

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO



TITULO

**MARCADORES CLINICOS Y BIOQUIMICOS PARA ENFERMEDAD
CARDIOVASCULAR Y SU CORRELACION CON SINTOMAS VASOMOTORES
EN PACIENTES POSTMENOPAUSICAS**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
BIOLOGIA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

PRESENTA

DRA. CECILIA XOCHITLALLI FLORES GRANADOS

**ASESORA:
DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARÍN**

MEXICO DF.

AGOSTO, 2013



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.

FIRMAS DE AUTORIZACION

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
Univerdidad Nacional Autonoma de México
Revisora y asesora de tesis.

AGRADECIMIENTOS

Al **Hospital Juárez de México** por permitirme ser parte de una institución donde la calidad y calidez en la atención médica es lo más importante.

A la **Dra. Imelda Hernandez Marín**, Jefa de servicio de Biología de Reproducción Humana del Hospital Juárez de México y asesora de tesis por su dedicación y apoyo para la realización de este proyecto, por todo el tiempo invertido en cada una de sus páginas, por enseñarme el verdadero sentido de la Biología de la Reproducción y lograr que mi pasión por esta subespecialidad se incremente cada día más, por el respeto a mis sugerencias e ideas y por la dirección que ha facilitado las mismas. Por ser un ejemplo de superación profesional que me obliga a ser mejor cada día.

DEDICATORIA

A Dios por darme la vida, la salud y la fuerza para seguir adelante cada día, estar a mi lado en cada momento y llenarme de tantas bendiciones.

A mis padres, por ser el mejor ejemplo de lucha y superación personal, de pareja y familiar. Los amo, todo lo que soy hasta el día de hoy es gracias a ustedes.

A mis hermanos, Miguel y Amelvi, por su alegría y apoyo en los momentos difíciles.

A Israel, después de todo el tiempo juntos y gracias al apoyo que me has brindado, también el logro de este proyecto es tuyo. Te amo.

A mis mejores amigas: Grisel y Claudia; por tolerar la ausencia y aún a pesar de ello estar cuando más las he necesitado.

A mis compañeros de residencia de la subespecialidad, por que cada uno de ellos me brindo la palabra en el momento preciso para seguir adelante cada día.

ÍNDICE

CAPÍTULO	PÁGINAS
Resumen	6
Marco teorico	7
Planteamiento del problema	13
Justificación	14
Objetivos	15
Hipótesis	16
Diseño de la investigación	17
Material y métodos	18
Criterios de selección	19
Definición operacional de las variables	20
Metodología de la investigación	23
Análisis estadístico	24
Resultados	25
Discusión	38
Conclusión	41
Anexos	42
Referencias bibliográficas	45

RESUMEN

MARCADORES CLINICOS Y BIOQUIMICOS PARA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y SU CORRELACION CON SINTOMAS VASOMOTORES EN PACIENTES POSTMENOPAUSICAS.

Introducción. Los síntomas vasomotores (VMS) son considerados como los síntomas cardinales de la menopausia. En el Study of Women's Health across the Nation (SWAN) 60 a 80% de las mujeres experimentaron VMS en la menopausia. Los bochornos están asociados con cambios bioquímicos y alteraciones en la concentración de hormonas gonadales, gonadotropinas y neurotransmisores. Los hallazgos muestran que los bochornos están asociados con enfermedad cardiovascular subclínica.

Objetivo: Establecer la asociación que existe entre los síntomas vasomotores y los marcadores clínicos y bioquímicos de enfermedad cardiovascular en mujeres con menopausia atendidas en el servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México.

Pacientes y metodos: Estudio observacional, descriptivo, transversal y ambispectivo. Se aplicó estadística descriptiva y estadística inferencial: el coeficiente de correlación lineal de Pearson (r). Se tomó como estadísticamente significativo el valor $p < 0.05$.

Resultados: se incluyeron 50 pacientes, edad promedio de 51 años, 68% se encontraba en menopausia temprana y 32% en menopausia tardia; en el 50% de los casos la menopausia fue inducida y la principal causa miomatosis uterina. Se detecto IMC normal en 22%, 48% con sobrepeso y el restante 30% presento algún grado de obesidad. El 76% tiene obesidad central. Al evaluar el perfil de lípidos 56% tiene colesterol total $>200\text{mg/dl}$; 46% triglicéridos $>150\text{ mg/dl}$, 46% C-HDL $<50\text{mg/dl}$ y el 80% tiene niveles de C-LDL $>100\text{ mg/dl}$. El 70% tiene IA bajo. Con escala de Greene 56% presenta sintomatología vasomotora ausente - leve; y 44% moderada – severa; al aplicar la escala de Gerrie-Gast esta relación se invierte. No hubo correlación estadísticamente significativa al evaluar las escalas de sintomatología vasomotora con los diferentes parametros estudiados.

Conclusiones: La intensidad de los síntomas vasomotores no se correlaciono con los parámetros clínicos ni bioquímicos. El cuestionario Gerrie-Gast para sintomatología vasomotora, permitió una evaluación más precisa de los bochornos y sudoraciones nocturnas en comparación con escala de Greene.

Palabras clave: bochornos, índice aterogénico, lípidos, colesterol, menopausia.

MARCO TEORICO

Los síntomas vasomotores (VMS) o bochornos y las sudoraciones nocturnas, son considerados como los síntomas cardinales de la menopausia. VMS son episodios de calor acompañados de sudoración profusa y enrojecimiento, que se experimentan predominantemente en la cabeza, cuello, pecho y espalda superior. Los VMS son experimentados por la mayoría de las mujeres en transición a la menopausia. En el Study of Women's Health across the Nation (SWAN) 60 a 80% de las mujeres experimentaron VMS en algún momento de la transición a la menopausia. El pico máximo de ocurrencia y frecuencia de VMS se presentan en la perimenopausia tardía y en la menopausia temprana sin embargo estudios recientes demuestran que un grupo considerable de mujeres pueden presentar los VMS antes de la edad media de presentación e incluso antes del inicio de las alteraciones en los ciclos menstruales.

Dada la prevalencia y duración de los VMS es fundamental comprender la biología subyacente de este síntoma, el grado en el cual este síntoma puede alterar la calidad de vida, y valorar si puede servir como un marcador para otros problemas de salud importantes.¹

Varios factores se han asociado con un incremento en la probabilidad de bochornos. Los bochornos son más comunes en mujeres con concentraciones bajas de estradiol o estrona que en aquellas con concentraciones elevadas, aunque la prevalencia en individuos con concentraciones similares de hormonas circulantes varía. Mujeres que tienen peso bajo, las que hacen poco o ningún ejercicio y las fumadoras tiene un riesgo mayor de presentar bochornos. La frecuencia de los VMS puede variar entre las poblaciones y culturas. Por ejemplo las mujeres asiáticas parecen ser menos propensas a presentar VMS que las mujeres blancas en los EE.UU. las mujeres afroamericanas tienen más probabilidades de presentar los síntomas que las mujeres caucásicas. Una observación consistente es que aquellas mujeres que presentaron la menopausia a edades más tempranas son más propensas a tener VMS.²

Aunque los bochornos son el síntoma más común en el climaterio, los mecanismos fisiopatológicos responsables de este síntoma aun no han sido completamente revelados. Debido a que los bochornos son un síntoma sistémico es probable que sea resultado de una alteración en el sistema nervioso central (SNC), en una zona termorreguladora ubicada en la porción anterior del hipotálamo. Los cambios en la temperatura corporal son reconocidos por esta zona termorreguladora, la cual controla las respuestas fisiológicas para conservar o disipar el calor por medio de vasoconstricción o vasodilatación cutánea. En efecto el umbral entre la sudoración profusa y los escalofríos (zona termorreguladora) es muy amplia en mujeres premenopáusicas, pero reducida en mujeres postmenopáusicas de acuerdo a los resultados de tres mediciones de la temperatura corporal. La relación temporal entre los cambios en las concentraciones de hormonas gonadales y la aparición de los bochornos, condujeron a la hipótesis de que los síntomas ocurren como resultado de una disminución de los estrógenos o un incremento en las concentraciones de gonadotropina. La alteración en el centro termorregulador del SNC podría estar mediado por cambios en las concentraciones de hormonas, las cuales afectarían a los neurotransmisores cerebrales. Se obtuvo evidencia que sugiere que en el cerebro de mujeres postmenopáusicas la liberación de norepinefrina es mayor en mujeres con síntomas que en aquellas sin VMS. Los estudios sugieren que la elevación de los niveles de norepinefrina en el cerebro, probablemente en el área preóptica del hipotálamo, disminuye la zona termorreguladora en mujeres postmenopáusicas sintomáticas.^{3,4}

Aunque existen múltiples neurotransmisores, se sabe que la norepinefrina es el neurotransmisor primario responsable de disminuir la zona termorreguladora y es el responsable de los mecanismos que condicionan la pérdida de calor. Los niveles plasmáticos de los metabolitos de la norepinefrina se encuentran incrementados antes y durante los bochornos y la inyección intrahipotalámica de norepinefrina puede incrementar la temperatura corporal e inducir la respuesta de

pérdida de calor. La producción de norepinefrina y la disminución de la zona termorreguladora, puede ser inhibida por endorfinas y catecolestrogenos. Los estrógenos y la testosterona pueden también estimular la producción natural de endorfinas.

La serotonina puede ser otro neurotransmisor implicado en el mecanismo de los bochornos. La interrupción de estrógenos está relacionada con una disminución de los niveles circulantes de serotonina. Y también con una sobreexpresión de receptores de serotonina en el hipotálamo. La activación de ciertos receptores en el hipotálamo se han mostrado como mediadores de la pérdida de calor, así la serotonina liberada por estímulos externos o internos puede sobre expresar estos receptores en el hipotálamo para desencadenar los bochornos. El rol de la serotonina en la regulación central es sin embargo, compleja, por la unión a algunos receptores de serotonina puede ejercer un mecanismo de retroalimentación negativa en otros subtipos de receptores. Así el efecto de la actividad de la serotonina depende del tipo de receptor activado.⁵

Los bochornos están asociados con muchos cambios bioquímicos, así como alteraciones en la concentración circulante de hormonas gonadales, gonadotropinas y neurotransmisores. Por ejemplo hay incremento en la concentración de hormona luteinizante, hormona adrenocorticotropa, y hormona del crecimiento que preceden al bochorno.⁶

Las recientes investigaciones señalan que las mujeres con síntomas vasomotores pueden diferir de aquellas sin VMS respecto a los factores de riesgo cardiovascular. Los hallazgos muestran que los bochornos están asociados con enfermedad cardiovascular subclínica. Los síntomas vasomotores están relacionados con un incremento en los niveles de colesterol total, presión arterial sistólica y diastólica e índice de masa corporal, comparada con mujeres sin síntomas; Los síntomas vasomotores están relacionados no solo con los factores de riesgo antes mencionados, también se ha encontrado incremento en los

niveles de glucosa, lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos. Se ha demostrado que las mujeres con sudoraciones nocturnas tienen un incremento moderadamente significativo en el riesgo de enfermedad coronaria.⁷⁻⁸

Los síntomas vasomotores correlacionan no solo con un mayor estrés oxidativo, sino también con un aumento en la reactividad cardiovascular en las situaciones estresantes.⁹

Recientes estudios sugieren que los bochornos pueden tener un impacto perjudicial en la fisiología del sistema cardiovascular. En la publicación del estudio (SWAN) Thurston y colaboradores¹ mostraron que comparadas con su contraparte las mujeres con bochornos tenían una reducción significativa de la dilatación media y mayor calcificación de la aorta, indicando el incremento de la enfermedad cardiovascular subclínica.¹⁰

Además los bochornos están relacionados con un incremento en la presión arterial. Las mujeres postmenopáusicas sintomáticas muestran un nivel más alto de presión arterial sistólica en comparación con las mujeres asintomáticas. La explicación más probable de la presión arterial más alta en mujeres con bochornos es el aumento de la actividad nerviosa simpática.¹¹

El riesgo para incremento en las enfermedades cardiovasculares que inicia después de la menopausia puede estar relacionado con cambios en los lípidos y las lipoproteínas. La elevación de colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos (TGs) o la reducción de los niveles de las HDL, puede predecir el riesgo cardiovascular en mujeres. Marcadores de riesgo para enfermedad cardiovascular adicionales incluyen apolipoproteínas (apoB) y A – 1 (apoA – 1) así como la lipoproteína a (Lp(a)). Otros marcadores útiles particularmente en mujeres incluyen niveles bajos de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHGB) y elevación de los niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs – CRP).

Se sabe que el incremento de la actividad simpática está presente, por ejemplo, en el síndrome metabólico y en el ejercicio físico y puede afectar varios marcadores bioquímicos para enfermedad cardiovascular.¹² Los bochornos, posiblemente relacionados con la actividad simpática, también están asociados con elevación de los niveles de colesterol total. La activación del sistema nervioso simpático también ha demostrado un incremento en la producción de lípidos y lipoproteínas, por alteración en su proceso metabólico aunque algunos estudios han encontrado inconsistentes estos resultados.¹³

La hipercolesterolemia es una situación prevalente, cuya principal consecuencia es el desarrollo de enfermedad vascular cerebral (ECV). Existe una estrecha correlación entre las concentraciones de colesterol plasmático total (cT) y el desarrollo de ECV, que se acentúa cuando supera los valores plasmáticos de 200 mg/dl. La hipercolesterolemia es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular modificables. Numerosos estudios observacionales han confirmado el papel predictor y la existencia de una relación casual, gradual y continua entre cT y mortalidad por cardiopatía coronaria.¹⁴

En el abordaje de los factores de riesgo cardiovascular relacionados con los lípidos, los valores séricos de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) presentan una importancia especial, dado que se considera esta lipoproteína un factor antiaterogénico, debido principalmente a su influencia e impacto sobre el transporte inverso del colesterol. Se deriva de aquí la necesidad y el requisito de tener en cuenta los valores séricos de cHDL para la prevención tanto primaria como secundaria en todo paciente con ECV. Múltiples estudios cardiovasculares prospectivos han sido concluyentes al poner de manifiesto que el cHDL es un factor de riesgo de cardiopatía isquémica independiente y es el que mejor predice la probabilidad de un evento coronario, incluso en personas con valores de cT inferiores a 200 mg/dl. En esta línea, los estudios de Framingham concluyen que el índice aterogénico ($IA=cT/cHDL$) es el que mejor expresa, cuantifica y predice el riesgo cardiovascular asociado a ambos.¹⁴⁻¹⁶

Las mujeres en postmenopausia presentan un mayor índice aterogénico, se ha reportado una correlación significativa en cuanto a los años transcurridos de menopausia y el incremento de riesgo cardiovascular calculado por índice aterogénico, en las pacientes pre menopáusicas el índice se encuentra en su mayoría en bajo riesgo, incrementado a alto riesgo en pacientes postmenopausicas.¹⁷

Todos los hallazgos disponibles indican que los bochornos pueden verse como un marcador para los cambios vasculares subyacentes en mujeres adultas, sanas, en el climaterio. Así las mujeres sanas postmenopáusicas con síntomas difieren de aquellas sin síntomas vasomotores en relación con los factores de riesgo cardiovascular. La intensidad de los síntomas de la menopausia y su efecto en la calidad de vida pueden verse como un marcador para el riesgo futuro de enfermedad cardiovascular. Las mujeres que padecen bochornos tendrán cambios vasculares adversos e indicadores subclínicos de enfermedad cardiovascular para un riesgo significativamente alto de eventos cardiovasculares y óseos a lo largo de la vida.⁹

La tasa de mortalidad ajustada para la edad resultante de la cardiopatía coronaria en mujeres, que representa aproximadamente la mitad de todas las muertes por enfermedad cardiovascular en mujeres, fue de 95.7 por 100,000 mujeres en 2007. A pesar de los avances, en 2007 la enfermedad cardiovascular aun causó una muerte por minuto entre mujeres en Estados Unidos. Cada año 55,000 mujeres tienen una accidente cerebro vascular. Después de los 65 años, un porcentaje más alto de mujeres que hombres tiene hipertensión y la brecha probablemente aumentará en el envejecimiento de la población femenina.¹⁸

De estos datos se destaca la importancia de realizar una detección oportuna de riesgo cardiovascular elevado en las mujeres con síndrome climatérico y menopausia con el fin de iniciar manejo oportuno y prevención de complicaciones.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los hallazgos de recientes investigaciones indican que los bochornos pueden representar un marcador para los cambios vasculares subyacentes en mujeres con menopausia y el riesgo futuro de enfermedad cardiovascular.

Las mujeres que padecen bochornos tendrán cambios vasculares adversos e indicadores subclínicos de enfermedad cardiovascular para un riesgo significativamente alto de eventos cardiovasculares y óseos a lo largo de la vida, motivo por el cual resulta relevante establecer la relación que existe entre los síntomas vasomotores y el riesgo cardiovascular.

JUSTIFICACION

Para el año 2007 se sabe que la enfermedad cardiovascular causo una muerte por minuto en mujeres en Estado Unidos, Esto representó 421,918 muertes, más vidas de mujeres de las que reclamaron el cáncer, la enfermedad respiratoria crónica, la enfermedad de Alzheimer y los accidentes en combinación.

El presente estudio pretende establecer la asociación que presentan las pacientes con síntomas vasomotores con los parámetros clínicos y bioquímicos que pueden identificar incrementos en el riesgo cardiovascular incluyendo el índice aterogénico de Castelli ($IA=cT/cHDL$).

De estos datos se destaca la importancia de realizar una detección oportuna de riesgo cardiovascular elevado en las mujeres con síndrome climatérico y menopausia con el fin de iniciar manejo oportuno y prevención de complicaciones.

OBJETIVOS

GENERAL

Establecer la asociación que existe entre los síntomas vasomotores y los marcadores clínicos y bioquímicos de enfermedad cardiovascular en mujeres con menopausia atendidas en el servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México

ESPECIFICOS

- Determinar la asociación que existe entre los síntomas vasomotores y el IMC, presión arterial, cintura e ICC.
- Valorar la relación que existe entre los bochornos y los marcadores bioquímicos para riesgo cardiovascular (Colesterol total (cT), triglicéridos (TG), colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), glucosa e índice aterogénico de Castelli (CT/HDL).

HIPOTESIS

El riesgo cardiovascular se incrementa en las pacientes con sintomatología vasomotora.

HIPOTÉISIS NULA (H₀):

El riesgo cardiovascular no se incrementa en las pacientes con sintomatología vasomotora.

HIPOTESIS ALTERNATIVA (H₁):

El riesgo cardiovascular se incrementa en relación a la sintomatología vasomotora.

DISEÑO DE LA INVESTIGACION

Se trato de un estudio ambispectivo para evaluar la asociación que existe entre los síntomas vasomotores y los diferentes parámetros clínicos y bioquímicos en mujeres postmenopáusicas (temprana y tardía).

Se valoraron colesterol total (cT), colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), índice aterogénico de Castelli ($IA=cT/cHDL$), triglicéridos, glucosa, insulina, índice de HOMA, Índice de masa corporal, cintura, índice cintura – cadera, tensión arterial y se asocio con la escala de sintomatología vasomotora (escala de Greene), se utilizo además el cuestionario para síntomas vasomotores (bochornos y sudoraciones nocturnas) propuesta por Gerrie-Cor M. Gast y colaboradores.¹³

TIPO DE ESTUDIO

Se llevo a cabo un estudio de tipo:

Observacional.

Descriptivo.

Transversal

Ambispectivo

MATERIAL Y METODOS

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

$$n = \left(\frac{z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta}}{\frac{1}{2} \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right)} \right)^2 + 3$$

El incremento del riesgo cardiovascular en las pacientes postmenopausicas aumenta en proporción con los síntomas vasomotores y la edad. La mujer tiene riesgo 2 o 3 veces mayor de enfermedad cerebrovascular que el hombre en la etapa de la menopausia. Se sabe que el valor del coeficiente de correlación lineal de Pearson entre los valores de índice aterogénico puede oscilar alrededor de $r=0.636$

Aplicando la fórmula anterior, con un planteamiento bilateral, una seguridad del 95% y un poder estadístico del 80%, se obtiene:

$$N = \left[(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}) / \frac{1}{2} \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right) \right]^2 + 3$$

$$N = [(1.96 + 0.84) / \frac{1}{2} \ln ((1 + 0.636)/(1 - 0.636))]^2 + 3$$

$$N = [(2.8) / \frac{1}{2} \ln (2.74)]^2 + 3$$

$$N = [2.8 / 0.5]^2 + 3$$

$$N = (5.6)^2 + 3$$

$$N = 31 + 3$$

$$\mathbf{N = 34}$$

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Pacientes en menopausia temprana y tardía según la clasificación de STRAW.
2. Con síntomas vasomotores identificados por escala de Greene.
3. Con sintomatología vasomotora leve, moderada y severa.
4. Sin tratamiento previo con terapia de reemplazo hormonal.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Pacientes en transición a la menopausia según clasificación de STRAW.
2. Antecedente de diabetes tipo 1 y tipo 2, hipertensión arterial sistémica crónica, cardiopatía coronaria, enfermedad cerebro vascular, arteriopatía periférica clínicamente manifiesta, enfermedad renal crónica o terminal.
3. Habito de tabaquismo.
4. En tratamiento con terapia de reemplazo hormonal.

CRITERIOS DE ELIMINACION

1. Mujeres que no acudan a sus citas
2. Con estudios de riesgo cardiovascular incompletos.

DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Tipo de variable	Definición operacional	Escala de medición
Dependiente.		
Índice aterogenico de Castelli	Índice que predice la probabilidad de desarrollar una ECV (enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular o arteriopatía periférica) Colesterol total/colesterol HDL Riesgo bajo un índice menor a 4.5, de riesgo moderado de 4.5 a 7 y riesgo alto un índice superior a 7	Cuantitativa discreta
Independiente		
Sintomatología vasomotora (bochornos)	Episodios de calor acompañados de sudoración profusa y enrojecimiento, que se experimentan predominantemente en la cabeza, cuello, pecho y espalda superior. Medios por la escala de Greene (ausente 0-10, leve 11 -30, moderada 30 -40 y severa mayor de 40)	Cualitativa ordinal
Menopausia	El cese permanente de la menstruación, el resultado de la pérdida de la actividad folicular ovárica. Clasificada de acuerdo al Grupo de Trabajo de los Estadios del Envejecimiento Reproductivo (STRAW por su siglas en ingles)	Cualitativa nominal
Colesterol total (cT)	Molécula derivada de los esteroides, presente en todas las células formando parte de las membranas celulares, en pequeña cantidad, en el sistema nervioso central, recubriendo las vainas de mielina. Es precursor de hormonas esteroides (progesterona, estrógeno, Testosterona y	Cuantitativa continua

	<p>corticoesteroides. Nivel normal es por debajo de 200 mg/dl.</p>	
<p>Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL)</p>	<p>Estas partículas se caracterizan por su alto contenido de colesterol (20-30%), proteína y relativamente alto contenido de fosfolípidos. Sus apoproteínas se encargan de transportar el colesterol de la sangre y de los tejidos al hígado y facilitar su eliminación por lo tanto es la encargada de regular su Proporción. Valor normal C-HDL >50 mg/dL</p>	<p>Cuantitativa continua</p>
<p>Colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c LDL)</p>	<p>Tienen hasta un 50 % de colesterol. Están encargados de transportar el colesterol del hígado a los tejidos periféricos y depositarlos, por ejemplo en las paredes arteriales. Valor normal C-LDL <100 mg/dL</p>	<p>Cuantitativa continua</p>
<p>Triglicéridos (Tg)</p>	<p>Formados por una molécula de glicerol esterificado con tres ácidos grasos. Triglicéridos <150 mg/dL</p>	<p>Cuantitativa continua</p>
<p>Glucosa</p>	<p>Monosacárido soluble en agua presente en la sangre y, en consecuencia, en cada una de las células del organismo. Es en éstas donde se quema, liberando anhídrido carbónico y energía en forma de calor. Valor normal <100 mg/dL en ayunas</p>	<p>Cuantitativa continua</p>
<p>Insulina</p>	<p>Hormona que se segrega en el páncreas, concretamente en los islotes de Langerhans, que regula la cantidad de glucosa en la sangre alor. Valor normal <15 mU/ml</p>	<p>Cuantitativa continua</p>
<p>Peso</p>	<p>Es la medida de la fuerza que ejerce la gravedad sobre un cuerpo determinado.</p>	<p>Cuantitativa continua</p>

Talla	La estatura se define como la distancia que existe entre el vértex y el plano de sustentación	Cuantitativa continua
Presión arterial	Magnitud de la fuerza que se aplica sobre las paredes de las arterias y/o venas a medida que el corazón bombea sangre a través del cuerpo. Está determinada por la fuerza y el volumen de sangre bombeada, así como por el tamaño y la flexibilidad de las arterias. Optima: menor de 120/80 mmHg	Cuantitativa continua
Índice de masa corporal	Indicador antropométrico del estado nutricional de la población, se obtiene de la relación entre el peso expresado en kilogramos sobre el cuadrado de la talla expresada en metros. Normal 18.5 – 24.9 Pre obesidad 25 – 29.9 Obesidad grado I 30 – 34.9 Obesidad grado II 35 – 39.9 Obesidad grado III ≥ 40	Cuantitativa continua
Índice cintura – cadera	Es la relación que resulta de dividir el perímetro de la cintura de una persona por el perímetro de su cadera	Cuantitativa continua

METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓN

Se incluyeron pacientes que acudieron por primera vez a la clínica de climaterio y menopausia del Hospital Juárez de México con menopausia espontánea o inducida, temprana o tardía en el periodo comprendido de Mayo del 2012 a Abril 2013 citadas para realizar la historia clínica, en donde además de realizar la historia clínica y exploración física completa, con énfasis en la medición de tensión arterial, cintura, cadera, peso, talla e índice de masa corporal, se solicito perfil de lípidos basal que incluyo colesterol total (cT), colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), glucosa e insulina.

Se aplico a cada paciente la escala de evaluación de los síntomas vasomotores de Greene y la escala para bochornos y sudoraciones nocturnas propuesta por Gerrie-Cor M. Gast y colaboradores.

ANALISIS ESTADISTICO

. El presente estudio se llevo a cabo utilizando:

- Estadística descriptiva (media, mediana, rango, desviación estándar)
- Estadística inferencial: el coeficiente de correlación de Pearson (r).
- Se tomo como estadísticamente significativo el valor $p < 0.05$
- Programa IBM SPSS versión 20
- Hoja de calculo EXCEL.

RESULTADOS

Se incluyeron en el presente estudio un total de 57 pacientes, se excluyeron 7 pacientes por no contar con los exámenes de laboratorio completos; por lo que se analizaron en total los resultados de laboratorio y encuestas de 50 pacientes. Las características generales de la población estudiada se muestran en el cuadro 1.

Variables	Media (desviación estándar)
Edad (años)	51 (9.06)
Tiempo de evolución de menopausia (años)	4.7 (4.8)
Peso (Kg)	66 (11.5)
Talla(metros)	1.53 (0.06)
Indice de masa corporal (peso/talla²)	27.9 (4.5)
Cintura (cm)	93.1 (9.2)
Cadera (cm)	100 (8.4)
Indice cintura/cadera	0.92 (0.06)
Colesterol total (mg/dl)	205.8 (36.9)
Trigliceridos (mg/dl)	159.2 (70.6)
HDL (mg/dl)	51.9 (11.2)
LDL (mg/dl)	132.3 (33)
Indice aterogenico de Castelli	4.07 (0.89)
Glucosa (mg/dl)	95.5 (10.2)
HOMA	2.5 (2.23)

Cuadro 1. Características generales de las variables estudiadas.

La edad promedio de las pacientes incluidas en el presente estudio fue de 51 años.

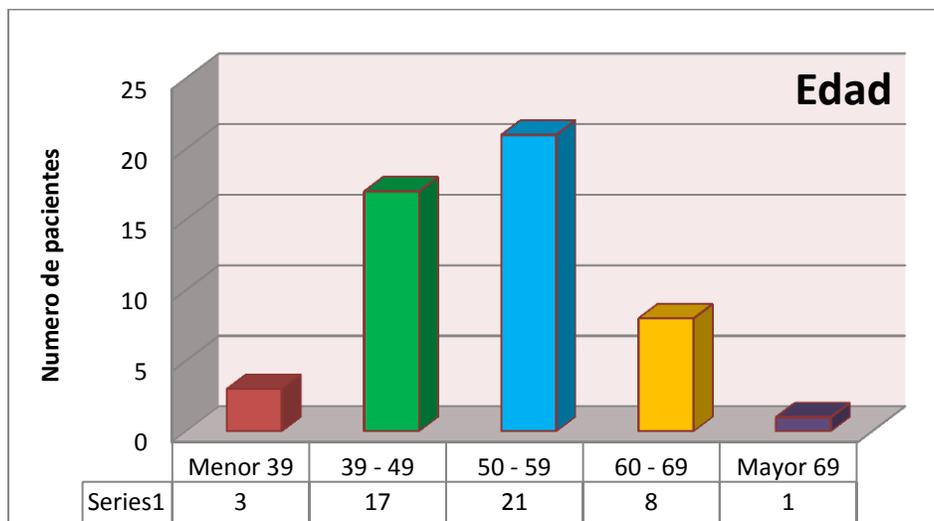


Figura 1. Edad de las pacientes participantes en el estudio.

Se evaluó en cada paciente el tiempo de evolución de la menopausia de acuerdo a la clasificación de Straw 2012, encontrando un 68%(34) en periodo de menopausia temprana (+1) y 32%(16) en menopausia tardía (+2), con un promedio de tiempo de evolución de menopausia de 4.7 años.



Figura 2. Tiempo de evolución de la menopausia.

El 50% de las pacientes tuvo antecedente de menopausia inducida y el 50% restante presento la menopausia en forma espontánea.

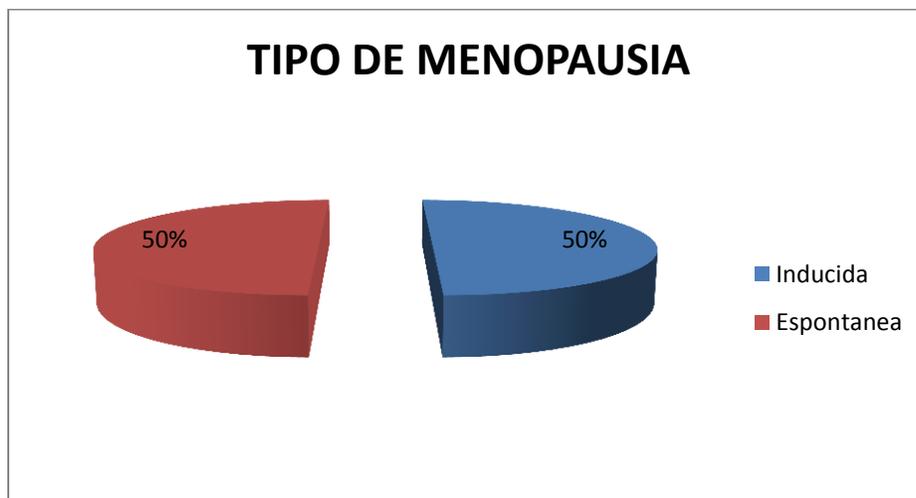


Figura 3. Tipo de menopausia que presentaron las participantes.

Se determinó cuales fueron las principales causas de histerectomía en el grupo de pacientes con menopausia inducida, encontrando a la miomatosis uterina hasta en el 52% de los casos, otras causas fueron cáncer de endometrio (16%), cervicouterino (8%), cáncer de ovario (4%), hemorragia obstétrica (4%), Enfermedad pélvica inflamatoria crónica (8%) y endometriosis (4%).

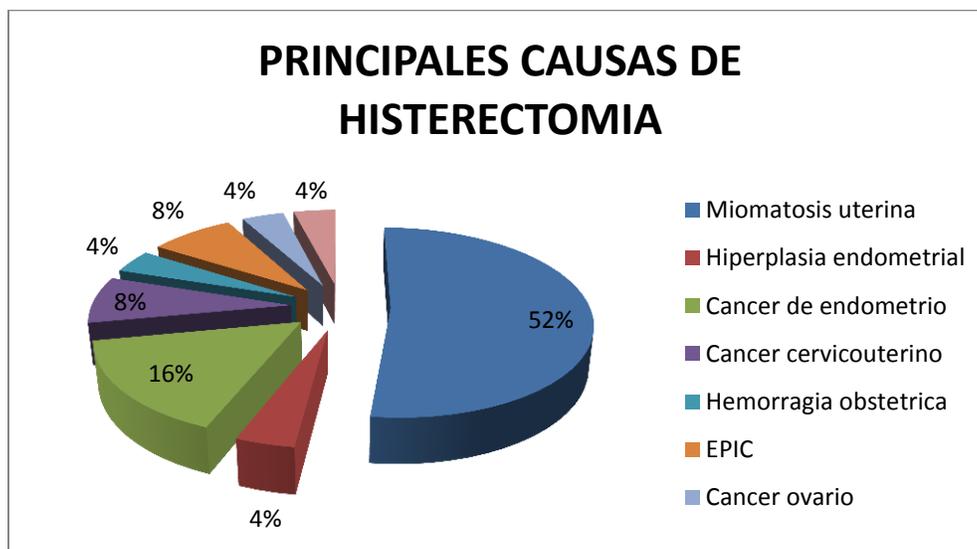


Figura 4. Principales causas de histerectomía en pacientes con menopausia inducida.

Una vez evaluado el índice de masa corporal se tuvieron los siguientes hallazgos: el 22% de las pacientes se encontró con peso normal, 48% con sobrepeso, el 22% con obesidad grado I, 6% con obesidad grado II y una paciente con obesidad grado III que corresponde al 2%.

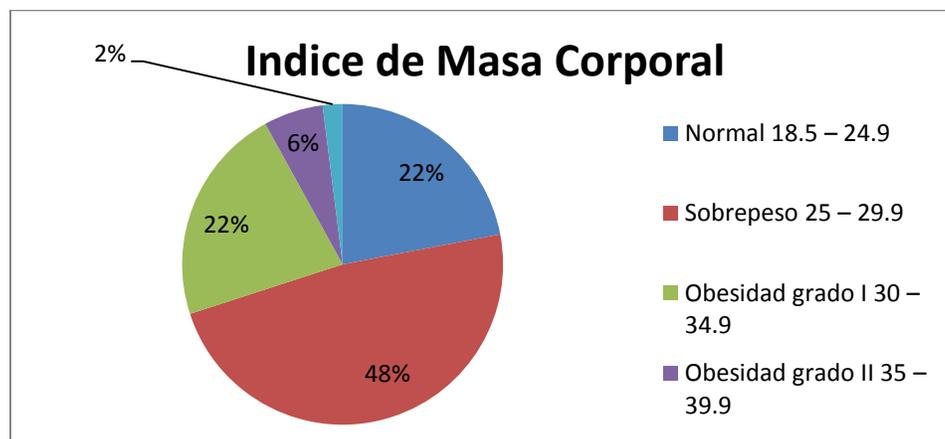


Figura 5. Distribución del índice de masa corporal.

Considerando el diámetro de la cintura mayor a 88cm como parámetro para determinar obesidad central, encontramos que un 76% (38) de las pacientes presenta este factor de riesgo cardiometabólico.



Figura 6. Pacientes con obesidad central detectada por cintura mayor de 88 cm.

Se realizó la detección de factores que pueden condicionar elevación de riesgo cardiovascular en pacientes con menopausia como es el síndrome de resistencia a la insulina, se realizó el diagnóstico utilizando la herramienta HOMA (Homeostasis Model Assessment) en base a la medición de insulina y glucosa en ayunas, y tomando como punto de cohorte el valor de 2.6.

Se encontró que el 36% (18) de la población estudiada tuvo insulinoresistencia y el 64% (32) se encontró con valores normales.

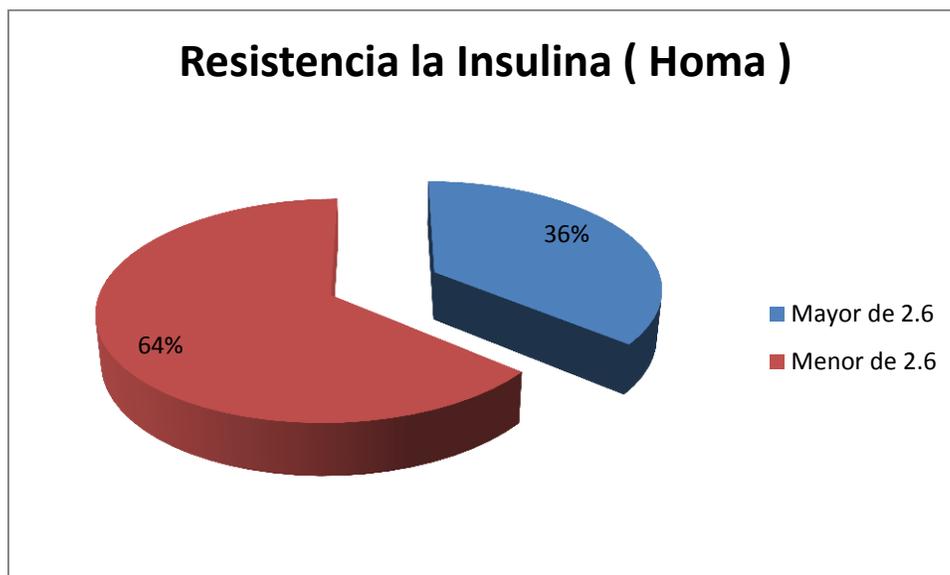


Figura 7. Pacientes con resistencia a la insulina detectada por HOMA.

En 56% (28) de las pacientes se detectaron niveles de colesterol total por arriba de 200 mg/dl, en el 44% (22) de los casos restantes los valores se encontraron en parámetros normales.

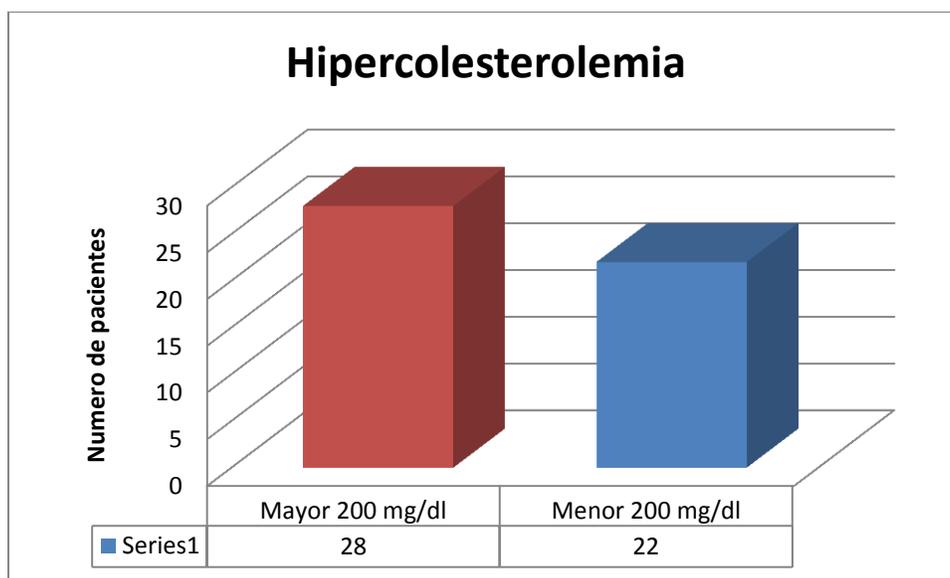


Figura 8. Pacientes con niveles de colesterol por arriba de 200 mg/dl.

Con respecto a los niveles de triglicéridos, el 42% (21) de la población presentó cifras por arriba de 150 mg/dl, rangos normales de este lípido se encontraron en 58% (29).

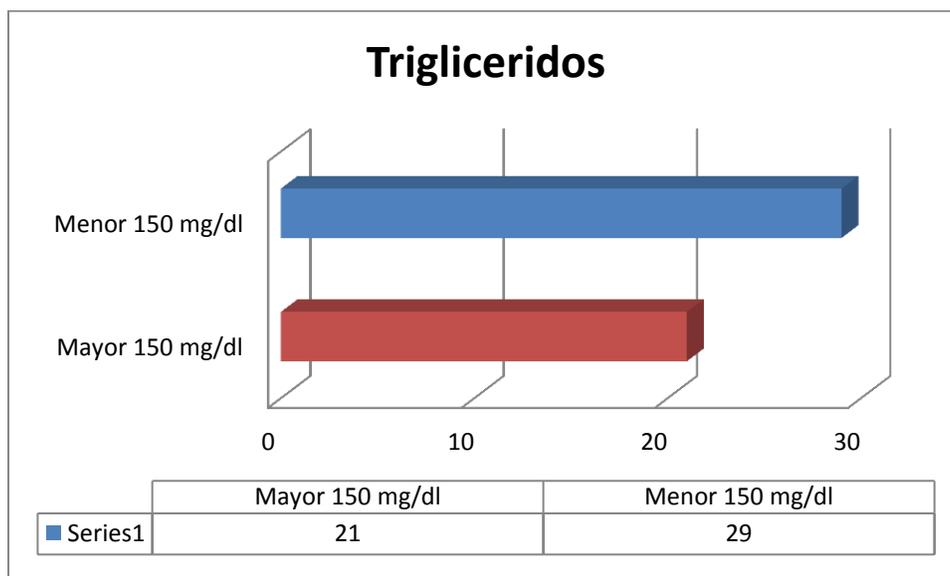


Figura 9. Pacientes con hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dl).

Se evaluaron los niveles de colesterol- HDL, encontrando que el 46% (23) de la población tuvo hipoalfalipoproteinemia, mientras que el 54% (27) se encontró en rangos de normalidad.

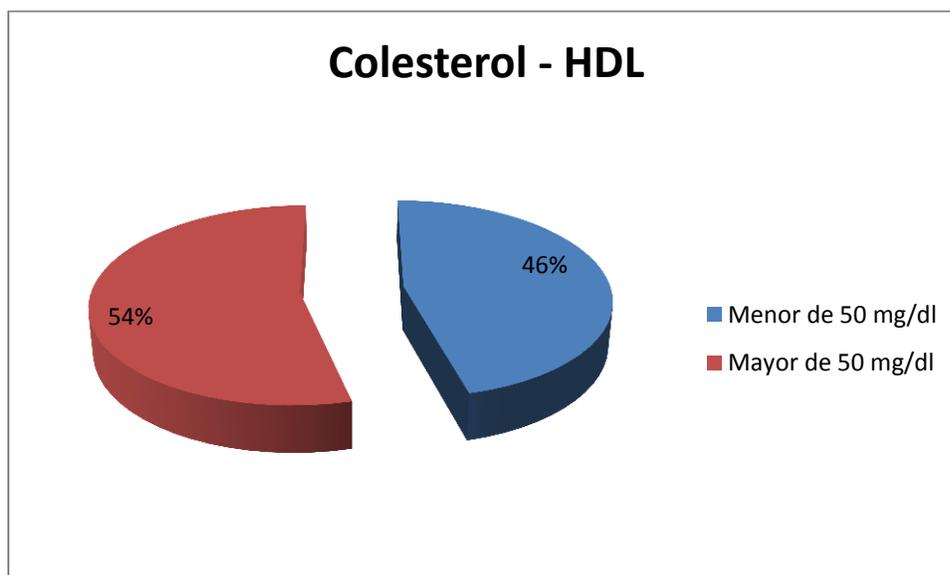


Figura 10. Pacientes con hipoalfalipoproteinemia (≤ 50 mg/dl).

El 80% (40) de las pacientes presentó niveles de colesterol – LDL por arriba de los 100 mg/dl, solo 20% (10) tuvo niveles por debajo del parámetro ideal.

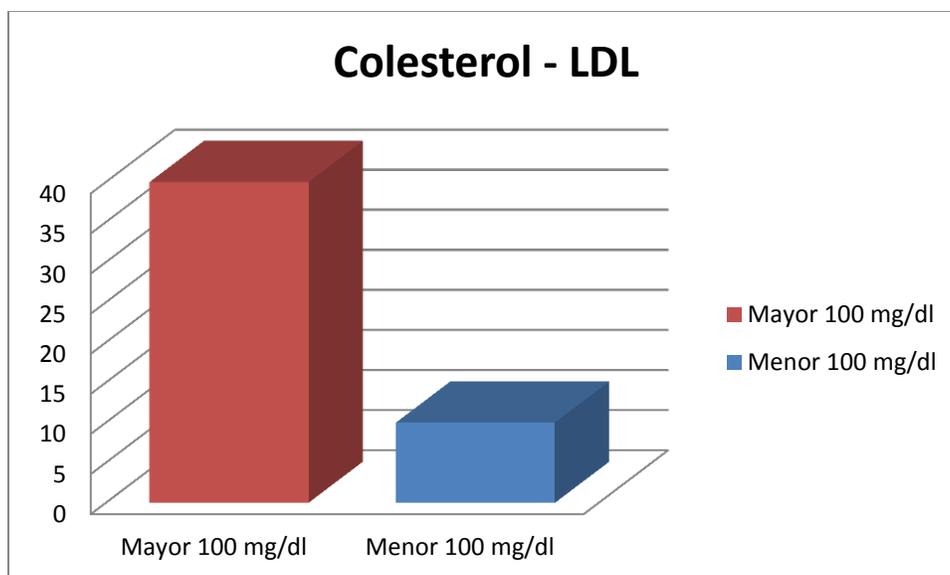


Figura 11. Pacientes con niveles de colesterol – LDL ≥ 100 mg/dl.

Se estableció la correlación entre los niveles de c-LDL y las diferentes variables estudiadas; encontrando una asociación estadísticamente significativa con la edad, el índice aterogénico de Castelli, el tiempo de evolución de la menopausia, peso e índice cintura/cadera. (cuadro 2.)

Correlación	Significancia estadística p< 0.05.
c- LDL y edad.	P= 0.003
c- LDL y tiempo de evolución menopausia.	P= 0.016
c- LDL y peso.	P= 0.021
c- LDL e índice cintura - cadera	P= 0.023
c- LDL e índice aterogénico de Castelli	P= 0.000

Cuadro 2. Correlaciones establecidas en base a coeficiente correlación de Pearson.

El índice aterogénico de Castelli, se calculó en este grupo de pacientes con los siguientes resultados: Índice más alto: 5.7; Índice más bajo: 2.39; Promedio de 4.07.

El 70% (35) de las pacientes se encontró con índice aterogénico bajo, y 30% (15) con índice aterogénico moderado.

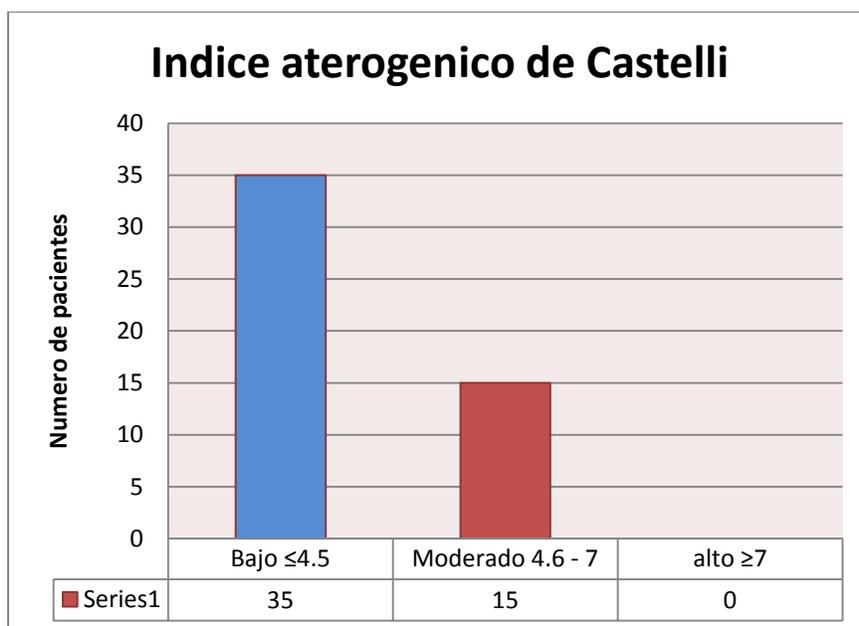


Figura 7. Indice aterogénico calculado en pacientes postmenopáusicas.

Se realizó la evaluación de la sintomatología de las pacientes por medio de dos escalas, la primera de ellas fué la escala de Greene, con la cual se encontró que el 6%(3) de las pacientes no presentaba sintomatología, el 50%(25) presento sintomatología leve, 40%(20) moderada y 4%(2) severa.

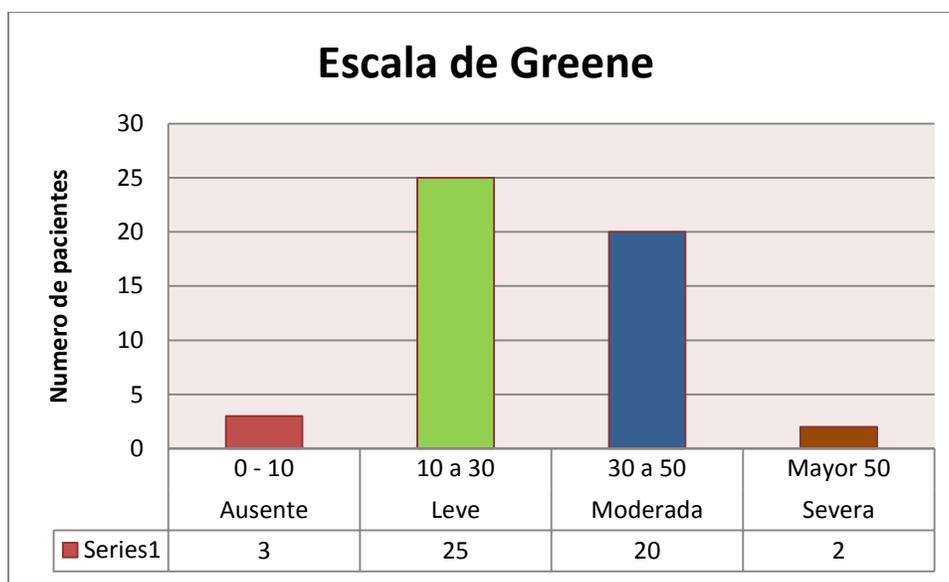


Figura 8. Evaluación de la sintomatología con Escala de Greene.

La otra escala utilizada para la evaluación de la sintomatología vasomotora fue la propuesta por Gerrie-Cor M. Gast y colaboradores, en el año 2008; en esta encuesta se encontró que el 38%(19) de las pacientes refería bochornos de intensidad leve, 24%(12) intensidad moderada, 32%(16) intensidad severa y 6%(3) refirió no presentar bochornos.

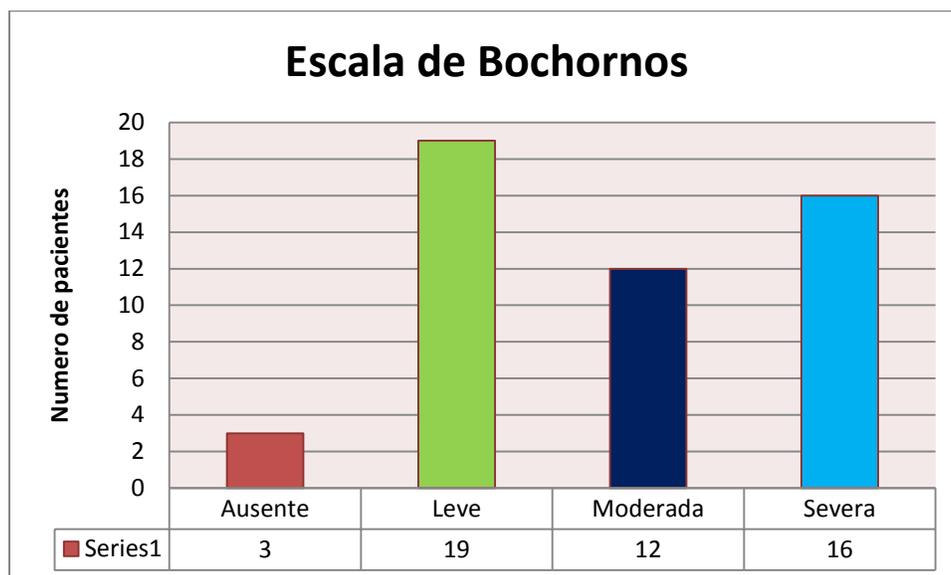


Figura 9. Escala para la evaluación de bochornos propuesta por Gerrie-Cor M. Gast y cols, en el año 2008.

Con respecto a las sudoraciones nocturnas el 16% (8) presentó sintomatología ausente, 22%(11) sintomatología leve, 28%(14) con sintomatología moderada y 34%(17) sintomatología severa.

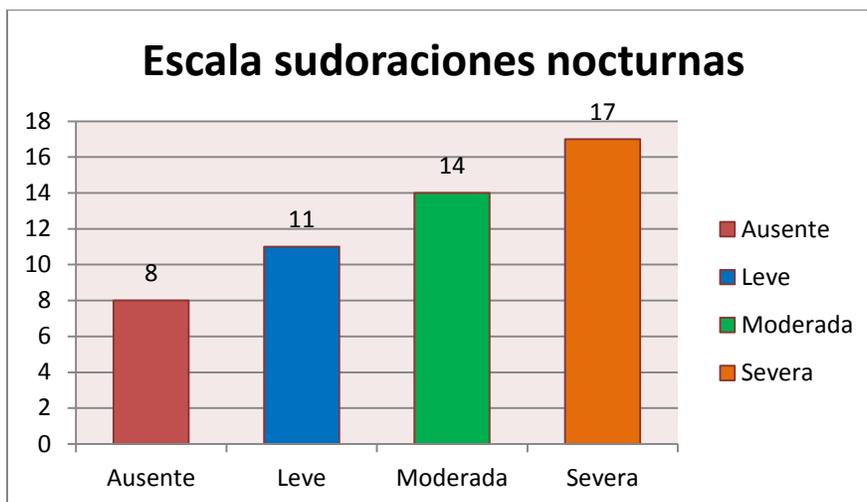


Figura 9. Escala para la evaluación de sudoraciones propuesta por Gerrie-Cor M. Gast y cols, en el año 2008.

Se realizó una comparación entre las dos escalas utilizadas, encontrando que al aplicar la escala de Greene 28 pacientes (56%) presentaban sintomatología ausente - leve; y 22 pacientes (44%) moderada – severa.

Cuando se aplicó la escala de Gerrie – Gast para la evaluación de los bochornos y sudoraciones nocturnas se encontró que más del 50% de la población refirió sintomatología vasomotora moderada – severa. (56 y 62% respectivamente).

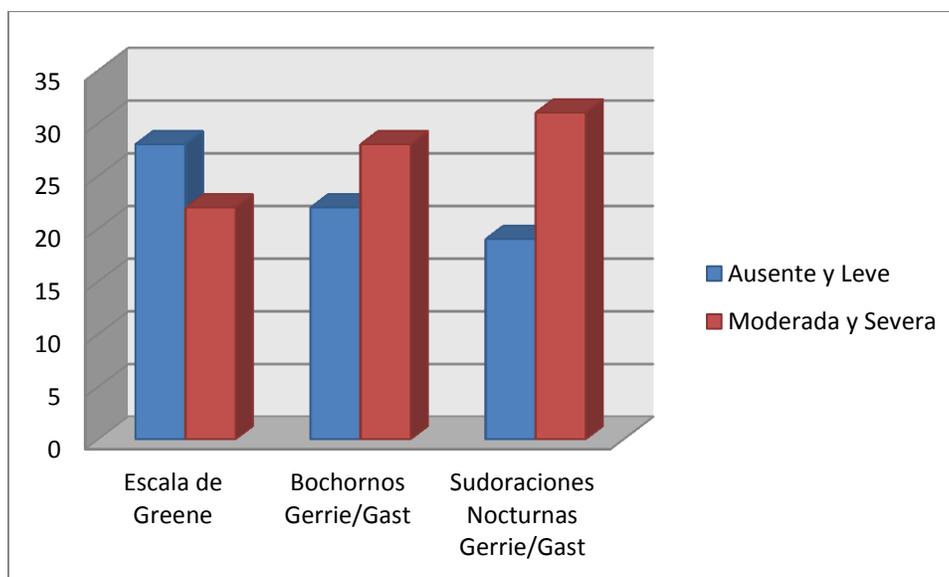


Figura 10. Comparación entre las escalas de Greene y Gerrie - Gast.

Para establecer la asociación entre los diferentes parámetros clínicos y bioquímicos y las dos escalas de sintomatología vasomotora evaluadas se analizaron los resultados con el coeficiente de correlación de Pearson, tomando como estadísticamente significativo el valor $p < 0.05$.

No hubo significancia estadística al realizar la asociación de bochornos y sudoraciones nocturnas con ninguno de los parámetros clínicos y bioquímicos.

Se determinó la asociación entre las variables estudiadas, encontrando correlaciones positivas y negativas; se consideró correlación positiva cuando ambas variables se incrementaban entre si y negativa cuando al incrementarse una variable la otra se disminuía en relación a esta.

En base a los resultados se encontró que variables como el índice aterogénico de Castelli se encontraba incrementado en aquellas pacientes con obesidad central, con niveles de c-LDL, c-Total y Tg aumentados; así como en aquellas pacientes con resistencia a la insulina medida por índice de HOMA y además en este grupo de pacientes los niveles de c- HDL se encontraron disminuidos. También se encontró más elevado en relación con el tiempo de evolución.

Los resultados se muestran en la cuadro 3 y 4.

Correlación	Significancia estadística $p < 0.05$.
Índice aterogénico (IA) y tiempo de evolución de la menopausia.	P= 0.028
IA y cintura (cm).	P= 0.042
IA e índice cintura cadera (cm).	P= 0.023
IA y escala de Greene	P= 0.886
IA y sudoraciones nocturnas con escala Gerrie-Cor M. Gast y cols.	P= 0.409
IA y bochornos con escala Gerrie-Cor M. Gast y cols.	P= 0.788

Cuadro 3. Correlaciones establecidas en base a coeficiente correlación de Pearson.

Edad	C- Total	C - LDL					
Tiempo de evolución	RA						
Obesidad central	Triglicéridos	C-HDL	RA	Glucosa	Homa		
ICC	TA Diastólica	C - LDL	RA	Glucosa			
IMC	C-HDL	Glucosa	HOMA				
C- Total	Edad	C-HDL	C-LDL	RA			
C- HDL	Peso	IMC	Cintura	CT	RA		
C - LDL	Edad	Evolución	Peso	ICC	RA		
Índice de Castelli (RA)	Obesidad central	ICC	C-Total	Tg	cHDL	c-LDL	Homa



Correlación negativa



Correlación positiva

Cuadro 4. Correlaciones establecidas en base a coeficiente correlación de Pearson.

DISCUSION

La menopausia se acompaña de modificaciones en el riesgo cardiovascular. Durante la etapa reproductiva, la enfermedad coronaria tiene una incidencia menor en el sexo femenino, explicada por los efectos hormonales sobre el perfil de lípidos.¹

Una vez que la paciente llega al periodo de menopausia el efecto protector de las hormonas se reduce en forma importante. Gambacciani et al. Encontraron que las mujeres que padecen bochornos tendrán cambios vasculares adversos e indicadores subclínicos de enfermedad cardiovascular para un riesgo significativamente alto de eventos cardiovasculares y óseos a lo largo de la vida, según lo reportado en el estudio SWAN.⁷

Sin embargo Tuomikoski et al; realizo en el 2010 una evaluación de la intensidad de los bochornos en mujeres con menopausia temprana y lo relaciono con una serie de marcadores bioquímicos para enfermedad cardiovascular, y reporta que los bochornos de diferente severidad no están relacionados con los niveles de estrógenos ni con los marcadores bioquímicos, por lo que este estudio no apoya la teoría de que los bochornos podrían modificar la biología vascular.¹¹

En este estudio se analizó la asociación que existía entre los síntomas vasomotores y el riesgo cardiovascular medido por parámetros clínicos y bioquímicos incluyendo el índice aterogénico de Castelli en mujeres postmenopausicas, sin lograr que se estableciera esta correlación, lo que apoya los resultados de Tuomikoski et al.

Nuestros resultados fueron probablemente diferentes a lo publicado por Gambacciani y colaboradores por diversos factores: el tiempo de evolución y seguimiento de las pacientes que ellos y la mayoría de los artículos reportan son con periodos mayores a 5 años, el estudio SWAN es un estudio que reporta

seguimiento de las pacientes mayor a 10 años. Gerrie y colaboradores en el año del 2011 realizaron una evaluación a 10,787 pacientes, analizaron factores de riesgo cardiovascular, IMC, Presión sanguínea y colesterol total; Encontraron que 303 pacientes presentaron un evento de enfermedad cardiovascular de los cuales 14 fueron fatales. Ellos concluyeron que las mujeres con sudoraciones nocturnas tienen un incremento del 33% en el riesgo de enfermedad cardiovascular; la muestra y el tiempo de seguimiento de las pacientes resulta superior a la muestra calculada para nuestro estudio.

En la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012²⁰ se reportó una prevalencia de sobrepeso de 41.1% en mujeres y obesidad en 31.1%, cifras que fueron similares en nuestro estudio (sobrepeso 48% y obesidad 30%); Varios estudios han demostrado que la menopausia se asocia a aumento de peso y esta ganancia ponderal, que se ha estimado en torno al 6%, se produce a expensas de un incremento aproximado del 17% de masa grasa. La ganancia ponderal se asocia a consecuencias adversas para la salud, agravadas por el cambio de la distribución de la grasa.

El aumento de grasa visceral facilita el desarrollo de insulinoresistencia y sus consecuencias clínicas: la intolerancia a hidratos de carbono y la diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial (HTA) y dislipidemia y como consecuencia el riesgo cardiovascular.¹⁴

En nuestro estudio se encontró una correlación significativamente estadística entre el índice aterogénico y la obesidad central, lo que indica que aquellas pacientes que se encuentren con cintura mayor o igual a 88cm, tendrán un índice aterogénico elevado, y como consecuencia un incremento en el riesgo cardiovascular y el desarrollo de enfermedades metabólicas. Lo cual destaca la importancia de la prevención primaria y la promoción de la salud en las pacientes con síndrome climatérico ya que nuevamente está demostrado que la obesidad y

principalmente la de distribución central tiene un papel relevante en la génesis de enfermedades cardiometabólicas.

Se reportó una correlación significativa en cuanto a los años transcurridos de menopausia y el incremento de riesgo cardiovascular calculado por el índice de Castelli, coincidiendo con lo reportado según Thoot MJ, quien señala que los cambios hormonales que se presentan en forma progresiva durante los años de la menopausia determinan un aumento de peso, dado por una pérdida de masa magra (músculoesquelético y hueso) y un aumento de masa grasa, con una distribución abdominal o central y un perfil aterogénico en las lipoproteínas, respuesta endotelial, resistencia a la insulina y coagulación.¹⁹

Resultó interesante observar que hasta el 80% de nuestra población presentó niveles de colesterol LDL por arriba de 100 mg/dl, y se correlaciono significativamente con la edad de las pacientes, el índice aterogénico de Castelli, el tiempo de evolución de la menopausia, peso e índice cintura – cadera; estos hallagos coinciden con lo reportado por Lewis y Welty^{21,22} quienes han reportado que el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) elevado se considera un fuerte predictor de enfermedad cardiovascular en las mujeres menores de 65 años de edad y se ha relacionado con la declinación de los niveles hormonales de estrógeno.

Considerado como un importante factor de riesgo cardiovascular las guías basadas en efectividad para la prevención de la enfermedad cardiovascular en mujeres sugieren que se debe alentar a las pacientes a mantener una concentración de c-LDL \leq 100 mg/dl.¹⁸

CONCLUSIONES

- La intensidad de los síntomas vasomotores **no** se correlaciona con los parámetros clínicos: IMC, ICC, TA.
- **No** se encontró correlación estadísticamente significativa entre los síntomas vasomotores y los parámetros bioquímicos estudiados.
- El **cuestionario Gerrie/Gast** para sintomatología vasomotora, permitió una evaluación más precisa de los bochornos y sudoraciones nocturnas en comparación con escala de Greene.
- La **obesidad central** se asocia a consecuencias adversas para la salud, en aquellas pacientes que presenten una cintura mayor de 88 cm, se encontrara elevado el índice aterogenico de Castelli y el riesgo de presentar diferentes enfermedades cardiometabolicas.
- El **tiempo de evolución de la menopausia** es un factor determinante para el aumento de masa grasa, con una distribución abdominal o central y elevación del riesgo cardiovascular.
- El 80% de las pacientes postmenopausicas presentan niveles de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) elevado, incrementando en forma importante el riesgo cardiovascular, por lo que en las pacientes postmenopausicas se debiera iniciar en etapas tempranas la promoción de la salud con el objetivo de evitar la progresión de las alteraciones endoteliales y vasculares.

ANEXO 1.

Cuestionario de evaluación para síntomas vasomotores (bochornos y sudoraciones nocturnas).

Para evaluar la frecuencia de los bochornos se realizan tres preguntas:

1. Numero de días que la paciente experimenta bochornos en la semana previa.
2. Frecuencia de bochornos por día
3. Numero mayor de bochornos que experimento por día.

Se evalúa la frecuencia de sudores nocturnos realizando las dos siguientes preguntas:

1. Numero de noches en la semana previa que la paciente despierta debido a sudoración nocturna
2. Frecuencia con la que la paciente se despierta por la noche debido a sudoraciones nocturnas.

A partir de estas preguntas se crea una variable dicotómica: ausencia (A) o la presencia (P) de bochornos o sudores nocturnos.

Bochornos				
	Nº días a la semana	Nº bochornos por día	Nº bochornos mas intensos por día	Sudores nocturnos
Ausente	0	0	0	0
Leve	≤ 5	≤ 4	≤ 6	1 noche por semana y haberse despertado 1 vez por semana
Moderada	2- 7	≤ 6	≤ 12	Mas de una vez por semana pero haberse despertado una vez por noche
Severa	≥ 5	3 a 7	4 – 30	Mas de una noche por semana y haberse levantado mas de una vez por noche

Fuente: Gerrie-Cor M. Gast, et al. Menopausal Complaints Are Associated With Cardiovascular Risk Factors. Hypertension 2008, 51:1492-1498.

ANEXO 2

ESCALA DE GREENE

	0	1	2	3
1. ANSIEDAD				
1. Palpitaciones cardiacas rápidas o Fuertes				
2. Nerviosismo				
3. Insomnio				
4. Excitabilidad				
5. Crisis de pánico				
6. Dificultad para concentrarse				
2. DEPRESION				
7. Astenia – adinamia				
8. Perdida del interés en actividades cotidianas				
9. Sensación de infelicidad				
10. Llanto fácil sin causa aparente				
11. Irritabilidad				
3. SOMATICA				
12. Vértigo – desvanecimiento				
13. Presión o tensión cefálica y/o corporal				
14. Parestesias				
15. Cefalea				
16. Dolor osteoarticular				
17. Perdida de sensibilidad en manos y pies				
18. Dificultad respiratoria				
19. Bochornos				
20. Sudoracion profusa				
4. SEXUALIDAD				
21. Disminución del apetito sexual.				

Total: _____

0 = Ausente 1 = Leve (No incomoda). 2= Moderada (Incomoda sin interferir con actividades diarias) 3= Severa (Interfiere con las actividades).

0 – 10= Sintomatología ausente

10 – 30= Sintomatología leve

30 – 50 = Sintomatología moderada

Mas de 50 = Sintomatología severa.

REREFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thurston & Joffe. Vasomotor Symptoms and Menopause. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2011; 38: 489–501.
2. Stearns, Vered. Hot flushes. Review. *Lancet* 2002; 360: 1851–61.
3. Freedman RR. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 66–70.
4. Freedman RR. Biochemical, metabolic, and vascular mechanisms in menopausal hot flashes. *Fertil Steril* 1998; 70: 332–37.
5. Shanafelt. Pathophysiology and Treatment of Hot Flashes. *Mayo Clin Proc.* 2002;77:1207-1218.
6. Kronenberg F. Hot flashes: phenomenology, quality of life, and search for treatment options. *Exp Gerontol* 1994; 29: 319-36.
7. Gast GCM et al. Vasomotor symptoms, estradiol levels and cardiovascular risk profile in women. *Maturitas* 2010; 66: 285–290
8. Gast GCM et al. Vasomotor menopausal symptoms are associated with increased risk of coronary heart disease. *Menopause*, 2011; 18 (2): 146-151.
9. Gambacciani M, Pepe A. Vasomotor symptoms and cardiovascular risk. *Climacteric* 2009;12 (Suppl. I):32-35.
- 10.L. Gallicchio et al. Hot flashes and blood pressure in midlife women. *Maturitas* 2010; 65 : 69–74.
- 11.Herber LM, Sievert LL, Warren K, et al. Hot flashes are associated with increased ambulatory systolic blood pressure. *Menopause* 2007; 14: 308-315.
- 12.Tuomikoski et al. Biochemical markers for cardiovascular disease in recently postmenopausal women with or without hot flashes. *Menopause* 2010; 17: 145- 151.
- 13.Gast et al. Menopausal Complaints Are Associated With Cardiovascular Risk Factors. *Hypertension* 2008, 51:1492-1498.

14. Ascaso JF, Fernández Cruz A, González Santos P, Hernández Mijares A, Mangas Rojas A, Millán J, Pallardo LF, Pedro Botet J, Pérez Jiménez F, Pía G, Pinto X, Plaza I, Rubies Prat J. Importancia del Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) en la prevención del riesgo cardiovascular. Recomendaciones del foro HDL. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis 2004;16(6):262-280.
15. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, Abbot RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidente of coronary Herat disease and lipoprotein colesterol level. Jama 1986;256:2835-2938.
16. Castelli WP. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. Atherosclerosis 124 Suppl. (1996) s1 – s9.
17. Chavez GE y cols. Índice aterogénico en perimenopausicas. Arch Inv Mat Inf 2011; III (2): 73 – 76.
18. Lori Mosca et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update. A guideline from the American Heart Association. Circulation 2011;123:1243-1262.
19. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK: Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. Int J Obes 2000; 24: 226-31.
20. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Cuernavaca, Mor. Mex. Instituto Nacional de Salud Pública, 2012.
21. Welty, FK. Cardiovascular disease and dyslipidemia in women. Arch Intern Med 2001;161:514-22.
22. Lewis, SJ. Cardiovascular disease in postmenopausal women: myths and reality. Am J Cardiol 2002;89:(suppl):5 -11.