

11202
23

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

"EFECTO DE LA TERAPIA ESTRÓGENICA SOBRE
LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA
EN MUJERES POSMENOPAUSICAS
HISTERECTOMIZADAS CON HIPERTENSION
ARTERIAL LEVE"

T E S I S

Que para obtener el grado de
MAESTRA EN CIENCIAS MEDICAS

P R E S E N T A

DRA. OLGA ROSA BRITO ZURITA

TUTOR: DR. CARLOS POSADAS ROMERO

CO-TUTOR: DR. JESUS ANTONIO GONZALEZ HERMOSILLO

MEXICO, D. F.

275912

1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mis adorados padres, los mejores del mundo, por su ejemplo, dedicación y permanente entrega.

A mis hermanos Julio César, Gustavo Adolfo y Miguel Angel, por su amor y apoyo incondicional en todas las etapas de mi vida.

A mi queridísimo esposo Alberto, complemento esencial de mi vida, te agradezco el amor sin límite, la seguridad y comprensión que me brindas.

A mis amigas de siempre Rocío Alvarado, Rocío Herrera, Nelly, Lolita, Cristina y Karina, por su constante deseo de superación.

A mis maestros por sus enseñanzas, gracias.

A los Doctores:

José Dante Amato Martínez

Carlos Aguilar Salinas

Rubén Argüero Sánchez

Por sus valiosos comentarios en la corrección de esta tesis.

Al Doctor Jesús Antonio González-Hermosillo por su apoyo y co-asesoría para el desarrollo de este trabajo.

Al Doctor Carlos Posadas Romero por su valiosa asesoría en la tarea de la investigación científica, por su grandeza académica y por su sencillez humana, muchas gracias y todo mi agradecimiento.

A todo el personal del laboratorio de lípidos del departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", y en especial a José Zamora por su ejemplo de perseverancia y apego a la vida. Gracias por el apoyo recibido.

Al personal de Holter y electrofisiología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", sin ellos hubiera sido imposible culminar este proyecto.

INDICE

1. Resumen	1
2. Introducción	2
3. Objetivos	6
4. Material y método	7
Diseño del estudio	7
Población de estudio	7
Laboratorio	10
Electrofisiología	12
Holter de 24 horas	12
Análisis de variabilidad de la frecuencia cardíaca	12
Mediciones en el dominio del tiempo	12
Mediciones en el dominio de las frecuencias	13
5. Análisis estadístico	15
6. Resultados	16
7. Discusión	19
8. Bibliografía	24
9. Sección de figuras y tablas	32

RESUMEN

Introducción: La función cardiovascular se encuentra bajo el control constante de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) es un método que permite la medición cuantitativa indirecta de la influencia autonómica sobre el corazón. En la menopausia, además del aumento en la frecuencia de factores de riesgo para cardiopatía aterosclerosa (FRCAE), como dislipidemia, hipertensión arterial (HAS), diabetes mellitus, obesidad, existe un desequilibrio en la regulación neuroautonómica cardiovascular que aumenta el riesgo de eventos agudos. Diversos estudios han demostrado que la terapia de reemplazo estrogénico (TRE) en las mujeres posmenopáusicas (PM) ejerce un efecto benéfico sobre los FRCAE.

Objetivo: Cuantificar la variabilidad de la frecuencia cardíaca en respuesta a la terapia estrogénica de reemplazo en mujeres posmenopáusicas histerectomizadas con hipertensión arterial leve, así como determinar la asociación de los cambios en la variabilidad de la frecuencia cardíaca con las concentraciones en plasma de lípidos, lipoproteínas, glucosa e insulina.

Material y métodos: Se diseñó un ensayo clínico controlado doble ciego. Se incluyeron 30 mujeres PM histerectomizadas, con HAS tratadas con verapamil de acción prolongada 180 mg/día desde un mes antes de iniciar el estudio. Previa aleatorización, el grupo experimental (n=16), recibió estrógenos conjugados naturales (ECN) 0.625 mg/día, continuamente durante 4 meses y el grupo control (N=14) recibió placebo. Después de ayuno de 12 h, se tomaron muestras sanguíneas para la medición de las variables metabólicas en forma basal, y a los 2 y 4 meses: Colesterol total (CT), Triglicéridos (TG), Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), Apoproteínas B y A-I (Apo B y Apo A-I, respectivamente), glucosa e insulina. El colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) se calculó con la fórmula de Friedewald modificada por de Long. A todas se les realizó antropometría con ropa ligera y sin calzado. La VFC se determinó en los dominios del tiempo y de las frecuencias mediante un estudio circadiano en Holter de 24 hs.

Resultados: Las variables antropométricas y fisiológicas fueron similares en ambos grupos y no se modificaron con el tratamiento. En cambio, después de 16 semanas de tratamiento el C-LDL (-8%, p=0.05), glucosa (-2%, p=0.009) e insulina (-37%, p=0.009) disminuyeron significativamente en el grupo de estrógenos en comparación con el grupo placebo. Las mujeres del grupo experimental tuvieron aumento del porcentaje de la diferencia entre los intervalos RR normales adyacentes mayores de 50 ms en 24 h (PNN50) en comparación con las del grupo control (10.3 ± 6 vs 4.3 ± 4, p=0.001). También en las bandas de baja (BF) y alta frecuencia (AF) se observaron incrementos significativos en el grupo con TRE en casi todas las horas estudiadas. Se encontró correlación del PNN50 con CT (r = -0.57, p=0.02), con C-LDL (r = -0.54, p=0.03), con Apo B (r = -0.59, p=0.04) y con TG (r = -0.46, p=0.05). La desviación estándar del promedio de los RR (RRSD) se correlacionó inversamente con C-LDL (r = 0.43, p=0.05) y con el índice cintura-cadera (ICC) (r=0.61, p=0.01), la desviación estándar del RRSD (SDANN) se correlacionó inversamente con (ICC) (r=0.53, p=0.03). En el dominio de las frecuencias hubo correlación de las bandas de baja frecuencia y alta frecuencia del CT, C-LDL, glucosa e insulina. El análisis de regresión múltiple mostró asociación independiente del CT y del tratamiento estrogénico con el PNN50. La glucosa y la insulina se asociaron independientemente con la banda de baja frecuencia, la TRE con la banda de alta frecuencia y con cociente de BF/AF.

Conclusiones: En la mujer posmenopáusica hipertensa existen alteraciones en el equilibrio de la actividad autonómica sobre el corazón. La TRE mejora parcialmente las alteraciones de la VFC favoreciendo la actividad parasimpática.

INTRODUCCION

La cardiopatía aterosclerosa (CAE) es la principal causa de mortalidad en hombres y mujeres de países industrializados y de algunos en vías de desarrollo como México. En la mujer esta enfermedad es poco común en la premenopausia y su incidencia aumenta con la edad, observándose una elevación brusca después de los 50 años, edad aproximada en que aparece la menopausia ⁽¹⁻³⁾. Estas diferencias en sexo y edad han permitido formular la hipótesis que los estrógenos son un factor cardioprotector. ⁽⁴⁻⁵⁾

Varios estudios han demostrado que durante la menopausia se exacerban varios de los factores convencionales de riesgo. En esta etapa de la vida de la mujer se ha encontrado elevación de las concentraciones de colesterol total (CT), colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), apolipoproteína B ⁽⁶⁻¹¹⁾, lipoproteína(a) [Lp (a)] ⁽¹²⁻¹³⁾, aumento en la resistencia a la insulina ^(14,15), disminución de la fibrinólisis ⁽¹⁶⁾ y mayor prevalencia de diabetes mellitus (DM) ⁽¹⁷⁾, hipertensión arterial sistémica (HAS) ⁽¹⁸⁻²⁰⁾ y obesidad de tipo androide ^(19,21). Aumentan también las anormalidades cualitativas de las LDL que al ser más susceptibles a la oxidación incrementan su aterogenicidad. En la menopausia la prevalencia del patrón B, dado por la presencia de LDL pequeñas y densas, es mayor que en la premenopausia y varía, según la población estudiada, de 14% a 49% ⁽²²⁾.

Recientemente, en la menopausia se han encontrado alteraciones en la vasomoción debidas al desequilibrio provocado por disminución de sustancias vasodilatadoras, como el óxido nítrico y la prostaciclina, y al aumento de vasoconstrictores como tromboxano A₂ y angiotensina II ^(23,24). Además, existen signos característicos relacionados con incremento de la actividad simpática ⁽²⁵⁾. Todos estos factores, en forma aislada o en combinación, incrementan la morbi-mortalidad por CAE.

Por otra parte, los resultados de estudios observacionales realizados en los últimos 25

años, han mostrado un riesgo menor de CAE en mujeres posmenopáusicas tratadas con estrógenos en comparación con las que no han recibido esta terapia ^(26,27). El efecto benéfico de la estrogenterapia puede estar mediado por la modificación favorable del perfil lipoproteico ^(28,28-30), por el menor depósito de colesterol en la íntima de las arterias, por su acción protectora sobre el endotelio al aumentar la producción de óxido nítrico y prostaciclina ^(23,24,31) o favoreciendo la vasomoción arterial ⁽³¹⁾. También, existen evidencias de que la administración de estrógenos mejora la sensibilidad tisular a la insulina ⁽⁴⁵⁾ y puede disminuir las cifras de tensión arterial ^(19,27).

Algunos trabajos experimentales y clínicos, han descrito el efecto benéfico de los estrógenos sobre el equilibrio simpático-vagal. En estudios *in vitro*, los estrógenos, a dosis suprafisiológicas y después de ser transformados en catecol-estrógenos inhiben la actividad de la tirosina-hidroxilasa, enzima limitante de la síntesis de catecolaminas ^(32,33). Los efectos de la noradrenalina liberada durante la estimulación simpática están modulados por mecanismos presinápticos; de éstos, el más importante es el aumento en la densidad de receptores α_2 , que promueven la recaptura e inactivación de la noradrenalina. En corazones de ratas ⁽³⁴⁾ normales o isquémicos, este mecanismo inhibitorio es más potente en las hembras que en los machos, y disminuye con la ooforectomía bilateral. En la mujer posmenopáusica, las concentraciones basales de noradrenalina son mayores en comparación con la mujer premenopáusica ^(35,36) y, en estado de estrés, la respuesta presora y las concentraciones de noradrenalina incrementan exageradamente. Estos mismos autores observaron que después de 6 semanas de tratamiento con estrógenos, la frecuencia cardíaca y la presión arterial disminuyeron ^(35,36). Otros estudios han descrito que en la rata hembra premenopáusica las concentraciones de acetilcolina son mayores en comparación con machos de la misma edad ⁽³⁷⁾. Además, los niveles de este neurotransmisor disminuyen después de la

ooforectomía bilateral ⁽³⁸⁾ y aumentan a niveles normales con el reemplazo estrogénico ⁽³⁹⁾. Así mismo, se ha demostrado que la sensibilidad barorrefleja se reduce con la ovariectomía ⁽⁴⁰⁾.

Un estudio más, realizado en un modelo animal, mostró que la actividad parasimpática, estimada por la variabilidad de la frecuencia cardíaca, es suprimida por la ovariectomía y se restablece con el reemplazo estrogénico ⁽⁴¹⁾. La importancia clínica de este experimento se confirmó al encontrar que en las mujeres con edades entre 20 y 39 años, la actividad parasimpática se encuentra aumentada en comparación con los hombres y las mujeres posmenopáusicas ⁽⁴²⁾.

Los resultados de los estudios señalados son evidencias de que en estados con deficiencia estrogénica puede existir desequilibrio simpático-vagal por incremento de la actividad simpática o disminución de la actividad vagal. Indican, además, que la sustitución estrogénica conduce a una mejoría del desequilibrio del Sistema Nervioso Autónomo sobre el corazón.

El análisis de la VFC permite la medición no invasiva de la influencia autonómica sobre el corazón. Los marcadores de la función autonómica se pueden calcular en el dominio del tiempo y en el dominio de las frecuencias por medio del monitoreo ambulatorio electrocardiográfico continuo en Holter de 24 horas ^(43,44). En el dominio del tiempo, la actividad autonómica puede estimarse mediante los índices de variabilidad de los intervalos RR del electrocardiograma, como el promedio de los intervalos RR normales (duración del ciclo), la desviación estándar del promedio de los intervalos RR normales en segmentos de 5 minutos durante 24 hs (SDANN), y el porcentaje de la diferencia entre los intervalos RR normales adyacentes mayores de 50 milisegundos durante 24 hs (PNN50). Este último índice refleja especialmente la actividad del sistema parasimpático ⁽⁴⁵⁾.

En el dominio de las frecuencias, el análisis se realiza estudiando la descomposición de

las diferentes frecuencias de los intervalos RR. El principio fundamental de este método consiste en identificar la periodicidad de los intervalos RR y mostrar la descomposición espectral. De esta manera, la frecuencia cardíaca observada se expresa matemáticamente en términos de tiempo como la suma de una serie de funciones senoidales y cosenoidales en forma de ondas con amplitud y frecuencia ⁽⁴³⁻⁴⁶⁾. El poder total es la energía de todo el período cardíaco en 24 h y su valor es mayor de 0.40 Hertz (Hz). La banda de muy baja frecuencia o banda 1, tiene un valor de 0.0033 a 0.04 Hz y no se conoce con certeza el tipo de actividad que expresa; la banda de baja frecuencia o banda 2, va de 0.04 a 0.15 Hz y diversos estudios han indicado que esta banda representa la influencia tanto del sistema simpático como del parasimpático. La banda de alta frecuencia o banda 3 (0.15 a 0.40 Hz) es considerada un marcador de la actividad parasimpática ^(46,47). Desde el punto de vista clínico, la actividad autonómica sobre el corazón se refleja en la frecuencia cardíaca de cada individuo. En condiciones de equilibrio simpático-vagal o cuando predomina la actividad parasimpática, la VFC está elevada y la frecuencia cardíaca promedio es fluctuante y normal; por el contrario, la hiperactividad simpática se expresa por una disminución de la VFC con una frecuencia cardíaca rápida y fija ^(45,48).

Con el empleo de este método se han identificado anomalías de la VFC en algunas entidades clínicas y en presencia de algunos factores de riesgo coronario. En una población sin cardiopatía demostrada, el consumo de cigarrillos y las concentraciones de C-LDL se asociaron inversamente con la VFC ⁽⁴⁹⁾. En comparación con individuos sanos, los pacientes con HAS y aquellos con cardiopatía aterosclerosa (CAE), tienen frecuencia cardíaca más alta ⁽⁵⁰⁾ y VFC menor ⁽⁵¹⁻⁵⁸⁾. Los hipertensos presentan también alteración en el patrón circadiano de la VFC ⁽⁵⁹⁾ a diferencia del aumento de los valores en la banda de alta frecuencia (tono vagal) presente en los normotensos durante el sueño, en los

hipertensos predomina la actividad simpática ^(50,53-56,59). En éstos pacientes, en aquellos con CAE y en el periodo post-infarto, la disminución en la VFC es un marcador pronóstico para muerte súbita de origen arrítmico ⁽⁵⁴⁻⁶⁰⁾. Rosano ⁽⁶¹⁾ y cols. observaron que la VFC está reducida en pacientes con síndrome "X" microvascular (dolor anginoso, electrocardiograma de esfuerzo anormal y coronariografía normal). En éstos pacientes se ha postulado que la isquemia miocárdica es resultado, entre otros factores, de un aumento en la actividad simpática ^(62,63).

En resumen, las evidencias acumuladas en los últimos años sugieren que existen asociaciones entre la VFC y algunos factores de riesgo coronario, la cardiopatía aterosclerosa y la mortalidad total, pero principalmente la de origen cardíaco ^(50, 54,64).

Hasta la fecha no se conocen las características de la VFC en las mujeres posmenopáusicas sanas. Tampoco se ha estudiado la VFC en la mujer posmenopáusica con otros factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, como HAS, DM, dislipidemia, ni en aquellas con cardiopatía isquémica establecida. Igualmente se ignoran los efectos de la terapia de reemplazo hormonal en este tipo de mujeres.

Por lo anterior, los **objetivos** de este estudio fueron cuantificar la variabilidad de la frecuencia cardíaca en respuesta a la terapia estrogénica de reemplazo en mujeres posmenopáusicas histerectomizadas con hipertensión arterial leve, así como determinar la asociación de los cambios en la variabilidad de la frecuencia cardíaca con las concentraciones en plasma de lípidos, lipoproteínas, glucosa e insulina.

MATERIAL Y METODO

Se diseñó un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. El tamaño de la muestra se determinó utilizando la fórmula de diferencia entre medias ⁽⁶⁵⁾.

$N = 2[(Z\alpha + Z\beta)\sigma/(\mu_1 - \mu_2)]^2$. Los supuestos para desarrollar la fórmula son:

$z\alpha = 1.96$, $z\beta = 0.84$, $\sigma = 4.5$, $\mu_1 = 10.5$, $\mu_2 = 5.4 = 12$

POBLACION DE ESTUDIO

De la población derechohabiente de las Unidades de Medicina Familiar y de los hospitales de segundo nivel de la zona 3 suroeste, del Instituto Mexicano del Seguro Social, se seleccionaron 32 mujeres, con edades comprendidas entre 45 y 65 años. Todas, tenían histerectomía previa y diagnóstico de HAS ligera (tensiones arteriales de 140-159/90-99 mmHg) ⁽⁶⁶⁾.

El estado posmenopáusico se confirmó mediante la demostración de valores de hormona estimulante del folículo superiores a 40 mU/ml. Se excluyeron pacientes con antecedente familiar o personal de cáncer de mama, mastopatía fibroquística grado IV, insuficiencia renal, enfermedad hepática, tumores ováricos, diabetes mellitus, distiroidismo no tratado, endometriosis, epilepsia tipo "gran mal", migraña, trombosis periférica o tromboembolia pulmonar, trigliceridemia mayor de 300 mg/dl, usuarias de cualquier tipo de agente hormonal o de medicamentos con efectos en el metabolismo de lípidos y carbohidratos.

Después de ser ampliamente informadas sobre los riesgos y beneficios del estudio, en la visita previa a la aleatorización, todas las pacientes expresaron por escrito su consentimiento para ser incluidas en el ensayo.

Se aplicó un cuestionario para obtener los datos demográficos y antecedentes heredofamiliares y personales de importancia. Se practicó exploración física general, con registro de las medidas antropométricas y de la presión arterial. Además, se realizaron exámenes generales de laboratorio, telerradiografía de tórax, electrocardiograma en

reposo, estudio de fondo de ojo, Papanicolaou y mastografía.

Un mes antes de iniciar el estudio se uniformó el tratamiento antihipertensivo. Todas las pacientes recibieron verapamil de liberación prolongada en dosis diaria de 180 mg. Se utilizó este calcioantagonista por sus mínimos efectos sobre la VFC ⁽⁶⁷⁾. En forma aleatoria, las pacientes fueron asignadas a uno de dos grupos de tratamiento. El grupo 1 (n=17), recibió estrógenos naturales conjugados por vía oral, en dosis diaria de 0.625 mgs administrada por la noche, de manera continua y durante 4 meses. Las mujeres del grupo 2 (n=15) recibieron placebo administrado en la misma forma que el estrógeno. Fueron eliminadas 2 pacientes; una del grupo de estrógenos que adquirió hepatitis viral tipo A y otra del grupo placebo que desarrolló DM.

Las valoraciones clínicas se efectuaron cada mes durante los 4 meses de vigilancia. En cada visita se investigaron síntomas y enfermedades intercurrentes. La adherencia al tratamiento fue evaluada mediante el conteo de tabletas no utilizadas en el mes transcurrido. Se determinaron la presión arterial, el peso y las circunferencias de cintura y de cadera. La presión arterial se midió en tres posiciones (decúbito dorsal, sedente y bipedestación) después de 15 minutos de reposo sin haber fumado y utilizando esfigmomanómetro de mercurio con manguito ancho. El peso, la estatura, la cintura y la cadera se midieron con las participantes en ropa ligera y sin zapatos. La medición de la cintura se realizó con una cinta métrica metálica a nivel de la circunferencia menor entre la última costilla y la cicatriz umbilical; la cadera se midió a nivel del borde de la sínfisis del pubis y sobre la parte más prominente de los glúteos. El índice de masa corporal (IMC) se calculó con la fórmula peso en kg dividido entre talla en metros al cuadrado. El índice cintura-cadera (ICC) se obtuvo de la división del perímetro de la cintura entre el perímetro de la cadera.

El estudio recibió la aprobación del comité local de investigación del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional siglo XXI, de la Comisión Nacional de

Investigación Científica del IMSS y del comité de ética del Instituto Nacional de
Cardiología "Ignacio Chávez".

LABORATORIO

Las muestras sanguíneas se colectaron antes de iniciar el tratamiento, y a los 2 y 4 meses de seguimiento. Se obtuvieron en fase postabsortiva (12 h de ayuno), con la paciente en posición sedente por espacio de 20 minutos y aplicando la ligadura menos de un minuto para evitar la estasis venosa. Los 10 ml de sangre, extraídos con jeringa estéril desechable se transfirieron a un tubo con EDTA (1 mg/ml), se agitaron suavemente y el tubo se colocó en baño de hielo. El plasma se separó del paquete celular por centrifugación a 2500 r.p.m. durante 20 minutos y se almacenó en varias alícuotas a menos 70°C hasta el momento del análisis.

Las cuantificaciones de lípidos, lipoproteínas, apoproteínas, Lp(a), glucosa e insulina se llevaron a cabo en el Laboratorio de Lípidos del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". El colesterol total y los triglicéridos se midieron utilizando métodos enzimáticos y reactivos de Boehringer Mannheim. El colesterol de las lipoproteínas de alta densidad se cuantificó con el mismo método después de precipitar las lipoproteínas que contienen apo B. El colesterol de las lipoproteínas de baja densidad se estimó utilizando la fórmula de Friedewald modificada por De Long⁽⁶⁸⁾. El control de calidad de las mediciones se efectuó a través del Programa de Estandarización de Lípidos del Centro de Control de Enfermedades de Atlanta, E.U.A.

Los coeficientes de variación intraensayo para CT, TG y C-HDL fueron de 1.1%, 0.62% y 1.14%, respectivamente. Los coeficientes de variación interensayo fueron de 3.06%, 2.6% y 3.9%, respectivamente.

La glucemia fue determinada por el método de glucosa-oxidasa con reactivos de Boehringer Mannheim. La insulina se cuantificó utilizando un estuche comercial Boehringer Mannheim por el método de ELISA de doble anticuerpo. Los coeficientes de variación intra e interanálisis fueron de 2.1% y 6.8%, respectivamente. En este método la

reacción cruzada con proinsulina es de 40%. La medición de Lp(a), apolipoproteínas B y A-I se realizó por nefelometría cinética con equipo y reactivos de Beckman Instruments. Los coeficientes de variación intra e interanálisis fueron inferiores al 10%.

ELECTROFISIOLOGIA

Holter de 24 horas

A todas las pacientes se les realizó monitoreo ambulatorio del electrocardiograma con un Holter de estado sólido modelo 43420 A de la marca Hewlett-Packard. Se tomó registro electrocardiográfico bipolar de 2 canales durante las actividades cotidianas sin modificar el ritmo sueño-vigilia. Los registros de Holter se hicieron antes y cuatro meses después del tratamiento. El estudio basal se realizó después de haber suspendido el tratamiento antihipertensivo durante cuando menos tres vidas medias de la droga. La señal electrocardiográfica digitalizada a velocidad de 250 Hz, fue subsecuentemente analizada en una computadora equipada con un programa de detección de arritmias (New Wave) diseñado para identificar cada complejo QRS. Únicamente fueron aceptados los registros con duración igual o mayor de 20 horas, editados manualmente para excluir toda actividad ectópica o artefactos. Todos los estudios se procesaron sin conocimiento de las características de las pacientes.

Análisis de la VFC

Una vez completada la edición de cada estudio de Holter, se verificó la normalidad de cada intervalo RR y se analizaron mediante el programa "Predictor" de corazonix-v: 3.0.

Mediciones en el dominio del tiempo

Las mediciones de las 24 horas se calcularon de acuerdo a los algoritmos propuestos por Kleiger ⁽⁴⁷⁾:

- a) Promedio de la duración de todos los intervalos RR normales.
- b) SDRR: Desviación estándar de todos los intervalos RR normales en 24 h.
- c) SDANN: Desviación estándar del promedio de los intervalos RR normales en

segmentos de 5 minutos durante 24 h.

d) PNN50: porcentaje de la diferencia entre los intervalos RR normales adyacentes mayores de 50 milisegundos durante 24 h.

e) rMSSD: Raíz cuadrada de la media de la suma de los cuadrados de las diferencias entre intervalos RR normales y adyacentes cada 5 minutos, durante 24 horas.

Mediciones en el dominio de las frecuencias.

Se utilizó un modelo autoregresivo para estimar las densidades de la potencia espectral de la variabilidad de los intervalos RR normales, con un modelo de orden de tamaño 16.

Se eliminó la tendencia de los intervalos R-R para hacerlos más estacionarios⁽⁶⁹⁾. La potencia espectral fue cuantificada midiendo el área en 2 bandas de frecuencia. La banda de baja frecuencia (BF) de 0.04 a 0.15 Hz, determina principalmente la actividad simpática, mientras que la banda de alta frecuencia (AF) de 0.15 a 0.40 Hz es un índice de la actividad vagal, ya que refleja la influencia de la respiración sobre la frecuencia cardíaca. La potencia espectral en cada frecuencia fue computada en segmentos de los primeros 5 minutos de cada hora del día (10,12,16,18 y 20 h) y de la noche (0, 3 y 5 h).

El poder espectral en cada banda de frecuencia se expresa en valores absolutos (mseg^2/Hz) y en unidades normalizadas, las cuales se obtuvieron dividiendo el poder específico de cada banda entre el poder espectral total (0.00 a 0.40 Hz) menos el componente de muy baja frecuencia (MBF) de 0.00 a 0.03 Hz y posteriormente multiplicado por 100⁽⁷⁰⁾. Los valores absolutos del poder espectral de cada banda se transformaron a su logaritmo natural debido a su distribución no normal.

Para eliminar la influencia de la actividad parasimpática sobre la banda de baja frecuencia se calculó el cociente BF/AF. Este cociente proporciona una medida del equilibrio simpático-vagal en donde un aumento refleja un predominio de la actividad simpática sobre la parasimpática.

ANALISIS ESTADISTICO:

El análisis se hizo calculando medidas de tendencia central y dispersión para las diferentes variables. Se calculó el sesgo y curtosis para cada variable. Se realizó ANOVA paramétrico y no paramétrico para calcular los cambios de las diferentes variables.

Para evaluar las diferencias entre tratamientos intragrupo y entre grupos (estrógenos vs placebo), se utilizó la prueba de *t* pareada y no pareada, respectivamente. El efecto del tratamiento se valoró analizando los cambios porcentuales de la situación basal a los 4 meses de tratamiento, mediante la U de Mann-Whitney. Para el análisis de la VFC en el dominio de las frecuencias, las variables se transformaron a su logaritmo natural y para su representación gráfica, nuevamente se transformaron a la escala original y se dividieron entre 100.

Para determinar la asociación entre las diferentes variables metabólicas y la VFC se realizó correlación simple por medio del coeficiente de correlación de Pearson para las variables de distribución normal y prueba de Spearman para las de distribución no normal. La independencia de las asociaciones se determinó utilizando un análisis de regresión múltiple. Se consideró significado estadístico cuando el valor de *p* fue igual o menor de 0.05.

RESULTADOS

El grupo de estrógenos ($n= 16$) y el de placebo ($n= 14$), tuvieron al inicio del estudio características similares de las variables fisiológicas, antropométricas y metabólicas (tabla 1 y 2). No se observaron diferencias significativas en el comportamiento de la presión arterial en los dos grupos estudiados; en ambos, las cifras tensionales se mantuvieron adecuadamente controladas (figura 1). Al igual que en otros trabajos, el IMC y el ICC no mostraron modificaciones importantes durante el estudio (figura 2).

Los índices de la VFC en el dominio del tiempo (tabla 3), fueron similares en el grupo de estrógenos y en el grupo control antes del tratamiento. Sin embargo, a los 4 meses de seguimiento, en el primero, se observaron incrementos en todos los índices, mientras que en el grupo placebo no ocurrieron cambios. Aunque todas las variables tuvieron valores más altos en las mujeres que recibieron estrógenos, solo el PNN50 mostró significado estadístico.

En el dominio de las frecuencias, al igual que en el dominio del tiempo, se encontraron valores basales parecidos en los 2 grupos (tabla 4). En respuesta al tratamiento estrogénico se observaron incrementos de la potencia espectral total en todas las horas estudiadas, lo que resultó en diferencias intergrupo estadísticamente significativas al final del tratamiento (tabla 4). La potencia espectral de las bandas de baja y alta frecuencia fue significativamente más alta en el grupo de estrógenos que en el grupo placebo en la mayor parte de las horas estudiadas (figura 3). En la figura 4, se muestran gráficamente los valores medios de las bandas de alta y baja frecuencia para cada uno de los grupos en las fases basal y de tratamiento. Claramente se observa que la terapia estrogénica produjo aumentos significativos tanto en la BF como la AF, mientras que en el grupo placebo no se encontraron diferencias entre las fases basal y final.

El equilibrio de la actividad simpático-vagal en la serie de pacientes estudiadas, se exploró mediante el análisis del cociente BF/ AF, obtenido a diferentes horas del día y de

la noche. Cuanto más alto es este cociente, mayor es la influencia de la actividad simpática sobre el corazón. La figura 5, muestra que el cociente BF/AF en el grupo de estrógenos fue menor que en las mujeres que recibieron placebo, alcanzando significado estadístico a las 5, 16, 18 y 21 horas.

El análisis de los cambios porcentuales en lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas (figuras 6 y 7), mostró disminución del C-LDL ($p=0.05$), aumento del C-HDL ($p=0.05$) y de la apo A-I ($p=0.003$) en respuesta al tratamiento estrogénico. La apo B, a pesar de aumentar ligeramente, al compararse con el incremento del 10% que ocurrió en el grupo placebo, tuvo significado estadístico ($p=0.02$). Los triglicéridos aumentaron en ambos grupos y la Lp(a) disminuyó en el grupo experimental, pero estos cambios no fueron significativos. La glucosa y la insulina disminuyeron en el grupo de estrógenos y aumentaron en el grupo placebo y estas diferencias fueron significativas. (figura 8).

Mediante el coeficiente de correlación de Pearson, se identificaron las asociaciones de la VFC con las diferentes variables antropométricas y metabólicas. En la tabla 5, solo se muestran las correlaciones de la VFC en el dominio del tiempo con significado estadístico. El PNN50 se asoció inversamente con CT, C-LDL, apo B y TG, el RRSD inversamente con C-LDL e ICC, mientras que el SDANN mostró correlación inversa con ICC. En el dominio de las frecuencias (tabla 6), la glucosa se asoció inversamente con la banda de baja frecuencia en prácticamente todas las horas estudiadas; el CT, el C-LDL y la insulina mostraron asociación negativa en solamente algunas de las horas y, el IMC se relacionó directa y significativamente a las 18 y 21 horas. La banda de alta frecuencia (tabla 7), también se correlacionó inversamente con la glucosa a todas las horas; el CT, C-LDL y la insulina solo en algunas de las horas. Al realizar el análisis ajustando por edad e IMC, la banda de baja frecuencia (tabla 8), tuvo un número menor de correlaciones con significado estadístico. Sin embargo, el grado de asociación con la glucosa aumentó en todas las horas estudiadas, con excepción de las horas 0 y 3. De la misma manera, en las

correlaciones parciales de la banda de alta frecuencia (tabla 9) disminuyeron el número de asociaciones significativas, exceptuando la relación con la glucosa.

La independencia de las asociaciones de la VFC con las variables antropométricas y metabólicas se determinó utilizando un análisis de regresión múltiple, en el que se introdujeron como independientes las variables metabólicas, antropométricas y el tratamiento. El análisis de regresión múltiple se repitió para cada una de las siguientes variables dependientes: PNN50 y BF, AF y BF/AF a las 5 h y 16 h (tabla 10). Estos tiempos se seleccionaron como representativos del día (16 horas) y de la noche (5 horas). El tratamiento con estrógenos explicó de 12 a 38% de la variabilidad en los marcadores de la actividad parasimpática. Treinta dos por ciento de la variación en la relación BF/AF a las 5hrs fue explicada por la insulina. La variabilidad de la banda de baja frecuencia a las 5 y 16 h estuvo determinada por la glucosa y el IMC en porcentajes variables. El CT explicó 26% de los cambios del PNN50.

DISCUSION

El análisis de la VFC latido a latido, es un método cuantitativo no invasivo, que mide la influencia autonómica sobre el nodo sinusal. El PNN50 y la AF se consideran marcadores exclusivos de la actividad parasimpática sobre el corazón; la banda de BF está influenciada por ambas ramas, simpática y parasimpática, y el equilibrio de la actividad simpático-vagal se determina mediante el cociente BF/AF ^(45,47,48,52).

Algunos estudios han demostrado que la disminución de la VFC en sujetos con alto riesgo para CAE, les confiere mayor riesgo de muerte por todas las causas, principalmente la cardíaca ^(54,71). La deficiente regulación autonómica cardíaca también incrementa el riesgo de eventos mortales no cardiovasculares; en una submuestra del estudio de Framingham, la VFC disminuida tanto en el tiempo como en las frecuencias, se asoció con mayor riesgo de mortalidad total ⁽⁶⁰⁾. Se ha observado que en comparación con sujetos sanos, los pacientes con HAS y aquellos con CAE, tienen frecuencia cardíaca más alta ⁽⁵⁰⁾ y menor VFC ⁽⁵¹⁻⁵⁹⁾. La VFC también se ha encontrado disminuida en fumadores y en pacientes con elevación del C-LDL sin cardiopatía demostrada, así como en aquellos con angina microvascular ^(49, 61).

En la mujer posmenopáusica existe un incremento de la morbimortalidad por CAE en comparación con la mujer premenopáusica ⁽¹⁻³⁾. Estas diferencias se reducen hasta en 50% con la TRE ⁽⁷²⁾.

Cuando se diseñó el presente estudio no existían datos sobre la VFC en la mujer posmenopáusica, por lo que nosotros realizamos un estudio piloto en 20 mujeres sanas, 10 premenopáusicas y 10 posmenopáusicas, con la finalidad de conocer el comportamiento de la VFC. Los resultados mostraron que en la mujer posmenopáusica existe desequilibrio de la actividad autonómica con VFC baja en comparación con la premenopáusica. En el curso del presente trabajo, Rosano y col ⁽⁷³⁾, publicaron los resultados obtenidos en 30 mujeres posmenopáusicas sanas, no fumadoras, en las que,

como única variable se estudió la VFC en condiciones basales y después de 4 meses de tratamiento con estradiol transdérmico. Al igual que en nuestro estudio piloto, los autores encontraron desequilibrio del control autonómico del sistema cardiovascular con hiperactividad simpática en la prueba basal y, además mejoría de las anomalías con la TRE.

En el presente estudio, se investigaron mujeres posmenopáusicas con HAS por la alta prevalencia de este factor de riesgo en este grupo de edad. Además, se midieron otras variables con potencial confusor como los lípidos y lipoproteínas, glucosa e insulina.

Los valores del dominio del tiempo y los espectrales fueron similares en ambos grupos al inicio del estudio; sin embargo, el PNN50, las bandas de BF y de AF, así como el índice BF/AF mostraron modificaciones después de 16 semanas de tratamiento en el grupo de estrógenos. Los resultados demostraron que en el grupo experimental, la TRE aumentó los índices de actividad parasimpática, a juzgar por el incremento de los valores del PNN50 y de la banda de AF. Más aún, el cociente de las bandas de BF/AF disminuyó en respuesta al tratamiento estrogénico, tanto en el análisis entre grupos como en la prueba antes-después intragrupo. Por tanto, nuestros hallazgos mostraron que en la mujer posmenopáusica hipertensa existe disminución de la VFC y que la TRE oral corrige esta alteración. Estos resultados confirman los hallazgos de Rosano y su grupo ⁽⁷³⁾, pero en mujeres que además de posmenopáusicas eran hipertensas, utilizando una vía de administración diferente.

En el artículo de Rosano y col, no se mencionan los mecanismos por los cuales la TRE puede mejorar la VFC. En este estudio se realizaron mediciones de variables antropométricas, fisiológicas y metabólicas, que permiten especular sobre los posibles mecanismos de la mejoría de la VFC en nuestra serie de pacientes. El control de la hipertensión arterial sistémica no parece explicar el incremento de la VFC, porque fue una característica presente en todas las participantes desde antes del inicio del estudio que se

mantuvo durante todo el seguimiento. Además, la ausencia de cambios en el grupo placebo a pesar del buen control tensional, parece descartar el buen control de la tensión arterial como un factor participante en los cambios observados. Por otro lado, como tratamiento antihipertensivo para este estudio, se seleccionó al verapamil de acción prolongada, calcioantagonista que supuestamente tiene un efecto neutro sobre la VFC⁽⁶⁷⁾. Aunque en otro estudio⁽⁷⁴⁾, se mostró que el verapamil aumentó la VFC en pacientes infartados, nuestros resultados no confirman este hallazgo en este tipo de pacientes estudiados, puesto que el tratamiento de 5 meses no modificó los índices de la VFC en el grupo placebo; sin embargo, no se puede descartar que la TRE pudiera haber potenciado el efecto calcioantagonista del verapamil⁽⁷⁵⁾.

La hipercolesterolemia se ha encontrado asociada con disminución de la VFC⁽⁴⁹⁾. Los cambios en las concentraciones de CT y C-LDL en respuesta a los estrógenos se asociaron inversamente con índices de la VFC en los dominios del tiempo y de las frecuencias en los análisis de correlación simple y en los ajustados (tablas 5, 6, 7 y 8); pero el análisis de regresión múltiple, mostró que el colesterol total fue la única variable lipídica que se relacionó independientemente con el PNN50, explicando 26% de su cambio. Por tanto, las modificaciones en lípidos pueden haber participado en la mejoría de la VFC. Este patrón de asociación sugiere que la variabilidad de la frecuencia cardíaca mediada vagalmente, es menor en sujetos con colesterol elevado. Esto no significa que la VFC module el metabolismo de lípidos y que por tanto la VFC reducida se deba a colesterol LDL alto, pero quizá compartan mecanismos subyacentes comunes. El incremento de colesterol-LDL es el principal precursor de aterosclerosis y se ha demostrado que la hipercolesterolemia provoca disfunción de la dilatación arterial dependiente de endotelio aún sin aterosclerosis en la pared del vaso. En teoría la reducción de la distensibilidad arterial causada por cualquier mecanismo, podría alterar la capacidad de los barorreceptores y en consecuencia el control reflejo de la VFC. Por otro

lado, el aumento en la actividad simpática puede afectar tanto, a la variación del intervalo RR como al metabolismo del colesterol ⁽⁴⁹⁾; de tal forma que la actividad del Sistema Nervioso Autónomo representa un factor que puede influir en la covariación de la VFC y de los lípidos sanguíneos.

Cabe mencionar que, debido a que el colesterol LDL es el principal determinante de la concentración de apoB, el descenso del C-LDL observado en el grupo experimental resultase en disminución de la apo B; sin embargo, hubo un incremento del 0.75% que probablemente se debió al aumento de 8% del colesterol-VLDL, o que debido a la TRE, las partículas de C-LDL se hubieran enriquecido con triglicéridos, modificando su tamaño y migrando a partículas de tamaño intermedio ^(76,77) o simplemente sea consecuencia de la variación intraensayo.

Varios estudios han descrito aumento de la resistencia a la insulina en la mujer posmenopáusica ⁽¹⁴⁾, anomalía que mejora con la terapia estrogénica ⁽¹⁵⁾. En nuestro grupo de pacientes tratadas con estrógenos, se observó disminución tanto en los niveles de glucosa como de insulina en plasma, lo que sugiere una mayor sensibilidad a la insulina. Aunque no encontramos asociación de la insulina con los índices de la VFC en el dominio del tiempo; en la correlación simple y en la ajustada por edad e IMC (tablas 6,7,8 y 9), observamos asociación inversa de la hormona con las bandas de baja y alta frecuencia. Más aún, en el análisis de regresión múltiple, la insulina explicó 32% del cambio en el cociente BF/AF medido a las 5 horas del día. De todas las variables metabólicas estudiadas, la glucosa fue la que más consistentemente se relacionó de forma inversa y significativa con la VFC en el dominio de las frecuencias y se asoció en forma independiente con los valores de baja frecuencia a las 5 y 16 horas. Estos hallazgos sugieren que los cambios en el metabolismo de la glucosa e insulina pueden haber participado en la modificación favorable de la VFC del grupo de TRE.

La introducción de la variable tratamiento en el análisis de regresión múltiple, reveló que

la maniobra terapéutica, es decir, la administración de estrógenos, contribuyó a los cambios observados en los índices que reflejan actividad parasimpática en los dominios del tiempo y de las frecuencias. La TRE explicó 12% del cambio en PNN50, 25% en la banda de AF a las 5 horas, 38% en AF a las 16 horas; 32% y 21% a las 5 y 16 horas, respectivamente, en los valores del cociente BF/AF.

Los cambios en lípidos, insulina y glucosa, así como el tratamiento por sí mismo, parecen haber influido en los resultados, pero no explican totalmente los cambios encontrados en la VFC. Es posible entonces, que otros efectos tales como la disminución en la síntesis y biodisponibilidad de la noradrenalina⁽³²⁻³⁶⁾, el incremento de la actividad colinérgico-muscarínica mediada por el aumento de la enzima colina-acetil-transferasa⁽³⁷⁻³⁹⁾, la mayor producción neuronal de óxido nítrico y otros compuestos^(23,24,31), así como el efecto calcioantagonista de los estrógenos⁽⁷⁵⁾, pudieran haber participado. Es indudable la necesidad de estudios adicionales, dirigidos a elucidar los mecanismos a través de los cuáles la TRE mejora la VFC en mujeres posmenopáusicas sanas y con hipertensión arterial sistémica.

En conclusión, los resultados de este trabajo muestran anomalías de los índices de la VFC en el dominio del tiempo y de las frecuencias en la mujer posmenopáusica con hipertensión arterial sistémica leve. Además, al igual que se ha mostrado en mujeres posmenopáusicas no hipertensas, la TRE revierte parcialmente las alteraciones de la VFC. Es posible que el efecto benéfico de los estrógenos sobre la VFC sea otro mecanismo cardioprotector en la mujer posmenopáusica.

BIBLIOGRAFIA

1. Bush TL, Barret-Connor E. Noncontraceptive estrogen use and cardiovascular disease. *Epidemiol Rev* 1985; 7: 89-104.
2. 1996 Heart and Stroke Facts Statistics. Dallas: American Heart Association, 1996.
3. Lobo RA. Cardiovascular disease in women: Influence of hormonal replacement therapy. In: Safar M, Stimpel M, Zanchetti A, eds. Hypertension in postmenopausal women. Germany; Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1994; 27-44.
4. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: A quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47-63.
5. Barrett- Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991; 265: 1861-1867.
6. Brown SA, Hutchinson R, Morrisett J y col. Plasma lipid, lipoprotein cholesterol, and apoprotein distributions in selected US communities. The atherosclerosis risk communities (ARIC) study. *Thromb* 1993; 13:1139.
7. Os I, Nordby G. Hypertension and the metabolic cardiovascular syndrome. Special reference to premenopausal women. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20:515.
8. Oparil S. Cardiovascular risk reduction in women. *J Women's Health* 1996; 5:23-32.
9. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Cohn SD, Schaefer MM et al. Effects of age, gender, and menopausal status on plasma low density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B levels in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res* 1994; 35; 779-792.
10. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH et al. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1989; 321:641.
11. Seed M. Postmenopausal hormone replacement therapy, coronary heart disease and plasma lipoproteins. *Drugs* 1994;47 (Suppl 2): 25-34.
12. Rees A, Bishop A, Morgan R. The apo (a) gene:structure/function relationships and the possible link with thrombotic atheromatous disease. *Br Med Bull* 1990; 46:873-90.

13. Lobo RA, Notelovitz M, Bernstein L, Khan FY, Ross RK, Paul WL. Lp (a) lipoprotein : Relationship to cardiovascular disease risk factors, exercise, and estrogen. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1182-1190.
14. Proudler AJ, Felton CV, Stevenson JC. Aging and the response of plasma insulin, glucose and C-peptide concentrations to intravenous glucose in postmenopausal women. *Clin Sci* 1992;83:489-494
15. Walton C, Godsland IF, Proudler AJ, Wynn V, Stevenson JC. Than effects of the menopause on insulin sensitivity, secretion and elimination in non-obese, healthy women. *Eur J Clin Invest* 1993;23:466-47315.
16. Meilahn EN, Kuller LH, Matthews KA, Kiss JE. Hemostatic factors according to menopausal status and use hormone replacement therapy. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 445-455.
17. Barret -Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men ? The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1991; 265: 627-631.
18. Weiss NS. Relationship of menopause to serum cholesterol and arterial pressure: The United States Health Examination Survey of Adults. *Am J Epidemiol* 1972;96: 237-241
19. Stevenson JC, Crook D, Godsland IF, Collins P, Whitehead MI. Hormone replacemente therapy and the cardiovascular system. Nonlipid effects. *Drugs* 1994;47(Suppl 2):35-41.
20. Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard K, Lijnen P, Amery A. The influence of menopause on blood pressure. *J Human Hypertension* 1989; 3: 427-433.
21. Ley C, Lees B, Stevenson J. Sex - and menopause - associated changes in body fat distribution. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 950-954.
22. Selby JV, Austin MA, Newman B, Zhang D, Quesenberry CP, Mayer EJ, Krauss RM. LDL subclass phenotypes and the insulin resistance syndrome in women. *Circulation*

- 1993; 88: 381-387.
23. Williams JK, Adams MR, Klopfenstein HS. Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 1990;81: 1680.
 24. Steinleitner A, Stanczyk FZ, Levin JH et al. Decreased in vitro production of 6-keto-prostaglandin F 1, by uterine arteries how postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1677
 25. Lobo R. Hormones, hormone replacement therapy, and heart disease. *Cardiovascular health and disease in women*. W.B. Saunders Company, 1st edition, 1993;Chapter 8:156
 26. Kafonek SD. Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular risk reduction. A review. *Drugs* 1994;47(Suppl 2):16-24.
 27. Sullivan JM, Fowlkes LP. The Clinical aspects of estrogen and the cardiovascular system. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 36S-43S.
 28. Lobo RA. Effects of hormonal replacement on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 925.
 29. Davidson MH, Testolin LM, Maki KC, von Duvillard S, Drennan KB. A comparison of estrogen replacement, pravastatin, and combined treatment for the management of hypercholesterolemia in postmenopausal women . *Arch Inter Med* 1997; 157: 1186-1192.
 30. Punnonen RJ, Jokela HN, Dastidar PS, Nevala M, Laippala PJ. Combined oestrogen-progestin replacement therapy prevents atherosclerosis in postmenopausal women. *Maturitas* 1995; 21: 179-187.
 31. Guetta V, Quyyumi AA, Prasad A, Panza JA, Waclawiw M, Cannon RO. The role of nitric oxide in coronary vascular effects in postmenopausal women. *Circulation* 1997; 96: 2795-2801.
 32. Lloyd T, Weisz J. Direct inhibition of tyrosine hydroxylase activity by catechol

- estrogens. *J Biol Chem* 1978; 253: 4841-4843.
33. Pasqualini C, Leviel V, Guibert B, Faucon-Bigute N, Kederbult B. Inhibitory actions of acute estradiol treatment on the activity and quantity of tyrosine hydroxylase in the median eminence of ovariectomized rats. *J Neuroendocrinol* 1991; 3: 575-580.
34. Du X-J, Dart AM, Riemersma RA, Oliver MF. Sex difference in presynaptic adrenergic inhibition of norepinephrine release during normoxia and ischemia in the rat heart. *Circ Res* 1991; 68: 827-835.
35. Sanchez J, Pequignot JM, Peurin L, Monod H. Sex differences in the sympato-adrenal response to isometric exercise. *Eur J Appl Physiol* 1980; 45: 147-154.
36. Lindheim SR, Legro RS, Bernstein L et al. Behavioral stress responses in premenopausal and postmenopausal women and the effects of estrogen. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1831-1836.
37. Loy R, Sheldon RA. Sexually dimorphic development of cholinergic enzymes in the rat septohippocampal system. *Dev Brain Res* 1987; 34: 156-160.
38. Luine VN. estradiol increases choline acetyltransferase activity in specific forebrain nuclei and projection areas of female rats. *Exp Neurol* 1985; 89: 484-490.
39. Kaufman H, Vadasz C, Lajtha A. Effects of estradiol and dekamethasone on choline acetyltransferase activity in various rat brain regions. *Brain Res* 1988; 453: 389-392.
40. Muneta S, Imamura T, Dazai Y, Iwata T, Hiwada K. Sexual dimorphism of blood pressure regulation in rats: effect of castration or ovariectomy. *J Hypertens* 1992; 10 (suppl 4): S28 (resumen).
41. McCabe PM, Porges SW, Carter CS. Heart period variability during estrogen exposure and withdrawal in female rats. *Physiol Behav* 1981; 26: 535-538.
42. Ryne SM, Goldberg AL, Pincus SM, Mietus J, Lipsitz LA. Gender and age - related differences in heart dynamics; Are women more complex than men ?. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1700-1707.

43. Sosnowski M, Petelenz T. Heart rhythm variation and electrophysiologic parameters of the sino-atrial node. *Kardiol-Pol* 1993;39(11):365-71.
44. Kitney RI, Fulton T, McDonald AH, Linkens DA. Transient interactions between blood pressure, respiration and heart rate in man. *J Biomed Eng* 1985;7:217-224.
45. Malliani A, Pagani M, Lombardi L. Physiology and clinical implications of variability of cardiovascular parameters with focus on heart rate and blood pressure. *Am J Cardiol*; 1994;73: 3c-9c.
46. Cain ME, Ambos D, Witkowski FX, Sobel B. Fast-Fourier transform analysis of signal-averaged electrocardiograms for identification of patients prone to sustained ventricular tachycardia. *Circulation* 1984; 69: 711-720.
47. Kleiger R, Stein P, Bosnei M, Rottman J. Time domain measurements of heart rate variability. *Cardiol Clin* 1992;10:487-498.
48. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84: 482- 492.
49. Kupari M, Virolainen J, Koskinen P, Tikkanen M. Short-term heart rate variability and factors modifying the risk of coronary artery disease in a population sample. *Am J Cardiol* 1993;72:897-903.
50. Guilmann MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham Study. *Am Heart J* 1993;125:1148-1154.
51. Huikuri HV, Linnaluoto MK, Seppänen t et al. Circadian rhythm of heart rate variability in survivors of cardiac arrest. *Am J Cardiol* 1992; 70: 610-615.
52. Huikuri HV, Kessler KM, Terracall E, Castellanos A, Linnaluoto MK, Myerburg RJ. Reproducibility and circadian rhythm of heart rate variability in healthy subject. *Am J Cardiol* 1990;65: 391- 393.
53. Mulintapang RF, Chakko S, Huikuri HV, Kessler KM, Matterson BJ, Myerburg RJ. Heart

- rate variability and its circadian rhythm in left ventricular hypertrophy ?. *Am Coll Cardiol* 1993; 21: 333.
54. Kleiger RG, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ, and the Multicenter Postinfarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-262.
55. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after acute myocardial infarction. *Circulation* 1992, 85, 164-171.
56. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 729-736.
57. Farrell TG, Bashir Y, Cripps Y, et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:687-697.
58. Algra A, Tijssen JGP, Roelandt JRCT, Pool J, Lubsen J. Heart rate variability from 24-hour electrocardiographic and the 2-year risk for sudden death. *Circulation* 1993;88:180-185.
59. Turjanmaa V, Tuomisto M, Fredrikson M, Kalli S, Uusitalo A. Blood pressure and heart rate variability and reactivity as related to daily activities in normotensive men measured with 24-h intra-arterial recording. *J Hypertens* 1991; 9:665-673.
60. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1991;90(2): 878-83.
61. Rosano y cols. Abnormal autonomic control of the cardiovascular system in Syndrome X. *Am J Cardiol* 1994;73:1174-1179
62. Bortone AS, Hess OM, Eberli FR et al. Abnormal coronary vasomotion during exercise

- in patients with normal coronary arteries and reduced coronary flow reserve. *Circulation* 1989;79:516-527
63. Montorsi P, Manfredi M, Loaldi A, et al. Comparison of coronary vasomotor responses to nifedipine in syndrome X and Prinzmetal's angina pectoris. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1198-1202.
64. Vaishnav S, Stevenson R, Marchant B, Lagi K. et al. Relation between heart rate variability early after acute myocardial infarction and long-term mortality. *Am J Cardiol* 1994; 73:653-657.
65. Dawson-Saunders B, Trapp Robert G. Determinación del tamaño de la muestra. Estimación y comparación de medias. *Bioestadística médica*. Ed. El Manual Moderno, SA de CV, 2da. edición, 1997; cap. 7, pág 142.
66. Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The fifth report of the National Joint Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Inter Med* 1993; 153:154-183.
67. Fauchier L, Babuly D, Autret ML, Cosnay P, Fauchier JP. Effect of verapamil on heart rate variability in subjects with normal hearts. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1234-1235
68. De Long DA, De Long AR, Weed PD. A comparison of methods for estimation of plasma low and very low density lipoprotein cholesterol. *JAMA* 1986; 286: 2372.
69. Kay SM, Marple SL. Spectrum analysis- a modern perspectives. *Proc IEEE* 1981; 69: 1380-84.
70. Brovelli M, Baselli G, Cerutti S, Guzzetti S, Liberati D, Lombardi F et al. Computerized analysis for an experimental validation of neurophysiological models of heart rate control. *Comput Cardiol* 1983;2:205-208.
71. Liao D, Cai J, Rosamond W et al. Cardiac autonomic function and incident coronary heart disease: A population-based Case-Cohort Study. The ARIC Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 696-706.

72. Wagner JD, Martino MA, Jayo MJ, Anthony MS, Clarkson TB, Cefalu WT. The effects of hormone replacement therapy on carbohydrate metabolism and cardiovascular risk factors in surgically postmenopausal cynomolgus monkeys. *Metabolism* 1996; 45: 1254-1262.
73. Rosano G, Patrizi R, Leonardo Filippo et al. Effect of estrogen replacement therapy on heart rate variability and heart rate in healthy postmenopausal women. *Am J Cardiol* 1997; 80: 815-817.
74. Pinar E, Garcia-Alberola A, Llamas C et al. Effects of verapamil on indexes of heart rate variability after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1085-1088.
75. Han S-Z, Karaki H, Ouchi Y, Akishita M, Orimo H. 17 β -Estradiol inhibits Ca^{2+} influx Ca release induced by thromboxane A_2 in porcine coronary artery. *Circulation* 1995; 91:2619-26.
76. Elovson J, Chatterton JE, Bell GT et al. Plasma very low density lipoproteins contain a single molecule of apolipoprotein B. *J Lipid Res* 1988; 29: 1464-1473.
77. Williams P, Vranizan K, Krauss K. Correlations of plasma lipoproteins with LDL subfractions by particle size in men and women. *J Lipid Res* 1992, 33: 765-774.

SECCION DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Características antropométricas y fisiológicas basales de las mujeres estudiadas

	Estrógenos n = 16	Placebo n = 14	p*
Edad (años)	52.1 ± 5.0	55.6 ± 5.5	0.11
Peso (Kg)	66.2 ± 9.0	70.6 ± 8.0	0.11
IMC (Kg/m ²)	28.6 ± 4.4	30.7 ± 4.4	0.24
Cintura (cm)	87.3 ± 8.8	91.7 ± 10.2	0.20
ICC	0.86 ± 0.04	0.87 ± 0.05	0.47
TAS (mmHg)	131.2 ± 25	134.4 ± 27	0.72
TAD (mmHg)	86.5 ± 17	88.5 ± 17	0.87

Los valores están expresados en media ± DE. IMC indica índice de masa corporal, ICC relación cintura cadera. * t de Student.

	Estrógenos n = 16	Placebo n = 14	p*
CT (mg/dl)	203.1 ± 48	213.4 ± 39	0.60
C-LDL (mg/dl)	130.8 ± 42	146.3 ± 38	0.24
C-HDL (mg/dl)	40.6 ± 11	36.4 ± 14	0.16
TG (mg/dl)	153.2 ± 48	148.5 ± 42	0.54
Lp(a) (mg/dl)	14.5 ± 14	24.6 ± 32	0.40
Apo A-I (mg/dl)	102.3 ± 28	98.4 ± 37	0.28
Apo B (mg/dl)	100.3 ± 36	104.2 ± 32	0.64
Insulina (uU/ml)	7.3 ± 7	8.4 ± 6	0.34
Glucosa (mg/dl)	93.7 ± 7	97.2 ± 10	0.09

Los valores están expresados en media ± DE. CT= Colesterol total, C-LDL= Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, C-HDL= Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad. TG= Triglicéridos, Lp(a)= Lipoproteína a, Apo A-I = Apoproteína A-I, Apo B= Apoproteína B
* t de Student.

	ECN n=16	Placebo n=14	p*	ECN n=16	Placebo n=14	p*
	BASAL			FINAL		
RR mean	774.9 ± 81	748.7 ± 80	0.313	848.2 ± 77	758.2 ± 89	NS
PNN50	5.6 ± 4	5.4 ± 4	0.878	10.3 ± 6†	4.3 ± 4	0.001
RRSD	116.8 ± 34	108.1 ± 28	0.843	133.7 ± 26†	92.3 ± 45	0.053
SDANN	114.4 ± 18	101.4 ± 32	0.134	119.4 ± 27†	98.0 ± 24	0.077

Los datos están expresados en media ± DE. PNN50= Porcentaje de la diferencia entre los intervalos RR normales adyacentes mayores de 50 ms, RRmean= Promedio de todos los intervalos RR normales, RRSD= DE del RRmean, SDANN= DE del RRSD en segmentos de 5 minutos durante 24 hs. †Diferencia intragrupo t de Student pareada p=0.001, NS= no significativo. ECN= Estrógenos conjugados naturales. *Diferencia entre grupos t de Student no pareada

(potencia espectral total).

	ECN n=16	Placebo n=14	p*
BASAL			
0 hs	11.0 ± 2.6	11.0 ± 2	0.872
3 hs	11.0 ± 3	11.0 ± 3	0.864
5 hs	11.1 ± 2.3	11.3 ± 2.1	0.854
11 hs	11.3 ± 1.8	10.7 ± 1.5	0.516
13 hs	11.0 ± 1.6	11.2 ± 1.9	0.713
16 hs	11.1 ± 1.8	11.1 ± 1.7	0.858
18 hs	10.5 ± 2.1	10.8 ± 2.1	0.645
21 hs	10.8 ± 2.0	11.5 ± 1.7	0.486
FINAL			
0 hs	13.0 ± 1.6	11.4 ± 2.0	0.004
3 hs	13.2 ± 1.1	10.8 ± 2.2	0.0001
5 hs	12.5 ± 2.3	11.5 ± 1.5	0.05
11 hs	12.4 ± 1.3	11.0 ± 1.6	0.002
13 hs	12.4 ± 1.1	11.2 ± 1.8	0.005
16 hs	12.8 ± 1.4	11.0 ± 1.8	0.05
18 hs	12.4 ± 1.1	10.5 ± 2.7	0.005
21 hs	13.0 ± 1.1	10.8 ± 2.4	0.002

Los datos están expresados en media ± DE del logaritmo natural. Potencia espectral total incluye desde 0.0 HZ hasta 0.40 Hz. ECN= Estrógenos *ANOVA

Tabla 3. Asociación de la VFC en el dominio del tiempo con variables metabólicas y antropométricas

	PNN50 (r)	* p	RRSD (r)	* p	SDANN (r)	* p
CT	-0.57	0.02				
C-LDL	-0.54	0.03	-0.43	0.05		
APO B	-0.59	0.04				
C-HDL						
TG	-0.46	0.05				
ICC			-0.61	0.01	-0.53	0.03

PNN50= Porcentaje de la diferencia entre los intervalos RR normales adyacentes mayores de 50 ms, RRSD= DE del RRmean, SDANN= DE del RRSD en segmentos de 5 minutos durante 24 hs. CT= Colesterol total, C-LDL= Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, APO B= Apolipoproteína B-100, C-HDL= Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad, TG= Triglicéridos, ICC= Relación cintura-cadera. (r) Coeficiente de correlación de Pearson. *Significado estadístico.

horas del día con variables metabólicas e IMC

	0 Hs (r,p)	3 Hs (r,p)	5 Hs (r,p)	11 hs (r,p)	13 Hs (r,p)	16 Hs (r,p)	18 Hs (r,p)	21 Hs (r,p)
CT		r=-.35 p= .05						r=-.37 p=.045
C-LDL	r=-.40 p=0.05	r=-.42 p=.021						r=-.38 p=.038
GLUCOSA		r=-.41 p=.024	r=-.54 p= .002	r=-.48 p=.008	r=-.53 p=.003	r=-.45 p=.013	r=-.53 p=.003	r=-.56 p=.001
INSULINA*	r=-.37 p=.046	r=-.37 p=.044						
IMC							r=.36 p=.048	r=.37 p=.041

CT= Colesterol total, C-LDL= Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, IMC= Índice de masa corporal

(r) Coeficiente de correlación de Pearson. p= Significado estadístico.

*Valores de insulina transformados a Ln para el análisis.

diferentes horas del día con variables metabólicas

	0 Hs (r,p)	3 Hs (r,p)	5 Hs (r,p)	11 hs (r,p)	13 Hs (r,p)	16 Hs (r,p)	18 Hs (r,p)	21 Hs (r,p)
CT	r=-.40 p=.029							r=-.37 p=.047
C-LDL	r=-.40 p=0.026		r=-.32 p=.05	r=-.38 p=.041				r=-.40 p=.027
GLUCOSA	r=-.48 p=.007	r=-.44 p=.016	r=-.43 p=.017	r=-.44 p=.014	r=-.41 p=.024	r=-.49 p=.006	r=-.55 p=.001	r=-.60 p=.0001
INSULINA *		r=-.37 p=.043	r=-.43 p=.025	r=-.33 p=.047			r=-.33 p=.050	r=-.35 p=.050

CT= Colesterol total, C-LDL= Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.
 (r) Coeficiente de correlación de Pearson. p= Significado estadístico.
 *Valores de insulina transformados a Ln para el análisis.

frecuencia a diferentes horas del día con variables metabólicas

	0 Hs (r,p)	3 Hs (r,p)	5 Hs (r,p)	11 hs (r,p)	13 Hs (r,p)	16 Hs (r,p)	18 Hs (r,p)	21 Hs (r,p)
CT								r=-.38 p=.046
C-LDL		r=-.43 p=.024						r=-.38 p=.047
GLUCOSA			r=-.64 p=.0001	r=-.57 p=.002	r=-.53 p=.003	r=-.48 p=.010	r=-.57 p=.001	r=-.58 p=.001
INSULINA *	r=-.36 p=.050							

CT= Colesterol total, C-LDL= Colesterol de las lipoproteinas de baja densidad. (r) Coeficiente de correlación de Pearson. p= Significado estadístico. *Valores de insulina transformados a Ln para el análisis.

Tabla 3. Correlación parcial ajustada por edad e IMC de la banda de alta frecuencia a diferentes horas del día con variables metabólicas

	0 Hs (r,p)	3 Hs (r,p)	5 Hs (r,p)	11 hs (r,p)	13 Hs (r,p)	16 Hs (r,p)	18 Hs (r,p)	21 Hs (r,p)
CT	r=-.39 p=.039							r=-.38 p=.044
C-LDL	r=-.39 p=0.038			r=-.36 p=.050				r=-.41 p=.031
GLUCOSA	r=-.52 p=.004	r=-.52 p=.005	r=-.47 p=.015	r=-.46 p=.013	r=-.40 p=.036	r=-.48 p=.010	r=-.54 p=.003	r=-.60 p=.001
INSULINA *			r=-.37 p=.049	r=-.33 p=.047			r=-.33 p=.050	

CT= Colesterol total, C-LDL= Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.
 (r) Coeficiente de correlación de Pearson. p= Significado estadístico.
 *Valores de insulina transformados a Ln para el análisis.

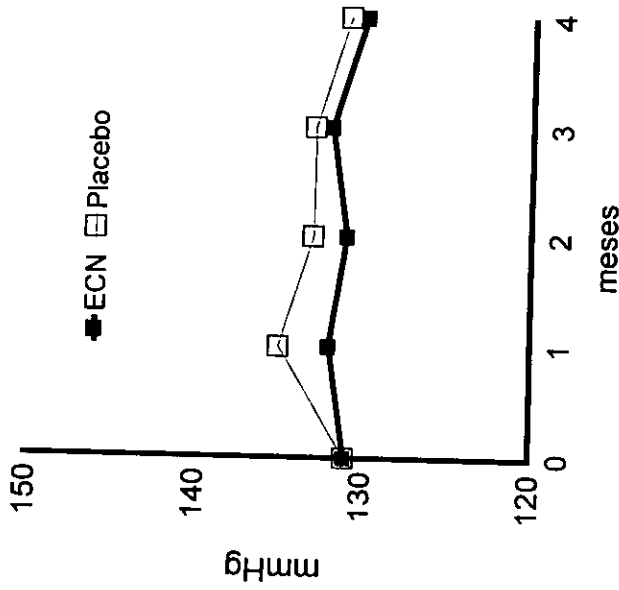
variables antropométricas y metabólicas

	R ²	* p
<u>PNN50</u>		
CT	0.26	0.004
Tratamiento	0.12	0.031
<u>BF 5 Hs</u>		
Glucosa	0.29	0.002
IMC	0.11	0.001
<u>BF 16 Hs</u>		
Glucosa	0.21	0.012
IMC	0.15	0.005
<u>AF 5 Hs</u>		
Tratamiento	0.25	0.004
<u>AF 16 Hs</u>		
Tratamiento	0.38	0.0003
<u>BF/AF 5 Hs</u>		
Insulina	0.32	0.001
Tratamiento	0.15	0.044
<u>BF/AF 16 Hs</u>		
Tratamiento	0.21	0.014

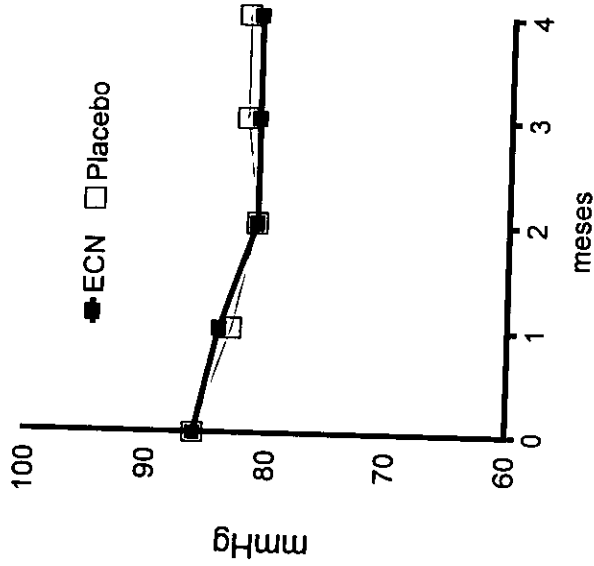
Variables dependientes. PNN50= Porcentaje de la diferencia entre los intervalos RR normales adyacentes mayores de 50 ms, BF 5 Hs y BF 16 Hs= Banda de baja frecuencia a las 5 y 16 horas del día, respectivamente AF 5 H y AF 16 Hs= Banda de alta frecuencia a las 5 y 16 horas del día, respectivamente. BF/AF 5 hs y BF/AF 16 Hs= Relación baja frecuencia entre alta frecuencia a las 5 y 16 horas del día. CT= Colesterol total, IMC= Índice de masa corporal.
R² = Coeficiente de determinación *Significado estadístico.

Comparación de la presión arterial
a lo largo de 4 meses de vigilancia

TAS



TAD



TAS= Presión arterial sistémica, TAD= Presión arterial diastólica.
ECN= Estrógenos conjugados naturales.

IMC

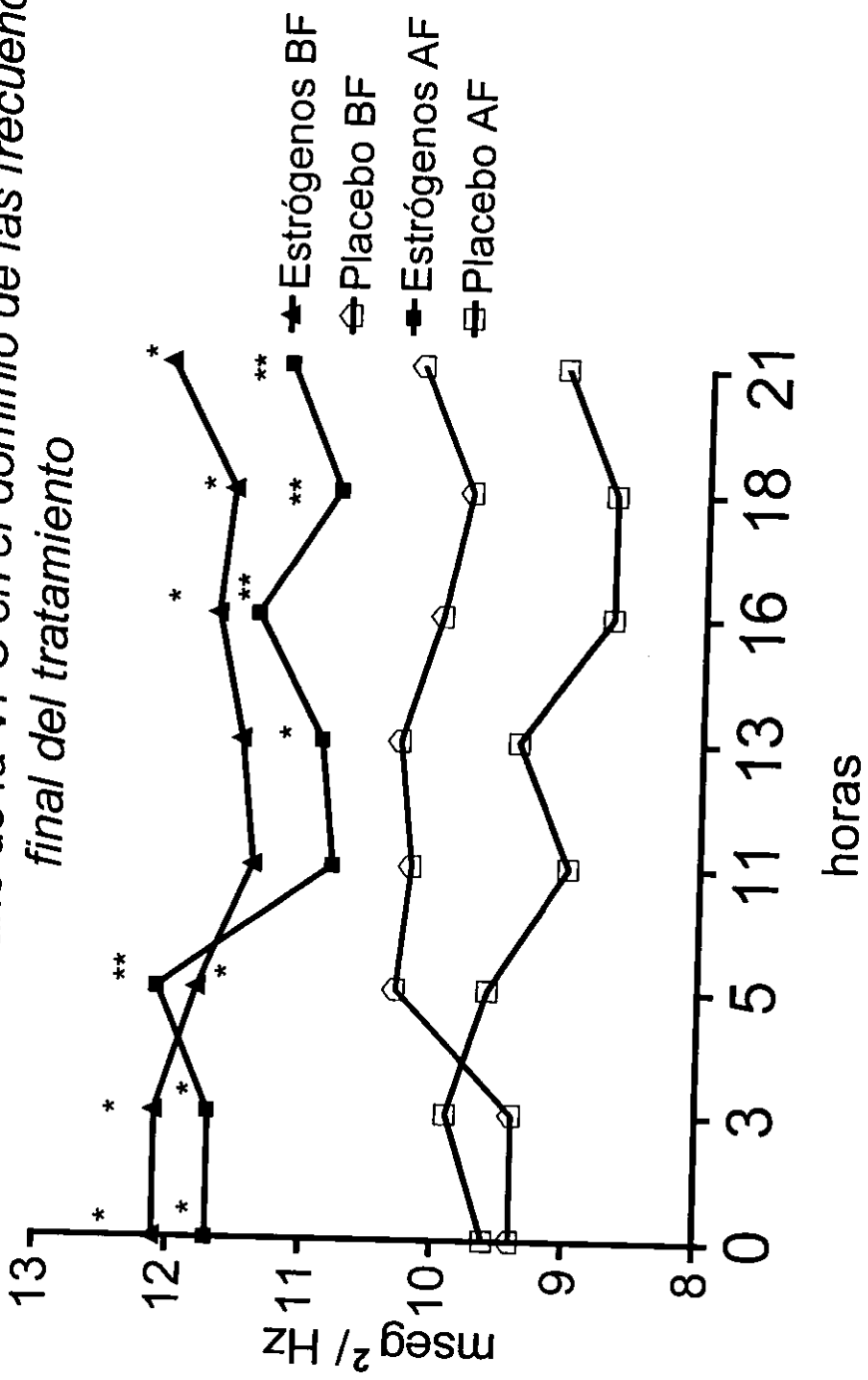
Meses	ECN	Placebo
0	29±2.6	30±2.2
1	27±3.5	29±2.6
2	28±2.3	29±3.2
3	28.5±3	30±1.8
4	29±4	30±2.8

ICC

Meses	ECN	Placebo
0	0.87±0.12	0.87±0.18
1	0.87±0.11	0.89±0.20
2	0.86±0.15	0.89±0.16
3	0.86±0.09	0.89±0.12
4	0.86±1.2	0.88±0.9

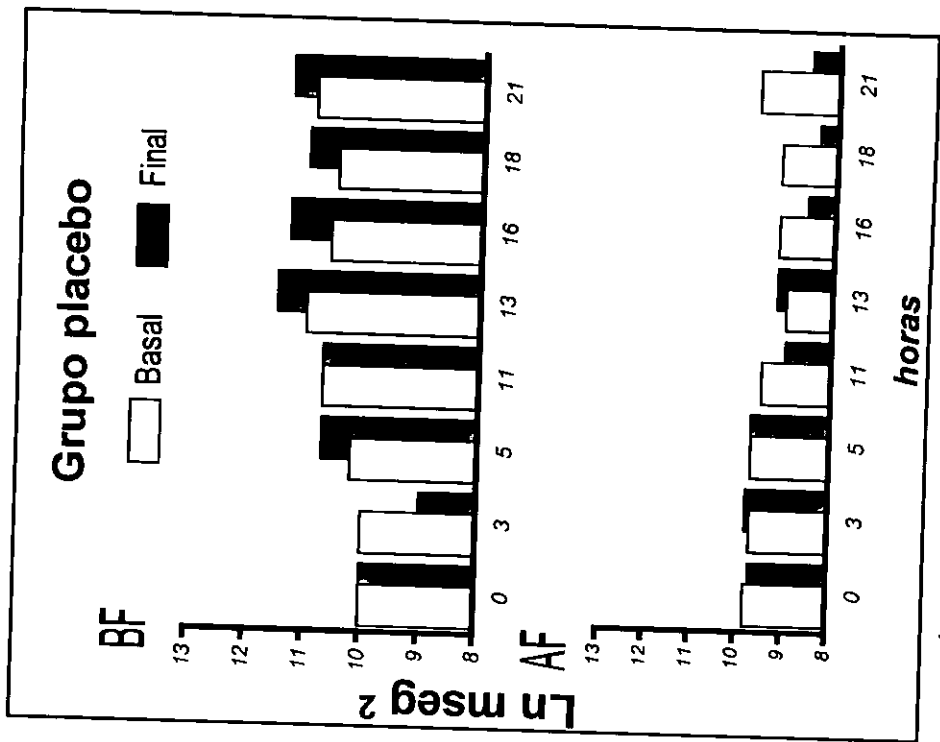
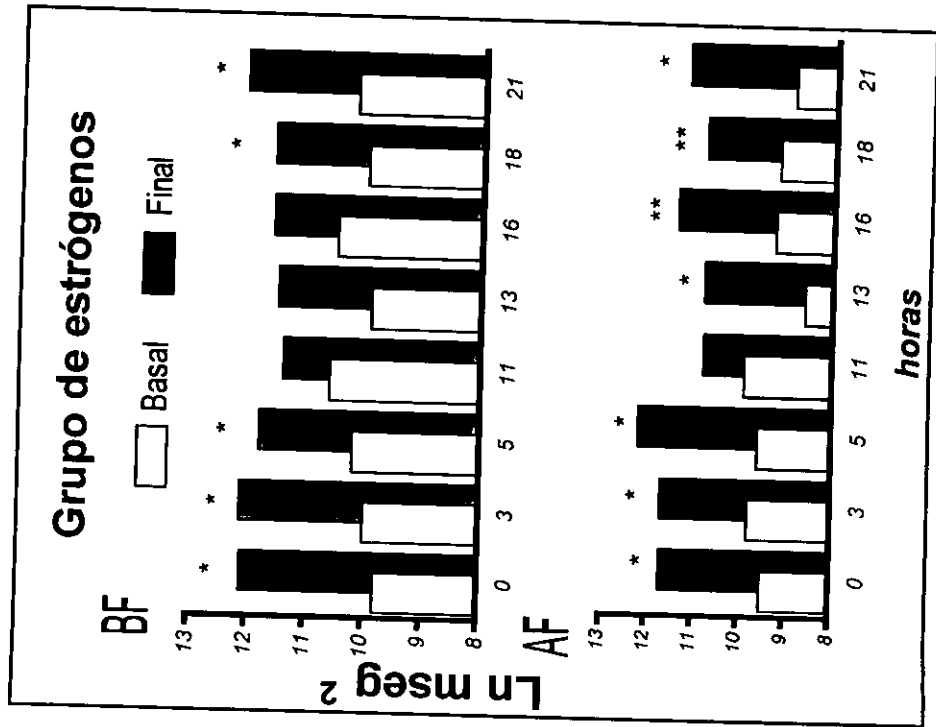
IMC= Índice de masa corporal, ICC=Relación cintura-cadera. Los valores del IMC están expresados en Kg/ metros al cuadrado. ECN= Estrógenos conjugados naturales.

Figura 3: Nivel circadiano de la VFC en el dominio de las frecuencias altas



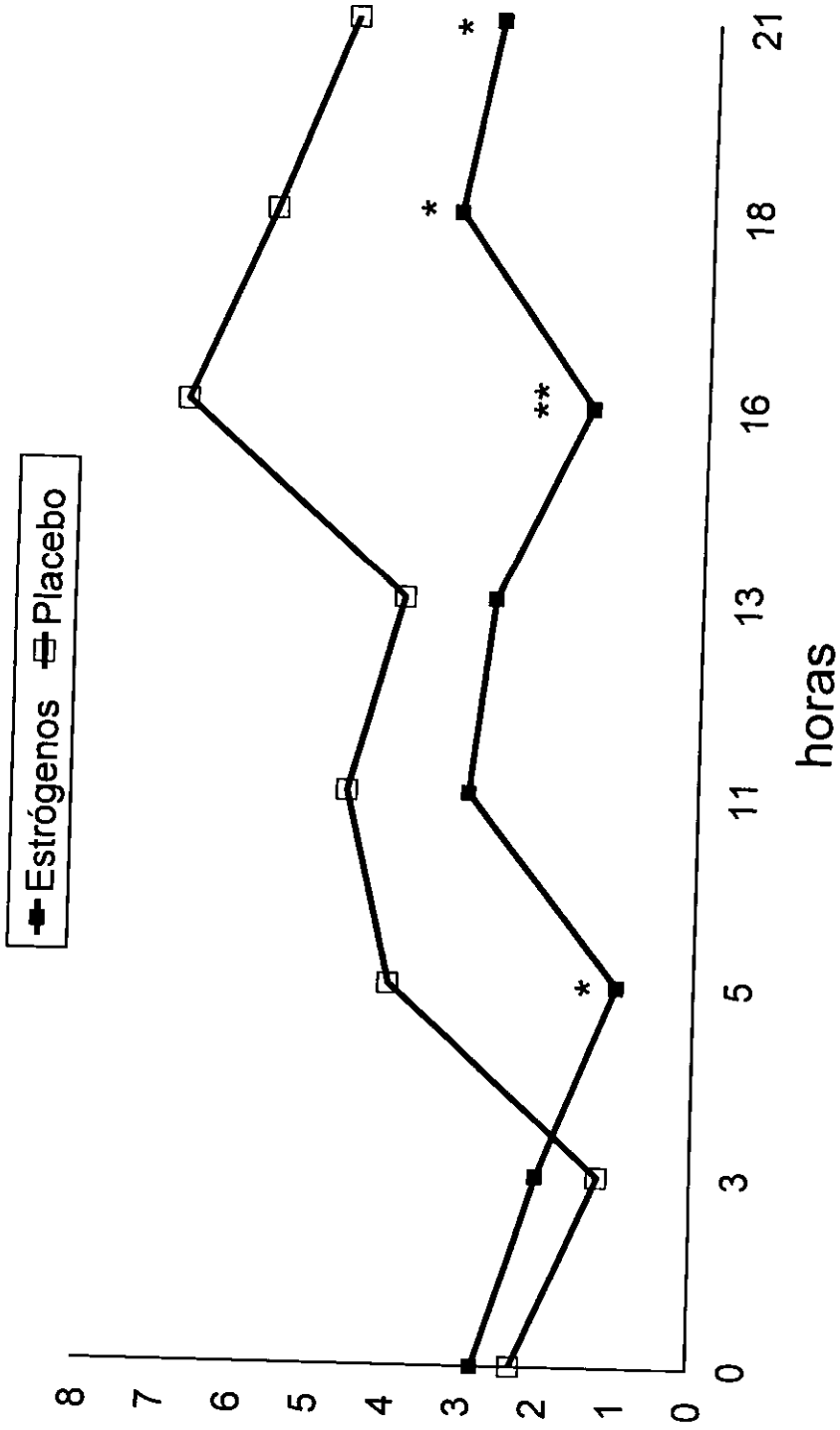
Los datos están expresados en media \pm DE de los valores transformados a logaritmo natural. BF= Banda de baja frecuencia (0.04-0.15 Hz), refleja actividad mixta del SNA, AF= Banda de alta frecuencia (0.15-0.40 Hz) refleja la actividad parasimpática. ANOVA *p < 0.05, **p < 0.005

Figura 4. Diferencias intragrupo al inicio y al final del tratamiento



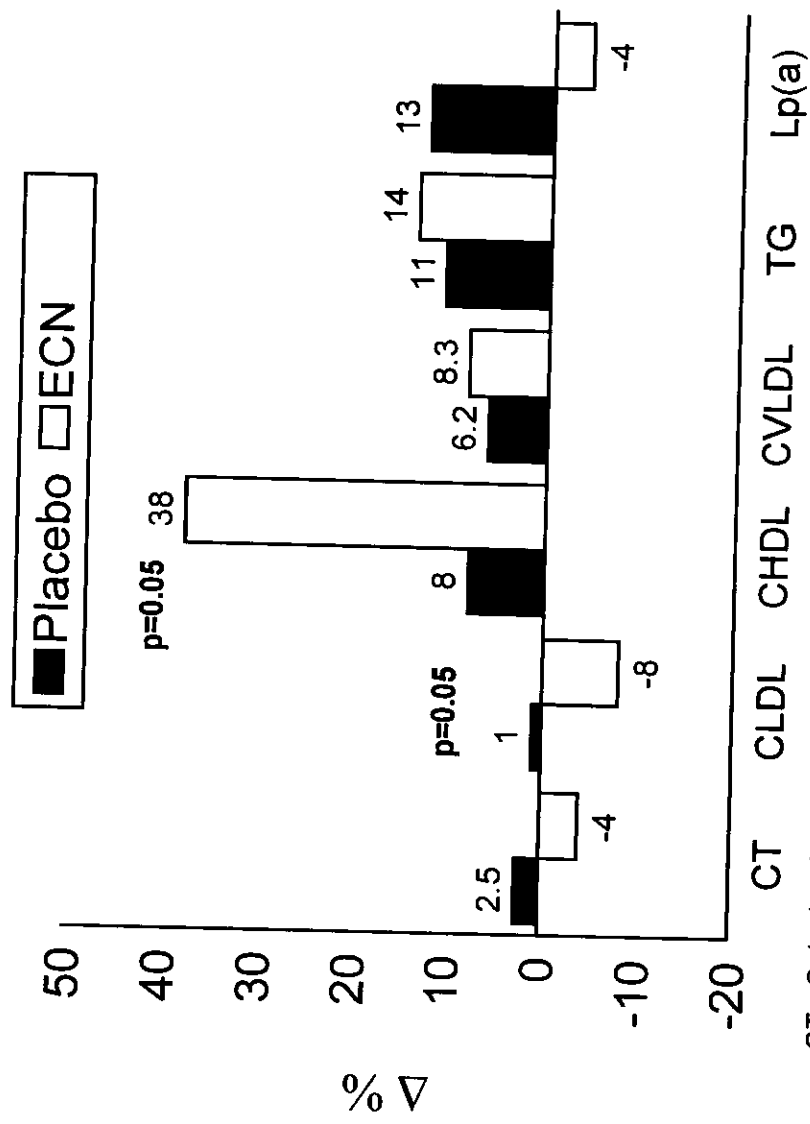
BF= Banda de baja frecuencia, AF= Banda de alta frecuencia. ANOVA * p < 0.05 ** p < 0.005

Figura 5. Ritmo circadiano de la relación BF/AF al final del estudio



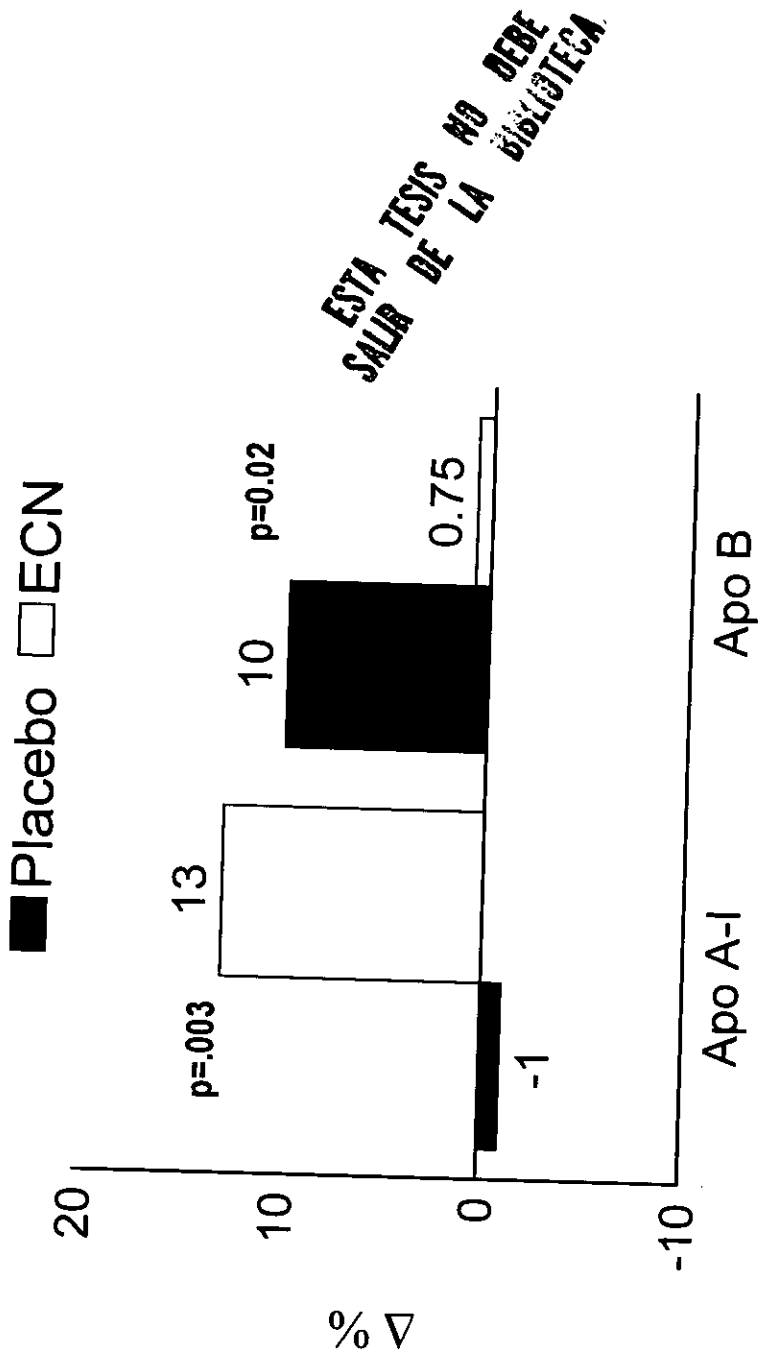
Los valores están expresados en media \pm DE de los valores absolutos de baja frecuencia entre alta frecuencia. ANOVA. * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$

Figura 6. Cambios porcentuales de lípidos y lipoproteínas después de 4 meses de tratamiento



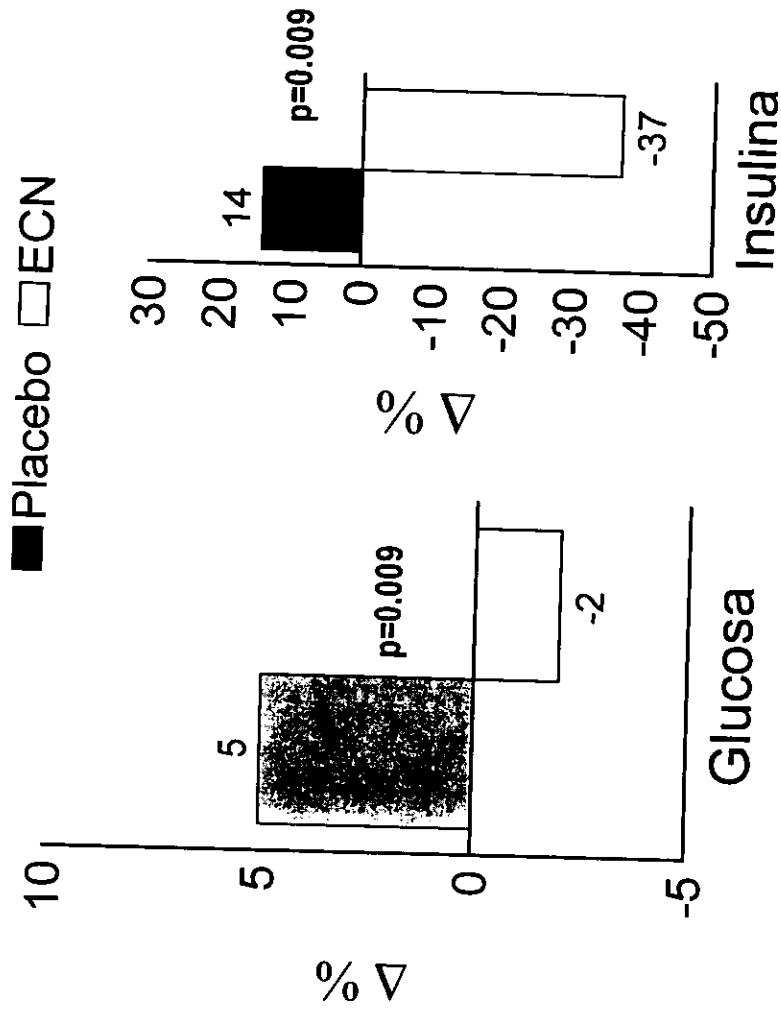
CT= Colesterol total, TG= Triglicéridos, C-LDL= Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, C-HDL= Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad, CVLDL= Colesterol de las lipoproteínas de muy baja densidad. Las diferencias entre grupos se analizaron por medio de U de Mann Whitney.

Figura 7: Cambios porcentuales de las apoproteínas después de 4 meses de tratamiento



Apo A-I= Apoproteína A-I, Apo B= Apoproteína B. Las diferencias entre grupos se analizaron por medio de U de Mann Whitney

Figura 8. Cambios porcentuales de la glucosa e insulina después de 4 meses de tratamiento



Las diferencias entre grupos se analizaron por medio de U de Mann Whitney