



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**Facultad de Medicina
División de estudios de Posgrado e Investigación
Hospital Juárez de México**

Determinación del riesgo cardiovascular aplicando el cálculo del índice de Framingham-AHA*, asociado al índice de tensión arterial tobillo/brazo, y ácido úrico sérico, en mujeres en transición a la menopausia y postmenopausia.

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN:
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

PRESENTA:

DR. LUIS PABLO LÓPEZ RIVERO

ASESORA DE TESIS:

DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARÍN

MEXICO D.F., JULIO 2012

***Framingham- AHA (Asociación Americana del Corazón) es la nueva versión del índice de riesgo cardiovascular clásico de Framingham publicada en la revista Circulation 2011; 123: 1243-1262.**



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.

AUTORIZACIONES

Dr. Carlos Viveros Contreras

Titular de la Unidad de Enseñanza del Hospital Juárez de México

Dra. Imelda Hernández Marín

**Jefa del servicio de Biología de la Reproducción Humana
Hospital Juárez de México
Profesora titular del curso universitario de posgrado de Biología de la
Reproducción Humana de la Universidad Autónoma de México
Revisora y Asesora de tesis**

DEDICATORIA

Con todo mi amor y aprecio a mi familia:

A mi papá José Luis †, quien a pesar de estar ausente en este mundo material, me enseñó a ser perseverante, luchar por lo que quiero y también me enseñó el lado humano de mi profesión.

A mi mamá Lidia por su amor, apoyo moral, por toda esa deuda tierna, amorosa y eterna imposible de pagar.

A mi abuela Alicia, por su apoyo emocional, porque eres la energía que me motiva a seguir adelante.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por sus constantes bendiciones en nuestra vida diaria.

A México “mi segunda Patria”, por haberme dado la oportunidad de cumplir este objetivo.

Al Hospital Juárez de México “mi Hospital” por haberme permitido ser parte de una gran institución de prestigio internacional.

A mi asesora Dra. Imelda Hernández Marín por la oportunidad que me dio para realizar la subespecialidad, por las enseñanzas recibidas, por ser “arquitecta de la construcción” de nuevas generaciones de profesionales con mayores y mejores competencias.

A mis amigos residentes del servicio de Biología de la Reproducción Humana, por su amistad, y su tolerancia.

A nuestras pacientes por ser parte fundamental en nuestro proceso de enseñanza y aprendizaje.

“Las mujeres, quienes cada vez viven más años buscan mejor calidad de vida”

INDICE GENERAL

I. RESUMEN.....	7
II. ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO	
- II.a Antecedentes:.....	8
- IIb Funciones del estrógeno en el endotelio:.....	10
- IIc Riesgo Cardiovascular:.....	14
- IId En busca de índices o scores de riesgo cardiovascular (prevención primaria):.....	16
- IIe Desarrollando nuevos algoritmos para una nueva escala de riesgo cardiovascular:.....	19
a) Índice de riesgo cardiovascular Reynolds	
b) Respuesta Europea –Tablas SCORE-	
- IIf Índice de presión arterial tobillo Brazo:.....	23
- IIg ácido úrico:.....	24
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:.....	26
IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:.....	28
V. JUSTIFICACIÓN:.....	28
VI. OBJETIVOS:.....	30
a) Objetivo general:.....	30
b) Objetivos específicos:.....	30
VII. HIPÓTESIS:.....	30
VIII. MATERIAL Y MÉTODOS:.....	31
a) Universo:.....	31
b) Tamaño de muestra:.....	31
c) Criterios de inclusión:.....	34
d) Criterios de salida:.....	35
e) Criterios de exclusión:.....	35
f) Clasificación y operativización de las variables:.....	35
g) Pruebas estadísticas:.....	40
h) Consideraciones éticas:.....	40
i) Fuentes de Financiamiento:.....	41
j) Aprobación por la comisión de investigación:.....	41

k) Cronograma:.....	42
l) Descripción gráfica operativa:.....	43
IX. RESULTADOS:.....	44
Descripción de resultados:.....	44
X ANÁLISIS DE RESULTADOS:.....	57
a) Estadística descriptiva:.....	58
b) Comparación de medias:.....	62
c) Otros análisis:.....	64
d) Correlaciones:.....	66
XI DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES:.....	68
XII BIBLIOGRAFÍA:.....	70

RESUMEN

Introducción: La mortalidad coronaria en las mujeres se acelera exagerada y específicamente después de la menopausia. El inicio de la menopausia trae consigo una serie de cambios hemodinámicos y en parámetros metabólicos, entre se incluyen el cambio hacia un perfil lipídico pro-aterogénico, alteraciones en el metabolismo de la glucosa, síndrome metabólico, aumento de peso y disfunción endotelial. Además de las patologías crónicas (Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial sistémica, hipotiroidismo, etc.) que aumentan su diagnóstico en esta etapa de la vida. Se recomienda el cálculo de riesgo en mujeres postmenopausicas empleando la escala de Framingham-AHA. Estudios en salud cardiovascular sugieren la suma del índice de tensión arterial tobillo/brazo –ITB- (obtenido por medio de Doppler vascular) al puntaje final para determinar un resultado de mayor precisión. **Metodología:** Estudio descriptivo, prospectivo y transversal, en pacientes que acudieron a la consulta de la clínica de Climaterio/Menopausia del servicio de Biología de la Reproducción Humana - Hospital Juárez de México. Se evaluaron a 188 pacientes que consintieron verbalmente su participación. Cálculo de índice de Framingham, Reynolds y SCORE, medición del ITB (con sistema Doppler-vascular HADECO), determinación de IMC, Cintura, TA, colesterol total, triglicéridos, HDL,LDL, ácido úrico. Determinar variables nominales (tabaquismo, sedentarismo, depresión). Se aplicó los programas estadísticos de SPSS 18 y EXCEL, para cálculo de distribución de la muestra (Kolmogorov-Smirnov y Kurtosis), análisis de estadística descriptiva, análisis de T de student para comparación de medias, establecimiento de correlación (Pearson), y asociación por medio de χ^2 . **Resultados:** Transición a la menopausia 17.55%, postmenopausia temprana 34.57%, postmenopausia tardía 47.87%. Promedios: edad: 53.7 DE +/- 8, IMC 29.33 DE +/- 4, cintura 94.87 DE +/- 9.4, ITB de 1.0 D.E. +/- 0.1, ácido úrico 5.27 DE +/- 0.91, col. total 209 DE +/- 40.4, triglicéridos 182.9 DE +/- 84, HDL 49.46 DE +/- 12.11, LDL 136.79 DE +/- 32. En relación al riesgo según el índice de Framingham-AHA: sin riesgo 118 (62.8%) - a) transición 28, b) postmenopausia temprana 51, c) postmenopausia tardía 39 , con riesgo $\geq 10\%$ 70 (37.2%) - a) transición 5, b) postmenopausia temprana 14, c) postmenopausia tardía 51- . La adición de ITB al cálculo de Framingham-AHA cataloga sin riesgo a 92 (48.9%), y con riesgo $\geq 10\%$ 94 (50%), no pudieron ser catalogadas 2 pacientes por ITB muy alto. La escala de Reynolds cataloga a 181 pacientes sin riesgo, con riesgo $\geq 10\%$ 6 pacientes y con riesgo mayor a $\geq 20\%$ 1 paciente. La escala de SCORE cataloga 187 pacientes sin riesgo y 1 paciente con riesgo $\geq 10\%$. Se realizó prueba de χ^2 para determinar la asociación de Sd. metabólico con la catalogación de riesgo cardiovascular mediante cálculo de Framingham AHA el resultado fue 23.71 que mostro una significancia $p < 0.05$. En la distribución general 29 pacientes (15.4%) con depresión por medio de escala de Greene (área de depresión ≥ 10); 33 pacientes (17.6%) refirieron fumar diariamente; 135 pacientes con Sedentarismo (71.8%). En relación a la variable de ácido úrico en la distribución general se obtuvo un promedio de 5.27 mg/dL con un DE de +/- 0.91 y un rango de 2.80 a 8.30. En la distribución por grupos el grupo en transición tuvo un promedio de 5.38 mg/dL con DE +/- 0.89; el grupo de postmenopausia temprana tuvo un promedio de 5.20 mg/dL +/- 0.97; y el grupo de postmenopausia tardía tuvo un promedio de 5.28 mg/dL +/- 0.89. En la comparación de medias se encontraron diferencias significativas (medias de variables de las pacientes en relación con la condición de riesgo) fueron significativas ($p < 0.05$) las variables edad, TA s/d, cintura, IMC, col. total, LDL, PCR, insulina, HbA1c, HOMA-IR. Correlaciones: marcaron correlación Pearson positiva $p < 0.05$: ITB-LDL, y ácido úrico/insulina. **Conclusiones:** Al comparar el número de pacientes catalogadas como alto riesgo cardiovascular entre las diferentes escalas, pudimos determinar que la detección es mínima empleando las tablas de SCORE y el índice de Reynolds, mientras que la aplicación de la escala de Framingham - AHA catalogo como con riesgo a un número mayor de pacientes, y si sumamos a esté últimos la medición de ITB la proporción de pacientes catalogadas como alto riesgo cardiovascular aumenta.

II ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

IIa ANTECEDENTES

En México a principios del siglo pasado, las primeras causas de muerte se relacionaban con enfermedades infecciosas y parasitarias, para la segunda mitad de ese siglo, las enfermedades crónico–degenerativas comienzan a cobrar importancia y a finales del siglo su ascenso fue exponencial lo que las convirtió en la primera causa de muerte en la población adulta.(Fig. 1) ^{1,2}

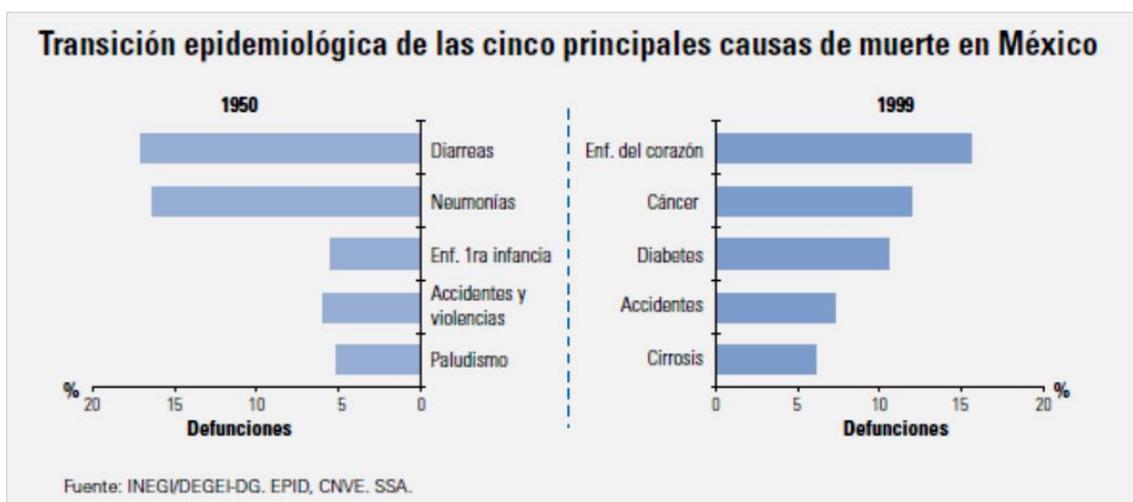


Fig. 1

Una proporción cada vez mayor de mujeres mueren por enfermedades cardiovasculares, sin embargo las acciones de promoción de la salud para el sexo femenino se han limitado a las enfermedades de la mama y del sistema reproductivo.³

El riesgo de muerte por todas las causas y por enfermedades crónicas, como la cardiopatía coronaria, se incrementa inexorablemente con la edad. La menopausia es rara antes de los 45 (menopausia temprana) y casi universal a los 55 años. La moda está en los 50 años y el promedio en México a los 49

años. También puede presentarse en forma de menopausia inducida (ooforectomía bilateral quirúrgica o ablación de la función ovárica por radio o quimioterapia).

Según la clasificación del taller de trabajo de las etapas del envejecimiento reproductivo (STRAW) 2001 se entiende como transición a la menopausia a los estadios -2 y -1 mismos que corresponden a un periodo temprano y tardío respectivamente, que se caracterizan por cambios consignados a la variabilidad del ciclo menstrual (>7 días), o tendencia a ciclos de opsoamenorrea (ciclos con intervalo ≥ 60 días) y una elevación de la FSH. La postmenopausia es subclasificada en una etapa temprana (+1) y una etapa tardía (+2), que se caracterizan por amenorrea > 12 meses y elevación aún más marcada de la FSH.⁴ (ver Fig 2)

Final menstrual period (FMP)
↓

Stages	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Terminology	Reproductive			Menopausal/Transition			Postmenopause	
	Early	Peak	Late	Early	Late*		Early*	Late
				Perimenopause				
Duration of stage	Variable			Variable		(a) 1 yr	(b) 4 yr	Until demise
Menstrual cycles	Variable to regular	Regular		Variable cycle length (>7 days different from normal)	>2 skipped cycles and an interval of amenorrhea (>60 days)	Amen ~ 12 mo	None	
Endocrine	Normal FSH		↑ FSH	↑ FSH			↑ FSH	

Fig 2 Copia de la publicación original: Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). Climacteric. 2001 Dec;4(4):267-72.

La mortalidad coronaria en las mujeres se acelera exagerada y específicamente después de la menopausia, siendo que las mujeres pasarán un tercio del resto de la vida en un estado de estrógeno–deficiencia en caso de menopausia natural.^{1,2}

El inicio de la menopausia trae consigo una serie de cambios en algunas características hemodinámicas y en diversos parámetros metabólicos, entre los que se incluye el cambio hacia un perfil lipídico pro-aterogénico (aumento de colesterol LDL y reducción del colesterol HDL), alteraciones en el metabolismo de la glucosa, síndrome metabólico, aumento de peso y disfunción endotelial.⁴ Además de las patologías crónicas de base (Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial sistémica, enfermedades del colágeno, hipotiroidismo, etc.) que aumentan su incidencia de diagnóstico en esta etapa de la vida de la mujer.^{4,5}

IIb FUNCIONES DE LOS ESTRÓGENOS EN EL ENDOTELIO

Estudios observacionales demostraron un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres jóvenes con ooforectomía, lo cual es revertido por la administración de terapia estrogénica sustitutiva. Estas observaciones llevaron al planteamiento de un papel protector de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular, a través de regulación de la función endotelial. Varios estudios clínicos demostraron una reducción en el desarrollo de enfermedad cardiovascular en mujeres posmenopáusicas con la administración de terapia hormonal sistémica por proteger a la pared vascular del desarrollo de la lesión aterosclerótica. Sin embargo, recientemente se ha generado gran controversia

con relación al efecto benéfico de la terapia hormonal en el riesgo de enfermedad cardiovascular a partir de los resultados de ensayos clínicos que demostraron un incremento en la morbilidad cardiovascular con el uso de terapia hormonal sistémica en mujeres con y sin enfermedad cardiovascular documentada e incluso al momento la terapia hormonal combinada está contraindicada en mujeres con enfermedad arterial coronaria y también no está sugerida para la prevención primaria o secundaria de enfermedad cardiovascular.^{5,6,7}

Los estrógenos mejoran la respuesta vasodilatadora del endotelio, ejerciendo una acción profibrinolítica al disminuir los valores del inhibidor del activador del plasminógeno, un efecto antiinflamatorio y aumento del dímero D.

En principio se creyó que era debido al aumento de la producción de óxido nítrico por la intensificación de la expresión genética de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS).⁵

Según los últimos estudios efectuados para tener un mejor conocimiento de las acciones de los estrógenos a nivel del endotelio indican que el efecto directo de los estrógenos sobre los vasos sanguíneos se ejerce a través de dos factores de transcripción nuclear pertenecientes a la super-familia de receptores de hormonas esteroideas, de homología considerable y de localización intracelular transmembrana conocidos como receptores de estrógenos (RE) alfa y beta.⁸⁻¹²

El efecto genómico de los estrógenos determina la regulación de una variedad de genes involucrados en funciones fisiológicas y fisiopatológicas del sistema cardiovascular, tales como la expresión de genes que codifican enzimas responsables de producción de sustancias vasoactivas como son la

ciclooxigenasa y la Óxido Nítrico Sintetasa endotelial, mediante la activación de RE nucleares en el endotelio y en el músculo liso vascular.⁹⁻¹²

Los efectos no genómicos de los estrógeno ocasionan una rápida respuesta dilatadora de la pared vascular que es dependiente e independiente del endotelio y se relaciona con la activación de RE localizados en la superficie celular que actúan por medio del acople a proteínas G y generación de segundos mensajeros.^{9,12}

Los estrógenos activan de forma rápida y secuencial diversas vías mediadas por proteinkinasa que incluyen la protein-kinasa activada por mitógenos, fosfatidilinositol-3 quinasa y Akt kinasa, que dan como resultado un incremento de la actividad de la Óxido Nítrico Sintasa endotelial (eNOS) y un aumento de la producción de Óxido Nítrico (NO). El NO derivado del endotelio tiene un importante efecto vasodilatador, ateroprotector y antitrombótico directo sobre el sistema cardiovascular lo que sumado a la evidencia de una mayor producción de NO durante el embarazo, un estado fisiológico en el cual se encuentra una producción aumentada de estrógenos, respalda el concepto de que la regulación de la función endotelial por los estrógenos es mediada por NO.⁹⁻¹²

Al parecer tratamientos agudos con estrógenos exógenos (corta duración) actuarían como agentes antiinflamatorios, mientras que tratamientos crónicos (prolongados) actuarían como agentes proinflamatorios.

También el perfil de la secreción de citocinas en CD4+, así como en linfocitos T, Natural Killer NK está alterado por el estradiol, además de un aumento del Factor de necrosis tumoral (FNT) gama.¹²

Los mensajeros endoteliales como el NO (a través de la sintasa endotelial) y la prostaciclina son incrementados por el estradiol. Esto gracias a los receptores estrogénicos alfa (66 kD) con transcripción de genes blanco, a través de funciones de activación AF 1 (dominio N-terminal) y AF2.^{11,12}

El Incremento del periodo de vida (>60 años), está acompañado también en una pérdida de la calidad de vida, debido a desarrollo de procesos comórbidos crónicos que mermarían una respuesta favorable a la administración de terapia hormonal (endotelio vascular dañado).⁹

Otra acción favorable de los estrógenos que tiene gran repercusión sobre la protección del endotelio es a nivel del perfil lipídico, reduciendo el colesterol total, el colesterol LDL y la lipoproteína (a) e incrementando el colesterol HDL.

Los estrógenos inhiben la lipasa hepática, la enzima que degrada el colesterol HDL, estimulan la producción de colesterol HDL y la síntesis de apolipoproteína A-1. La reducción del colesterol LDL es dependiente de efectos hepáticos y extrahepáticos. Los estrógenos aumentan la captación de lipoproteínas de muy baja densidad por el hígado, y aumentan la velocidad de remoción del colesterol LDL del plasma a través de un mecanismo de "up regulation" de los receptores de LDL en el hígado y en los tejidos periféricos.⁴

En el estado postmenopáusico en un principio al ver resultados de estudios observacionales se creyó que los estrógenos deberían prescribirse como terapia de reemplazo hormonal ya que se mostraban efectos cardioprotectores, y por tal motivo se prescribieron como un efecto de prevención primaria y

secundaria de la enfermedad coronaria. Sin embargo cuando salieron a la luz los resultados de estudios controlados y meta-análisis (HERS I y II) no se confirmaron estos efectos “cardioprotectores” y más al contrario el WHI (estudio de iniciativa de salud de la mujer) mostró un aumento de riesgo para enfermedad coronaria cuando se usó terapia combinada (estrógenos-progestágenos). Sin embargo un subgrupo de pacientes con postmenopausia temprana no mostró aumento de riesgo. Sin embargo se ha indicado que los estudios controlados y meta-análisis tienen algunos sesgos como edad de las pacientes, momento de inicio de la TRH, tipo de estrógeno y progestina y dosis usadas.^{6,7,10}

IIc RIESGO CARDIOVASCULAR.-

Se define como factor de riesgo el agente o condición causal que puede utilizarse para valorar la probabilidad de que se desarrolle una determinada enfermedad, aunque no sea un hecho imprescindible para que la enfermedad se manifieste ni la presencia de varios factores de riesgo nos aseguren el desarrollo de la enfermedad.¹³

El riesgo que un determinado individuo tiene de padecer un episodio de enfermedad coronaria u otra enfermedad de origen ateromatoso en los años siguientes puede valorarse atendiendo a los principales factores de riesgo cardiovascular y la forma en que éstos interactúan.¹³

Dentro de los factores de riesgo se encuentran aquellos que constituyen factores condicionales: Exceso de triglicéridos, colesterol LDL, aumento de homocisteína, aumento de lipoproteína, factores trombogénicos, indicadores de

inflamación. Y aquellos que constituyen factores predisponentes: Obesidad, sedentarismo, historia familiar de enfermedad coronaria prematura, características raciales, factores psicosociales, menopausia.^{13,14,15}

En un estudio de reciente publicación llamado INTERHEART, con la participación de 30000 hombres y mujeres de diferentes comunidades y diferente origen étnico se mostró que hay riesgos evidentemente comunes a todos los grupos y son altamente predictores de riesgo cardiovascular, entre ellos una mala alimentación con elevado consumo de grasas saturadas, poco consumo de fruta y vegetales, poca actividad física y estrés. Factores genéticos y medio ambiente son también significantes. Enfermedades metabólicas, diabetes mellitus, obesidad, dislipidemia, hipertensión, insulina resistencia, tienen un sustancial impacto en el desarrollo de enfermedad cardiovascular.¹⁷

La American Heart Association (AHA) considera que la Diabetes Mellitus, la obesidad y el sedentarismo son factores de riesgo principales y que la obesidad aumenta su poder predictivo del riesgo cuando es de distribución abdominal.^{15,17}

Para valorar la magnitud del resultado de la interacción de estos factores y conocer el riesgo cardiovascular global de un individuo determinado, es necesario recurrir a modelos matemáticos, lo que permite establecer la probabilidad de sufrir un episodio cardiovascular isquémico en un determinado período (se recomienda a 10 años)¹⁵.

Ild En busca de índices o scores de riesgo cardiovascular (prevención primaria)

“Las mujeres, quienes cada vez viven más años buscan mejor calidad de vida”

En la década entre 1956 y 1966, investigadores en Framingham, definieron que la edad, la hipertensión, el tabaquismo, la diabetes y la hiperlipidemia son los mayores determinantes para desarrollo de cardiopatía coronaria, estos factores fueron codificados en scores de riesgo, para evaluar el riesgo cardiovascular. Sin embargo, más del 20% de las mujeres que tuvieron algún evento coronario tuvieron ausencia de factores mayores de riesgo, mientras que muchas mujeres a quienes se les habían determinado varios factores de riesgo no tuvieron ningún evento coronario. ^{17,18,19}

Se estableció de esa forma lo que hoy conocemos como índice de Framingham para establecimiento de riesgo cardiovascular que pasamos a describir.

En primer lugar hay que calcular el valor de la siguiente expresión:

Para las mujeres $Lm = bE_1 \times EDAD + bE_2 \times EDAD^2 + bC + bH + bT + bD + bF$

Donde los coeficientes b los obtenemos a partir de la siguiente tabla:

<u>coeficiente</u>	<u>Valor en mujeres</u>
$bE_1 \times EDAD$	0.33766
$bE_2 \times EDAD^2$	-0.00268

<u>bc Colesterol mg/dl</u>	<u>Valor en mujeres</u>
< 160	-0,26138
160-169	0
200-239	0.20771
240-279	0.24385

> 280	0.53513
-------	---------

b _H HDL-Col mg/dl	<u>Valor en mujeres</u>
< 35	0.84312
35 – 44	0.37796
45 – 49	0.19785
50 – 59	0
> 60	-0.42951

b _r Tensión arterial mmHg	<u>Valor en mujeres</u>
PAS < 120 PAD < 80	-0.53363
PAS <130 PAD < 85	0
PAS <140 PAD < 90	-0.06773
PAS < 160 PAD < 100	0.26288
PAS >160 PAD >100	0.46573

b _D Diabetes	<u>Valor en mujeres</u>
No	0
Si	0.59626

b _F Fumador	<u>Valor en mujeres</u>
No	0
Si	0.29246

Una vez calculado L se le resta el valor de G (una constante)

(L-G) se lo exponencia (exp) = X

G mujeres: 9.92545

El valor calculado “X” lo exponemos a la formula

$1-S^x =$

Donde S es supervivencia a 10 años

SMujeres = 0.96246

Actualmente se disponen de medios informáticos que nos ayudan a realizar un

cálculo mucho más sencillo y rápido –**Calculadora on line Framingham**

disponible en <http://hp2010.nhlbihin.net/atp/iii/calculator.asp>^{13,16}

Una versión de la escala de Framingham es señalada en la siguiente figura (Fig.3):

En mujeres:											
①		②					③		④		
Edad (años)	Puntos	Puntos Edad					cHDL (mg/dl)	Puntos	Puntuación total	Riesgo a los 10 años (%)	
20-34	-7	CT (mg/dl)	20-39 años	40-49 años	50-59 años	60-69 años	70-79 años	≥ 60	-1	< 9	< 1
35-39	-3		< 160	0	0	0	0	0	0	9	1
40-44	0		160-199	4	3	2	1	1	0	10	1
45-49	3		200-239	8	6	4	2	1	1	11	1
50-54	6		240-279	11	8	5	3	2	0	12	1
55-59	8		≥ 280	13	10	7	4	2	1	13	2
60-64	10								2	14	2
65-69	12									15	3
70-74	14								16	4	
75-79	16								17	5	
									18	6	
									19	8	
									20	11	
									21	14	
									22	18	
									23	22	
									24	27	
									≥ 25	≥ 30	
④		⑤									
PAS (mmHg)	Puntos		Puntos Edad								
	Sin tratamiento	Con tratamiento	Tabaquismo	20-39 años	40-49 años	50-59 años	60-69 años	70-79 años			
< 120	0	0	No	0	0	0	0	0			
120-129	1	3	Sí	9	7	4	2	1			
130-139	2	4									
140-159	3	5									
≥ 160	4	6									

Fig. 3 Tabla de cálculo de índice de Framingham

Según el último consenso de riesgo cardiovascular de la AHA (asociación americana del corazón) publicado en la revista CIRCULATION “Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women—2011 Update”, se sugiere el uso de las siguientes tablas (ver tabla 1) para el cálculo de riesgo cardiovascular, y es el que emplearemos en nuestra investigación.

ESTIMACIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN MUJERES

Puntos	Años	C-HDL	Colesterol total	TA (sin tratamiento)	TA (con tratamiento)	Tabaquismo	Diabetes
<-3				<120			
-2		60+					
-1		50-59			<120		
0	30-34	45-49	<160	120-129		No	No
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	<35		140-149	120-129		
3			200-239		130-139	Yes	
4	40-44		240-279	150-159			Yes
5	45-49		280+	160+	140-149		
6					150-159		
7	50-54				160+		
8	55-59						
9	60-64						
10	65-69						
11	70-74						
12	75+						

Riesgo Cardiovascular

Puntos	Riesgo	Puntos	Riesgo	Puntos	Riesgo
-2 o menos	< 1%	6	3.40%	14	11.60%
-1	1%	7	3.90%	15	13.50%
0	1.10%	8	4.60%	16	15.60%
1	1.50%	9	5.40%	17	18.10%
2	1.80%	10	6.30%	18	20.90%
3	2.10%	11	7.40%	19	24%
4	2.50%	12	8.60%	20	27.50%
5	2.90%	13	10%	21 o +	>30%

Tabla 1 Lori Mosca y Col. *Effectiveness-Based Guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 Update from the American Heart Association.* Circulation March 22, 2011 1243-1257

Ile Desarrollando nuevos algoritmos para una nueva escala de riesgo cardiovascular

a) índice de riesgo cardiovascular de Reynolds

A este respecto un grupo de destacados investigadores a la cabeza de Paul Ridker, Julie Buring, Nader Rifai, Nancy Cook, proponen una escala de predicción del riesgo cardiovascular tomando en cuenta otros elementos a los que actualmente se puede tener un acceso. A dicha escala se conoce como Score de Reynolds, donde introduce al cálculo algorítmico la proteína C reactiva de alta especificidad, la Hb A1c (Hemoglobina glucosilada) y el

antecedente de de infarto de miocardio en familiar de primer grado (progenitor) antes de los 60 años de edad .¹⁸

Para el cálculo de score Reynolds debemos realizar la siguiente ecuación:

El cálculo del riesgo cardiovascular para los 10 años siguientes, en porcentaje, se obtiene con la siguiente fórmula: $(1 - 0,98634^{(\exp[B-22,325])}) \times 100\%$, donde $B = 0,0799 \times \text{edad} + 3,137 \times \text{logaritmo natural [ln, en adelante] (presión arterial sistólica)} + 0,180 \times \text{ln (proteína C reactiva alta sensibilidad)} + 1,382 \times \text{ln (colesterol total)} - 1,172 \times \text{ln (HDL colesterol)} + 0,134 \times \text{porcentaje hemoglobina glucosilada (si diabetes)} + 0,818 \text{ (si fumadora)} + 0,438 \text{ (antecedentes familiares de infarto de miocardio en progenitor antes de los 60 años de edad)}$.

También se dispone de una calculadora on line para la escala de **Reynolds en** <http://www.reynoldsriskscore.org/>¹³

b) Respuesta Europea –las tablas de SCORE-

En España se ha estado empleando una nueva escala que de un modo más sencillo ayuda a la determinación del riesgo vascular, que tiene el nombre de tablas de SCORE (systematic coronary risk evaluation), donde la estimación del riesgo se basa, en la edad, sexo, tabaquismo, presión sistólica, colesterol total, Colesterol HDL, sin embargo sólo predice el riesgo de eventos fatales por enfermedad cardiovascular.¹⁵ (Fig. 4 y Fig. 5)

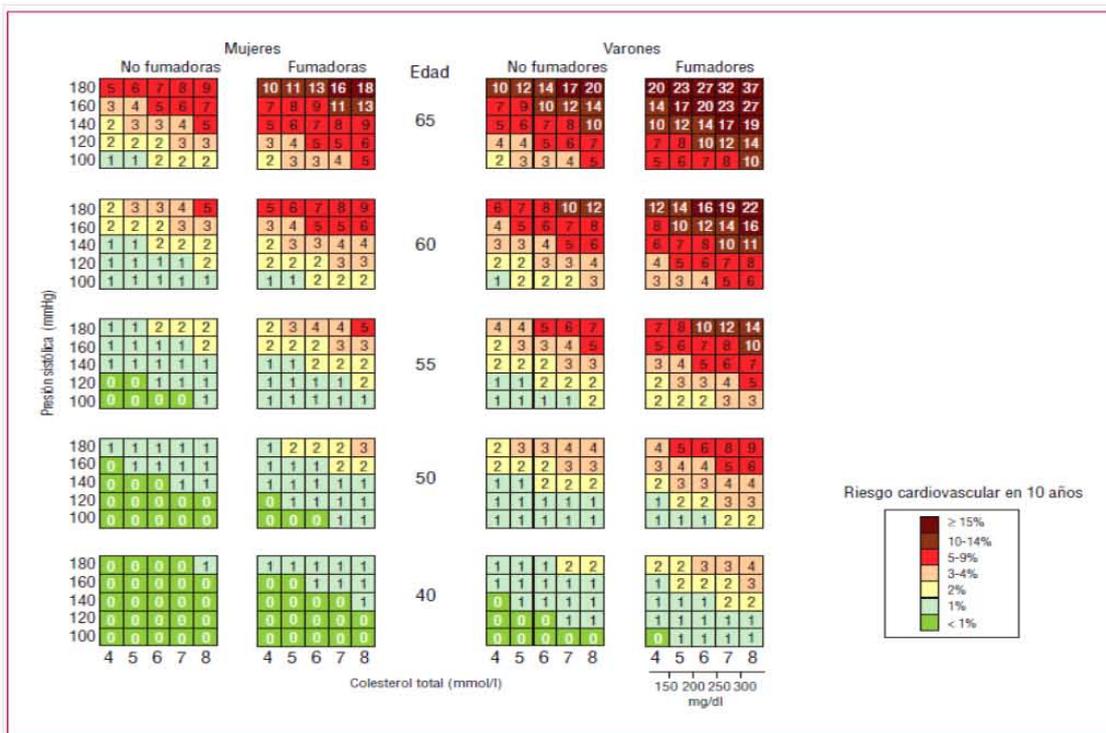


Fig. 4

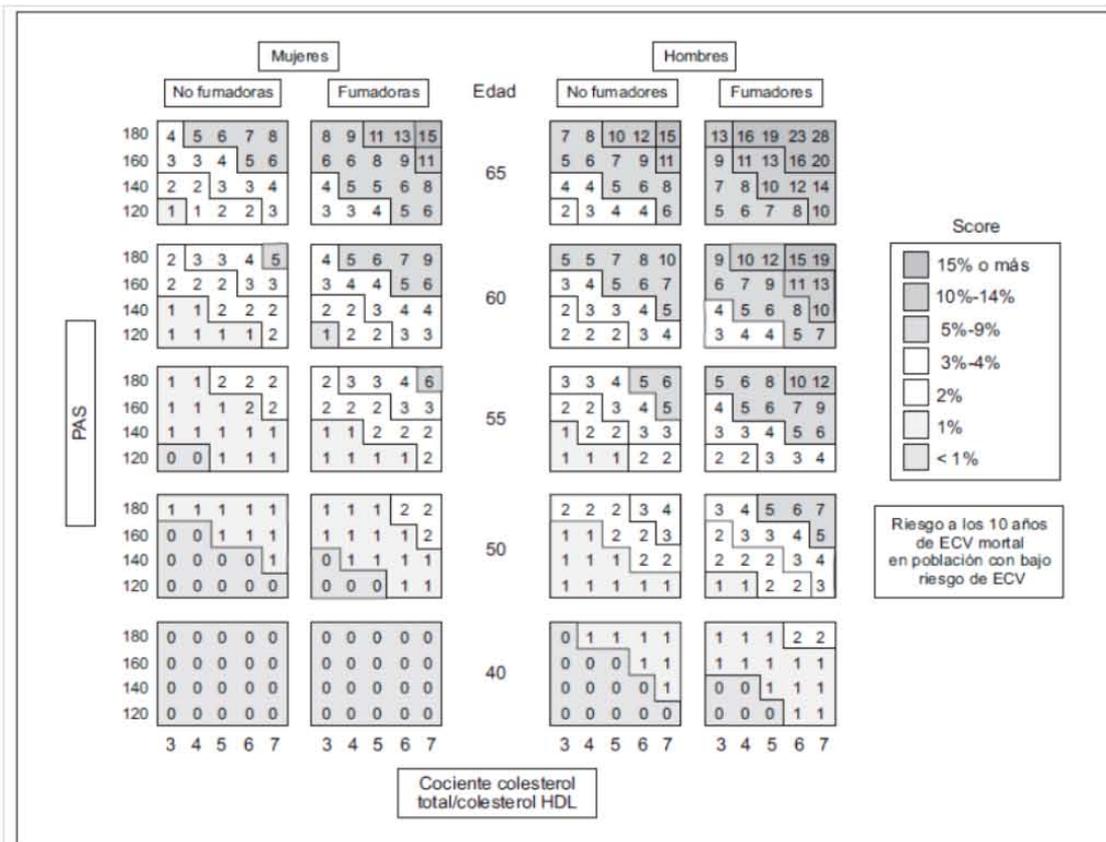


Fig. 5 Tomada de De Backer G, et al.

Todas las fórmulas aplican la siguiente escala para la valoración del riesgo cardiovascular, basados en el ATP III (Adult Treatment panel):

Quienes presentan un valor de 5% o menos, tienen riesgo cardiovascular bajo, los que presentan un valor 5.1 a 10% un riesgo leve, los que presentan un valor de 10.1 a 20% un riesgo cardiovascular intermedio y los que presentan un valor mayor a 20% un riesgo alto.^{15,16,19}

Sin embargo, según los criterios de AHA 2007 y recientemente 2011, **se recomienda que todas las pacientes con un score \geq 10% se considera como alto riesgo cardiovascular.**^{18,19}

A pesar del mejor conocimiento de la fisiopatología las variables usadas para la determinación del riesgo usadas en la actualidad no han tenido mayores modificaciones a las usadas hace 40 años.

Por lo que es necesario el incluir nuevas variables que ayuden a ser mucho más preciso el cálculo del riesgo cardiovascular en una población que se ve afectada y cuya primera causa de muerte constituyen eventos cardiovasculares.

El objetivo sobre todo está enfocado a actuar lo más tempranamente posible 30 a 40 años y no esperar cuando la condición de riesgo cardiovascular en mujeres se hace más evidente o incluso se instaura una patología cardiovascular establecida.

Entre los nuevos marcadores que deben de integrar el protocolo de establecimiento de riesgo cardiovascular se encuentran:

- La depresión, puesto que las personas que la presentan tienen un riesgo de 4 veces más de sufrir una alteración o evento cardiovascular ⁵⁻¹⁷⁻²²
- El ácido úrico
- El índice de presión arterial tobillo/brazo

El Índice de presión arterial tobillo/brazo

El índice tobillo brazo de presión arterial, medido por ecografía doppler manual, provee información independiente sobre el riesgo de eventos cardiovasculares y muerte, respecto al puntaje de Framingham y podría mejorar su capacidad de predicción.^{20,21}

Según el estudio de Bluro (servicio de cardiología del Hospital Italiano de Buenos Aires) la mortalidad cardiovascular a diez años en mujeres con índice tobillo/brazo menor a 0.9 fue de 12.6% y de 4.1% en quienes el índice era normal (RR 3.5; IC 95% 2.4 a 5.1). Bluro y colaboradores encontraron un aumento en el 5% en la clasificación del índice de Framingham asociado a la toma e inclusión del índice de presión tobillo/brazo.^{20,21}

La introducción del índice tobillo/brazo en la estratificación de riesgo cardiovascular del puntaje de Framingham determinaría una recategorización del riesgo y por lo tanto una modificación en las recomendaciones terapéuticas

El índice tobillo brazo de presión arterial se obtiene dividiendo la presión arterial sistólica obtenida en el tobillo con la obtenida en el brazo. Un valor menor a 0.9 tiene alta especificidad (98%) y sensibilidad (82%) para el diagnóstico de enfermedad arterial periférica, valores entre 0.9 y 1.1 se consideran en el límite, y valores mayores a 1.1 normales. De hecho un hallazgo de compromiso vascular periférico incrementa el riesgo en 3% de muerte cardiovascular)^{20,21}

Ilq Ácido Úrico

En los últimos años, varios estudios agregaron información novedosa al tema, tal es el caso del First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). Este encontró que la uricemia en las mujeres, a diferencia de los hombres, es un predictor independiente de mortalidad por todas las causas y de cardiopatía isquémica.^{19,23,24}

Por cada 1mg/dl de cambio, la mortalidad por cardiopatía isquémica aumenta por un factor de 1.48.²³⁻³⁵

Este aumento es comparable al cambio en los niveles de colesterol total del orden de 40 – 60 mg/dl, observado en el First National Health and Nutrition Examination Survey and Framingham cohorts.^{24,25}

En mayo de 2001, Bruce Culleton publica una revisión del tema, donde atribuye el desarrollo y mantenimiento de la hiperuricemia a mecanismos renales

Hay una relación entre la hiperuricemia y la hiperinsulinemia. La explicación estaría dada por el descenso de la excreción renal de ácido úrico y de sodio, generado por el efecto de la insulina sobre el riñón. Es decir, la hiperuricemia es un marcador de hiperinsulinemia.^{23,25}

Es evidente que no se ha podido demostrar que la reducción de ácido úrico pueda prevenir la ECV, ni tampoco un rol causal en el desarrollo de la misma. Los niveles de ácido úrico probablemente reflejen e integren diferentes factores de riesgo y sus posibles interacciones.²⁴

Hay una relación detectada entre el ácido úrico elevado e infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, hipertensión, e insuficiencia cardíaca, relación que se hace más evidente, cuando se compara estos pacientes con los que tienen una cifra de 1/3 inferior al rango de referencia establecida como fisiológica a nivel sérico.

El ácido úrico cambia su forma de acción bioquímica de una forma antioxidante a una forma prooxidante cuando penetra en la placa ateromatosa, siendo un valor sérico igual o mayor a 4 mg/dl un signo de alerta, en pacientes con elementos de riesgo cardiovascular (síndrome Metabólico y diabetes mellitus).^{20,21}

Esto hace que se eleven las especies reactivas del oxígeno, que neutralizan el óxido nítrico endotelial y producen radicales superóxido.

Cuando hay un compromiso arterial periférico se encuentran valores de ácido úrico incrementados, lo que se demuestra en pacientes con índice bajo de

presión tobillo/brazo (Yao) con ecografía Doppler manual (no con estetoscopio) y cifras elevadas de ácido úrico.^{19,20,21,24}

La insulina y la proinsulina activan el sistema renina angiotensina aldosterona la angiotensina II es un inductor potente del NADPH oxidasa, que hace que incrementen las especies reactivas del oxígeno y el anión superóxido a nivel de las capas íntima y media arterial. También la hiperinsulinemia hace que en el riñón se aumente la reabsorción de Na, K y urato.^{20,23,25}

III PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como ya se señaló las enfermedades cardiovasculares suponen una de las principales causas de muerte entre las mujeres mexicanas en periodo de transición a la menopausia y postmenopausia.

En las mujeres el peso que tienen las enfermedades del aparato circulatorio en la mortalidad proporcional por todas las causas es mucho más importante que en los hombres, ocasionando cerca de la mitad de las muertes (40%) mientras que en ellos solo representa un tercio de los fallecimientos (30%). Los datos existentes confirman la importancia de la enfermedad coronaria en el espectro de las etiologías de la mortalidad de mujeres postmenopausicas. Su riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular a lo largo de la vida es del 31% en comparación con el 2.8% de la fractura de cadera y cáncer de mama. Dicho de

otro modo una mujer postmenopausica tiene una probabilidad 10 veces superior de fallecer de enfermedad coronaria que por cáncer de mama.

Por otra parte, está aumentando la incidencia de enfermedad cardiovascular en las mujeres en relación con los cambios en los hábitos de vida y nutricionales.

La incidencia de patología cardiovascular tiende a igualarse entre mujeres postmenopáusicas y hombres de igual edad. Sin embargo, los cambios hormonales van a influir de manera importante en la evolución de esta patología en la mujer, siendo el aumento de riesgo especialmente llamativo en mujeres con menopausia precoz y tras la menopausia quirúrgica . El hecho de que la menopausia marque en la mujer una transición entre una época de protección cardiaca a otra de padecimiento otorga un protagonismo especial a la acción estrogénica

La evaluación clínica para determinar el riesgo cardiovascular de un paciente debe estar basada en la búsqueda de factores de riesgo ambiental y genético, determinar estratificar la lesión a órgano blanco, así como determinar las necesidades urgentes en cuento al tratamiento, y prevenir el desarrollo de otras complicaciones.

Pese a ser una de las técnicas de mayor uso para la determinación de riesgo cardiovascular, la escala de Framingham ha sido blanco de muchas críticas ya que al no tomar en cuenta las alteraciones de la glucosa, así como los niveles de triglicéridos puede estarse disminuyendo el valor predictivo, además tampoco considera la historia familiar de enfermedad coronaria prematura, llevando a una sobreestimación del riesgo bajo o subestimación de riesgo alto

Por ese motivo es necesaria la asociación del índice de Framinham con otros marcadores clínicos y de laboratorio para mejorar el valor predictivo.

IV Pregunta de investigación

¿Cuál es el riesgo cardiovascular en pacientes que acuden a la consulta en la clínica de climaterio-menopausia del Hospital Juárez de México, basando la determinación en el cálculo de índice de Framingham-AHA asociado a cálculo de índice de tensión arterial tobillo brazo y nivel sérico de ácido úrico?

V JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA

“La incidencia de enfermedades cardiovasculares, especialmente enfermedad arterial coronaria, es menor en las mujeres durante su edad reproductiva y se ve incrementada en forma dramática después del inicio de la menopausia”.

Puesto que las enfermedades cardiovasculares constituyen una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en las mujeres postmenopáusicas en México, debe de ser un reto de gran interés el desarrollo de métodos de predicción de riesgo de padecer este tipo de enfermedades, sobre todo para intervenir precozmente, mediante promoción de la salud y prevención primaria.

Es conocido que la mujer tiene menor probabilidad de sufrir enfermedad coronaria durante la vida reproductiva y los años previos a la menopausia.

Entre los treinta y los cuarenta años la proporción de infarto entre el hombre y en la mujer está en relación de 8/1. Al llegar a la menopausia esta proporción se altera y las afecciones coronarias son 25% más frecuentes en la mujer que en el hombre. ²

Recientemente se ha generado gran controversia sobre el efecto de de la terapia hormonal sustitutiva sistémica en la incidencia de enfermedad cardiovascular (ECV) y los resultados de estudios observacionales y ensayos clínicos en prevención primaria y secundaria muestran resultados controversiales. Los estrógenos ejercen su acción sobre una gran variedad de órganos blanco y a nivel vascular su efecto se traduce en una respuesta vasodilatadora y en una inhibición del proceso aterosclerótico vascular.

Sin embargo, el estado disfuncional del endotelio en mujeres de avanzada edad y que presentan factores de riesgo cardiovascular establecidos puede explicar una respuesta vascular diferencial dependiente de la edad y de los factores de riesgo lo cual podría relacionarse con los resultados contradictorios observados en los diferentes ensayos clínicos.

Las enfermedades cardiovasculares ocasionan una causa prematura e importante de morbilidad y mortalidad que deberían evitarse por su alto costo humano y económico en cumplimiento al mandato constitucional que otorga a la población residente en la República Mexicana el derecho a la protección de la salud. ²

Una adecuada aplicación de índices y/o calificaciones (scores) de riesgo cardiovascular asociado a otros factores (índice de tensión arterial tobillo/brazo, ácido úrico, etc.) podrán ayudarnos a clasificar a las pacientes que tienen mayor riesgo de patología cardiovascular pudiendo actuar a nivel de prevención primaria y secundaria.

VI OBJETIVOS

a) General:

- Establecer cuál es el riesgo cardiovascular de las pacientes que acuden al servicio de climaterio/menopausia del Hospital Juárez de México usando como criterio el índice de Framingham-AHA asociado al cálculo de nivel sérico de ácido úrico y el índice de tensión arterial tobillo/brazo

b) Objetivos secundarios (específicos)

- Describir las diferencias entre el uso del índice de Framingham-AHA como determinación predictiva de riesgo cardiovascular versus su asociación con la determinación sérica de ácido úrico y el índice de presión arterial tobillo/brazo.
- Comparar la clasificación de riesgo cardiovascular con el uso del índice de Framingham-AHA en relación a la escala de Reynolds y las tablas SCORE.
- Identificar a las pacientes que tienen mayor riesgo cardiovascular
- Determinar diferencias en relación al tiempo instalado de menopausia (grupo A pacientes en transición a la menopausia y grupos B₁ pacientes postmenopausicas tempranas y B₂ pacientes postmenopausicas tardías)

VII HIPÓTESIS.

Al ser el presente un estudio descriptivo no requirió de formulación de Hipótesis, puesto que, no se buscó comprobar alguna circunstancia en

específico, nos limitamos a describir los resultados que se fueron obtenidos, y formular deducciones.

VIII MATERIAL Y MÉTODOS

VIIIa. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo y transversal, en pacientes que acudieron a la consulta de la clínica de Climaterio y Menopausia del servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México.

VIIIb. METODOLOGÍA

a) UNIVERSO DE ESTUDIO: La población que asiste al Hospital Juárez de México es de forma general, una población caracterizada por una mayoría no derecho habiente de seguro social. La población femenina que acude a la clínica de climaterio tiene un porcentaje considerable de pacientes referidas de otras especialidades médicas, muchas tienen enfermedades crónicas de base como Hipertensión arterial sistémica, Obesidad, Diabetes Mellitus, patología de la glándula tiroides, etc. Las pacientes que consultan son en su mayoría de estrato social y cultural medio o bajo, del mismo modo en el aspecto económico.

b) TAMAÑO DE LA MUESTRA: Para determinar la proporción de pacientes a estudiar y considerando que el presente es un estudio transversal, se realizó mediante fórmula estadística:

$$N = Z^2 \times p (1-p) / d^2$$

Uno de los principales factores de riesgo cardiovascular y catalogado como un **alto factor de riesgo** para enfermedad cardiovascular constituye la Diabetes

Mellitus ¹³, según el ENSA y ENSANUT en México la tasa de presentación de diabetes mellitus en el grupo de 40-59 años es de 14.0% en la población femenina por lo que se tomó este valor en el cálculo de p (frecuencia esperada del valor de estudio).

El estudio tiene un índice de confianza (Z) de 95% según tablas estadísticas corresponde a un valor estadístico de 1.96.

Y el error esperado fue de 5% correspondiente a una d de 0.05

Sustituyendo los valores tenemos que:

$$N = 1.96^2 \times 0.140 (1-0.140) / 0.05^2$$

$$N = 3.8416 \times 0.12 / 0.0025$$

$$N = 0.4625 / 0.0025$$

$$N = 184.39$$

Se consideró que 185 es el número de pacientes que debíamos incluir en el estudio para lograr muestra significativa

Se incluyeron a las pacientes en transición, postmenopausia temprana y postmenopausia tardía que consultaron en la clínica de Climaterio del servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México.

Al tiempo de la consulta se realizó toma de datos para incluir en la base informática de EXCEL 2007 y SPSS versión 18 (ver cuadro 1), se solicitaron exámenes de laboratorio pertinentes a los aspectos evaluados en el presente

trabajo de investigación, para lo cual se indico a la paciente siga las instrucciones del laboratorio del Hospital en relación a cita para toma de muestra y condiciones necesarias (ayuno de 8 horas).

- Nombre y apellidos
- Edad
- Hábitos tabáquico y/o alcohólico
- Antecedente de Accidente vascular cerebral (AVC) o infarto agudo de miocardio (IAM) en la madre o el padre de la paciente.
- Sub-clasificación por grupos: transición a la menopausia, postmenopausia temprana, postmenopausia tardía, según The Stages of Reproductive Aging Workshop -STRAW 2001-
- Sedentarismo (actividad física regular menor a 30 minutos por día)
- Calificación de escala de Greene en relación a depresión.
- Diagnósticos previos

Cuadro 1

Se procedió a toma de Tensión arterial con sistema de Doppler vascular para ello se contó con el Equipo de Doppler vascular HADECO (Japones) con transductor de 8 Mhz que cuenta con registro internacional ISO9001, ISO14001, ISO13485, y baumanómetro aneroide de la línea Riester-Exacta (alemán) con error de tolerancia aproximado de +/- 3 mmHg con registro internacional CE0124 e ISO 9001/2000.

También se procedió a la medición de la circunferencia abdominal, peso y talla, para lo cual se usó una cinta métrica, y la balanza/tallímetro del servicio.

Se citaron a las pacientes a consultas subsecuentes para poder capturar los datos en relación a los resultados de los estudios de laboratorio solicitados: glucosa (mg/dL), colesterol total (mg/dL), trigliceridos (mg/dL), colesterol HDL (mg/dL), colesterol LDL (mg/dL), ácido úrico (mg/dL), proteína C reactiva de alta sensibilidad (mg/L), hemoglobina glucosilada –HbA1c- (%).

Posteriormente se realizó el cálculo de índice de riesgo cardiovascular introduciendo datos en las calculadoras de Framingham y Reynolds disponibles en las siguientes direcciones:

Calculadora Framingham <http://hp2010.nhlbihin.net/atpiii/calculator.asp>

Calculadora Reynolds <http://www.reynoldsriskscore.org/>

También se realizó el cálculo de riesgo cardiovascular usando las tablas de SCORE y las tablas de Framingham AHA.

Se estableció diagnóstico de Síndrome metabólico en base a datos clínicos y de laboratorio según criterios (NCEP NHLBI-ATP III – El Programa nacional de educación en colesterol, panel del tratamiento de adultos III-).

c) CRITERIOS DE INCLUSIÓN

-Pacientes del Hospital Juárez de México que consientan su participación voluntaria en el estudio de investigación.

- Cumplir con las definiciones conceptuales de: 1. Transición a la menopausia 2. Menopausia temprana (espontánea / inducida), y 3. Menopausia tardía (espontánea / inducida).
- No importa el tiempo de evolución
- Que todas cuenten con escala de Greene
- Que se realicen todos los exámenes clínicos a evaluar.
- Que se realicen los exámenes de laboratorio a solicitar.

d) CRITERIOS DE SALIDA

- Que no se hayan realizado todas las medidas de los parámetros deseados
- Que la paciente por decisión propia no desee participar o continuar en el estudio.

e) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Tener diagnóstico establecido de cardiopatía.
- Que tengan enfermedades crónicas graves descompensadas
- Que hayan realizado tratamiento con hipolipemiantes orales en los últimos 3 meses.

f) DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable dependiente: Riesgo Cardiovascular (Framingham-AHA, Reynolds, SCORE)

Variable independiente: Edad, peso, talla, IMC (índice de masa corporal), colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL, colesterol LDL, ácido úrico, glucosa, HbA1c, presión arterial, índice de presión arterial tobillo/brazo – medido con Doppler vascular-, transición a la menopausia / postmenopausia, sedentarismo, tabaquismo.

	<i>VARIABLE</i>	<i>DEFINICIÓN</i>	<i>Operacional</i>	<i>TIPO DE VARIABLE</i>
1	EDAD	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de atención en consulta externa (años)	La edad se obtiene de la historia clínica y se consigna en años cumplidos	CUANTITATIVA DISCONTINUA ORDINAL
2	PESO	la medida de peso corporal se expresa en kilogramos con una precisión de 0.1 kg	La paciente es pesada en una balanza de plataforma, con los brazos colgando a ambos lados	CUANTITATIVO CONTINUO

		Kilogramo (Kg)	del cuerpo sin tomar contacto con ningún objeto. La medida se realiza con ropa ligera y sin zapatos, consignándose para el estudio al Inicio.	
3	TALLA	Se define como la distancia que existe entre el vertex y el plano de sustentación metro (m)	La paciente se coloca de pie, sin calzado, con los talones juntos y apoyados en el tope posterior, de forma que el borde interno de los pies forme un ángulo de 60 grados. Los glúteos y la parte alta de la espalda contactan con la tabla vertical del tallímetro. Se indica que realice una inspiración profunda sin levantar la planta de los pies y manteniendo la posición de la cabeza se desciende la plataforma horizontal del tallímetro hasta contactar con la cabeza, ejerciendo una suave presión para minimizar el efecto del cabello.	CUANTITATIVO CONTINUO
4	IMC	El índice de masa corporal (IMC) es la relación entre el peso y la talla al cuadrado (Kg/m²)	Se calculó con los valores iniciales obtenidos, dividiendo el peso (kg) por la talla (m) al cuadrado. Se considera bajo peso cuando el IMC es de 19.9Kg/m ² , normo peso: entre 20 y 24.9Kg/m ² , sobrepeso entre 25 y 29.9 Kg/m ² y obesidad I 30-34.9 Kg/m ² , obesidad grado II 35-39.9 , obesidad grado III >40 Kg/m ²	ORDINAL DISCONTINUO
5	CINTURA	Es el perímetro de la cintura a nivel abdominal (cm)	Se consideró al perímetro de cintura, según recomendación de la OMS, medido en espiración en el punto medio entre el reborde costal y la cresta ilíaca. Se expresó en centímetros	CUANTITATIVO CONTINUO
7	PAS Presión arterial sistólica	Medición de la presión que ejerce la sangre contra las paredes arteriales en fase sistólica (eyección) (mmHg)	Se realizó toma de Tensión arterial braquial, con previo reposo de la paciente por 20 minutos, sin datos de alimentación 20 minutos antes de la prueba. Se usará un tensiómetro aneróide bien calibrado y medición por sistema de ruidos de Korotov en mmHg	CUANTITATIVA DISCONTINUA
8	PAD Presión arterial diastólica	Medición de la presión que ejerce la sangre contra las paredes arteriales en fase diastólica (mmHg)	SE realizó toma de Tensión arterial braquial, con previo reposo de la paciente por 20 minutos, sin datos de alimentación 20 minutos antes de la prueba. Se usará un tensiómetro de mercurio bien calibrado y medición por sistema de ruidos de Korotov.	CUANTITATIVA DISCONTINUA

9	PABS-D Presión arterial sistólica con Doppler manual a nivel de arteria braquial	Medición de la presión que ejerce la sangre contra las paredes arteriales en fase sistólica (eyección) (mmHg)	Se realizó usando un Doppler manual con un transductor con una frecuencia > a 4 Mhz. A nivel de arteria braquial.	CUANTITATIVA DISCONTINUA
10	PATS-D Presión arterial sistólica con doppler manual a nivel de arteria maleolar.	Medición de la presión que ejerce la sangre contra las paredes arteriales en fase diastólica (mmHg)	Se realizó usando un Doppler manual con un transductor con una frecuencia > a 4 Mhz. A nivel de arteria maleolar.	CUANTITATIVA DISCONTINUA
11	ITB Índice de tensión arterial tobillo brazo	El índice tobillo braquial (la relación entre la presión sistólica en el tobillo y el brazo), es indicador de aterosclerosis, podría mejorar la predicción de riesgo cardiovascular	Se empleó la fórmula, valores iguales o menores de 0.9 se consideran anormales. Medición del cociente: PATS-D / PABS-D	CUANTITATIVA DISCONTINUA
12	COLETEROL TOTAL	El colesterol es un esteroide con un grupo hidroxilo secundario en la posición C3. Se sintetiza en muchos tejidos, especialmente en el hígado y en la pared del intestino. Sus valores elevados se asocian a la enfermedad cardiovascular (mg/dL)	La determinación se hizo por medio de solicitud de laboratorio institucional Técnica ADVIA 1200	CUANTITATIVO CONTINUO
13	TRIGLICERIDOS	Los triglicéridos son ésteres de glicerol, un alcohol trivalente con tres ácidos grasos de cadena larga. Una parte proviene de los alimentos y otra es sintetizada por el hígado. (mg/dL)	La determinación se realizó por medio de solicitud de laboratorio institucional Técnica ADVIA 1200	CUANTITATIVO CONTINUO
14	HDL	Es una lipoproteína de alta densidad que interviene en el transporte inverso del colesterol, desde las células periféricas al hígado, para su metabolización y final excreción intestinal. (mg/dL)	La determinación se realizó por medio de solicitud de laboratorio institucional Técnica ADVIA 1200	CUANTITATIVO CONTINUO
15	LDL	Es una lipoproteína de baja densidad que interviene en el transporte de los ésteres del colesterol desde el hígado a la pared arterial. (mg/dL)	La determinación se realizó por medio de solicitud de laboratorio institucional Técnica ADVIA 1200	CUANTITATIVO CONTINUO
16	GLUCOSA SERICA	La glucemia es la medición de la glucosa en sangre. (mg/dL)	La determinación se realizó por medio de solicitud de laboratorio institucional Técnica ADVIA 1200	CUANTITATIVO CONTINUO
17	Hb Glucosilada HbA1c	La hemoglobina glucosilada es una heteroproteína de la sangre que resulta de la unión de la Hb con carbohidratos libres unidos	La determinación se realizó por medio de solicitud de laboratorio institucional, los valores por encima de 6.5% serán consignados como anormales.	CUANTITATIVA CONTINUA

		a cadenas carbonadas con funciones ácidas en el carbono 3 y 4. (Se expresa en %)	Técnica ADVIA 1200	
18	Insulina	Hormona necesaria para la metabolización de la glucosa (mUI/mL)	Técnica ELECSYS	CUANTITATIVA CONTINUA
19	PCR de alta sensibilidad	Es una proteína plasmática, una proteína de fase aguda producida por el hígado y por los adipocitos (mg/L)	La determinación se realizó por medio de solicitud de laboratorio institucional, se consignará como valor anormal cifras superiores a 1 mg/L. 1-3 riesgo intermedio >3 riesgo alto Técnica BN II	CUANTITATIVA CONTINUA
20	Ácido Úrico	Es un químico creado cuando el cuerpo descompone sustancias llamadas purinas. Se ha involucrado concentraciones altas de este marcador como indicativas de riesgo cardiovascular. (mg/dL)	La determinación se realizó por medio de solicitud de laboratorio institucional Técnica ADVIA 1200	CUANTITATIVA CONTINUA
21	Tabaquismo	El tabaquismo es la adicción al tabaco si / no	Se indagó sobre ausencia de hábito, antecedente de hábito tabáquico, hábito actual.	Cualitativa ordinal
22	Antecedentes familiares sobre ECV	Relación sobre familiares en primer grado con patología cardiovascular. si / no	Se indagó sobre antecedentes familiares de enfermedad/evento ECV en familiares varones > 0 = a 55 años y femenino > 0 = a 65 años	Cualitativa ordinal
23	Antecedentes personales	Relación sobre diagnósticos previos de patología cardiovascular.	Se indagó a las pacientes sobre patologías de interés al mismo tiempo servirá para descartar patología actual cardiaca que se usará como criterio de exclusión/salida	Cualitativa / DESCRIPTIVA
24	Transición a la menopausia	Climaterio-transición de la menopausia: periodo en que ocurren cambios endocrinos y en el ciclo menstrual algunos años antes y 12 meses después del último periodo menstrual que son consecuencia de la menopausia natural Según STRAW 2001	Serán incluidas en el grupo A Todas las que estén en el periodo tomado por definición	Cualitativa / DESCRIPTIVA
24	Tiempo de menopausia	La menopausia es la cesación permanente de la menstruación. El último periodo menstrual, confirmado por 12 meses consecutivos de amenorrea sin una causa patológica obvia Según STRAW 2001 B1 temprana B2 tardía	Serán incluidas en el grupo B, con clasificación en B1 pacientes en postmenopausia temprana B2 pacientes en postmenopausia tardía	Cualitativa-ordinal / Descriptiva

25	Sedentarismo	<p>El sedentarismo es la carencia de actividad física fuerte como el deporte, lo que por lo general pone al organismo humano en situación vulnerable ante enfermedades especialmente cardiacas</p> <p>Se indagará a la paciente sobre actividad física (deportiva/ejercicio) regular/diaria</p> <p align="center">(si/no)</p>	Se indagó a la paciente sobre hábitos de práctica física (camina, práctica de deportes, otros)	Cualitativa ordinal
26	DEPRESIÓN PUNTUACIÓN GREENE	<p>La depresión¹ es un trastorno, ya sea desde la psicopatología o desde la psiquiatría. Según el modelo médico, psiquiatría la describe como trastorno del estado de ánimo y su síntoma habitual es un estado de abatimiento e infelicidad que puede ser transitorio o permanente.</p> <p align="center">Depresión si / no</p>	Se realizó en consultorio mediante la aplicación del test de Greene, Se catalogara como positiva (depresión) una puntuación >10 (área de depresión Greene)	DISCONTINUA CATEGÓRICA
27	Cálculo Framingham	<p>Índice que ayuda a establecer riesgo cardiovascular a 10 años</p> <p>FRAMINGHAM:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RIESGO LEVE • RIESGO MODERADO • RIESGO ALTO <p>FRAMINGHAM-AHA</p> <ul style="list-style-type: none"> • SIN RIEGO • CONRIESGO (≥10%) 	$1-0.96246^x$ Donde $x = (bE_1 \times EDAD + bE_2 \times EDAD^2 + bC + bH + bT + bD + bF) - 9.92545$ Calculadora de Framingham on line. Tablas Framingham AHA 2011	CUALITATIVA ORDINAL
28	Cálculo de Reynolds	<p>Índice que ayuda a establecer riesgo cardiovascular a 10 años</p> <p>RIESGO LEVE RIESGO MODERADO RIESGO ALTO</p>	<p>El cálculo del riesgo cardiovascular para los 10 años siguientes, en porcentaje, se obtiene con la siguiente fórmula:</p> $0,98634^{(exp B-22,325)} \times 100\%$ <p>donde B = 0,0799 × edad + 3,137 × logaritmo natural [ln, en adelante] (presión arterial sistólica) + 0,180 × ln (proteína C reactiva alta sensibilidad) + 1,382 × ln (colesterol total) - 1,172 × ln (HDL colesterol) + 0,134 × porcentaje hemoglobina glucosilada (si diabetes) + 0,818 (si fumadora) + 0,438 (antecedentes familiares de infarto de miocardio en progenitor antes de los 60 años de edad).</p>	CUALITATIVA ORDINAL

			Calculadora Reynolds on line	
29	SCORE	Índice que ayuda a establecer riesgo cardiovascular a 10 años RIESGO LEVE RIESGO MODERADO RIESGO ALTO	Mediante el uso de las tablas de SCORE	CUALITATIVA ORDINAL

g) PRUEBAS ESTADÍSTICAS

Se aplicaron las siguientes pruebas y medidas mediante uso de programa SPSS versión 18 y EXCEL 2007:

- Se realizaron medidas de tendencia central (media, varianza, rango, desviación estándar)
- Se determino si las muestras corresponden a distribución normal mediante estudio de Kolmogorov-Smirov y Kurtosis
- Prueba de T de student para la comparación entre medias de variables (ITB, IMC, Colesterol total, Triglicéridos, Colesterol HDL, Colesterol LDL, Glucemia, HOMA, HbA1c)
- Se realizó correlación Pearson para determinar correlaciones significativas $p < 0.05$

Se realizaron gráficas y cuadros para detallar objetivamente los resultados y hallazgos.

h) CONSIDERACIONES ÉTICAS

Por cuanto la presente investigación clínica no conllevó ningún procedimiento invasivo, quirúrgico ni medicamentoso, y según los principios de la declaración de Helsinki y de acuerdo al título segundo, capítulo primero y artículo N°17 del

REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; el presente, se consideró estudio sin riesgo.

Por otra parte fue suficiente el consentimiento verbal de la paciente, para su participación en la presente investigación.

i) FUENTES DE FINANCIAMIENTO

No contamos con patrocinadores externos ni internos.

Se realizó una inversión de 13800 pesos mexicanos (MXN) para la compra de Doppler vascular HADECO y baumanómetro Riester-Exacta, la misma consistió en recursos propios.

La paciente invirtió sus propios recursos para la realización de análisis de laboratorio solicitados, mismo que se efectuaron en el laboratorio de nuestro Hospital.

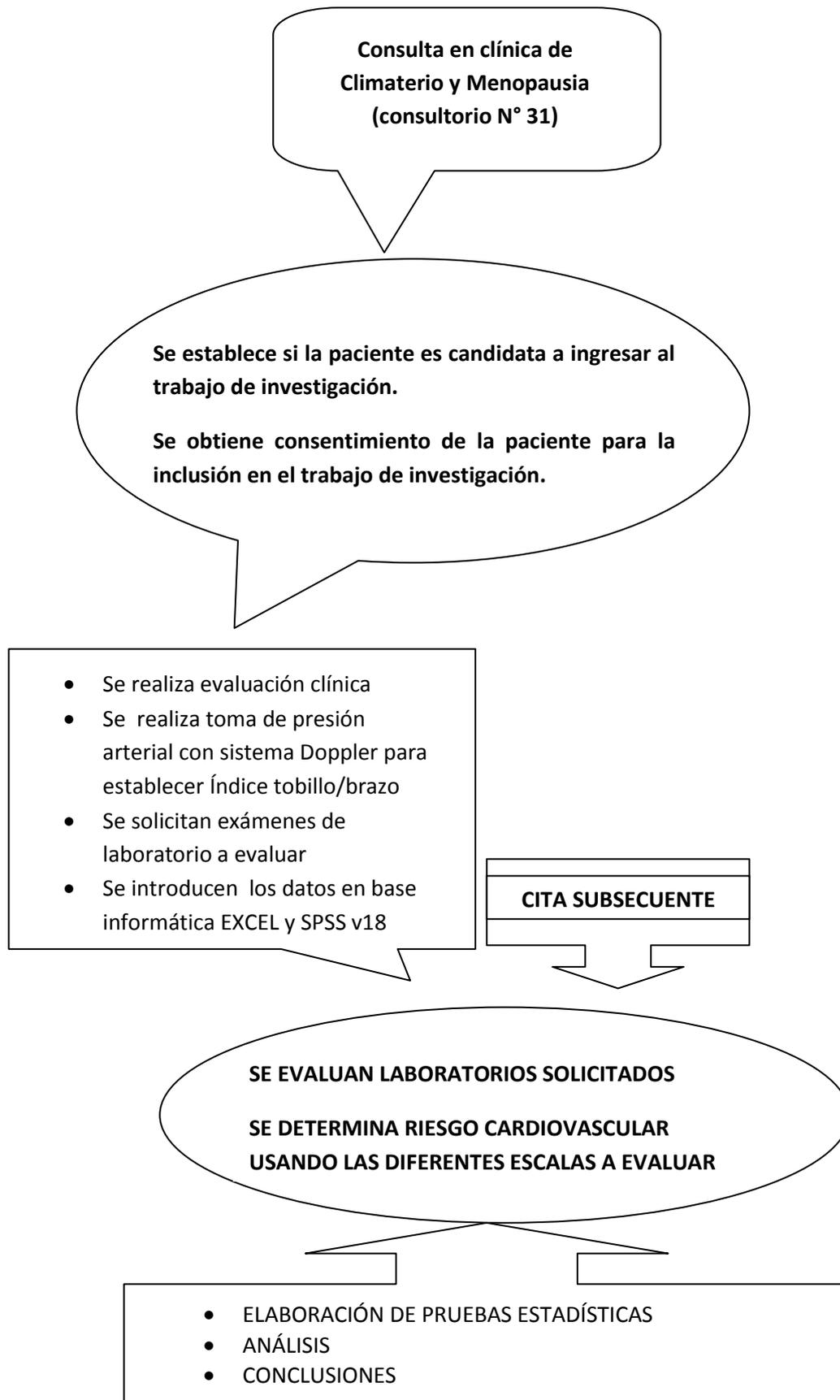
j) APROBACIÓN POR LA COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN

El presente trabajo de investigación fue aprobado por la Dirección de Investigación y Comisión de investigación del Hospital Juárez de México, bajo registro **HJM2019/11-R**, en fecha 07 de Octubre de 2011.

k) CRONOGRAMA

2011	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
<u>ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO</u>			X	X								
<u>REGISTRO</u>					X							
<u>Aprobación por la comisión de Investigación</u>										X		
<u>CAPTACIÓN DE LA INFORMACIÓN</u>	X 2012	X 2012	X 2012	X 2012	X 2012	X	X	X	X	X	X	X
<u>ANÁLISIS DE RESULTADOS</u>						X 2012	X 2012					
<u>ENTREGA DEL INFORME FINAL ESCRITO</u>								X 2012				
<u>ENVIO A PUBLICACIÓN</u>										X 2012		

1) DESCRIPCIÓN OPERATIVA



IX RESULTADOS

a) DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS

En relación a la descripción general de las variables en estudio se encontraron los siguientes datos:

Se estudiaron un total de 188 pacientes ($n = 188$), de las cuales 33 (17.55%) pertenecen al subgrupo de pacientes en transición a la menopausia (según STRAW 2001), 65 (34.57%) pertenecen al grupo de postmenopausia temprana (según STRAW 2001), y 90 (47.87%) pertenecen al grupo de postmenopausia tardía (según STRAW 2001).

En general el promedio de la edad fue de 53.73 años con un DE de ± 8.097 , con un rango de 48 años, siendo el valor mínimo de 38 años y el máximo de 86 años. Según la etapa de la clasificación de STRAW 2001, el promedio de edad y DE fue el siguiente: el grupo de transición tuvo un promedio de edad de 48.45 años con un DE ± 3 , el grupo de postmenopausia temprana tuvo un promedio de 49.74 años DE ± 4.7 , y el grupo de postmenopausia tardía tuvo un promedio de 58.54 años con DE 8.5., diferencias que se ven reflejadas en la **figura 6** con un IC de 95%:

Distribución de la las pacientes acorde a edad (medias/desvío estándar) y sub-grupos

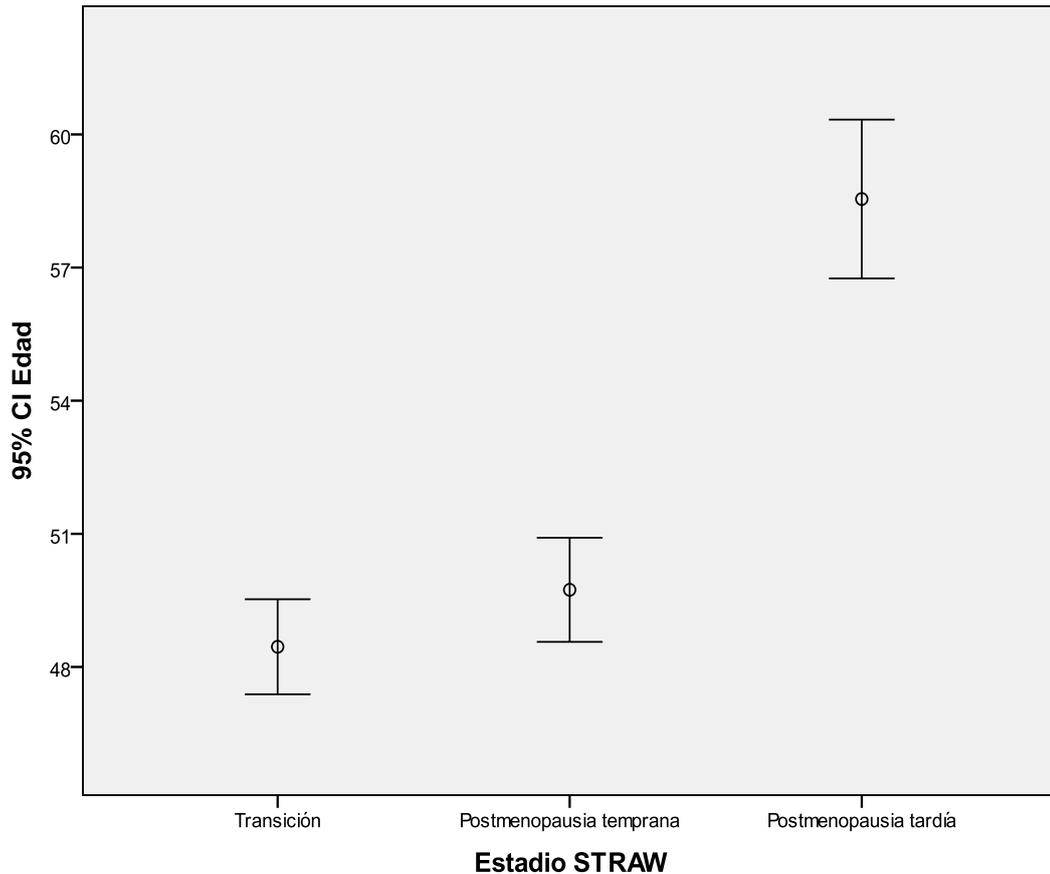


Fig 6 Fuente Propia: Determinación del riesgo cardiovascular aplicando el cálculo del índice de Framingham-AHA*, asociado al índice de tensión arterial tobillo/brazo, y ácido úrico sérico, en mujeres en transición a la menopausia y postmenopausia.

En relación al índice de masa corporal (IMC) se obtuvo en general un promedio de 29.33 Kg/m² con un DE de +/-4 y un rango de 21.1 a 41, la distribución por subgrupos fue la siguiente: grupo de transición promedio 30.21 Kg/m² con DE +/-4.8; grupo de postmenopausia temprana promedio 28.99 Kg/m² con DE +/- 3.4 y por último el grupo de postmenopausia tardía un promedio de 29.25 con DE +/- 4. Estos datos se ven reflejados en la **figura 7** con un IC de 95%:

Distribución de las pacientes acorde al Índice de Masa Corporal –IMC- (medias/desvío estándar) y sub-grupos

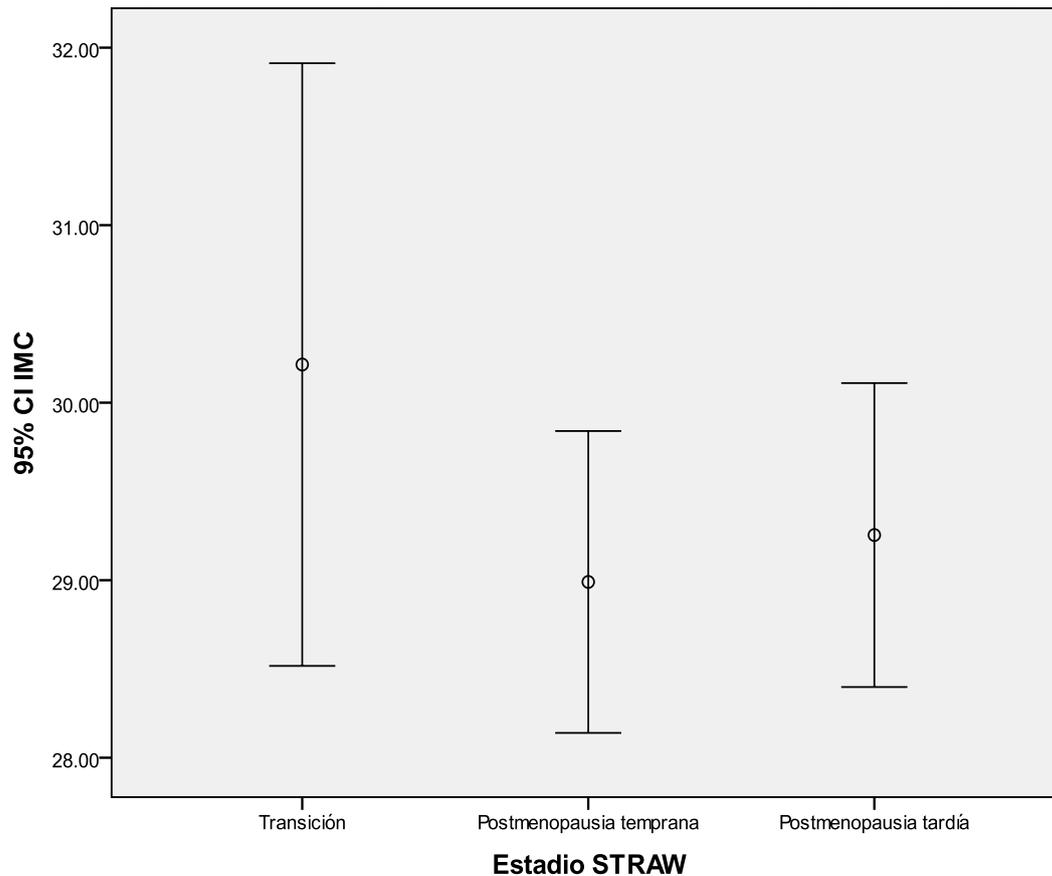


Fig. 7 Fuente Propia: Determinación del riesgo cardiovascular aplicando el cálculo del índice de Framingham-AHA*, asociado al índice de tensión arterial tobillo/brazo, y ácido úrico sérico, en mujeres en transición a la menopausia y postmenopausia.

En relación a la cintura en general se obtuvo un promedio de 94.87 cm, con un DE de +/-9.4 y un rango de 70 a 123. En la clasificación por grupos se obtuvieron los siguientes resultados: grupo de transición a la menopausia un promedio de 95.88 cm con DE +/- 11; el grupo de postmenopausia temprana tuvo un promedio de 94.28 cm con DE +/- 9; y el grupo de postmenopausia tardía un promedio de 94.93 cm con DE +/- 9. Datos que se reflejan en la **figura 8** con un IC de 95%:

Distribución de las pacientes acorde a cintura (medias/desvío estándar) y sub-grupos

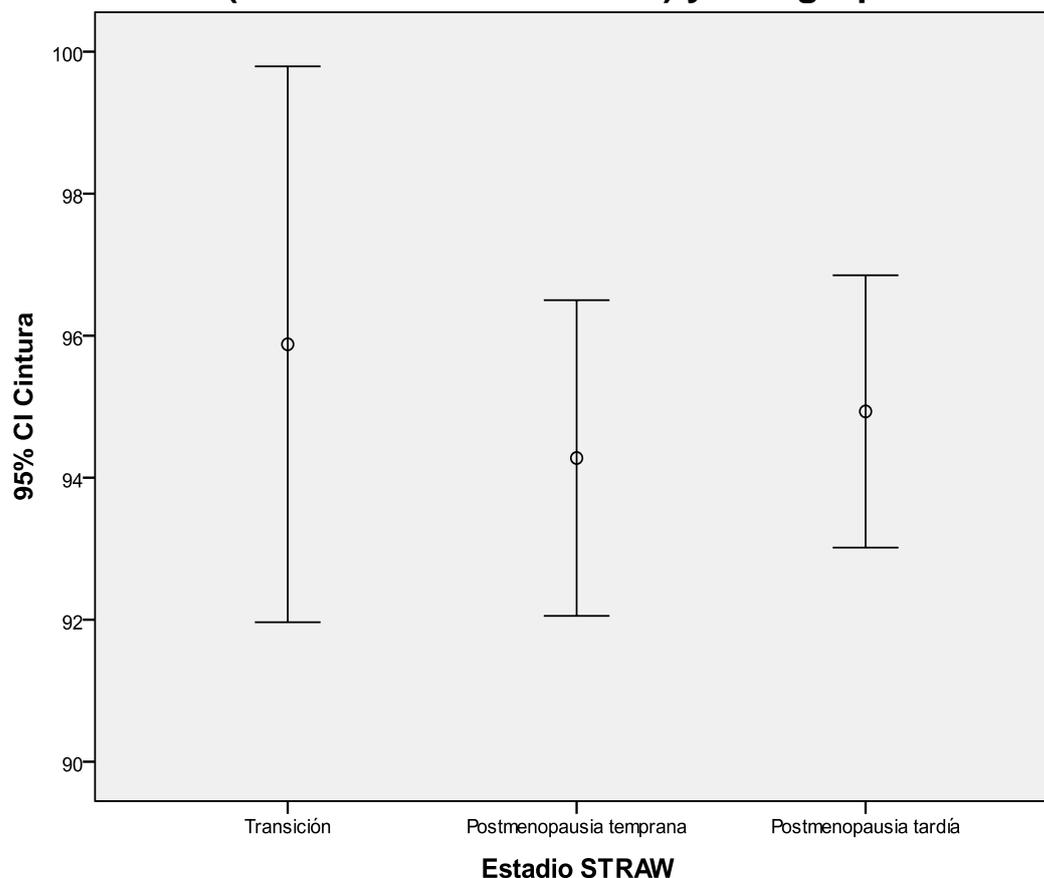


Fig. 8 Fuente Propia: Determinación del riesgo cardiovascular aplicando el cálculo del índice de Framingham-AHA*, asociado al índice de tensión arterial tobillo/brazo, y ácido úrico sérico, en mujeres en transición a la menopausia y postmenopausia.

Para la variable Índice de tensión arterial Tobillo/Brazo, en la distribución general se obtuvo un promedio de 1.0 con un DE +/- 0.1 y rango de 0.66 a 2. En la distribución por grupos, el grupo de transición a la menopausia tuvo un promedio de 0.98 con un DE de 0.13, el grupo de postmenopausia temprana un promedio de 1.02 con DE 0.19; y el grupo de postmenopausia tardía 0.99 con DE 0.18. Estas diferencias se ven reflejadas la **figura 9** con IC de 95%:

Distribución de las pacientes acorde a Índice tobillo/brazo -ITB- (medias/desvío estándar) y sub-grupos

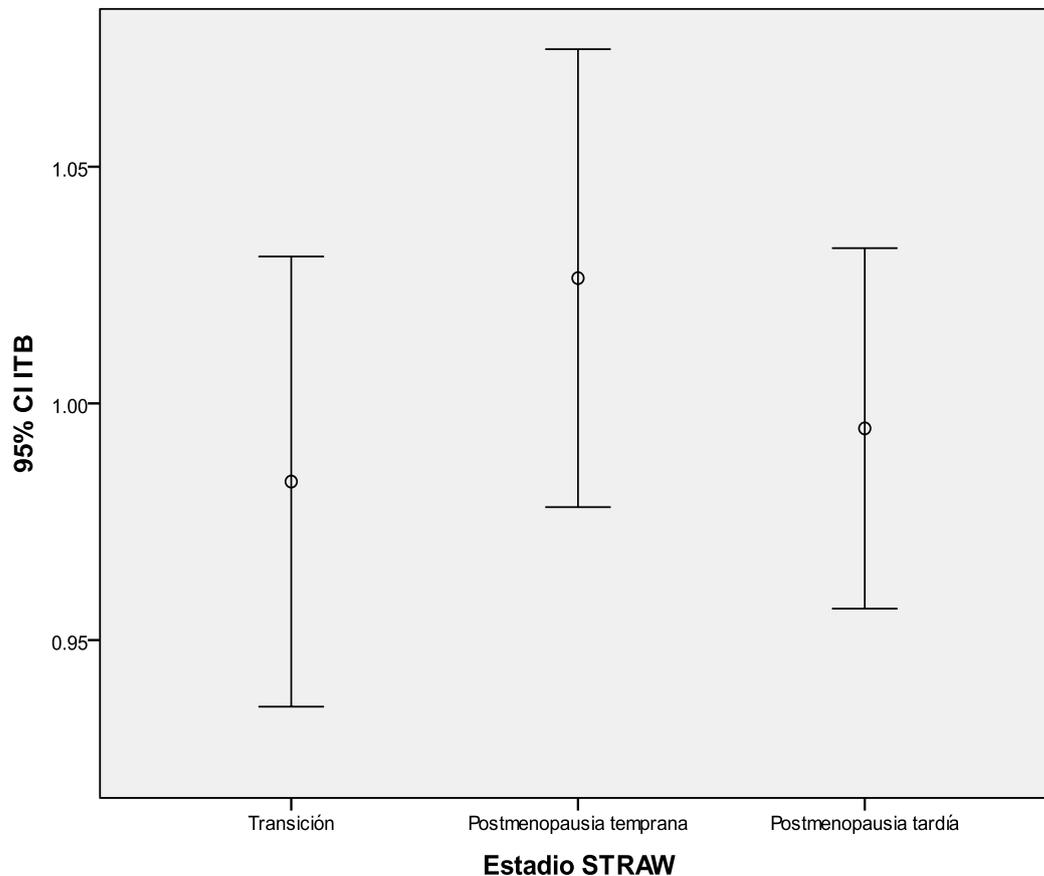


Fig. 9 Fuente Propia: Determinación del riesgo cardiovascular aplicando el cálculo del índice de Framingham-AHA*, asociado al índice de tensión arterial tobillo/brazo, y ácido úrico sérico, en mujeres en transición a la menopausia y postmenopausia.

En relación a la variable de ácido úrico en la distribución general se obtuvo un promedio de 5.27 mg/dL con un DE de +/- 0.91 y un rango de 2.80 a 8.30. En la distribución por grupos el grupo en transición tuvo un promedio de 5.38 mg/dL con DE +/- 0.89; el grupo de postmenopausia temprana tuvo un promedio de 5.20 mg/dL +/- 0.97; y el grupo de postmenopausia tardía tuvo un promedio de 5.28 mg/dL +/- 0.89. Estas diferencias se señalan en la figura 10 con un IC de 95%

Distribución de las pacientes acorde a nivel sérico de Ácido úrico –AU- (medias/desvío estándar) y sub-grupos

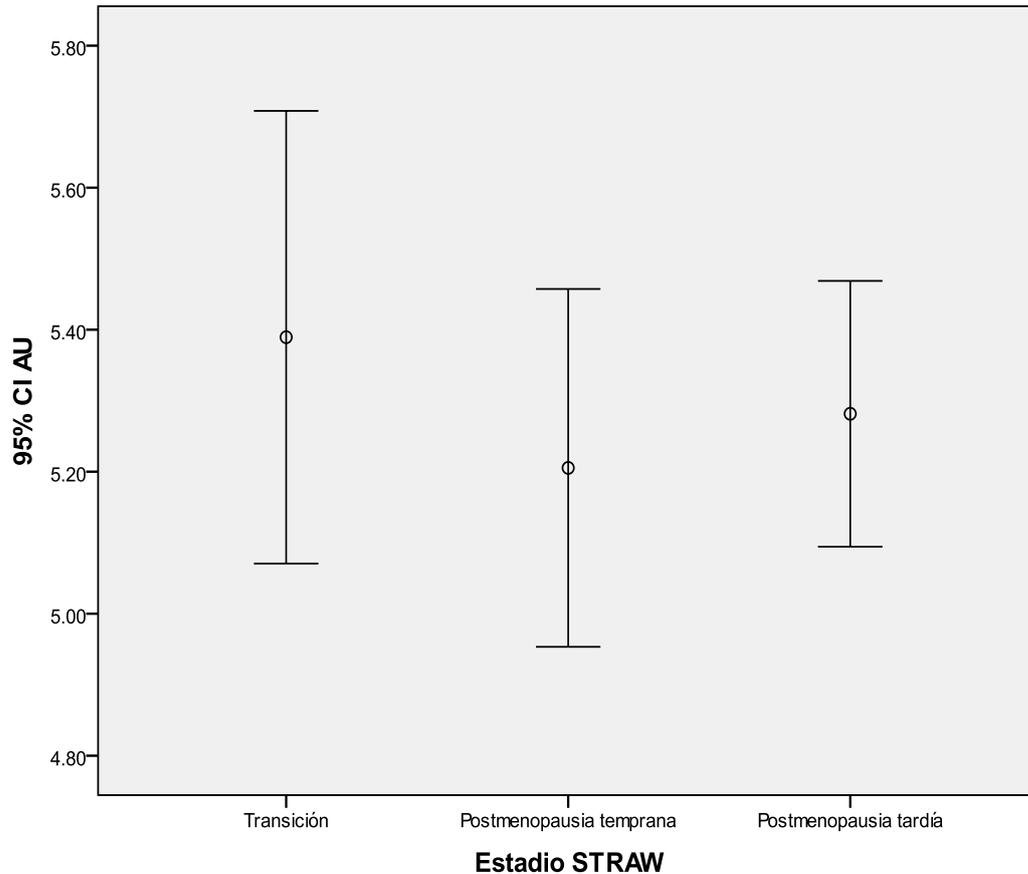


Fig. 10 Fuente Propia: Determinación del riesgo cardiovascular aplicando el cálculo del índice de Framingham-AHA*, asociado al índice de tensión arterial tobillo/brazo, y ácido úrico sérico, en mujeres en transición a la menopausia y postmenopausia.

En relación a los lípidos séricos en la distribución general: a) Colesterol total, se tuvo un promedio de 209 mg/dL con DE +/- 40.4; b) Triglicéridos promedio de 182.9 mg/dL con DE +/- 84; c) Col-HDL promedio de 49.46 mg/dL con DE 12.11; d) Col LDL promedio de 136.79 mg/dL con DE +/- 32; e) Índice de Castelli (Colesterol total / HDL) 4.31 con DE de +/- 1 y por último el índice de LDL / HDL promedio 2.93 con DE +/- 1.27.

La distribución por grupos fue la siguiente: (ver Fig. 11,12,13 y 14)

Colesterol total medias y desviaciones en los tres grupos del estudio

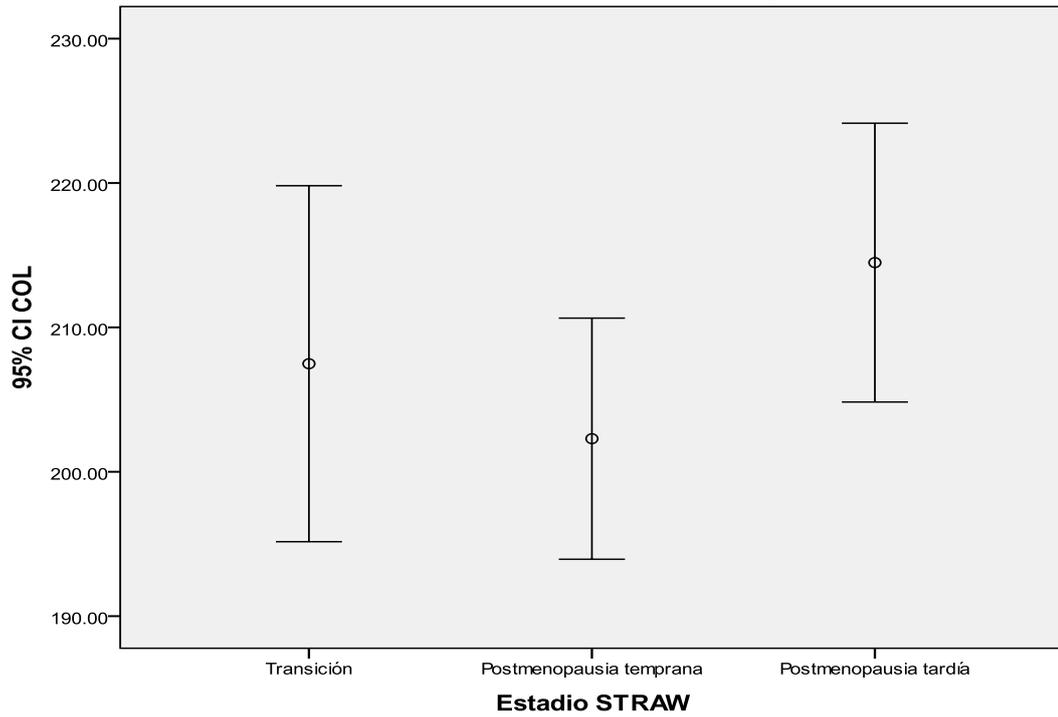


Fig. 11 Fuente Propia: Determinación del riesgo cardiovascular aplicando el cálculo del índice de Framingham-AHA*, asociado al índice de tensión arterial tobillo/brazo, y ácido úrico sérico, en mujeres en transición a la menopausia y postmenopausia.

Triglicéridos medias y desviaciones en los tres grupos

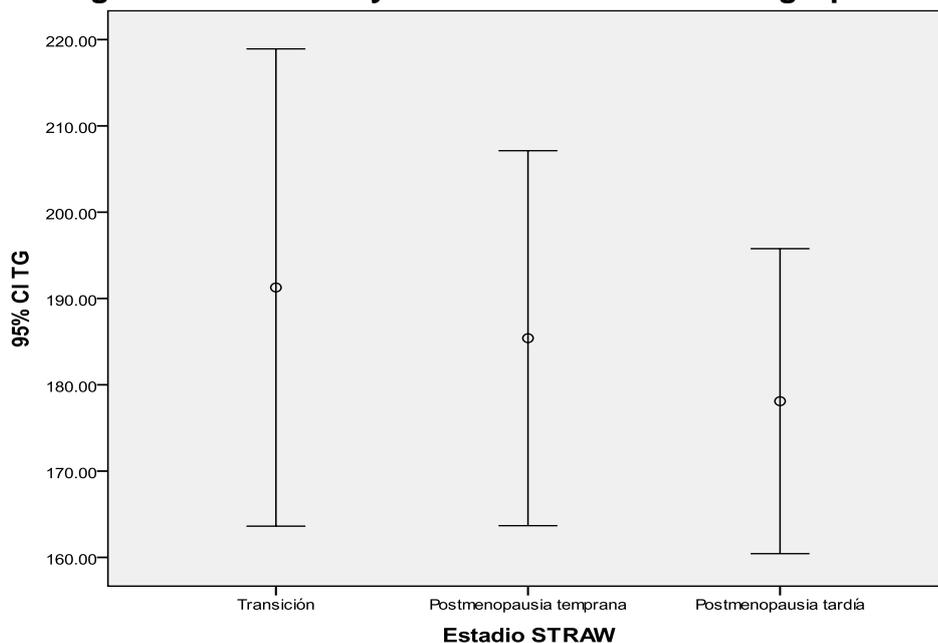


Fig. 12 Fuente Propia: Determinación del riesgo cardiovascular aplicando el cálculo del índice de Framingham-AHA*, asociado al índice de tensión arterial tobillo/brazo, y ácido úrico sérico, en mujeres en transición a la menopausia y postmenopausia.

Colesterol HDL medias y desviaciones en los tres grupos

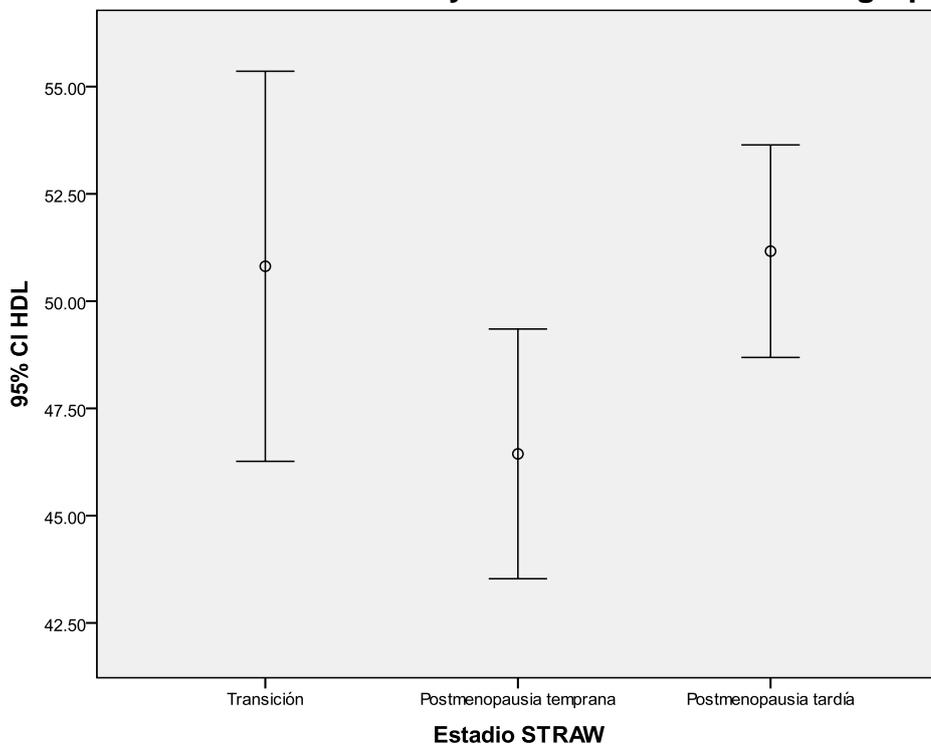


Fig. 13 Fuente Propia: Determinación del riesgo cardiovascular aplicando el cálculo del índice de Framingham-AHA*, asociado al índice de tensión arterial tobillo/brazo, y ácido úrico sérico, en mujeres en transición a la menopausia y postmenopausia.

Colesterol LDL medias y desviaciones en los tres grupos

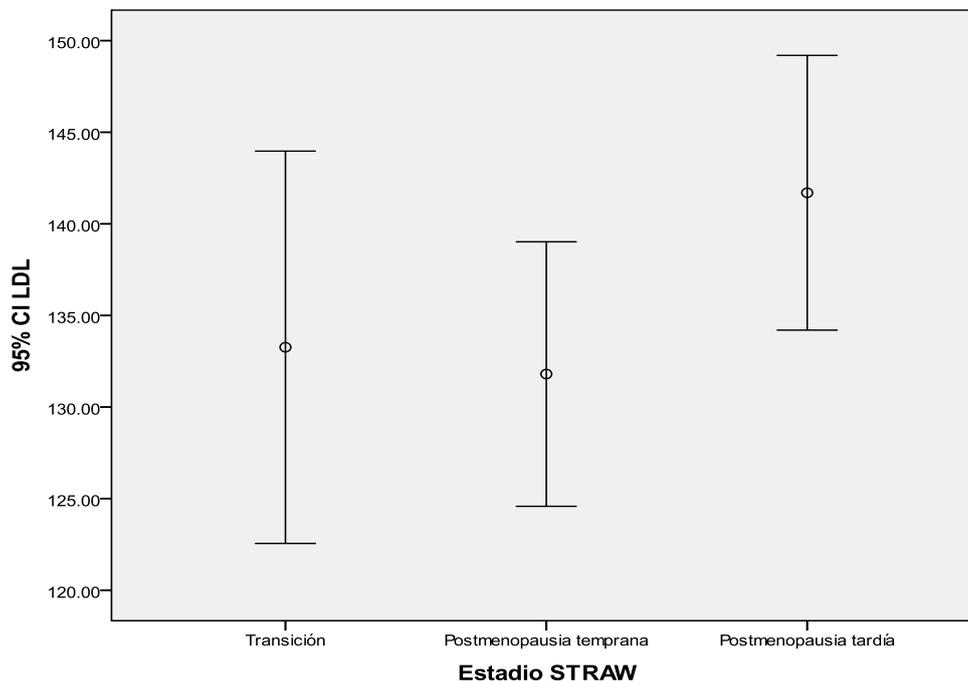


Fig. 14 Fuente Propia: Determinación del riesgo cardiovascular aplicando el cálculo del índice de Framingham-AHA*, asociado al índice de tensión arterial tobillo/brazo, y ácido úrico sérico, en mujeres en transición a la menopausia y postmenopausia.

En relación a la determinación de riesgo cardiovascular con el uso de la escala de Framingham/AHA 2011, se obtuvo en la distribución general los siguientes datos: pacientes sin riesgo 118 (62.8%), pacientes con riesgo \geq a 10% 63 (33.5%); y pacientes con riesgo \geq a 20% 7 (3.7%).

Adicionando el ITB se obtuvo: pacientes sin riesgo 92 (48.9%), con riesgo \geq 10% 77 (41%) y con riesgo \geq 20% 17 (9%). (dos pacientes no pudieron ser clasificados por tener ITB muy alto).

Según el índice de Reynolds se clasificaron como sin riesgo a 181 pacientes (96.3%), con riesgo $>10\%$ a 6 pacientes (3.2%) y con riesgo mayor a 20% a solo 1 paciente (0.5%).

Usando las tablas de SCORE se clasifican sin riesgo a 187 pacientes (99.5%) y con riesgo igual o mayor a 10% a 1 paciente (0.5%).

Estableciendo diferencias por grupos, se obtuvieron los siguientes resultados con el empleo del índice de Framingham AHA: a) en pacientes en transición sin riesgo 28 (84.8), con riesgo \geq 10% 4 pacientes (12.1%) y con riesgo \geq 20% una pacientes (3%); b) en pacientes en postmenopausia temprana sin riesgo 51 (78.5%), con riesgo \geq 10% 12 pacientes (18.5%), con riesgo \geq a 20% 2 pacientes (3.1%); c) en pacientes en postmenopausia tardía sin riesgo 39 (43.3%), con riesgo \geq 10% 47 pacientes (52.2%), con riesgo \geq a 20% 4 pacientes (4.4%).

En relación a la proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad, en la distribución general se obtuvo un promedio de 0.647 mg/L con un DE +/- 0.44.

El resultado por distribución de grupos fue el siguiente a) en el grupo de transición se obtuvo un promedio de 0.7 mg/L con DE +/- 0.58, b) en el grupo de postmenopausia temprana se obtuvo un promedio de 0.57 mg/L con DE +/-0.38, c) en el grupo de postmenopausia tardía el promedio fue 0.68 mg/L con DE +/- 0.41.

En relación al diagnóstico de síndrome metabólico por criterios ATP III, en la distribución general se tuvo el siguiente resultado 134 pacientes con diagnóstico de síndrome metabólico (71.3%) y 54 pacientes sin este diagnóstico (38.7%). Por subgrupos el de transición tuvo 24 (72.7%) pacientes con síndrome metabólico y 9 (27.27%) pacientes sin este

diagnóstico, el grupo de postmenopausia temprana 43 (66.15%) pacientes con síndrome metabólico y 22 (33.84%) sin este diagnóstico, por último el grupo de postmenopausia tardía 67 (74.4%) paciente con diagnóstico de síndrome metabólico y 23 (25.55%) sin este diagnóstico.

También se tomaron en cuenta las variables: glucemia, hemoglobina glucosilada HbA1c, insulina y medida de resistencia a la insulina mediante fórmula de HOMA, y se obtuvieron los siguientes resultados

En el caso de la glucemia en la distribución general un promedio de 109.4 mg/dL con DE +/- 35.5. En la distribución por subgrupos las pacientes en transición promedio 100.93 mg/dL con DE +/- 46.30; las pacientes del grupo de postmenopausia temprana tuvieron un promedio de 106.6 mg/dL con DE 22.77,; y las pacientes en postmenopausia tardía tuvieron un promedio de 111.85 con DE +/- 38.72.

Para la insulina (medida en 183 del total de pacientes) en la distribución general se obtuvo un promedio de 15.22 mUI/mL con DE +/- 8.4. Según la distribución por subgrupos las pacientes en transición tuvieron un promedio de 13.76 mUI/mL con DE 9.2; las pacientes en postmenopausia temprana un promedio de 15.84 mUI/mL con DE +/- 6.98; y las pacientes en postmenopausia tardía el promedio fue de 16.29 mUI/mL con DE +/- 9.

En el análisis de HOMA para establecer insulino-resistencia en la distribución general se obtuvo un promedio de 4.1 con DE de +/- 3.1. En la distribución por grupos: a) transición 4.7 con DE +/- 3.8; b) postmenopausia temprana 3.87 con DE +/- 2.3; c) tardía media de 4.2 con DE +/- 3.37.

Para la hemoglobina glucosilada se obtuvo un promedio de 6.45 % con DE de 1.08. En la distribución por subgrupos a) transición promedio 6.3% con DE +/- 1.4; b) postmenopausia temprana media de 6.3% con DE +/-0.8; c) postmenopausia tardía el promedio fue 6.5% con DE +/- 1.

Otras variables que también fueron consignadas son el estado depresivo, tabaquismo, sedentarismo.

En la distribución general 29 pacientes (15.4%) con depresión por medio de escala de Greene -área de depresión ≥ 10 -, (**ver Fig. 15**); 33 pacientes (17.6%) refirieron fumar diariamente (**ver Fig. 16**); 135 pacientes con Sedentarismo (71.8%) –**ver Fig. 17**.

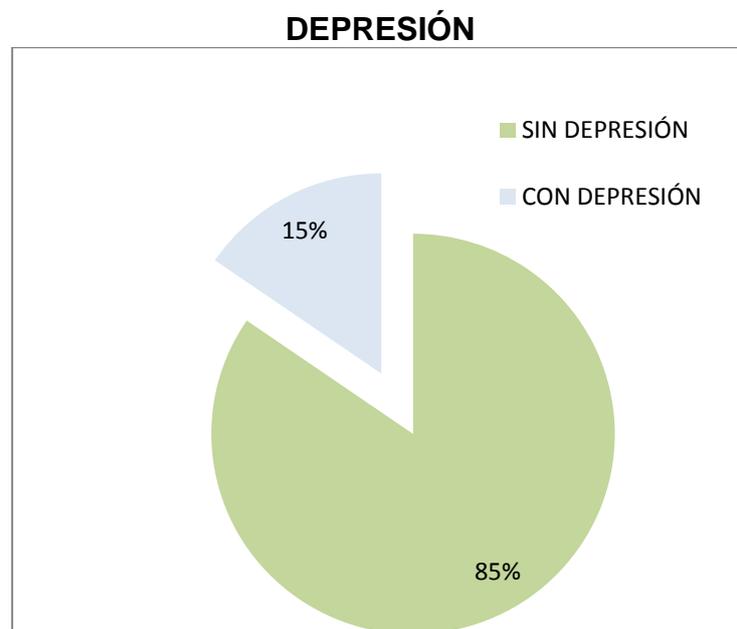


Fig. 15 Fuente Propia: Determinación del riesgo cardiovascular aplicando el cálculo del índice de Framingham-AHA*, asociado al índice de tensión arterial tobillo/brazo, y ácido úrico sérico, en mujeres en transición a la menopausia y postmenopausia.

TABAQUISMO

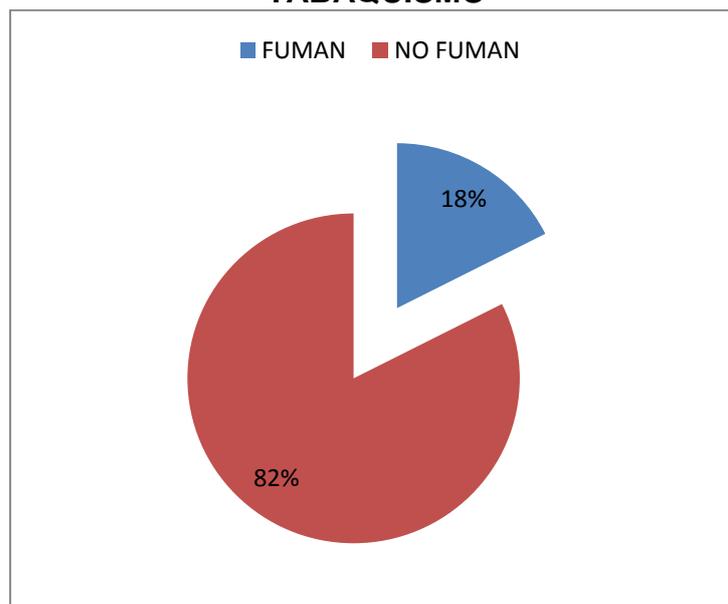


Fig. 16 Fuente Propia: Determinación del riesgo cardiovascular aplicando el cálculo del índice de Framingham-AHA*, asociado al índice de tensión arterial tobillo/brazo, y ácido úrico sérico, en mujeres en transición a la menopausia y postmenopausia.

SEDENTARISMO

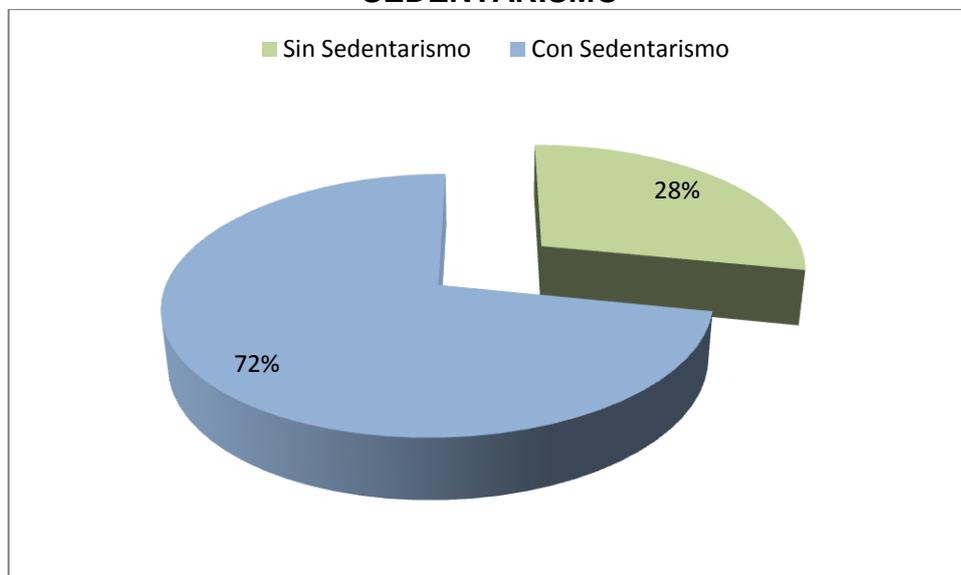


Fig. 17 Fuente Propia: Determinación del riesgo cardiovascular aplicando el cálculo del índice de Framingham-AHA*, asociado al índice de tensión arterial tobillo/brazo, y ácido úrico sérico, en mujeres en transición a la menopausia y postmenopausia.

X ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se realizó la medición de Kolmogorov-Smirov y Kurtosis para establecer la distribución normal de las muestras.

Los resultados fueron los siguientes (**ver tabla 2**):

Variable	Kolmogorov-Smirov Distribución normal p >0.05	Kurtosis
Edad	p = 0.104	1.762
IMC	p= 0.009	-0.327
Cintura	p= 0.0001	0.259
ITB	p= 0.0001	8.433
Ácido Úrico	p= 0.2	0.162
Colesterol total	p= 0.2	2.694
Triglicéridos	P= 0.0001	0.759
LDL	p=0.2	-0.246
PCR	p=0.0001	4.394
HbA1c	p=0.0001	8.824

Tabla 2. Fuente Propia: Determinación del riesgo cardiovascular aplicando el cálculo del índice de Framingham-AHA*, asociado al índice de tensión arterial tobillo/brazo, y ácido úrico sérico, en mujeres en transición a la menopausia y postmenopausia.

Observamos que la distribución no es normal en caso de las variables Edad, ITB, Colesterol total, PCR y HbA1c, mientras que IMC, cintura, ácido úrico, triglicéridos, LDL tienen distribución normal al aplicar la prueba de Kurtosis.

a) ESTADISTICA DESCRIPTIVA

Se tuvo una mayoría de pacientes en el grupo correspondiente a postmenopausia temprana (65) y postmenopausia tardía (90), esto debido a que la mayor parte de las transferencias como interconsulta son de pacientes con afecciones crónicas vistas por otra especialidades médicas, mientras que las pacientes en transición a la menopausia (33) son pacientes que por sintomatología vasomotora consultan de inicio en la clínica de climaterio.

Las pacientes clasificadas sin riesgo cardiovascular aplicando el índice de Framingham –AHA fueron de 118, mientras que las catalogadas como con riesgo cardiovascular fueron 70. Cuando se sumó el ITB se clasificaron a 94 como sin riesgo y 94 con riesgo $\geq 10\%$.

La adición de ITB al índice de Framingham-AHA incrementa el número de pacientes clasificadas como con riesgo cardiovascular. (ver Fig. 18)

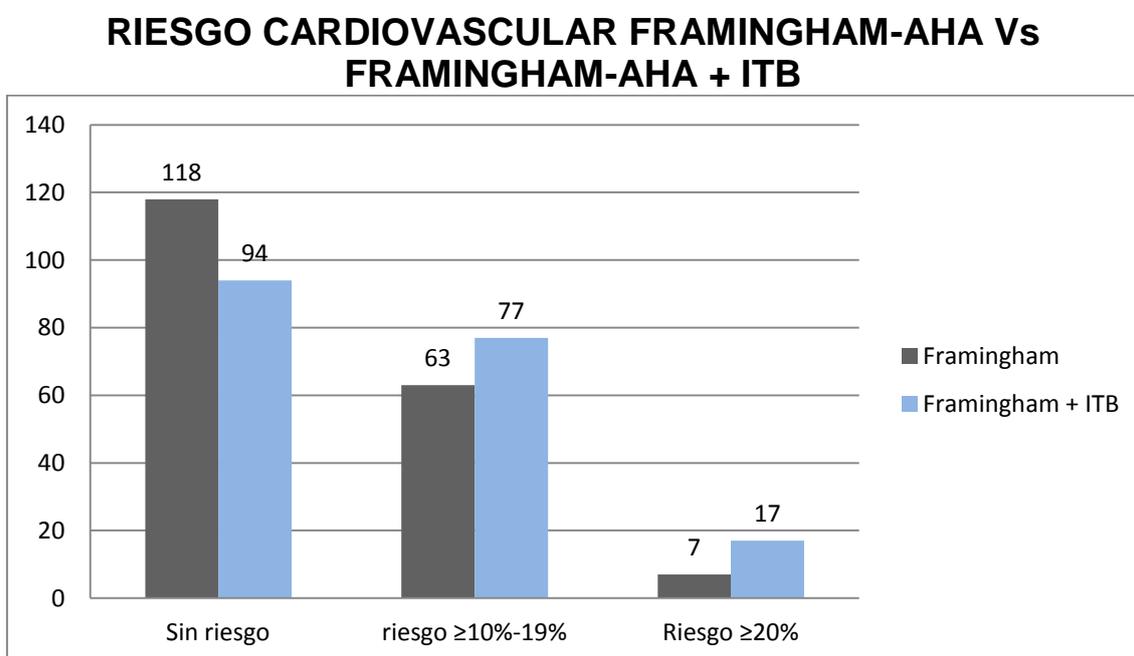


Fig. 18 Fuente Propia: Determinación del riesgo cardiovascular aplicando el cálculo del índice de Framingham-AHA*, asociado al índice de tensión arterial tobillo/brazo, y ácido úrico sérico, en mujeres en transición a la menopausia y postmenopausia.

Las pacientes con ITB alterado ≤ 0.9 fueron un total de 61, se obtuvieron 6 pacientes con ITB ≥ 1.4 . (ver cuadro 2 y Fig. 19)

RESULTADO DE LA MEDICIÓN DE ITB POR SUB-GRUPOS (TOTAL Y PORCENTUAL)

ITB	Número de Pacientes	Porcentaje	Transición	Postmenopausia Temprana	Postmenopausia tardía
≤ 0.90	61	32.44%	9 (27.7%)	20 (30.7%)	32 (35.55%)
0.91-1.19	107	56.91%	21 (63.6%)	36 (55.4%)	51 (56.6%)
1.2-1.39	14	7.44%	3 ((9.1%)	7 (10.76%)	4 (4.44%)
≥ 1.4	6	3.19%	0	2 (3.07%)	3 (3.33%)
Total	188	100%	33 (100%)	65	90

Cuadro 2 Fuente Propia: Determinación del riesgo cardiovascular aplicando el cálculo del índice de Framingham-AHA*, asociado al índice de tensión arterial tobillo/brazo, y ácido úrico sérico, en mujeres en transición a la menopausia y postmenopausia.

Es de notar que las pacientes que presentan con mayor frecuencia ITB ≤ 0.9 son las pacientes en postmenopausia tardía 32 de las 61 que presentan ITB en este rango.

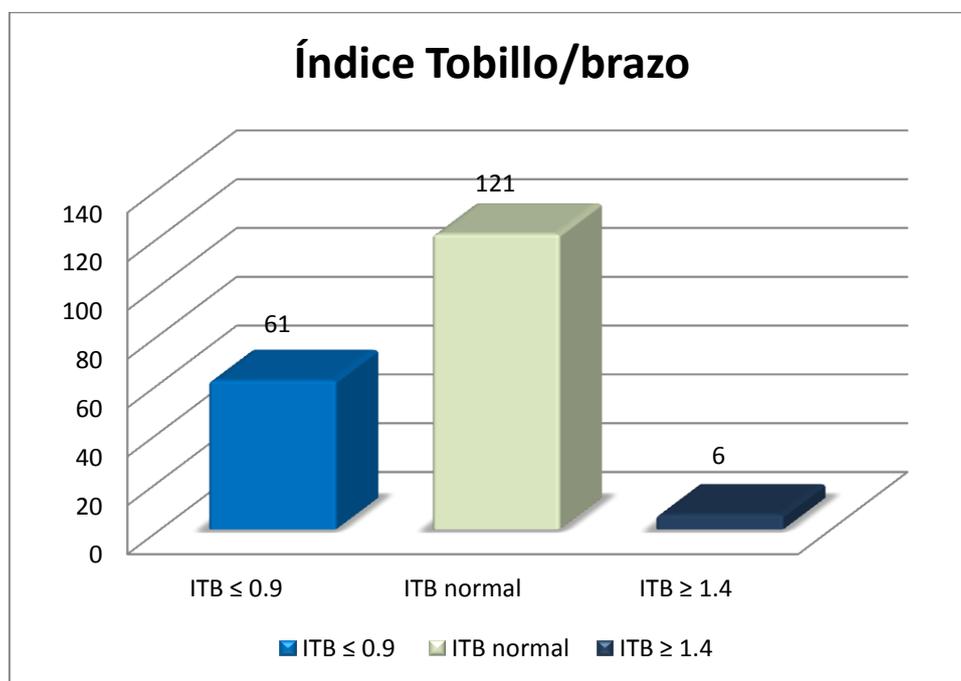


Fig. 19 Fuente Propia: Determinación del riesgo cardiovascular aplicando el cálculo del índice de Framingham-AHA*, asociado al índice de tensión arterial tobillo/brazo, y ácido úrico sérico, en mujeres en transición a la menopausia y postmenopausia.

Con respecto a otros índices de cálculo de riesgo se obtuvo los siguientes resultados:

a) Reynolds: 181 pacientes clasificadas como sin riesgo y 7 pacientes clasificadas con riesgo.

b) SCORE: 187 pacientes clasificadas como sin riesgo y solo 1 clasificada con riesgo.

Por lo expuesto se puede indicar que los índices de Reynolds y el cálculo SCORE clasifican un número mucho menor de pacientes en el grupo de riesgo en relación al cálculo Framingham AHA.

De las pacientes catalogadas con riesgo cardiovascular según Framingham AHA (n=70) 65 (92.85%) tuvieron diagnóstico de Síndrome metabólico usando criterios ATP III, solo en 5 (7.2%) pacientes este diagnóstico (empleando ATP III) no estuvo presente. Esto muestra una relación importante entre síndrome metabólico y determinación de riesgo cardiovascular. Se realizó prueba de χ^2 para determinar la asociación de Sd. metabólico con la catalogación de riesgo cardiovascular mediante cálculo de Framingham AHA el resultado fue 23.71 que mostro una significancia $p < 0.05$. (ver tabla 3)

ASOCIACIÓN DEL SÍNDROME METABÓLICO (ATP III) CON RIESGO CARDIOVASCULAR (FRAMINGHAM-AHA)

	Con riesgo CV	Sin riesgo CV	
+ Sd. Metabólico	65	69	134
- Sd. Metabólico	5	49	54
	$\Sigma 70$	$\Sigma 118$	$\Sigma 188$

Tabla 3. Fuente Propia: Determinación del riesgo cardiovascular aplicando el cálculo del índice de Framingham-AHA*, asociado al índice de tensión arterial tobillo/brazo, y ácido úrico sérico, en mujeres en transición a la menopausia y postmenopausia.

En la variable sedentarismo se obtuvieron 135 pacientes con sedentarismo, tan solo 53 pacientes manifestaron practica de actividad física regular.

En las pacientes catalogadas con riesgo (Framingham AHA) se encontró 57 pacientes con esta condición Vs 13 sin esta condición. En las pacientes sin riesgo se encontró 78 pacientes con esa condición Vs 40 sin esa condición. Al hacer cálculo de χ^2 se obtuvo un valor de 4.37 que equivale a una $p < 0.05$.

La condición de sedentarismo se encuentra vinculada a una mayor probabilidad de tener riesgo cardiovascular. (ver tabla 4)

Asociación de Sedentarismo con Riesgo Cardiovascular (Framingham-AHA)

	Con riesgo	Sin riesgo	
+ Sedentarismo	57	78	135
- Sedentarismo	13	40	53
			$\Sigma 188$

Tabla 4 Fuente Propia: Determinación del riesgo cardiovascular aplicando el cálculo del índice de Framingham-AHA*, asociado al índice de tensión arterial tobillo/brazo, y ácido úrico sérico, en mujeres en transición a la menopausia y postmenopausia.

En cuanto a la variable tabaquismo 15 de las pacientes catalogadas con riesgo cardiovascular (Framingham AHA n=65) refirieron hábito tabáquico, frente a 45 con riesgo sin referir este hábito. Haciendo el cálculo de $\chi^2 = 1.8$ $p > 0.05$, no se encontró significancia de asociación entre tabaquismo y catalogación con/sin riesgo. Misma que se mantiene añadiendo ITB al cálculo de riesgo.

Así mismo, la variable depresión se presentó positiva en 7 pacientes con riesgo (n=65), también se presentó en 22 de las pacientes sin riesgo (n= 118), realizando el cálculo de χ^2 se obtuvo 1.89 con una $p > 0.05$ (no significativa), lo

que sugiere que aparentemente no hay asociación de catalogación de riesgo cardiovascular con depresión en el presente estudio.

b) COMPARACION DE MEDIAS

Al analizar la variable edad en relación a la calificación de riesgo cardiovascular >10% el promedio de edad en las pacientes sin riesgo (118) fue de 50.53, mientras que en las pacientes con riesgo >10% (70) el promedio de edad fue de 59.11. Aplicando t de student se obtuvo $t = -8.164$ (186 gl) con una diferencia significativa $p < 0.05$.

Cuando se evaluó la edad con relación a riesgo cardiovascular (Framingham + AHA) con el índice tobillo brazo se obtuvo más pacientes con riesgo cardiovascular 94 (50%), y al establecer la comparación de promedios en relación a las pacientes sin riesgo (94), se encontró igualmente significancia $p = 0.0001$. Lo que indica que la edad es un factor importante en el establecimiento de riesgo cardiovascular.

En relación a la cifra de tensión arterial, se obtuvo una media de 118 mmHg con DE ± 12 en las pacientes catalogadas sin riesgo, Vs 131 mmHg ± 11 en las pacientes catalogadas con riesgo cardiovascular con una $p = 0.0001$. Esto se atribuye a que las pacientes con cifras de tensión arterial sistólica mayores tienen mayor probabilidad de ser clasificadas en el grupo con riesgo cardiovascular.

Algo similar aunque con menor poder significativo sucede con la tensión arterial diastólica el grupo sin riesgo tuvo una media de 76 mmHg con DE 8.2 Vs el grupo con riesgo con una media de 80.5 mmHg con DE 8.5, con una $p = 0.003$.

Ambas diferencias son más significativas si se adiciona ITB a la determinación de cálculo de riesgo cardiovascular $p < 0.0001$ en ambas.

Para la variable de IMC, se encontró una media de 28.5 Kg/m² en las pacientes sin riesgo cardiovascular Vs 30.69 Kg/m² en las pacientes con riesgo, misma que al aplicar la t de student dio significancia $p < 0.001$.

Para la variable de cintura, hubo una diferencia de promedio de 92.48 cm (pacientes sin riesgo) Vs 98.91 cm (pacientes con riesgo) con una $p < 0.001$, que prácticamente no se modifica al adicionar el ITB en el factor de riesgo.

En la variable de ácido úrico se tuvo un promedio de 5.2 mg/dL en las pacientes sin riesgo cardiovascular Vs 5.37 en las pacientes con riesgo con una $p = 0.271$ (diferencia no significativa). Esta diferencia no se modifica con la adición de ITB ($p = 0.131$).

En relación al colesterol total, se obtuvo un promedio de 202 mg/dL en las pacientes sin riesgo Vs 220.5 en las pacientes con riesgo con una $p = 0.003$. Esta diferencia significativa bajo a $p = 0.05$ (aún significativa) cuando se asocio a ITB.

Los triglicéridos en las pacientes sin riesgo tuvieron un promedio de 183 mg/dL, mientras que en las pacientes con riesgo fue de 181 mg/dL, diferencia no significativa $p = 0.867$. Esta diferencia no se modifica con la suma de ITB al cálculo del riesgo.

La variable de colesterol LDL tuvo un promedio de 131 mg/dL en pacientes sin riesgo Vs 146.5 en las pacientes con riesgo con una $p = 0.002$, diferencia que se hace aún más significativa al añadir ITB al cálculo de riesgo $p = 0.001$

La variable HDL al comparar ambos grupos se obtuvo promedios de 50.5 mg/dL (pacientes sin riesgo) Vs 47.8 mg/dL pacientes con riesgo, con una p 0.172, misma que no se modifica al añadir ITB al cálculo de riesgo.

En la variable PCR hs, de un total de 181 pacientes con este estudio 113 se clasificaron sin riesgo con un promedio de 0.53 Vs 68 pacientes con riesgo y un promedio de 0.83 con una p 0.001, diferencia prácticamente igual cuando se añade ITB al cálculo de riesgo.

En la variable insulina, se obtuvo un promedio de 13.86 mUI/mL en las 115 pacientes sin riesgo Vs 17.5 mUI/mL en las 68 pacientes con riesgo con una p 0.01, diferencia que se mantuvo con la adición de ITB al cálculo de riesgo.

En la variable HbA1c se obtuvo un promedio de 6.1% en 91 pacientes catalogadas como sin riesgo, Vs 6.8% en 61 pacientes catalogadas con riesgo con una p 0.006, diferencia que se no varía al añadir ITB al cálculo de riesgo.

Así mismo el cálculo de HOMA obtuvo un promedio de 3.5 en 115 sin riesgo, Vs 5.2 en 68 pacientes con riesgo con una p 0.001, misma que no varía con la adición de ITB.

c) OTROS ANÁLISIS

Otros determinantes calculados en el presente trabajo fueron resultado del cálculo de otros índices entre ellos

a) El índice de Castelli se calcula de la siguiente forma: Colesterol total / colesterol HDL

Se clasifica bajo riesgo cuando el resultado es menor a 4.5, riesgo moderado de 4.5 a 6.9 y alto riesgo ≥ 7

Según los datos estadísticos se obtuvo la siguiente tabla: (ver tabla 5)

Índice de Castelli por Sub-Grupos

Índice de Castelli	Transición a la menopausia	Postmenopausia Temprana	Postmenopausia tardía
BAJO ≤ 4.4	22	39	54
INTERMEDIO 4.5-6.9	11	23	36
ALTO ≥ 7	0	3	0
n= 188	33	65	90

Tabla 5 Fuente Propia: Determinación del riesgo cardiovascular aplicando el cálculo del índice de Framingham-AHA*, asociado al índice de tensión arterial tobillo/brazo, y ácido úrico sérico, en mujeres en transición a la menopausia y postmenopausia.

b) Riesgo cardiovascular según nivel de Triglicéridos

Acorde a NCEP III, la clasificación de riesgo cardiovascular según los niveles de Triglicéridos define un nivel normal óptimo cuando la concentración de estos es menor a 150 mg/dL, niveles entre 150 y 199 mg/dL como riesgo moderado, niveles de 200 a 499 como alto riesgo, niveles por encima de 500 mg/dL como muy alto riesgo.

En un análisis del estudio de Framingham demostró que un 61% de las pacientes que tuvieron enfermedad arterial coronaria tuvieron niveles de triglicéridos por encima de 200 mg/dL.

Nivel sérico de Triglicéridos por Sub-Grupos

Grupos	≤ 150 mg/dL (sin riesgo)	$>150-199$ mg/dL (riesgo moderado)	$200-499$ mg/dL (Alto riesgo)	≥ 500 mg/dL (Muy alto riesgo)
Transición n 33	10 (30.3%)	13 (39.4)	10 (30.3%)	0
Postmenopausia Temprana n 65	28 (43%)	15 (23%)	22 (33.84%)	0
Postmenopausia Tardía n 90	38 (42.22%)	25 (27.77%)	27 (30%)	0

Tabla 6 Fuente Propia: Determinación del riesgo cardiovascular aplicando el cálculo del índice de Framingham-AHA*, asociado al índice de tensión arterial tobillo/brazo, y ácido úrico sérico, en mujeres en transición a la menopausia y postmenopausia.

La mayoría de las pacientes tiene hipertrigliceridemia, solo 76 pacientes tienen niveles normales de triglicéridos, mientras que 112 pacientes tienen niveles elevados de triglicéridos de las cuales 59 tienen niveles considerados de alto riesgo cardiovascular.

c) Hemoglobina glucosilada

Según la posición de la ADA (Asociación americana de diabetes) 2012, la HbA1c entre 5.7% y 6.4%, debe ser tomada en cuenta como marcador de alto riesgo de desarrollo de DM así como de enfermedad cardiovascular.

Al determinar los niveles de acuerdo a rango se obtuvo la siguiente tabla 7

Nivel de Hemoglobina glicosilada obtenido en las pacientes

Hemoglobina Glucosilada	Número de pacientes (n = 151)
≤5.6	23
5.7-6.4	83
≥6.5	45

Tabla 7 Fuente Propia: Determinación del riesgo cardiovascular aplicando el cálculo del índice de Framingham-AHA*, asociado al índice de tensión arterial tobillo/brazo, y ácido úrico sérico, en mujeres en transición a la menopausia y postmenopausia.

Se puede indicar que es de importancia una actitud preventiva sobre todo en las pacientes con insulina entre 5.7 y 6.4 debido a su relación con riesgo cardiovascular.

d) CORRELACIONES

Las correlaciones que fueron significativas y han sido estudiadas en relación a riesgo cardiovascular son las siguientes:

a) correlación ITB-con colesterol LDL positiva con p 0.04 (ver tabla 8)

Estadísticos descriptivos			
	Media	Desviación típica	n
ITB	1.0037	.17928	188
LDL	136.2633	33.39029	188

Correlaciones			
		ITB	LDL
ITB	Correlación de Pearson	1	-.144*
	Sig. (bilateral)		.048
	n	188	188
LDL	Correlación de Pearson	-.144*	1
	Sig. (bilateral)	.048	
	n	188	188

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Tabla 8 Fuente Propia: Determinación del riesgo cardiovascular aplicando el cálculo del índice de Framingham-AHA*, asociado al índice de tensión arterial tobillo/brazo, y ácido úrico sérico, en mujeres en transición a la menopausia y postmenopausia.

b) correlación ácido úrico (AU) – Insulina con una p 0.0001 (ver tabla 9)

Correlaciones			
		Insulina	AU
Insulina	Correlación de Pearson	1	.300**
	Sig. (bilateral)		.000
	N	172	172
AU	Correlación de Pearson	.300**	1
	Sig. (bilateral)	.000	
	N	172	172

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 9 Fuente Propia: Determinación del riesgo cardiovascular aplicando el cálculo del índice de Framingham-AHA*, asociado al índice de tensión arterial tobillo/brazo, y ácido úrico sérico, en mujeres en transición a la menopausia y postmenopausia.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

México tiene una tasa de mortalidad alta debida a patología cardiovascular sobre todo en mujeres en periodo de postmenopausia. Por lo que es necesario la implementación de políticas en salud orientadas a promoción, información sobre hábitos y conductas de vida saludables, y también la ejecución de estrategias para prevenir o controlar padecimientos que elevan el riesgo cardiovascular.

Determinar el riesgo cardiovascular usando índices de fácil ejecución ayudará a alertar al personal en salud para orientar y ejercer mayor control individualizando a las pacientes que así lo requieran.

Al comparar el número de pacientes catalogadas como alto riesgo cardiovascular entre las diferentes escalas y/o índices, pudimos determinar que la detección es mínima empleando las tablas de SCORE y el índice de Reynolds, mientras que la aplicación de la escala de FRamingham modificada por la asociación americana del Corazón (AHA) tiene un mayor poder de catalogación de riesgo, y si sumamos a éste últimos la medición de ITB la proporción de pacientes catalogadas como alto riesgo cardiovascular aumenta en un 34.28%.

Es también recomendable el hecho de analizar individualmente los factores de riesgo cardiovascular que ya han sido estudiados y clasificados en diferentes publicaciones, para poder corregirlos oportunamente.

Por otra parte las condiciones étnicas y socioeconómicas propias de la población femenina Mexicana, derivan en aumento de riesgo cardiovascular, ya que nuestra población se caracteriza por sedentarismo, malos hábitos dietéticos.

Los médicos encargados de brindar atención médica a este grupo “vulnerable” de pacientes (transición a la menopausia y postmenopasicas), debe de estar familiarizado con los modelos de cálculo de riesgo cardiovascular, para de esa forma actuar oportunamente (prevenir/controlar/curar), de esa forma estamos seguros que la mortalidad debida a eventos cardiovasculares podrá bajar.

XII BIBLIOGRAFÍA.-

1. Guadalupe Martínez-Palomino, Maite Vallejo, Claudia Huesca, ***Factores de riesgo cardiovascular en una muestra de mujeres jóvenes mexicanas*** Archivo de Cardiología de México Vol. 6 N°4 2006 401-407
2. Carmen Arminda Igiño, Luis Torrez Gómez, Carlos Lofte Navarro, Laura Cortés ***Factores de riesgo cardiovascular en el climaterio*** Gineco-Obstetricia Mexico 2009;77 (12): 535-543
3. Arturo Orea Tejada, Lilia Castillo Martínez, César Rodríguez Gilabert ***Factores de Riesgo Cardiovascular e Insuficiencia cardíaca***, Mc Graw Hill 2005 pag. 57-197
4. Butler L., Santoro N., **Endocrinología reproductiva de la transición a la menopausia.** Steroids 2011; 76 (7):627-35
5. González, Lavallo, Rios ***Síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular tercera edición*** 2009, pag. 141-151
6. Lori Mosca, Peter Collins, David M. Herrington, Michael E., et al. **Hormone Replacement Therapy and Cardiovascular Disease : A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association** *Circulation*. 2001;104:499-503
7. Lori Mosca et al. ***Effectiveness-Based Guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 Update from the American Heart Association.*** *Circulation* March 22, 2011 1243-1257

8. López-Jaramillo P, Terán E, De Félix M, Villacrés M, Barba L, Escudero C. **Efectos de la terapia estrogénica sustitutiva sobre la actividad de las sintasas de óxido nítrico.** *Endocrinología* (España) 1998; 45: 205- 208.
9. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B *et al.* **Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease.** *N Engl J Med* 1996; 335: 453-461.
10. Mendelsohn ME, Karas RH. **Estrogen and the blood vessel wall.** *Curr Opin Cardiol* 1994; 9: 619-626.
11. Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Haggblad J, Nilsson S *et al.* **Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta.** *Endocrinology* 1997; 138: 863-870.
12. Mendelsohn ME, Karas RH. **The protective effects of estrogen on the cardiovascular system.** *N Engl J Med* 1999; 340: 1801-1811
13. Tostes RC, Nigro D, Fortes ZB, Carvalho MH. **Effects of estrogen on the vascular system.** *Braz J Med Biol Res* 2003; 36: 1143-1158.
14. Chen Z, Yuhanna IS, Galcheva-Gargova Z, Karas RH, Mendelsohn ME, Shaul PW. **Estrogen receptor alpha mediates the nongenomic activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen.** *J Clin Invest* 1999; 103: 401-406.
15. Miguel Angel Checa V. **El cribado durante la menopausia** Panamericana 2006 pag 109-133

16. Calculadoras on line –Herramientas Framingham Regicor y Reynolds <http://www.reynoldsriskscore.org/default.aspx>.
<http://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/regicor/>
17. Collins P., **Risk factors for cardiovascular disease and hormone therapy in women**. 2006;92(Suppl III):iii24–iii28.
18. González, Lavallo, Rios **Síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular tercera edición** 2009, pag. 141-151
19. F. Meco y X. Pintó **Cálculo del riesgo cardiovascular** Clin Invest Arterioscl 2002;14(4):198-208
20. Gerry Fowkes, PhD, Wolfson and col. **Ankle Brachial Index combined with Framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality**. JAMA 2008; 300: 197-208
21. Boissonnet C.; Bluro I.; Controversias **¿Los factores de riesgo clásicos son suficientes o se requieren estudios no invasivos?** Revista Argentina de cardiología; 2010; 78 (1) 46-52.
22. Paul Ridker, Julie Buring, Nader Rifai, Nancy Cook Development and **Validation of Improved Algorithms for the Assessment of global Cardiovascular Risk in women** JAMA February 2007. 297 N°6 611-620.
23. Jing Fang, Michael Alderman **Serum Uric Acid and Cardiovascular Mortality** JAMA 2000; 283 N°18 2404-2409
24. Carmelinda Ruggiero, Antonio Cherubini, Alessandro Ble, and col. **Uric acid and inflammatory markers** European Heart Journal 2006, 27 1174-1181

25. T. Montalcini, G. Gorgone, C. Gazzaruso, G. Sesti, E. Perticone, A. Pujia ***Relation between serum uric acid and carotid intima-media thickness in healthy postmenopausal women*** Intern Emerg. Med (2007) 2: 19-23
26. Ricardo Dalton, Eduardo Kalina ***¿Es la depresión un factor de riesgo cardiovascular?*** Revista del CONAREC, año 18, N° 67, Noviembre 2002 93-102
27. Wenger Nanette MD y col. ***Cardiovascular Health and Disease in Women. N Engl J Med*** 1993; 329: 247-256.