
EFFECTOS SOBRE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR DE LA TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO EN LA MUJER CLIMATERICA: ACTUALIZACION

Dra. Nancy Elsa Norma Gomez, Débora Soledad Gómez Flores, María Felisa Zalazar,
Dr. Luis Daniel Navarro

RESUMEN

Motiva esta revisión al ser la enfermedad cardiovascular (ECV) la principal causa de morbilidad en las mujeres de más de 65 años de países occidentales (45 % de las muertes) y existir controversia en la indicación de la terapia hormonal de reemplazo (THR) en la prevención primaria y secundaria de la misma. Los estudios consultados aportan evidencias favorables y desfavorables para su indicación: Debemos mencionar al síndrome X coronario con efectiva respuesta a la THR. La mejora en el perfil aterogénico y su acción vasodilatadora. Se ha establecido el efecto beneficioso sobre los niveles lipídicos y lipoproteínas en las mujeres postmenopáusicas. Pero hay evidencias de que la THR puede incrementar el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico, eventos coronarios, trombosis venosa y posiblemente cáncer de mama. Se ha indicado el potencial beneficio de la THR en la prevención de la enfermedad coronaria. Se concluye que al no ser claro su beneficio, actualmente la THR no tiene indicación en prevención secundaria de la ECV y tampoco existe una razonable evidencia de su uso en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. La decisión de utilizar la THR para prevenir la ECV deberá ser individualizada y realizada dentro del contexto en el que se evalúen otros riesgos de salud subsecuentes a la deficiencia estrogénica de la mujer postmenopáusica.

No hay duda que los méritos de prolongar la terapia de reemplazo hormonal van a seguir estando en tela de juicio. Cada paciente tendrá sus indicaciones y contraindicaciones que determinarán la duración de su tratamiento. Está claro que la terapia continua confiere una protección contra enfermedades crónicas asociadas a la edad. Probablemente, lo más importante a tener en cuenta es que la mujer postmenopáusica deben ser aconsejadas acerca de la terapia hormonal e intentar que la mayor parte de ellas tengan acceso a la misma.

Palabras clave: THR, ECV, postmenopausia.

ABSTRACT

THE HORMONE REPLACEMENT THERAPY EFFECTS ON CARDIOVASCULAR DISEASE IN CLIMATERIC WOMAN

The reason of this review is that when being coronary heart disease (CHD) the main cause of morbidity and mortality in 65 years older women from west countries (45 % of the deaths) and to exist controversy in the prescription of the hormone replacement therapy (HRT) for primary and secondary prevention. Trials consulted present favourable and unfavourable evidences for its prescription. We should to comment at cardiac syndrome X with effective response to the HRT. The improvement in the atherogenic range and its vasodilator effect. Is established the beneficial effect on lipid and lipoprotein levels in postmenopausal women. Bat there are evidences that HRT can to increase the risk of ischemic stroke, coronary events, venous thrombosis and probably breast cancer. Is seen potential benefit of HRT in prevention of coronary disease. Is concluded that is not clear its benefit, at the moment HRT don't have indication in secondary prevention of CHD neither exist evidence reasonable about its use for primary prevention of cardiovascular disease. Decision to make use HRT to prevent CHD should be individualized and realized inside of context in that were evaluated another subsequent health risks at estrogenic deficiency in a postmenopausal woman.

There is not doubt that merits to extend HRT are going to be in doubt. Each patient will have his indications and contraindications to will determine the duration of treatment. Is clear that continuous HRT confers a protection against chronics diseases associated with the age. Probably the more important to have in mind is that a postmenopausal woman should be advised about HRT and to try that the greatest part of they have access at the same.

Keywords: HRT – CHD – POSTMENOPAUSAL.

INTRODUCCION

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de morbilidad en las mujeres de más de 65 años de países occidentales y constituye el 45 % de las muertes, el doble del total de todas las formas combinadas de cáncer, que representan la segunda causa

(1,2). No obstante, hace relativamente poco tiempo que comenzó a valorizarse las cardiopatías en la mujer.

Las principales características de la ECV en la mujer, diferenciadas del varón, se refieren a la baja prevalencia durante el período reproductivo y su marcado aumento luego de la me-

nopausia, las distintas formas de presentación de la cardiopatía isquémica, el diferente pronóstico de algunas de las formas clínicas y de los resultados de las intervenciones de revascularización, las dificultades en la interpretación de los resultados de los métodos diagnósticos, el peso relativo de los factores de riesgo (3) y la controversia de la indicación de la terapia hormonal de reemplazo (THR) en la ECV (4).

MATERIAL Y METODO.

El método de búsqueda bibliográfica para la siguiente revisión se realizó en internet a través de buscadores como: Google, PubMed; en revistas on line de la Web y en la hemeroteca de la Facultad de Medicina de la UNNE.

MENOPAUSIA Y RIESGO CARDIOVASCULAR.

La incidencia de la ECV en general en la mujer durante su etapa reproductiva es muy inferior a la del hombre, con una proporción de 1/3. Luego de la menopausia, las diferencias se reducen en forma progresiva para equipararse a partir de la sexta década de la vida. Desde el punto de vista epidemiológico se considera que en la mujer, la cardiopatía isquémica aparece 10 años después y el infarto de miocardio lo hace 20 años más tarde que en el varón. La manera de aparición de la cardiopatía isquémica difiere de acuerdo al sexo. Datos de estudios epidemiológicos señalan que la angina de pecho es la forma inicial de presentación inicial en la mujer, mientras que el infarto de miocardio es el evento inicial en la mayoría de los varones (3).

La asociación de angina de pecho típica, pruebas funcionales positivas para isquemia y arterias coronarias angiográficamente normales caracteriza un síndrome que se presenta con especial frecuencia en las mujeres: Síndrome X coronario. Este síndrome parece ser debido a la isquemia microvascular que disminuye la reserva de flujo coronario ante el aumento de la demanda. El cuadro clínico es similar al de la cardiopatía isquémica clásica, excepto por la refractariedad a las drogas antiisquémicas convencionales y a la efectiva respuesta a la terapia THR. A diferencia de las pacientes con enfermedad coronaria común, las portadoras de este síndrome tienen mala calidad de vida sin la terapia apropiada pero excelente expectativa de vida (6).

TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La THR se indica para el alivio de los síntomas vasomotores y urogenitales, como así también en la prevención y tratamiento de la osteoporosis. Si bien es controvertida su indi-

cación en prevención secundaria de la ECV (7), existen estudios experimentales básicos y clínicos que apoyan los diferentes mecanismos de cardioprotección de la THR (8).

Los mecanismos por los cuales los estrógenos ejercen un efecto cardioprotector serían (8):

- *Acción indirecta: mejoran el perfil aterogénico. Los estrógenos aumentan la HDL y disminuyen la LDL fundamentalmente cuando se administran por vía oral. Además mejoran la tolerancia a la glucosa.
- *Acción directa: actúan directamente en la pared vascular produciendo vasodilatación. En especial promueven una acción vasodilatadora mediado por el incremento de óxido nítrico denominado originalmente factor de relajación endotelial. Por otro lado existe una acción química local, modificando el metabolismo de las prostaglandinas, por incremento de prostaciclina y disminución de tromboxano, lo que conduce a un efecto vasodilatador e inhibiendo la endotelina I (sustancia vasoconstrictora).

La THR disminuye el riesgo de enfermedad isquémica cardíaca y cerebrovascular a cualquier edad en mujeres postmenopáusicas. Pero, es preocupante el efecto atenuante del agregado de progestágenos de manera cíclica y la selección de los grupos de tratamiento. El Cardiovascular Health Study 6 observó a casi 3.000 mujeres mayores de 65 años y encontraron que el estrógeno utilizado era mejor que el que se utilizaba antes y que las mujeres que habían estado con hormonoterapia tenían menos riesgo cardiovascular que las que nunca habían recibido THR. Esta protección cardiovascular llegaba hasta la octava década de la vida.

Diferentes estudios observacionales (en especial el estudio de cohortes de las enfermeras) han indicado el potencial beneficio de la THR en la prevención de la enfermedad coronaria. Sin embargo no es claro su beneficio en prevención secundaria y tampoco existe una razonable evidencia de su uso en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular (33). El estudio PEPI, mostró que los estrógenos podían disminuir los niveles séricos de LDL, y afectar favorablemente marcadores de la agregación plaquetaria, viscosidad plasmática, activación endotelial y sensibilidad a la insulina (9,10). Se ha pensado que por estos hallazgos, la THR podría ser útil en la prevención secundaria. Sin embargo estos beneficios no han sido demostrados en ensayos clínicos aleatorizados, y con desenlaces de efectividad (y no solamente considerados desenlaces intermedios, como los del PEPI).

Un estudio randomizado realizado a 4.029 mujeres postmenopáusicas que presentaban síndromes coronarios agudos en el que se evaluaba las consecuencias a mediano plazo de la THR demostró que la misma no produce una mejoría como ya lo señalaran otros estudios(32).

TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO Y PERFIL LIPIDICO.

La mujer postmenopáusica comparada con la premenopáusica, tiene mayor concentración de colesterol total y colesterol LDL (5). También se observa aumento de triglicéridos plasmáticos, el cual está vinculado con el envejecimiento (11). Otras lipoproteínas cuya concentración plasmática se incrementa en la menopausia son las Lp(a) (12) y la IDL (13). Más controvertido es el comportamiento del colesterol HDL, que según algunos autores disminuye (14), en tanto que otros no observan cambios luego de la menopausia (5).

Numerosos estudios han establecido el efecto beneficioso de la THR sobre los niveles lipídicos y lipoproteínas en las mujeres postmenopáusicas (5). Los estrógenos por vía oral han sido los más utilizados en la sustitución hormonal tanto a corto como a largo plazo y su primer pasaje hepático determina una actividad enzimática y modificaciones metabólicas importantes:

- *Disminución de la concentración plasmática de IDL y LDL, por incremento de su catabolismo, a través del aumento en la actividad del receptor para LDL (receptores B : E hepáticos) hasta valores similares a los de una mujer premenopáusica (15).
- *Disminución de la Lp (a) (12)
- *Incremento de la Apo A1, disminución de la síntesis de lipasa hepática e inhibición de los receptores SR-B1 (16). Estos efectos determinan el aumento de la HDL fundamentalmente (a expensas de HDL 2).

TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO Y SUS EFECTOS EN LA PARED VASCULAR.

Numerosos estudios en animales de experimentación y en humanos documentan los efectos directos de los estrógenos a través de receptores en la pared vascular (efectos genómicos) y de mecanismos no genómicos (rápidos) de membrana (8).

Los estrógenos presentan acciones endotelio-dependientes (síntesis del factor de relajación endotelial-óxido nítrico, disminución de la endotelina I, producción de prostaciclina) y endotelio –independientes (bloqueo de los canales de calcio de las células musculares lisas del vaso) sobre el aparato cardiovascular que determinan la vasodilatación arterial (17,18).

La disfunción endotelial es una de las complicaciones más severas en la progresión de la aterosclerosis. Datos experimentales demuestran que los estrógenos en modelos animales pueden mejorar la función endotelial e inhibir la oxidación de LDL-colesterol, el engrosamiento intimal, la migración y proliferación de células musculares lisas vasculares, y por lo tanto podrían prevenir el desarrollo o la progresión de la aterosclerosis (18).

En las mujeres postmenopáusicas se demostró la preservación de la función endotelial por los estrógenos a través del aumento del flujo mediado por el óxido nítrico como respuesta a la administración de acetilcolina en las arterias coronarias (18).

Los efectos beneficiosos en el aparato cardiovascular podrían también estar relacionados con su acción antioxidante (19).

Además otro estudio indica que la rigidez arterial relacionada con el envejecimiento y la menopausia no es afectada por la terapia a largo plazo con estrógenos (28).

TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO Y EL RIESGO CARDIOVASCULAR

La publicación de nuevos estudios observacionales y luego de grandes estudios prospectivos randomizados, ha obligado en estos últimos cinco años a los médicos y pacientes a reconsiderar las indicaciones de la THR, ya que se demostró un aumento significativo del cáncer de mama y clara evidencia del aumento de riesgo cardiovascular en el primer período de uso de las hormonas (30).

El Heart and estrogen/progestin replacement study (HERS) fue un ensayo clínico randomizado ciego y controlado para evaluar el efecto de la THR sobre el riesgo coronario y accidentes cerebrovasculares en pacientes que ya sufrían de esa enfermedad. Se asignó a las pacientes 0,625 mg/día de estrógenos equinos conjugados más 2,5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona (MPA) o placebo durante 4,1 años. Analizar el efecto de esta terapia en enfermedad cardiovascular es de gran importancia por tratarse de la mayor causa de muerte en muchos países (21). Los resultados de este estudio indican un aumento de 2,89 veces en tromboembolismo, aunque la diferencia no es significativa. En el desarrollo temporal se observó una tendencia a un aumento significativo del 52 % de eventos cardiovasculares durante el primer año, con una tendencia no significativa hacia una disminución en los años sucesivos (21). Por otro lado, se encontró también (22) que en el tiempo investigado no hubo diferencias significativas en el riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres postmenopáusicas con enfermedad coronaria (que poseen un mayor riesgo de estos eventos). Pa-

ra analizar si esa tendencia no significativa en enfermedad coronaria que se encontraba en los últimos 3 años del estudio HERS anteriormente citado, se invitó a las pacientes a continuar con el tratamiento aunque durante esta etapa llamada HERS II ya se había revelado que pacientes pertenecían al grupo placebo y que pacientes al tratado.

En mujeres sanas, se ha evaluado también en el ensayo Women's Health Initiative (WHI) el cual fue llevado a cabo en diversos centros clínicos donde se reclutó a más de 16.000 mujeres con útero intacto, las cuales en el momento del screening tenían entre 50 y 79 años, se les aleatorizó a tomar un comprimido diario de 0,625 mg de estrógenos equinos conjugados y 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona. Este estudio, planeado para durar 8,5 años se interrumpió a los 5,2 años porque los riesgos totales excedían a los beneficios. Se realizó un detallado estudio de numerosos parámetros relacionados con el sistema cardiovascular, publicado en 2003 en el *New England Journal of Medicine* (23). Uno de los aspectos evaluados fue la incidencia de infartos fatales o no fatales en ambos grupos. El riesgo total de enfermedad coronaria en el grupo estrógenos más progestágenos comparados con el grupo placebo fue de 1.24, siendo peor durante el primer año, con un riesgo relativo de 1.81 (23). Ya en la primera comunicación publicada en la revista *JAMA* en julio de 2002 (24) se anunciaba un aumento en el riesgo coronario de 1.29, de apoplejía de 1.41 y de embolia pulmonar de 2.13. Debe aclararse que un aumento en el riesgo de 1.81 significa un 81 % de incremento en el riesgo de contraer la enfermedad.

Los autores advierten que el estudio puede presentar algunas limitaciones que hay que considerar.

El WHI prueba un determinado esquema de tratamiento, por lo tanto los resultados no necesariamente se aplican a otras formulaciones, dosis o vías de administración de estas hormonas.

Sin embargo, estudios aleatorizados que miden el uso de estrógenos solos han mostrado conclusiones similares con respecto a la enfermedad coronaria.

Otra limitación es la relativamente alta tasa de discontinuación de la terapia en el estudio lo que incluso podría llevar a subestimar los efectos adversos coronarios del tratamiento.

El estudio ERA (25) mostró un no beneficio de la THR en la progresión de las placas ateroscleróticas coronarias evaluadas angiográficamente, a pesar de disminuir los niveles séricos de LDL. Tampoco demostró disminución en la incidencia de enfermedad coronaria clínica.

ca. Estos hallazgos apoyan los encontrados en el estudio HERS.

Recientemente análisis post hoc del HERS, mostró aumento de la incidencia de eventos coronarios en el primer año de uso de la THR en estas pacientes con enfermedad coronaria previa. Estos hallazgos se encontraron también en un análisis de subgrupos del estudio CARS (26) donde aumentó el riesgo de muerte, infarto y angina en las mujeres que usaban recientemente la THR (RR 1.44, IC 1.05-1.99). Sin embargo las mujeres que tenían uso previo no se encontró este exceso de riesgo.

Un re-análisis de estudio de cohortes de las enfermeras mostró en prevención secundaria, una tendencia de mayor riesgo de recurrencia de eventos coronarios mayores (RR1.25, IC 95% 0.78-2.0) en mujeres con inicio reciente de THR (27).

Sin embargo un estudio prospectivo realizado a 1.303 mujeres de 53 años de edad concluyó que la THR podría proteger contra la ECV futura (29).

Un meta-análisis publicado en el *BMJ* en febrero de 2005 provee evidencia de que la THR puede incrementar el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico, eventos coronarios, trombosis venosa y posiblemente cáncer de mama (31).

CONCLUSION

- ❖ La EVC representa la causa más frecuente de morbimortalidad en mujeres mayores de 65 años en los países occidentales (1,2).
- ❖ Si bien es posible sostener que la THR puede tener un efecto favorable en la prevención primaria de la ECV (4), en este momento la THR no tiene indicación en prevención secundaria de la ECV (7,20).
- ❖ En las mujeres postmenopáusicas con ECV establecida, si la THR es indicada para el tratamiento de los síntomas menopáusicos (sofocos, sequedad vaginal, atrofia urogenital) o de la osteoporosis, se debe tener precaución en la selección de hormonas, tipos, dosis y vía de administración (4).
- ❖ La decisión de utilizar la THR para prevenir la ECV deberá ser individualizada y realizada dentro del contexto en el que se evalúen otros riesgos de salud subsecuentes a la deficiencia estrogénica de la mujer postmenopáusica.
- ❖ No hay duda que los méritos de prolongar la terapia de reemplazo hormonal van a seguir estando en tela de juicio. Cada paciente tendrá sus indicaciones y contraindicaciones que determinarán la duración de su tratamiento. Está claro que la terapia continua confiere una protección contra enfermedades crónicas asociadas a la edad. Probablemente, lo más importante a tener en cuenta es

que la mujer postmenopáusica debe ser aconsejada acerca de la terapia hormonal e intentar que la mayor parte de ellas tengan acceso a la misma.

BIBLIOGRAFIA

1. Mosca L, Manson J, Sutherland S et al. Cardiovascular disease in women. Estatement for health care professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1997; 96 :2468-82.
2. Siseles N, Gutierrez P, Sayegh F. The Climateric in Latin America: actual state future trends in : The Menopause at the millennium Ed. Takeshi Aso, The Parthenon Publishing Group, 2000;108-116.
3. Wenger N. CDH in women : clinical characteristics, gender differences and outcome improvement. *Menopause Management* 2001; 10 (1) : 26-29.
4. Genazzani A and Gambacciani M. Cardiovascular disease and hormone replacement therapy. *International Menopause Society Expert Workshop. Climateric* 2000; 3 : 233-240.
5. Siseles N, Berg G, Gutierrez P, Moggia S, Prada M. Hormone replacement therapy and lipid profile: effects of different routes of administration. *Proceedings of the 8 th World Congress of Gynecological Endocrinology. Florence, Italy, December 6-9, 2000.*
6. Kaski JC, Rosano GMC, Collins P et al. Cardiac syndrome X : clinical characteristic and left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25 : 807-14.
7. Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women (HERS). *JAMA* 1998; 280 : 605-13.
8. Mendelshon M and Karas R. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340 (23) : 1801-11
9. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial : the writing group the PEPI trial. Effects of estrogens/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995; 273 : 199-208.
10. Espartero MA et al. Effect of postmenopausal therapy on lipoprotein (a) concentration : PEPI investigations. *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions. Circulation* 1998; 97 : 979-86.
11. Castelli W. Cardiovascular disease in women. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 158 : 1553
12. Bruschi F, Meschia M, Soma M et al. Lipoprotein (a) and other lipids after oophorectomy and estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1996; 88 : 83-90.
13. Berg G, Siseles N, Gonzales A et al. Increase in hepatic lipase activity in postmenopause. Relationship with atherogenic intermediate density and low density lipoproteins. *Menopause* 2001; 8 (1) : 51-57.
14. Stevenson J, Crook D, Godsland I. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis* 1993; 98 : 83-90.
15. Krauss R. Lipid and lipoproteins and effects of hormone replacement. In : *Treatment of the postmenopausal women : basic and clinical aspects.* Lobo R (Ed.). Second edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 1999; 32: 369-76.
16. Brinton EA. Oral estrogen replacement therapy in postmenopausal women selectively raises levels and production rates of lipoprotein A-1 and lowers hepatic lipase activity without lowering the fractional catabolic rate. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16 : 431-40.
17. Mijatovic V, Van der Mooren M, Stehouwer A et al. Postmenopausal hormone replacement, risk estimators for coronary artery disease and cardiovascular protection. *Ginecol Endocrinol* 1999; 13 : 130-44.
18. Collins P and Beale C. Potential mechanism of vascular effects. In : *The cardiovascular role of HRT, a clinical update.* The Parthenon Publishing Group, UK 1996 : 20-35.
19. Sack MN, Rader DJ, Cannon RO. Estrogen and inhibition of oxidation of low density lipoproteins in postmenopausal women. *Lancet* 1994; 343 : 269-70.
20. Mosca L, Collins P, Herrington DM, Mendelsohn ME, Pasternak RC, Robetson RM et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease : a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104 : 499-503.
21. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, Richards C, Harris F, Fong J et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001; 103 : 638-42.
22. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy : Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288 : 49-57.
23. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NI et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349 : 523-34.
24. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, La Croix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al. 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.
25. Herrington MD et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343 : 522-29.
26. Alexander K et al. Initiation of hormone replacement therapy after acute myocardial infarction is associated with more cardiac events during follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1-7.
27. Grodstein F, Manson J, Stampfer M. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses health study. A prospective, observational study. *Annals of Internal Medicine* 2001; 135 : 1-8.
28. Rodriguez- Macias K, Naessen T, Boström A and Bergqvist D. Arterial Stiffness is not improved in long-term use of estrogen. *American Journal of obstetrics and gynecology* 2002; 186: 189-94.
29. Kuh D, Langenberg C, Hardy R, Kok H, Cooper R, Buttenworth S, Wadsworth ME. Cardiovascular risk at age years in relation to menopause transition and use of hormone replacement therapy : a prospective British birth cohort study. *American Journal of obstetrics and gynecology* 2005 ;112(4): 476-85.
30. Chong AY, Lip GY. Hormone replacement therapy and cardiovascular risk. *Treat Endocrinol.* 2002;1(2): 95-103.
31. Crawford F, Langhorne P. Time to review all the evidence for hormone replacement therapy. *BMJ* 2005; 330(7487): 345.
32. Parsons E, Newby LK, Bhapkar MV, Alexander KP, White HD, Shah SH et al. Postmenopausal hormone use in women with acute coronary syndromes. *J Women's Health (Larchmt)* 2004 ;13(8): 863-71.
33. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Postmenopausal hormone replacement therapy for primary prevention of cardiovascular and cerebrovascular disease: Recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2004; 170 (9).