cáncer, especialmente al de mama.

Objetivos

1) Investigar la presencia de factores de riesgo cardiovasculares y/o patología cardiovascular en una población de mujeres en menopausia y la asociación de éstos con la edad y con el tiempo de posmenopausia. 2) Evaluar la corrección de éstos por distintas terapéuticas, incluida la sustitución hormonal en un período de 4 años. 3) Analizar la aparición de factores de riesgo y/o patologías durante el seguimiento y la adhesión de las pacientes a los tratamientos de corrección.

Material y método

Fueron evaluadas 350 mujeres, conjuntamente con ginecólogos y cardiólogos, durante 4 años. Las pacientes ingresaron por el Servicio de Ginecología, donde concurrieron para tratar su sintomatología climaterica. Se evaluaron, con historia clínica y un cuestionario *ad hoc*, los factores de riesgo y la patología cardiovascular. De ser necesario se realizó tratamiento hormonal sustitutivo o bien corrección y/o tratamiento de los factores de riesgo o de patologías cardiovasculares preexistentes. Todas fueron ingresadas en un seguimiento epidemiológico, previa información del mismo.

Resultados

Se demostró la relación entre la edad y los años de posmenopausia con algunos de los factores de riesgo conocidos, como hipertensión, dislipidemia, sobrepeso, obesidad, diabetes, etc. En la actualidad se ha tratado de corregir esto con sustitución hormonal. En nuestra experiencia sólo pudieron y/o aceptaron cumplir este tipo de tratamiento el 40,3% de la población estudiada, registrándose efectos beneficiosos sobre varios factores de riesgo, y no se presentaron afecciones malignas. El resto de la población no cumplió en forma integral el seguimiento epidemiológico para la detección precoz de los factores de riesgo y/o patología cardiovascular.

Conclusiones

La caída hormonal que se produce en la menopausia parece ser el terreno que favorece la exteriorización de los factores de riesgo conocidos; de esto se desprende el valor que representa

la menopausia precoz, especialmente la quirúrgica. Tal como sucede en otras partes del mundo, la educación de las mujeres para que conozcan los riesgos de las enfermedades cardiovasculares, que detecten y controlen tempranamente los factores de riesgo, que acepten un tratamiento oportuno no sólo de terapia hormonal de reemplazo, se ha convertido en un desafío para un conjunto de especialistas, que debe incluir a los ginecólogos, ya que éstos son considerados por ellas sus médicos de cabecera. REV ARGENT CARDIOL 1998; 66 (1): 75-85.

Palabras clave Menopausia - Factores de riesgo cardiovascular en la mujer - Terapia hormonal de reemplazo

La menopausia se produce alrededor de los 50 años, siendo la expectativa de vida de la mujer de 75 a 80 años, según el desarrollo socioeconómico y cultural del país considerado. Por lo tanto, la mujer vive alrededor de una tercera parte de su vida luego del cese de la función ovárica. Estudios americanos sugieren que para el año 2000 el 38% de las mujeres tendrán 45 años o más. Cercano al 2015 esta población habrá aumentado al 45%. (1, 2) Durante este largo período la mujer se verá amenazada por diversas patologías, siendo las afecciones cardiovasculares las más importantes. Ellas son responsables del 53% de las muertes en mujeres mayores de 50 años. (3) En la República Argentina el análisis de las causas de muertes de la población en general establece que el 45,5% de los argentinos fallecen por enfermedades cardiovasculares, correspondiendo el 35,5% a las cardíacas y el resto a las cerebrovasculares.

Una de las conclusiones del Estudio Framingham, donde 2.873 mujeres fueron seguidas durante 24 años, fue que el riesgo de enfermedad cardiovascular se elevaba cuando entraban en menopausia. (4) La menopausia precoz determina la aparición anticipada de enfermedad cardiovascular, especialmente la quirúrgica. (4, 5)

En el desarrollo de la enfermedad cardiovascular que aqueja a la mujer se debe considerar la acción conjunta de múltiples factores de riesgo. (6) La hipertensión arterial es uno de los principales y está estrechamente ligado a la edad. La elevación de las cifras en la tensión arterial también se observa en pacientes que presentan otros factores de riesgo como la diabetes, la obesidad y las dislipoproteinemias. (7)

En lo que respecta a la relación existente entre la menopausia y la hipertensión aún el debate continúa dado por la gran discrepancia de criterios que existe entre los grupos que trabajan en este tema. Algunos estudios sugieren que la hipertensión es más frecuente en mujeres cuya función ovárica ha cesado, (8) mientras que en el estudio Framingham, en el de Goteborg o en el de Ede, Holanda, (9) no se halló una relación entre estas dos variables.

No se puede afirmar que la menopausia induzca "diabetes", probablemente el déficit estrogénico permita la exteriorización de una diabetes latente. (10)

El hábito de fumar triplica el riesgo de infarto de

miocardio en la mujer, asociándose el tabaquismo con otros daños en ella tales como la disminución en la edad de la menopausia, etc. El cese de este hábito produce una importante reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular. (8, 11, 12)

Estudios randomizados cruzados indican que mujeres en la edad media de la vida y que realizan actividad física tienen menor presión sistólica y diastólica y mejor perfil lipídico. (13) Uno de los inconvenientes que presenta la indicación de realizar actividad física es la dificultad de ser aceptado por mujeres que han llevado siempre una vida sedentaria. Se ha publicado también el efecto del ejercicio sobre la regulación homeostática. (14)

Asimismo se ha observado una relación favorable entre la actividad física y el bienestar psicológico de las pacientes que la realizaban regularmente. (15)

Luego de la menopausia se produce una redistribución de la grasa corporal, que pasa de presentar una configuración ginecoide a ser androide; esto trae como consecuencia un perfil lipídico adverso y un aumento de la insulino-resistencia. (16)

La disminución de los niveles de estradiol puede también traer cambios en el perfil lipídico. Numerosos estudios muestran que luego de la menopausia se produce un aumento del colesterol total y de las LDL-C. Las cifras publicadas son del siguiente orden: un aumento del colesterol total del 6% y de las LDL-C del 10%. Las HDL-C varían en forma más gradual, disminuyendo lentamente luego del cese de la menstruación. (4, 17)

Se ha demostrado la presencia de receptores de estrógeno y de progesterona en el corazón y en la pared de los vasos sanguíneos, además de otros órganos. Se postula que los estrógenos tendrían una acción directa sobre el endotelio, un efecto no genómico (en la membrana celular) y además un efecto genómico. (18, 19)

Los estrógenos no sólo poseen una acción favorable sobre el perfil lipídico sino que además actúan aumentando el gasto cardíaco, disminuyendo la resistencia vascular sistémica, aumentando el flujo visceral y reduciendo ligeramente la presión arterial media. Tienen un efecto antiaterogénico, pues mantienen la integridad del endotelio, disminuyen la velocidad de deposición de las LDL en la pared arterial e inhiben la oxidación de éstas, modulan el

tono arterial por su acción bloqueadora de los canales cálcicos en la membrana celular del músculo liso y de los miocitos cardíacos y tienen, además, acción sobre la liberación de neurotransmisores en la unión presináptica. (20)

Conocidos todos estos efectos, se ha preconizado la terapia de reemplazo estrogénico como modificadora de los factores de riesgo cardiovascular y de otras alteraciones que se manifiestan frecuentemente en esta etapa. Según estudios observacionales, el uso de estrógenos se asocia con una disminución del 50% del riesgo de enfermedad coronaria y similar disminución del accidente cerebrovascular. (21-23)

En apariencia, el beneficio del uso de los estrógenos se extiende a aquellas mujeres que ya han sufrido un evento cardiovascular, aunque un panorama más claro lo tendremos cuando, en 1998, se publiquen los resultados del estudio HERS (Hearst Estrogen/Progestin Replacement Study). Otro estudio en curso es el "Women Health Initiative", que es el más ambicioso de los estudios en este campo, con un seguimiento por quince años y, por lo tanto, sus conclusiones se esperan para después del año 2005. Dará información sobre dieta, hábitos, fármacos (incluida la terapia de reemplazo hormonal) y la relación de éstos con la enfermedad cardiovascular y el cáncer.

Cuando se realiza terapia de sustitución con estrógenos, en pacientes que tienen útero, se hace necesario agregar gestágenos en forma cíclica o continua para prevenir el cáncer de endometrio. (24) Por tal razón se denomina a estas terapéuticas terapia hormonal de reemplazo (THR) y no estrogénoterapia. Se ha hablado de un efecto adverso del agregado de gestágenos en la estrogénoterapia, en especial sobre el perfil lipídico. Sin embargo, una revisión de la literatura publicada sugiere que este efecto adverso dependería de la dosis y del tipo de gestágeno utilizado. (1, 25, 26) No se han encontrado modificaciones sobre la resistencia vascular arterial valorada por ultrasonido Doppler ni tampoco diferencias en el beneficio sobre el riesgo cardiovascular. (27-29)

OBJETIVOS

- a) Investigar la presencia de factores de riesgo y/o enfermedad cardiovascular en una población de mujeres posmenopáusicas, sin evidencias clínicas de enfermedad cardiovascular.
- b) Analizar la asociación de dichos factores con la edad y con los años de posmenopausia.
- c) Estudiar, en función del tiempo, la aparición de los factores de riesgo cardiovascular y/o patologías que se presentaren.
- d) Analizar el posible efecto corrector de los factores de riesgo con la terapia hormonal de reempla-

zo y/o de las medidas de prevención convencionales, como cambios de hábitos y de estilo de vida, educación para la salud, regímenes higiénico-dietéticos, etc.

e) Evaluar la aceptación de las mujeres para realizar terapia hormonal de reemplazo y/o control epidemiológico.

MATERIAL Y METODO

Para este estudio se consideraron las pacientes que cumplieron 4 años de permanencia en nuestros registros de ginecología y cardiología. El corte en el seguimiento se efectuó en julio de 1995. Fueron 350 mujeres que se asistieron en el Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, de Haedo Norte (conurbano bonaerense). Todas ellas concurren para la atención ginecológica relacionada con el período climatérico. Luego de la certificación, por el Servicio de Ginecología, de que se hallaban en período menopáusicos, las pacientes fueron remitidas al Servicio de Cardiología, donde se procedió a la evaluación cardiológica de rutina: interrogatorio, examen físico, presión arterial (promedio de tres mediciones en posición sentada, en el brazo derecho luego de 10 minutos de reposo inicial y con cinco minutos de intervalo entre cada toma) y electrocardiograma. Si se detectaban alteraciones se procedía a indicar exámenes complementarios no invasivos o invasivos, según el caso. Para el seguimiento epidemiológico se confeccionó un formulario *ad hoc*, que era completado por el médico tratante y que comprendió datos personales, socioeconómicos elementales, nivel de escolaridad (por año cursado), tipo de trabajo, ocupación o profesión y actividad física (número de veces por semana). Se efectuó el registro de los factores de riesgo modificables y no modificables, antecedentes personales, familiares y patologías en general. El índice de masa corporal (IMC) se calculó por la fórmula $IMC = \text{peso}/\text{talla}^2$.

Se efectuaron los siguientes exámenes de laboratorio: orina completa, hemograma, eritrosedimentación, glucemia, uremia, ácido úrico, hepatograma, perfil tiroideo, estradiol y hormona foliculo-estimulante.

El perfil lipídico se evaluó por los niveles de: colesterol total, triglicéridos y HDL-C con muestra de sangre venosa tomada con un ayuno de 12 horas como mínimo. La fracción LDL-C se calculó por la fórmula de Friedewald: $LDL-C = \text{colesterol total} - \text{HDL} - (\text{triglicéridos}/5)$. Estos se efectuaron en laboratorio centralizado y con método unificado de valoración. Las mujeres eran informadas e invitadas a integrar el grupo de seguimiento epidemiológico con el fin de observar el comportamiento de los factores de riesgo y/o el desarrollo de patología cardiovascular. Para integrarse al estudio debían aceptar: cum-

plir con las visitas programadas y realizar controles de laboratorio cada 6 meses. En el caso de que el grupo de ginecología indicara efectuar terapia hormonal de reemplazo las pacientes eran notificadas por el equipo tratante de los riesgos y beneficios de estos tratamientos.

Los datos recogidos se almacenaron en una base de datos, DBASE IV, y la elaboración estadística se efectuó con los programas Epi5 y CSS. Se realizó un análisis unimultivariado. Algunas variables, como la edad y los años de posmenopausia, se correlacionaron en forma bivariada, por varios criterios estadísticos, para explorar concordancia entre los métodos de la variable en estudio, por ejemplo: prueba de Student, regresión lineal, coeficiente de correlación, etc. El análisis multivariado con regresión logística se realizó para permitir estimar la probabilidad de la asociación, en forma independiente, de los otros factores. Se calculó también los *odds ratio* para cada variable con el fin de determinar la fuerza independiente de la misma.

RESULTADOS

La muestra estudiada es la típica población hospitalaria del conurbano bonaerense. Esto se puede observar en ciertos resultados de las variables en estudio (nivel de educación, ocupación, etc.). Las características generales de la muestra se observan en la Tabla 1.

Las hipertensas eran de edad más avanzada (52 *versus* 50 años; $p = 0,0011$), tenían más años de posmenopausia (4,5 *versus* 5,8; $p = 0,018$) y un índice de masa corporal (IMC) mayor (27,36 *versus* 26,22; $p = 0,0078$). Las que tenían más tiempo de padecimiento de este factor de riesgo mostraron una relación estadísticamente significativa con el tabaco, pasado o presente ($p = 0,046$), y con los años de presentar dislipidemia ($p = 0,025$).

Las fumadoras actuales eran significativamente más jóvenes ($49,31 \pm 5,76$ años) que las que nunca fumaron ($51,5 \pm 5,1$ años) y que las ex fumadoras ($54,6 \pm 5$ años) ($p = 0,0093$).

Las diabéticas eran, como es de esperar, las de mayor edad ($p = 0,008$) y tenían un tiempo más prolongado padeciendo hipertensión que el resto y también mayor IMC ($p = 0,002$ y $p = 0,006$ respectivamente).

La Tabla 2 muestra la correlación entre las variables edad y años de posmenopausia con otros factores de riesgo. Hay, en algunos casos, un resultado estadístico similar o bien una prevaleciendo sobre la otra.

A la regresión lineal, el colesterol y las LDL-C mostraron relación con la edad cronológica, no así con los años de posmenopausia. La fracción HDL-C no presentó modificación con ninguna de estas dos variables.

Tabla 1
Características generales de la población

n (mujeres menopáusicas)	350
Edad (años)	50,85 ± 5,57
IMC	26,74 ± 4,52
Última menstruación (años)	5,1 ± 4,99
Tipo de menopausia:	
Natural	83,42% (292)
Quirúrgica	16,57% (58)
Hipertensión	45,71% (160)
Dislipidemia	78,31% (272)
Colesterol basal	233,77 ± 40,66 mg/dl
HDL-C basal	48,32 ± 9,10 mg/dl
LDL-C basal	162,95 ± 38,36 mg/dl
Triglicéridos basal	112,51 ± 52,10 mg/dl
Diabetes	5,7% (20)
Tabaco:	
Actual	20,2% (71)
Ex	16,9% (59)
Nunca	62,9% (220)
Escolaridad (años)	6,95 ± 3,06
Tipo de trabajo:	
Activo	83,42% (292)
Sedentario	16,58% (58)
Ocupación:	
Ama de casa	65,71% (230)
Operaria calificada	7,14% (25)
Operaria no calificada	14,28% (50)
Docentes	0,5% (2)
Profesionales	2,0% (7)
Independientes	10,28% (36)

IMC: índice de masa corporal.

Los triglicéridos tampoco mostraron incrementos con la edad o con los años de posmenopausia pero sí se observó aumento de los mismos en forma significativa cuanto mayor fue el IMC ($p < 0,001$). El aumento del IMC se correlacionó con valores bajos del HDL-C ($p < 0,001$). También se observó una correlación inversa entre los años de escolaridad y el IMC ($p < 0,003$).

Se realizó, para esta muestra, un análisis multivariado con el fin de determinar en forma independien-

Tabla 2
Correlación de la edad y años de posmenopausia con otras variables (Prueba de Student)

Variable	Edad ($p <$)	Años de PM ($p <$)
Hipertensión	0,001	0,01
Dislipidemia	0,008	NS
Tabaco (actual o pasado)	0,01*	NS
Diabetes	0,0001	0,004
Colesterol	0,01	NS
HDL-C	NS	NS
LDL-C	0,03	NS
Triglicéridos	NS	NS
IMC	NS	NS

Para las menores de 51 años. IMC: índice de masa corporal.

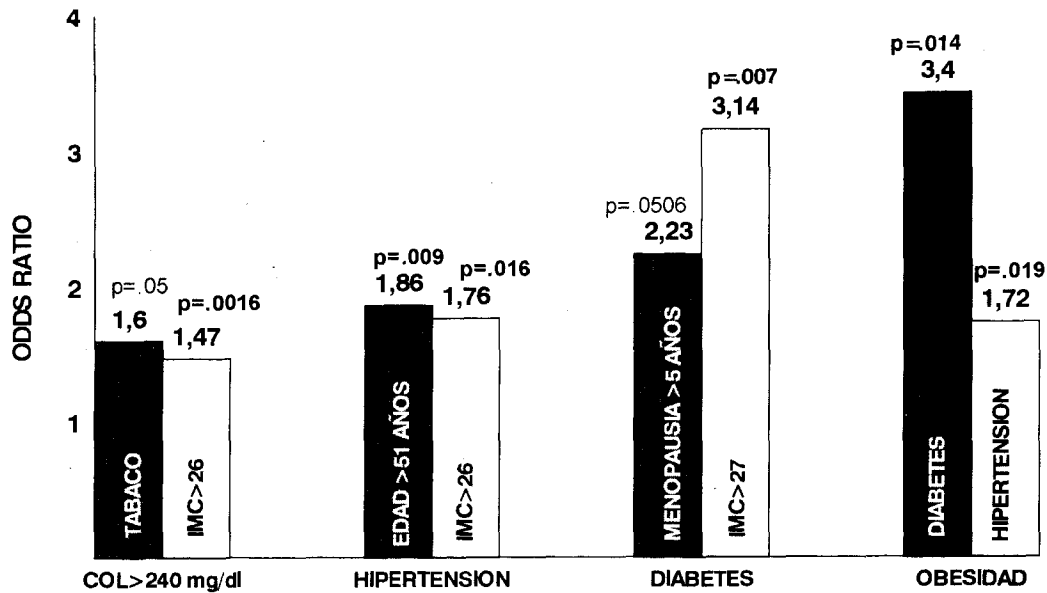


Gráfico 1. Variables que influyen en la menopausia para el desarrollo de colesterol >240 mg/dl, hipertensión, diabetes, obesidad. Cada variable fue ajustada a los otros factores de confusión.

te qué influencia tienen la edad y los años transcurridos en posmenopausia en el desarrollo de los principales factores de riesgo. Para ello fue necesario "ajustar" la variable edad y años de posmenopausia al contexto de los demás factores de riesgo considerados y así objetivar qué influencia exclusiva le corresponde. La influencia independiente se cuantifica a través del "odds ratio ajustado". En la medida que un odds ratio excede a 1 la influencia es creciente. La p, para mostrar la significación, fue obtenida por el cálculo del exponente del coeficiente beta.

En el Gráfico 1 se muestran los resultados obtenidos para cada factor de riesgo considerado, luego del ajuste.

La población total se dividió en dos grupos, según si realizó o no terapia hormonal de reemplazo. Si no aceptaban la hormonoterapia o estaba contraindicada, se les proponía ingresar a un seguimiento epidemiológico del mismo tipo que el de las tratadas con hormonas.

Solamente el 40,28% (141) pudo y aceptó realizar terapia hormonal sustitutiva. La media de tratamiento, hasta el corte efectuado en julio de 1995, fue de 23 ± 9 meses. El 59,72% (209) restante presentó diferentes niveles de cumplimiento. Todas estaban en condiciones teóricas, por su sintomatología, de efectuar hormonoterapia, pero 19 (9,1%) fueron desaconsejadas por otros médicos de realizarla pues podría ocasionarles "daños mayores". Nuestro equipo les propuso realizar el seguimiento epidemiológico, y pasaron a integrar ese grupo. Treinta y un mujeres (14,83%) realizaron todos los controles de laboratorio exigidos porque presentaban patologías que así lo requerían (dislipidemia o hipertensión severa, etc.). Las 159 (76,1%) restantes sólo concurrieron esporádicamente a las consultas médicas de control; por lo tanto, y a los fines de considerar la evolución del patrón lipídico, no se las ha tenido en cuenta. En el Gráfico 2 se observa la proporción de pacientes de uno y otro grupo y su cumplimiento. La Tabla 3

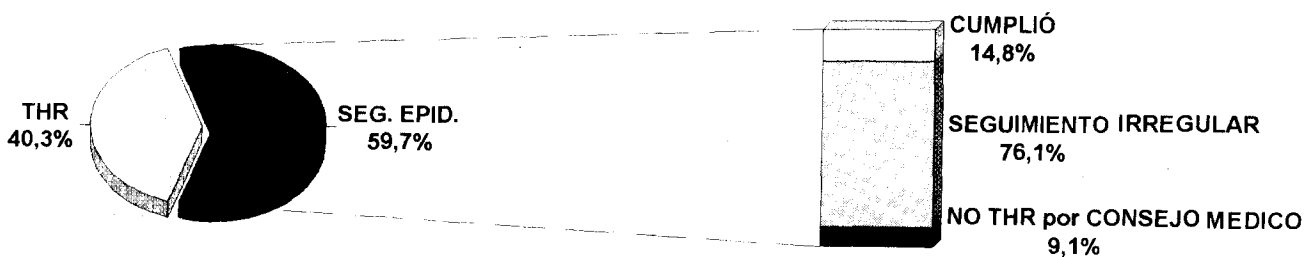
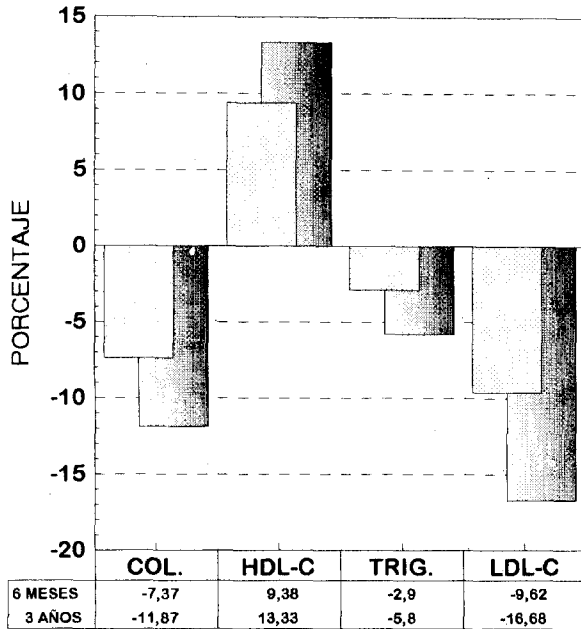


Gráfico 2. Realización de tratamientos. SEG. EPID.: seguimiento epidemiológico para control de factores de riesgo. THR: terapia hormonal de reemplazo.



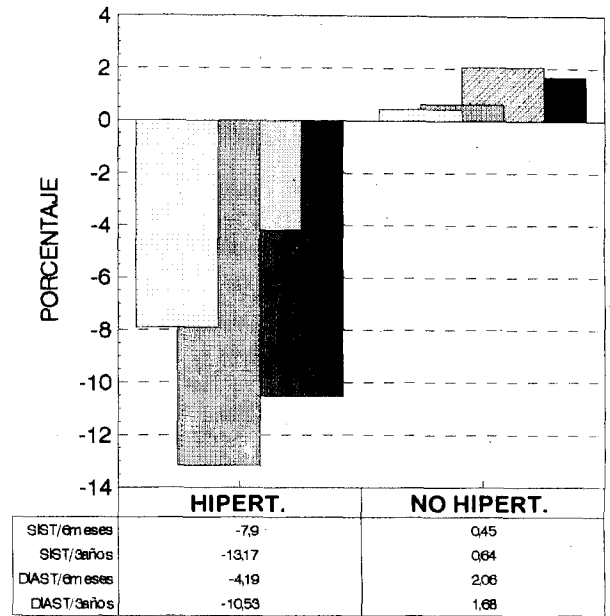
□ 6 MESES ■ 3 AÑOS

Gráfico 3. Modificación de los factores de riesgo con terapia hormonal de reemplazo. Fracciones lipídicas.

muestra la presencia de los factores de riesgo basales en ambos grupos. No obstante, la presencia o no de algunos de éstos fue condicionante médico para la indicación de la terapia hormonal de reemplazo.

El Gráfico 3 muestra la corrección de las distintas fracciones lipídicas con la terapia sustitutiva hormonal a los 6 meses del inicio y a los 3 años. De igual manera, el Gráfico 4 muestra el comportamiento de la presión arterial en normotensas e hipertensas. En el Gráfico 5 se puede evaluar el comportamiento general de las hipertensas con terapia de reemplazo.

Durante el seguimiento, 6 pacientes (6,18%) presentaron hipertensión arterial en el grupo con tratamiento de reemplazo hormonal y 5 (5,37%) en el grupo de seguimiento epidemiológico (p NS). Dos pacientes tratadas presentaron eventos cardiovasculares:



□ SIST/6 meses ■ SIST/3 años
▨ DIAST/6 meses ■ DIAST/3 años

Gráfico 4. Modificación de los factores de riesgo con terapia hormonal de reemplazo. Presión arterial.

una sufrió un infarto agudo de miocardio y otra una disfunción del nódulo sinusal. Una paciente tratada desarrolló diabetes. Dos pacientes sin tratamiento presentaron signos clínicos de cardiopatía isquémica.

DISCUSION

En una editorial J. Delaye se preguntaba si la menopausia constituye un factor independiente de riesgo cardiovascular y si la corrección de ese factor debe hacerse con los métodos tradicionales de prevención o con intervención específica, como sería la hormonoterapia sustitutiva. (30) Esto es lo que tratamos de evaluar en nuestra muestra.

Se hace referencia a la edad, factor de riesgo no modificable, como la causa de la diferencia de mor-

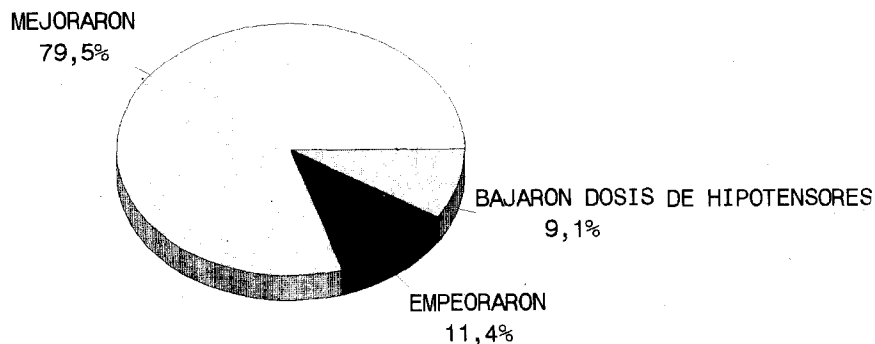


Gráfico 5. Cambios en las pacientes hipertensas con terapia hormonal de reemplazo (n = 44)

Tabla 3
Factores de riesgo entre grupo tratado con THR y no tratado

	Grupo THR	Grupo no THR	p
n	141	209	
Edad (años)	50,87 ± 5,14	50,83 ± 5,86	NS
Años de pos-MP	5,09 ± 4,44	5,14 ± 5,34	NS
Hipertensión	31,20% (44)	55,50% (116)	0,0002
Dislipidemia	78,72% (111)	77,99% (163)	NS
Diabetes	5,67% (8)	5,74% (12)	NS
IMC	25,88 ± 3,92	27,33 ± 4,81	0,0068
Educación (años)	6,94 ± 2,78	6,96 ± 3,22	NS

THR: terapia hormonal de reemplazo. MP: posmenopausia. IMC: Índice de masa corporal.

talidad entre los sexos frente al evento coronario. Sería en realidad una diferencia en la edad de presentación de los mismos en el hombre y en la mujer; según la región y el país considerado, en éstas los episodios coronarios agudos se presentaron entre 7 y 10 años más tarde que en el hombre. Esto atribuiría el riesgo al factor "edad" contra el actualmente propuesto "riesgo dependiente de la menopausia". (31, 32) Nuestra población tiene una media etaria joven para inferir implicancias de mortalidad.

Llama la atención la alta prevalencia de dislipidemia. Si bien ésta es una población hospitalaria, el objeto de su visita al centro asistencial no era el área cardiovascular sino la ginecológica. También la American Heart Association hace referencia que más del 50% de las mujeres americanas mayores de 55 años tenían colesterol superior a 240 mg/dl. (2) En la Tabla 2 se puede apreciar que las fracciones lipídicas aterogénicas se correlacionaron estadísticamente con la edad y no con los años de posmenopausia. Otros autores consideran que la alteración de los lípidos se producen en el paso preposmenopausia, es decir, en la caída estrogénica, que no se produce de un día para el otro sino gradualmente, y que traería aparejada también la elevación paulatina de las fracciones más aterogénicas de los lípidos. (17, 33, 34) En nuestra muestra esto no se pudo comprobar, pues esta población es posmenopáusicas.

El estudio FRICAS (Factores de riesgo para infarto en América del Sur) mostró que las mujeres del grupo control entre 40 y 80 años presentaron dislipidemia en un 49,65%, mientras que en el grupo infartado era del 74,43%. (35) No obstante, para otros autores el aumento del colesterol total y de los LDL-C se correlacionaría con la edad. (36, 37) Esto está de acuerdo con nuestros resultados globales, pero cuando consideramos valores elevados de estas variables en la posmenopausia, luego de ajustar los otros factores de riesgo, hallamos que influyen significativamente en esta elevación el IMC > 26 y el hábito tabáquico.

Otros estudios refieren que el detonante en el deterioro del perfil lipídico es el cambio hormonal, no

importando si se trata de menopausia natural o quirúrgica. (38-40) Para la fracción HDL-C existe la misma controversia: algunos autores piensan que no se modifica con la menopausia (36, 37) y otros que se deteriora con los años de posmenopausia. (13, 38) Nosotros no hallamos relación estadística para la edad ni para el tiempo transcurrido en posmenopausia. Posiblemente sea debido a los bajos valores promedios de HDL hallados en nuestra población al comenzar los estudios, según se puede observar en la Tabla 1, y esto se correspondería con el tipo poblacional estudiado. Sin embargo, en otro estudio realizado en la Argentina, (41) para el mismo rango etario, en el grupo de pacientes menopáusicas el promedio de colesterol basal fue similar al nuestro, pero la fracción HDL-C era más elevada (60 ± 2,0 mg/dl versus 48,32 ± 9,10 mg/dl respectivamente).

Un estudio derivado del Framingham demostró que los factores de riesgo más importantes en las mujeres para enfermedad coronaria fueron: diabetes, tabaquismo, hipertensión, dislipidemia, edad avanzada y deficiencia estrogénica. (42) La hipertrigliceridemia acompañada de bajo HDL-C pareciera ser un fuerte factor de riesgo, más en la mujer que en el hombre. (2) Nosotros también hallamos estas correlaciones, al igual que otros autores, y asociadas con un IMC elevado y con un hábito sedentario. (43) Sólo el 10% de nuestras mujeres realizaban alguna actividad física fuera de su trabajo corriente. En Estados Unidos se considera que 6 de cada 10 mujeres son sedentarias. (13, 44) Un estudio publicado demostró que caminar a 4 millas por hora (6,4 km/h) una distancia de 11 a 12 millas (17,6-19,2 km) por semana durante un año, produjo un incremento del 27% en el HDL en mujeres previamente sedentarias, de mediana edad, que tenían valores de HDL alrededor de 46 mg/dl al comenzar el estudio. (45)

Respecto de la diabetes, factor de riesgo importante en las mujeres, se encontró una fuerte asociación estadística con el IMC superior a 27 kg/m² y casi en el límite de significación, con más de 5 años de posmenopausia. La edad, si bien fue significati-

va en la correlación bivariada, no mostró significación estadística al ajustarse frente a otras variables. Un estudio, que relacionó la aparición de diabetes con el peso corporal, mostró que el peso ganado luego de los 18 años de edad era el mayor determinante para presentar diabetes en la adultez. Para un incremento del peso corporal de 20-35 kg el riesgo relativo fue de 11,3 y para un aumento mayor de 35 kg el riesgo relativo fue de 17,3. (46, 47)

Se publicó que las mujeres hipertensas tienen 4 veces más posibilidades de desarrollar patología cardíaca que las normotensas. (48) Las mujeres blancas americanas mayores de 45 años presentan hipertensión arterial en un 60%, y en nuestro estudio la prevalencia alcanzó al 45,7%. (2) En un informe sobre detección de factores de riesgo del Ministerio de Salud de Colombia, los autores encontraron que en las mujeres la prevalencia fue de 9,4% para el grupo entre 20 y 39 años y de 42,25% en la franja etaria 40-59 años. (49) Una publicación francesa comunicó un 67,5% de prevalencia de este factor de riesgo en las mujeres mayores de 65 años, habiéndose presentado con mayor frecuencia que en los hombres. (30) Hay autores que afirman que el tiempo transcurrido en menopausia influye en el desarrollo de hipertensión. (8) Otros autores demostraron que ésta no es la única variable que interviene sino que entrarían en juego otras como edad, obesidad, etc. (9,50-52)

Nosotros observamos una relación estadísticamente significativa entre la hipertensión, la edad cronológica y el tiempo transcurrido en posmenopausia, como muestra la Tabla 2.

En el Gráfico 1 se muestra cómo, para el desarrollo de hipertensión en la posmenopausia, influyen la edad y el IMC elevado, luego de haberla ajustado a los demás factores de riesgo.

El tabaco es un hábito que las mujeres menopáusicas tienen en una menor proporción que los hombres de igual edad. (2, 30) Nuestra prevalencia de fumadoras actuales (20,3%) también fue acorde con la publicación de la AHA (2) y también registramos mayor abandono del hábito tabáquico con el paso de los años (16,9%).

Se demostró que el tabaquismo multiplica por cinco el riesgo de coronariopatía en las mujeres entre 40-59 años. (53) Pero algunos estudios refieren que aun fumando 10 cigarrillos/día la mujer menopáusica eleva el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular en un 50%. (54-56) En un grupo de mujeres, en las cuales se estudió con ecografía Doppler las arterias uterinas, demostramos que la presencia de valores elevados del índice de pulsatilidad se correlacionaba con dislipidemia y con hábito tabáquico, pasado o presente. (28, 57)

Para evaluar el uso de la terapia de reemplazo en mujeres con factores de riesgo nos referiremos a los

datos de la Tabla 3. La hipertensión fue una limitante para asignar terapia hormonal de reemplazo, tanto para nosotros como para otros autores. (58) Si bien se postuló que con esta terapéutica las hipertensas obtenían también beneficios, (59) el manejo de estas pacientes se hace difícil si no están estabilizadas las cifras tensionales al comenzar el tratamiento. Para ello nos guiamos con el siguiente criterio: de presentarse inestabilidad tensional, o superar los límites de 160/90 en valores de sistodiastólica aun habiendo ajustado la terapéutica antihipertensiva, se debe suprimir la terapia hormonal sustitutiva. (58) En el estudio PEPI no se demostró cambios en la presión arterial en ninguna de las ramas con tratamiento activo. (60) Nuestra experiencia al respecto está expuesta en los Gráficos 4 y 5.

Respecto de la acción sobre el perfil lipídico, nuestros resultados coinciden con los de la literatura mundial, especialmente con el ya citado PEPI y con otros. (60, 61) Ya nadie discute el efecto benéfico de los estrógenos sobre los lípidos, aun con la presencia de progestágeno. Como se puede observar en el Gráfico 4, no hubo interferencia en nuestro grupo tratado, al igual que en otros estudios. (60-63)

En otras poblaciones el nivel educacional fue condicionante para la aceptación de la terapia de reemplazo. (62-65) En nuestro caso no lo fue, si bien las mujeres que aceptaron la terapia sustitutiva cumplieron con todos los exámenes anuales, tanto ginecológicos como cardiológicos, como las visitas y el laboratorio semestral; éstas no tenían distinto grado de educación que el resto.

Si bien el tiempo de uso de THR en nuestro seguimiento fue corto como para evaluar la relación con la aparición de cáncer, especialmente el de mama. En el estudio PEPI, para similar lapso, se registró mayor número de hiperplasia de endometrio en la rama sin oposición con progestágenos. (60) Nuestras pacientes siempre tuvieron las dos hormonas si poseían útero. Se sostiene que los controles a los que son sometidas las mujeres que realizan estos tratamientos las colocan en mejor situación para la detección precoz del cáncer.

Distinto fue el caso de las mujeres que no aceptaron la sustitución hormonal. Estas cumplieron solamente las consultas médicas en forma desordenada y con un ritmo no adecuado para la valoración seriada del perfil lipídico. Esto se observó también en otros países, y está asociado con la resistencia que presenta la mujer a incorporar otros exámenes de salud fuera de los tradicionales ginecológicos, así como también una sobrevaloración de su resistencia frente a la enfermedad cardíaca. (65)

CONCLUSIONES

1) El desarrollo de hipertensión arterial estuvo li-

gado con mayor fuerza estadística con la edad más que con los años de posmenopausia. También la presencia de un IMC superior a 26 kg/m² mostró significación para el desarrollo de la misma en la posmenopausia.

2) La diabetes, sin embargo, se correlacionó con los años de posmenopausia, mostrando así la importancia de la menopausia precoz en la génesis de este factor de riesgo. Como factores determinantes de su aparición resultaron un IMC por encima de 27 kg/m² y el superar los 5 años de posmenopausia.

3) Las fracciones aterogénicas del perfil lipídico, colesterol y LDL-C, en niveles de riesgo (mayor de 240 mg/dl y 160 mg/dl respectivamente), sólo mostraron relación con la edad, pero no así con los años de posmenopausia. Como factores influyentes para su manifestación, en esta etapa, mostraron significación el IMC < 26 y el tabaquismo.

4) El nivel de educación tuvo relación inversa con el IMC. Si consideramos que ambas variables son modificables, especialmente el aumento del peso corporal, con educación y concientización de la mujer para que acepte cambios de hábitos antes de la edad de la menopausia, se lograría un importante paso para la prevención de factores de riesgo tales como hipertensión, diabetes y dislipidemia.

5) La terapia hormonal sustitutiva mostró un efecto benéfico sobre las alteraciones del perfil lipídico y ayudó en la mayoría de las pacientes hipertensas, previamente medicadas, para estabilizar sus valores de presión arterial. Los nuevos casos de hipertensión y los eventos cardiovasculares no tuvieron relación estadística significativa entre los grupos con o sin tratamiento sustitutivo.

6) La aceptación de este tipo de terapéuticas fue baja, coincidiendo con lo que sucede en otras latitudes. El miedo al cáncer hace rechazar a las mujeres estos tratamientos hormonales. Aún faltan estudios epidemiológicos que puedan aclarar el riesgo de padecer cáncer, sobre todo el de mama, superando los 5 años de tratamiento continuo. Esto hace que no se pueda garantizar el uso de esta terapéutica en forma prolongada.

7) Fue dificultoso ingresar mujeres al seguimiento epidemiológico para la detección y/o tratamiento de los factores de riesgo. Hay una marcada resistencia de éstas a reconocer la enfermedad cardiovascular como propia. En nuestro grupo sólo cumplieron las citas y controles aquellas que ya presentaban patologías específicas, como dislipidemia, hipertensión, etc.

Por todo lo expuesto podemos decir que la menopausia parece ser un condicionante para el desarrollo de otros factores de riesgo conocidos, que se exteriorizan en esta etapa de cambio hormonal. He aquí el énfasis que debemos poner los médicos en la educación de las mujeres y en la detección temprana

de los factores de riesgo conocidos, no sólo en la etapa posmenopáusica sino cuando ésta comienza, sobre todo si se presenta precozmente o por maniobras quirúrgicas.

SUMMARY

MENOPAUSE AND RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASE: EFFECTS OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY

Background

Cardiovascular disease is the leading cause of death in men and women in developing countries including Argentine. Women increase the risk to develop cardiovascular disease after menopause, generally 7 to 10 years after the age men. During the fertile period women are protected against cardiovascular disease by the estrogen. Risk factors usually grow with the climacteric symptoms, then detection should be performed in women at early age, prior to menopause. Women do not have in mind this concept and the fear of cancer, especially breast cancer is commonly associated with the major cause of death.

Objectives

1) To investigate cardiovascular risk factors and/or cardiovascular disease in a cohort of menopausal women and their association with age and with time since menopause. 2) To evaluate their modification with different treatments including hormone replacement therapy during 4 years. 3) To analyze the development of risk factors and/or cardiovascular disease during the follow up and the women's adherence to the treatments

Material and method

A team of cardiologists and gynecologists, have evaluated 350 menopausal women for a period of 4 years. The patients were collected from the gynecologist department where they were being treated for climacteric symptoms. They were evaluated by clinical report and a questionnaire *ad hoc* about risk factors and cardiovascular disease. Hormone replacement therapy or other treatments were performed when necessary. All the women were invited to participate in a epidemiological follow up, with a previous notification.

Results

We have demonstrated the relation between age and time since menopause with known cardiovascular risk factors as hypertension, dislipidaemia, obesity, diabetes, etc. Estrogen replacement therapy was used to correct and modify the meno-

pause abnormalities. In our experience only 40.3% of the sample accepted this therapy; the rest of the population did not realize properly the epidemiological control for detection of cardiovascular diseases. We analyzed the effects and women's adherence to treatment in order to correct and prevent risk factors.

Conclusions

Menopause showed to be the period when known cardiovascular risk factor appeared. The hormonal changes seem to be a favorable field for risk factors growth. This finding explains why women with early menopause are at great risk for coronary disease. As in others parts of the world, women education about atherosclerotic disease is the objective of a great number of physicians in a effort to change the women's attitude toward prevention, and to convince them to accept proper treatments, not only hormone replacement therapy, for the control of cardiovascular disease. These actions have to involve a group of faculty including gynecologist because women tend to consider them as a "house-hold doctors".

Key words Menopause - Cardiovascular risk factors in women - Hormone replacement therapy

Agradecimientos

A los Bioquímicos Dres. Néstor Boschetti y Ana María Bellicio por la realización de los estudios de laboratorio.

BIBLIOGRAFIA

- Lobo R. Treatment of the postmenopausal women: basic and clinical aspects. *En: Gorodeski G, Utian W: Epidemiology and Risk Factors of Cardiovascular Disease in Postmenopausal Women (1ª ed), Sección V, Cap XIX: Cardiovascular disease. New York, Raven Press, 1994; 199.*
- Eaker E, Chesebro J, Sacks F y col. Cardiovascular disease in women. American Heart Association. Special report. *Circulation 1993; 88 (4) (Parte 1): 1999-2009.*
- Bush T: The epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women. *Ann NY Acad Sci 1990; 592: 263-272.*
- Kannel WB, Hjortland MC. Menopause and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *Ann Int Med 1976; 85: 447-452.*
- Knopp RH. The effects of postmenopausal estrogen therapy on the incidence of atherosclerotic vascular disease. *Obstet Gynecol 1988; 72: 23-30.*
- Wenger N, Gerwitz G, Knopp G, Rosenberg L, Shangold M, Stefanick M. Preventing CHD in women: A clinical challenge. *Menopause Management 1994; 3 (4): 12-23.*
- Kannel WB, Wilson P. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am Heart J 1991; 121: 1268-1273.*
- Villeco AS, De Aloysio D. High blood pressure and ischaemic ECG patterns in climateric women. *Maturitas 1983; 5: 89-97.*
- Van Berensteyn ECH, Van T Hof MA, Ward H. Contributions of the ovarian failure and aging to blood pressure in normotensive premenopausal women: a mixed longitudinal study. *Am J Epidemiol 1989; 129: 947-955.*
- Renard E, Bringer J. Steroides sexueles. Effets sur le métabolisme hydrocarboné avant et après la ménopause. *Presse Med 1993; 22: 431-435.*
- Schoenberger JC. Smoking change in relation to changes in blood pressure, weight and cholesterol. *Prev Med 1982; 11: 441-453.*
- Croft P, Hannoford P. Risk factors for acute myocardial infarction in women: evidence from the Royal College of General Practitioner's oral contraceptive study. *Br Med J 1989; 298: 165-168.*
- Owens J, Mathews K, Fredrikson M. Can physical activity mitigate the effects of aging in middle aged women? *Circulation 1992; 85 (4): 1265-1270.*
- Manson JE, Tosteson H. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med 1992; 326: 1406-1416.*
- Berlin J, Colditz G. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol 1990; 32 (4): 612-628.*
- Ley CJ, Stevenson JC. Sex and menopause. Associated changes in body fat distribution. *Am J Clin Nutr 1992; 55: 950-954.*
- Jensen J, Nilas L, Christiansen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. *Maturitas 1990; 12: 321-331.*
- Losordo D, Kearney M, Kim E, Jekanovsky J, Isner JM. Variable expression of the estrogen receptors in normal and atherosclerotic coronary arteries of premenopausal women. *Circulation 1994; 89: 1501-1510.*
- Mendelsohn M, Karas R. Estrogen and the blood vessel wall. *Current Opinion in Cardiology 1994; 9: 619-626.*
- Adams MP, Kaplan JR, Manuck SB y col. Inhibition of coronary atherosclerosis by 17-beta estradiol in ovariectomized monkeys. Lack of an effect of added progesterone. *Arteriosclerosis 1990; 10: 151.*
- Tepper R, Goldemberg S, May J, Luz J, Beyth Y. Hormone replacement therapy in postmenopausal women and cardiovascular disease: an overview. *Obstet Gynecol Survey 1992; 147 (6): 426-431.*
- Barrett Connors E, Bush T. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA 1991; 265: 1861-1867.*
- Stampfer MJ, Colditz GA, Willet W, Rosner B. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: the years follow-up from the Nurses Health Study. *New Engl J Med 1991; 325: 756-762.*
- Gambrell RD Jr. Progesterone therapy: a review. *Am J Obstet Gynecol 1987; 156: 1304-1313.*
- Cano A, Fernández H, Serrano S, Mahiques P. Effect of continuous estradiol-medroxyprogesterone administration on plasma lipids and lipoproteins. *Maturitas 1991; 13: 35-38.*
- Pramparo P, Paterno C, Urthiague ME, Sandoval P, Balestrini AE, Rozlosnik JA. Menopausia, factores de riesgo cardiovascular y reemplazo hormonal. *Rev Argent Cardiol 1994; 62 (1): 41-52.*
- De Ziegler D, Bessi R, Frydman R. Vascular resistances of uterine arteries; physiological effects of estradiol and progesterone. *Fertil Steril 1991; 55: 775-777.*
- Pramparo P, Urthiague ME, Palermo M y col. Vascular changes in postmenopausal women. 5th Annual Meeting of the American Menopause Society. Washington DC, 1994.
- Barrett Connors E, Wingard D, Criqui M. Postmenopausal estrogen use and heart disease risk factors in the 1990. *JAMA 1989; 261: 2095-2100.*
- Delaye J. Editorial. La prescription de l'hormonothérapie substitutive: une nouvelle prévention des maladies cardiovasculaires? *Arch Mal Coeur 1995; 88: 951-953.*
- Vaccarino V, Harlan MK, Berkman LF, Horwitz RI. Sex differences in mortality after myocardial infarction. Is there evidence for an increased risk for women? *Circulation 1995; 91: 1861-1871.*
- Comparato MR. *Terapéutica Hormonal en Ginecología (2ª ed). Buenos Aires, Editorial El Ateneo, 1990; 222-233.*

33. Grand A. Le risque cardiovasculaire apres la ménopause. *Ann Cardiol Angeiol* 1992; 41: 151-161.
34. Mathews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 641-646.
35. Ciruzzi M, Rozlosnik J, Pramparo P y col, por los investigadores del estudio FRICAS (Factores de riesgo para infarto agudo de miocardio en la Argentina). *Rev Argent Cardiol* 1996; 64 (II): 1-40.
36. Basdevant A. Traitement estroprogestatif substitutif et hyperlipidemie. *Gynecologie* 1991; 42: 451-454.
37. Basdevant A. Steroids and lipids metabolism: mechanism of action. *Int J Fertil* 1992; 37 (2): 93-97.
38. Campos H, Mc Namara JR, Wilson PW, Ordovas JM, Scahaffer EJ. Differences in low density lipoproteins subfractions and apolipoproteins in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 30-35.
39. Turpin G. Menopause, hormonothérapie substitutive et métabolisme lipidique. *Reprod Hum Horm* 1991; 4: 44-49.
40. Godsland LF, Wynn V, Crook D, Miller NE. Sex plasma lipoproteins and atherosclerosis: prevailing assumptions and outstanding questions. *Am Heart J* 1987; 114: 1467-1503.
41. Halperin H, Berg G, Aisemberg L, Brites F, Siseles N, Wikinski R. Lipoproteínas de densidad intermedia y lipasa hepática en mujeres postmenopáusicas. *Medicina* 1992; 52: 213-219.
42. Eaker ED, Castelli WP. Coronary heart disease in women. *En: Coronary heart disease and its risk factors among women in the Framingham Study*. Published by Bethesda (Md) for the National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Health, 1987.
43. Barrett Connors E. Obesity, atherosclerosis and coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1985; 103: 1010-1019.
44. Editorial. Coronary heart disease attributable to sedentary lifestyle-selected states, 1988. *Morb Mortal Wkly Rep* 1990; 39: 541-544.
45. Hardman AE. Brisk walking and plasma high density lipoprotein cholesterol concentration in previously sedentary women. *Br Med J* 1989; 299: 1204-1205.
46. Colditz G, Hennekens RA, Stamfer J. Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. *Am J Epidemiol* 1990; 132 (3): 501-513.
47. Willett W, Stampfer J, Colditz G, Hennekens Ch. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. *JAMA* 1995; 273: 461-465.
48. Kitler ME. Differences in men and women in coronary artery disease, systemic hypertension and their treatment (Editorial). *Am J Cardiol* 1992; 70: 1077-1080.
49. Suárez Russi MA, López de Mesa Melo C. Factores de Riesgo Cardiovascular. Informe del Departamento de Patologías Crónicas no Transmisibles y Degenerativas - Ministerio de Salud de Colombia, 1994; 24.
50. Hjortland MC, Mc Namara PM, Kannel WB. Some atherogenic concomitants of menopause: The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1976; 103: 304-311.
51. Londquist O. Intraindividual changes of blood pressure, serum lipids and body weight in relation to menstrual status: results from a prospective population study of women in Goteborg. Sweden *Prev Med* 1982; 11: 162-172.
52. Shibata O, Matsuzaki T, Hatano S. Relationship of relevant factors of atherosclerosis to menopause in Japanese women. *Am J Epidemiol* 1979; 109: 420-424.
53. Beart CM, Kotke TE, Annegers JF, Ballard DJ. The Rochester Coronary Heart Disease Project: Effect of cigarette smoking, hypertension, diabetes and steroid estrogen use on coronary heart disease among 40 to 59 years old women, 1960 through 1982. *Mayo Clinic Proc* 1989; 64: 1471-1480.
54. Bush TL. Long term effect of estrogen use on cardiovascular death in women: results from the Lipids Research Clinics (LRC) Follow up Study. *Circulation* 1991; 83: 728.
55. Report: National Health Institute Survey. *JAMA* 1995; 45.
56. Mc Kinlay SM, Bifano NL, Mc Kinlay JB. Smoking and age at menopause in women. *Ann Int Med* 1985; 103: 350-356.
57. Palermo M, Urthiague ME, Famiani Z y col. Atherosclerotic follow up study in postmenopausal women: preliminary data. XIV FIGO World Congress, Montreal, Canadá, 1994. *Internat J Gynec & Obstet* 1994; 46 (1): 97.
58. Grand A: Hormonothérapie substitutive après la ménopause: le coeur a ses raisons. *Reprod Hum Horm* 1993; 6: 251-258.
59. Kaplan N. Editorial: A plea for two actions that need to be taken. *Am J Cardiol* 1991; 67 (7): 641-642.
60. The writing group for PEPI trial. Effect of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995; 273: 199-208.
61. Lobo R. Clinical review 27: effect of hormone replacement on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *J Clin Endocrin Metabolism* 1991; 73 (5): 925-930.
62. Azmi A, Nabusil MB, Folsom AR y col for The Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. Association of hormone replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1993; 328: 1069-1075.
63. Ottosson UB, Johansson BG, von Schultz B. Subfractions of high density lipoprotein cholesterol during estrogen replacement therapy: A comparison between progestogens and natural progesterone. *J Obstet Gynecol* 1985; 151: 746-750.
64. Velde E, van Leusden HAIM. Hormonal treatment for the climateric: alleviation of symptoms and prevention of postmenopausal disease. *Lancet* 1994; 343: 654-658.
65. Pilote L, Hlatky MA. Attitudes of women toward hormone therapy and prevention of heart disease. *Am Heart J* 1995; 129: 1237-1238.