

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA
SOCIEDAD DE BENEFICENCIA ESPAÑOLA, I.A.P.
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

“CAMBIOS ELECTROCARDIOGRAFICOS EN MUJERES PRE Y
POSMENOPAUSICAS DEL SURESTE DEL PAIS”

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD MÉDICA EN:

CARDIOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. LAURA SERRANO FERREL

DIRECTOR DE TESIS

DR. JAIME GALINDO URIBE



HOSPITAL ESPAÑOL

MÉXICO, D. F.

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Dr. Manuel Álvarez
Navarro
Jefe del Departamento de Enseñanza e
Investigación
Hospital Español
S.B.E.

Dr. José Benito Álvarez
Mosquera
Jefe del Curso de
Cardiología Hospital
Español S.B.E.

Dr. Jaime Galindo Uribe
Director de Tesis
INNSZ

DEDICATORIA

A mis padres quienes me han dado todo,
son mi más grande ejemplo y siempre han estado ahí para apoyarme en todo
sentido. Son todo para mí.
Soy gracias a ustedes.

A mi hermana,
por todo su cariño y apoyo.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por darme todas las oportunidades y darme la sabiduría para saber elegir las. Por escucharme y ayudarme siempre.

A mi familia, en especial a mis abuelos a quienes admiro y quiero mucho, por su apoyo incondicional. Gracias

A mis amigos, compañeros de generación y de residencia. Por ser un pilar de apoyo durante este largo y duro camino.

A mis maestros,
por haberme formado y enseñado,
no solo en lo médico, sino también en lo humano.

Al Dr. Jaime Galindo Uribe,
por su apoyo incondicional en la realización de este trabajo.

INDICE GENERAL

| | | |
|---------|--|----|
| 1. | RESUMEN | 1 |
| 2. | MARCO TEORICO | 2 |
| 2.1 | INTRODUCCION | 2 |
| 2.1.1 | MENOPAUSIA | 2 |
| 2.1.1.2 | FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA MENOPAUSIA | 4 |
| 2.1.2. | ESTROGENOS, MECANISMOS DE ACCION. | 6 |
| 2.1.2.2 | MECANISMOS CELULARES GENETICOS | 8 |
| 2.1.2.3 | MECANISMOS CELULARES NO GENETICOS | 8 |
| 2.1.2.4 | EFFECTOS VASCULARES INDUCIDOS POR ESTROGENO | 9 |
| 2.1.2.5 | EFFECTOS SISTEMICOS DE LOS ESTROGENOS | 10 |
| 2.1.2.6 | EFFECTOS SOBRE LA PRESION ARTERIAL | 12 |
| 2.1.2.7 | ESTROGENOS Y NEUTROFILOS | 14 |
| 2.2 | RIESGO CARDIOVASCULAR | 15 |
| 2.2.1 | PRINCIPALES ESTUDIOS REALIZADOS | 20 |
| 2.2.1.1 | CONSIDERACIONES FINALES | 25 |
| 2.3 | ANORMALIDADES ELECTROCARDIOGRAFICAS | 29 |
| 3. | JUSTIFICACION | 31 |
| 4. | HIPOTESIS | 31 |

| | |
|---|----|
| 5. OBJETIVOS | 31 |
| 5.1 OBJETIVO PRIMARIO | 31 |
| 5.2 OBJETIVO SECUNDARIO | 32 |
| 6. DISEÑO DE ESTUDIO | 32 |
| 7. MATERIALES Y METODOS | 33 |
| 7.1 POBLACION | 33 |
| 7.2 CRITERIOS DE INCLUSION | 33 |
| 7.3 CRITERIOS DE EXCLUSION | 33 |
| 7.4 RIESGO PREOPERATORIO | 34 |
| 7.5 ASPECTOS ETICOS | 34 |
| 7.6 VARIABLES DEL ESTUDIO | 34 |
| 7.6.1 VARIABLES EPIDEMIOLOGICAS | 34 |
| 7.7 ANALISIS ESTADISTICO | 36 |
| 8. RESULTADOS | 38 |
| 8.1 CARACTERISTICAS BASALES DE LA POBLACION | 38 |
| 9. DISCUSION | 43 |
| 10. CONCLUSION | 44 |
| 11. LIMITACIONES DEL ESTUDIO | 44 |
| 12. BIBLIOGRAFIA | 45 |

"CAMBIOS ELECTROCARDIOGRAFICOS EN MUJERES PRE Y POSMENOPAUSICAS DEL SURESTE DEL PAIS"

1.RESUMEN

OBJETIVO:

Conocer los hallazgos electrocardiográficos en mujeres pre y posmenopáusicas, así como las características epidemiológicas de la muestra, sus factores de riesgo y si existe relación con los hallazgos electrocardiográficos.

Realizar un seguimiento de esta muestra a futuro y valorar la relación de las causas de morbilidad y mortalidad por causas cardiovasculares con los hallazgos cardiovasculares para enfocarse en prevención primaria.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Estudio descriptivo, observacional, transversal. Se incluyeron maestras del sureste del país a partir de los 18 años hasta los 65 años, que llenaron un consentimiento informado, se les tomo un electrocardiograma de 12 derivaciones y llenaron un cuestionario en relación a factores de riesgo.

CONCLUSIONES:

Las anomalías en la repolarización en las mujeres se ignoran con frecuencia, debido a que se las considera de poca importancia. Los resultados del presente estudio sugieren que en mujeres con antecedentes de enfermedad cardiovascular o sin ellos, un IAM-ECG previo y un ángulo QRS/T amplio, que indican una secuencia anormal en la repolarización ventricular, son los hallazgos más frecuentemente encontrados en mujeres posmenopáusicas y probablemente sean los predictores electrocardiográficos más importantes de eventos cardiovasculares futuros y muerte cardiovascular, lo cual se deberá investigar en un segundo tiempo. Dada la importancia de este problema de salud en mujeres posmenopáusicas, la presencia de anomalías electrocardiográficas puede justificar la intensificación de los esfuerzos para la prevención primaria o secundaria.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 INTRODUCCION

2.1.1 Menopausia

Entre los 45 y 55 años tiene lugar en la mujer el fenómeno que conocemos como menopausia y que viene determinado por una insuficiencia folicular ovárica. El cese definitivo de las menstruaciones representa un largo período que se denomina climaterio.

La menopausia sólo puede establecerse retrospectivamente cuando hayan transcurrido 9 meses consecutivos de amenorrea. En este punto la insuficiencia ovárica con reducción de la producción de 17 β estradiol es ya un hecho definitivo (Figura 1).

Los síntomas y consecuencias clínicas asociadas a la menopausia son variadas: a corto plazo aparecen, sobre todo, síntomas vasomotores y alteraciones tróficas del tracto genital. A más largo plazo la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular toman protagonismo y deben ser motivo de atención médica, tanto por su enorme prevalencia como por la importante morbimortalidad asociada, lo que les confiere una trascendencia sociosanitaria de primer orden.

Menopausia prematura: El descenso brusco de los niveles estrogénicos conlleva un riesgo de CI 2.2 veces más elevado que una mujer premenopáusica de la misma edad. Esta circunstancia es diferente a la que ocurriría en la menopausia fisiológica, donde el descenso sería progresivo a lo largo de unos años permitiendo la puesta en marcha de mecanismos adaptativos.

The Stages of Reproductive Aging Workshop +10 staging system for reproductive aging in women

| | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|---------------------|---------|------------|---------------------------------|---|-------------------------------------|--|------------------------------------|---------------------------|--|
| | Menarche | | | | | FMP (0) | | | | |
| Stage | -5 | -4 | -3b | -3a | -2 | -1 | +1a | +1b | +1c | +2 |
| Terminology | REPRODUCTIVE | | | | MENOPAUSAL TRANSITION | | POSTMENOPAUSE | | | |
| | Early | Peak | Late | | Early | Late | Early | | Late | |
| | | | | | <i>Perimenopause</i> | | | | | |
| Duration | <i>Variable</i> | | | | <i>Variable</i> | 1-3 years | 2 years (1+1) | 3-6 years | <i>Remaining lifespan</i> | |
| PRINCIPAL CRITERIA | | | | | | | | | | |
| Menstrual cycle | Variable to regular | Regular | Regular | Subtle changes in flow/strength | <i>Variable length:</i> Persistent ≥7-day difference in length of consecutive cycles | Interval of amenorrhea of ≥60 days | | | | |
| SUPPORTIVE CRITERIA | | | | | | | | | | |
| Endocrine FSH AMH Inhibin B | | | Low Low | Variable* Low Low | ↑ Variable* Low Low | ↑ >25 IU/L* Low Low | ↑ Variable Low Low | Stabilizes Very low Very low | | |
| Antral follicle count | | | Low | Low | Low | Low | Very low | Very low | | |
| DESCRIPTIVE CHARACTERISTICS | | | | | | | | | | |
| Symptoms | | | | | | Vasomotor symptoms <i>Likely</i> | Vasomotor symptoms <i>Most likely</i> | | | <i>Increasing symptoms of urogenital atrophy</i> |

Figura 1. Arrow: elevated; FMP: final menstrual period; FSH: follicle-stimulating hormone; AMH: anti-müllerian hormone.

* Blood draw on cycle days 2 to 5.

Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. J Clin Endocrinol Metab 2012.

La menopausia se produce alrededor de los 50 años, siendo la expectativa de vida de la mujer de 75 a 80 años. ^{1, 2} Durante este largo periodo la mujer se ve amenazada por diversas patologías, siendo las afecciones cardiovasculares las mas importantes. Responsables del 53% de las muertes en mujeres mayores de 50 años. ³

La acción de los estrógenos sobre el aparato cardiovascular:

I. Como vasodilatadores sobre el endotelio:

- Potenciando la acción de las prostaciclinas.
- Incrementando la producción de óxido nítrico e inhibiendo la enzima de conversión de angiotensina en las células mioepiteliales.
- Disminuyendo la reactividad vascular.
- Mejorando el perfil hemodinámico.
- Aumentando la sensibilidad a la insulina.

I. Interactúan con el metabolismo lipídico:

- Incrementan las concentraciones de colesterol-HDL
- Reducen el colesterol total.
- Reducen el colesterol-LDL, la lipoproteína a y el fibrinógeno.

2.1.1.2 Factores de riesgo cardiovascular en la menopausia

1. Alteraciones lipídicas. El perfil lipídico de las mujeres postmenopáusicas se deteriora en los primeros años después de la menarca. Entonces se puede observar aumento de la fracción colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), con disminución de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y aumento de la tasa de triglicéridos ⁴.
2. Presión arterial. Hay datos que señalan cómo la menopausia precoz se asocia con elevaciones puntuales de la presión arterial (PA), sobre todo de la diastólica (PAD) ⁵. Con la menopausia fisiológica, aunque de forma más pausada, también se observa una tendencia ascendente de las cifras de PA, aunque otros factores como la edad también deban ser operativos.

3. Tabaquismo. En las mujeres jóvenes el tabaco es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular, y se ha señalado que tendría un efecto antiestrogénico, por lo que las mujeres fumadoras pueden experimentar la menopausia a una edad más temprana ⁶.
4. Metabolismo (hidratos de carbono). Algunos estudios epidemiológicos señalan que con la menopausia existiría una tendencia a sufrir intolerancia a los carbohidratos, dato que no ha sido totalmente confirmado ⁷. Otros factores como el sobrepeso y la menor actividad física pueden estar detrás de esas discrepancias, por lo que no podemos afirmar de forma tajante que las alteraciones hormonales inherentes a la menopausia sean realmente inductores de un estado de resistencia a la insulina.
5. Envejecimiento. Sin duda el factor edad incrementa de forma exponencial el riesgo cardiovascular de los sujetos que ya presentan uno o varios factores de riesgo. Sin embargo, en la mujer el efecto "edad" estaría atenuado en la premenopausia y durante los primeros años de la menopausia precisamente por el efecto protector de los estrógenos ⁸.

Probablemente con la edad aumentan los mecanismos de oxidación y ello también se traduciría de forma negativa en el sistema cardiovascular.

En este contexto desde hace años es precisamente el déficit estrogénico en general el principal responsable de la mayor susceptibilidad femenina en la época postmenopáusica para padecer enfermedades cardiovasculares. En esta línea también se ha señalado que el cese brusco de la función ovárica cuando se practica una ooforectomía bilateral es más pernicioso para el sistema cardiovascular que cuando la menopausia se instala de forma pausada y natural ⁹.

El déficit estrogénico será aterogénico no sólo por inducir alteraciones lipídicas, también se pueden desarrollar mecanismos oxidativos y procoagulantes, así como facilitar cierto grado de disfunción endotelial.

Algunos signos de aterosclerosis subclínica, como la alteración de la relación Íntima Media carotídea ya pueden ser encontrados en mujeres en la etapa pre menopáusica,

especialmente cuando varios factores de riesgo de enfermedad cardiovascular están presentes ¹⁰.

Después de la menopausia, las lesiones ateroscleróticas se hace más evidentes, evidenciándose una progresión paulatina de placas ¹¹. Sin embargo, la mayor parte de las complicaciones se hacen clínicamente evidentes alrededor de los 65 años, etapa de la vida en la que se considera que la mujer adiciona a la edad como otro factor de riesgo, no modificable (Figura 2).

En esta edad se produce una notable disminución de los receptores estrogénicos. Fisiológicamente, los estrógenos endógenos optimizan el funcionalismo endotelial normal, en tanto que la terapia de sustitución hormonal genera efectos colaterales y biológicos de importancia a nivel cardiovascular, que inclusive pueden generar disfunción endotelial, efectos vasoconstrictores e inestabilidad de las lesiones ateroscleróticas ^{12, 13}.

2.1.2 Estrógenos: mecanismos de acción

Los estrógenos actúan por intermediación con receptores específicos a través de complejos mecanismos recientemente aclarados.

Una sustancia relativamente antigua como el tamoxifeno utilizada, por ejemplo, para el tratamiento del cáncer de mama y considerado por tanto como un fármaco antiestrogénico, presentaba una serie de efectos secundarios típicamente estrogénicos como la inducción de trofismo sobre el útero. Esto es así porque los estrógenos tienen acción antiproliferativa sobre unas células y proliferativa sobre otras.

Actualmente los mecanismos que subyacen parecen haberse aclarado; se han identificado dos tipos de receptores, el receptor estrogénico (RE) alfa y el RE beta. Ambos pertenecen a la superfamilia de los receptores esteroideos, que actúan como factores de transcripción cuando se activan por los propios estrógenos¹⁴ o en

determinadas circunstancias por algunos factores de crecimiento¹⁵ con la resultante final de promover y alterar la expresión génica¹⁶.

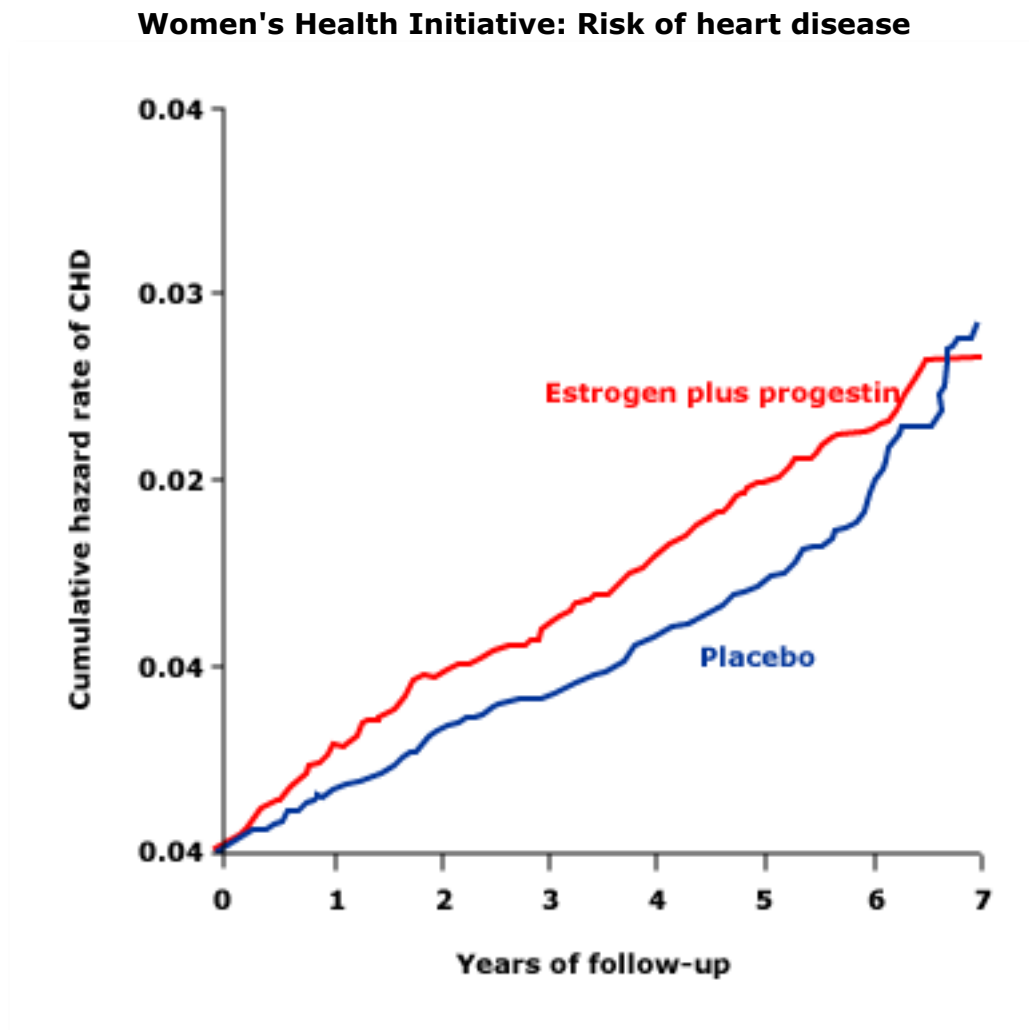


Figura 2. Kaplan-Meier estimates of cumulative hazard rates of CHD. In the Women's Health Initiative, combined estrogen-progestin therapy was associated with a significant increase in coronary events. CHD included nonfatal myocardial infarction and death due to CHD. The overall hazard ratio for CHD was 1.24 (nominal 95% CI, 1.00-1.54).

Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med 2003; 349:523.

Ambos receptores comporten una homología estrecha; probablemente el RE beta está más ampliamente distribuido en el organismo, pero para hacer más compleja su función ambos receptores pueden formar homodímeros y heterodímeros¹⁷.

A nivel vascular tanto las células endoteliales como las del músculo liso expresan ambos receptores. Algunos estudios experimentales parecían primar la actuación del receptor beta como protector vascular, pero estudios recientes también demuestran que al administrar estrógenos en ratas transgénicas que carecen del receptor beta se comportan como protectores vasculares cuya acción necesariamente estaría mediada por los receptores alfa ¹⁸.

Tanto el organismo y el sistema cardiovascular están expuestos a la acción de compuestos fitoestrogénicos contenidos en diversos alimentos y bebidas y que como el tamoxifeno pueden desarrollar tanto acciones antiproliferativas como tróficas ¹⁹.

En los hombres se pueden detectar niveles bajos de 17β estradiol que proceden del metabolismo de la testosterona ²⁰.

2.1.2.2 Mecanismos celulares genéticos

El complejo estrógeno-receptor se comporta como si fuera un factor de transcripción, ya que es capaz de inducir la expresión de diferentes genes en células muy variadas que representan diferentes órganos y estructuras del organismo.

La activación de la expresión génica sigue un complejo proceso. El estrógeno penetra en la célula por simple difusión, alcanzando el núcleo donde se une a sus receptores. El complejo estrógeno-receptor forma dímeros y bajo esta conformación se une a una región específica del aparato genético, para lo cual necesita asociarse a complejos proteicos activadores e integradores de la transcripción ^{21, 22}.

2.1.2.3 Mecanismos celulares no genéticos

Los estrógenos pueden desencadenar mecanismos celulares directos, por ejemplo a nivel de células endoteliales y musculares lisas en los vasos.

En los vasos la acción estrogénica pone en marcha una vasodilatación de respuesta rápida, según diferentes experimentos ²³, que corresponde a un mecanismo dependiente del endotelio, pero en la producción del óxido nítrico (NO) no

intervendrían mecanismos genéticos. En la membrana de la célula endotelial se ha localizado un receptor estrogénico tipo alfa que al unirse al 17 β estradiol es capaz de aumentar la actividad de la eNOS sintasa. Sin embargo, para que el mecanismo se lleve a cabo es necesaria la presencia de una proteína facilitadora asociada al receptor que finalmente facilita la producción de tirosina cinasa²⁴.

Por otro lado, en las células musculares lisas de los vasos existen diferentes canales que activan el flujo iónico en ambas direcciones. Los estrógenos en concentraciones fisiológicas son capaces de activar los canales de K con despolarización de la célula ²⁵. (Figura 3.)

2.1.2.4 Efectos vasculares inducidos por estrógeno

Los estrógenos tienen capacidad para promover mecanismos de vasodilatación de forma rápida y directa activándolos tanto a nivel del endotelio como en la célula del músculo liso.

Retomando los mecanismos genéticos también se ha demostrado que los estrógenos a más largo plazo aumentan la expresión de enzimas claves como la eNOS y la iNOS y a su vez también la producción de prostaciclina (PGI) ^{26, 27}.

El aumento de disponibilidad de NO amplifica toda una serie de mecanismos protectores del sistema cardiovascular como la inactivación plaquetaria; también frena la adhesión leucocitaria e interfiere con algunos mecanismos procoagulantes.

Además los estrógenos son hormonas con capacidad reparativa que tienen acción trófica sobre el endotelio, inhiben la apoptosis y dificultan la proliferación y la migración de las células musculares lisas vasculares (CMLV) ^{28, 29}.

Todos estos efectos nos ayudan a explicar mejor la alta morbi-mortalidad asociada a la menopausia y señalar las indicaciones de la terapia hormonal sustitutiva en mujeres con menopausia establecida cuando no existe otra contraindicación.

Mechanisms of estrogen receptor-mediated response

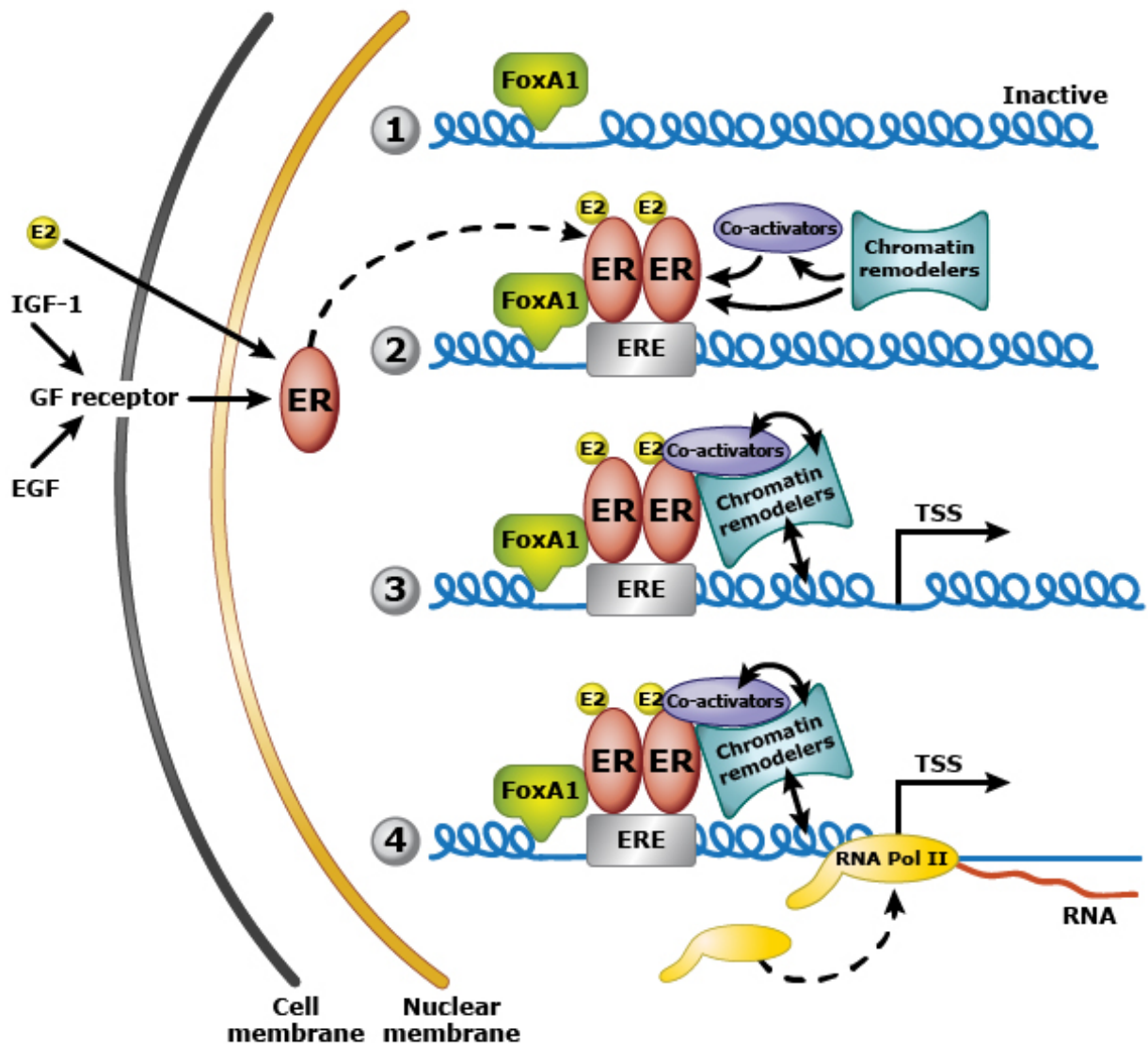


Figura 3. ERs within the nucleus of estrogen-responsive cells receive signals from extracellular estrogen (E2), which can pass through cell and nuclear membranes due to its lipophilic character. GFs, such as IGF-1 or EGF, bind and activate membrane receptors (GF receptor), which triggers a cascade of intracellular phosphorylation mediated signaling that activates the ER. Pioneer factors, such as FoxA1, facilitate ER access to ERE motifs in chromatin (steps 1 and 2). Estrogen- or GF-activated ER then recruits co-activators and chromatin remodelers (step 2). The activities of the chromatin remodelers allow RNA polymerase II (RNA Pol II) to access the TSS (steps 3 and 4), resulting in the initiation of RNA transcription.

ER: estrogen receptor; GF: growth factor; IGF-1: insulin-like growth factor 1; EGF: epidermal growth factor; ERE: estrogen responsive element; TSS: transcription start site.

2.1.2.5 Efectos sistémicos de los estrógenos

Varios estudios prospectivos demuestran que los estrógenos a largo plazo disminuyen el colesterol total y aumentan el c-HDL. Los mecanismos vienen predeterminados

porque a nivel hepático aumenta la expresión de genes de al menos las apoproteínas A, B y D ³⁰.

La ruta de administración de estrógenos tiene alguna influencia y la asociación de progestágenos podría frenar sus efectos ³¹.

Está reiteradamente señalado que el efecto protector de los estrógenos no puede explicarse exclusivamente por los cambios lipídicos, por lo que cobran plena actualidad los datos sobre los efectos vasculares, así como los que se citan a continuación.

En el hígado también se sintetiza el fibrinógeno y algunas proteínas que regulan la coagulación. Los estrógenos disminuyen las concentraciones plasmáticas del fibrinógeno, antitrombina III e inhibidor de la activación del plasminógeno (PAI) ³². No obstante, conviene recordar que el efecto de los estrógenos sobre la coagulación también depende del tipo de estrógeno, la dosis y del tiempo.

La dosis precisamente puede ser un factor determinante en cuanto al efecto antioxidante de los estrógenos, mecanismo que puede estar mediado por aumentar la expresión de genes que regulan la producción local y degradación de superóxido ³³ y que se producirían sólo con dosis o niveles fisiológicos.

A largo plazo la administración de estrógenos también se asocia con una disminución de la actividad del sistema renina-angiotensina (SRA) con infrarregulación de los receptores AT-I ³⁴. Teniendo en cuenta el abanico de efectos atribuidos a la angiotensina II con respuestas vasoconstrictoras, proliferativas, fibróticas, por citar algunos, estamos ante una vía distinta por la que los estrógenos pueden ejercer su efecto protector sobre el sistema vascular.

Numerosos estudios han demostrado una vinculación directa entre los niveles estrogénicos y la sintomatología característica de la menopausia. Así, los frecuentes sofocos, sudoración, fluctuaciones del estado de ánimo, etc., se relacionan directamente con la disminución estrogénica.

Al parecer, la disminución hormonal influye en los niveles de noradrenalina y serotonina, que actúan en el hipotálamo modificando la termorregulación ³⁵. Asimismo, depende de los estrógenos la sintomatología urogenital y otros síntomas menopáusicos habituales.

Sin embargo, algunos autores cuestionan si todo esto se debe a trastornos hormonales o a síntomas ansiosos depresivos concomitantes, y/o a tradiciones familiares asociadas con el padecimiento de la mujer en la etapa menopáusica ³⁶ (Figura 4).

2.1.2.6 Efectos sobre la presión arterial

Los estudios epidemiológicos demuestran de forma incuestionable que las cifras de PA son inferiores en mujeres premenopáusicas que en hombres de la misma edad ³⁷, pero con la menopausia estas diferencias desaparecen y después incluso los niveles de PA y el índice de hipertensión son superiores en mujeres postmenopáusicas.

En los últimos años y todavía ahora existen reservas sobre la oportunidad de administrar tratamiento sustitutivo con estrógenos a mujeres hipertensas en la postmenopausia. Este interrogante sin duda hay que trazarle desde los casos de hipertensión que se desarrollan en mujeres jóvenes tratadas con píldoras anticonceptivas que contenían estrógenos ³⁸.

Sin embargo, los estrógenos utilizados como anticonceptivos (mestrenal, premarin, ethinil, estradiol) son diferentes a los estrógenos naturales o los estrógenos equinos conjugados utilizados para el tratamiento sustitutivo, y también son diferentes las dosis y probablemente sus efectos sobre los receptores estrogénicos, el SRA y el metabolismo del sodio ³⁹. Todo esto invita a pensar que el tratamiento sustitutivo con estos nuevos estrógenos, y mejor por vía transdérmica, debería ser beneficioso también en mujeres hipertensas. La administración transdérmica remeda mejor el ciclo metabólico natural por llegar a la circulación evitando un primer paso por el hígado. Hasta el momento diversos ensayos realizados en este tipo de terapéutica

ponen el énfasis en los beneficios cardiovasculares, aunque los datos son menos claros en lo que se refiere a la PA.

Estrogen target tissues: Biological effects and associated clinical disorders

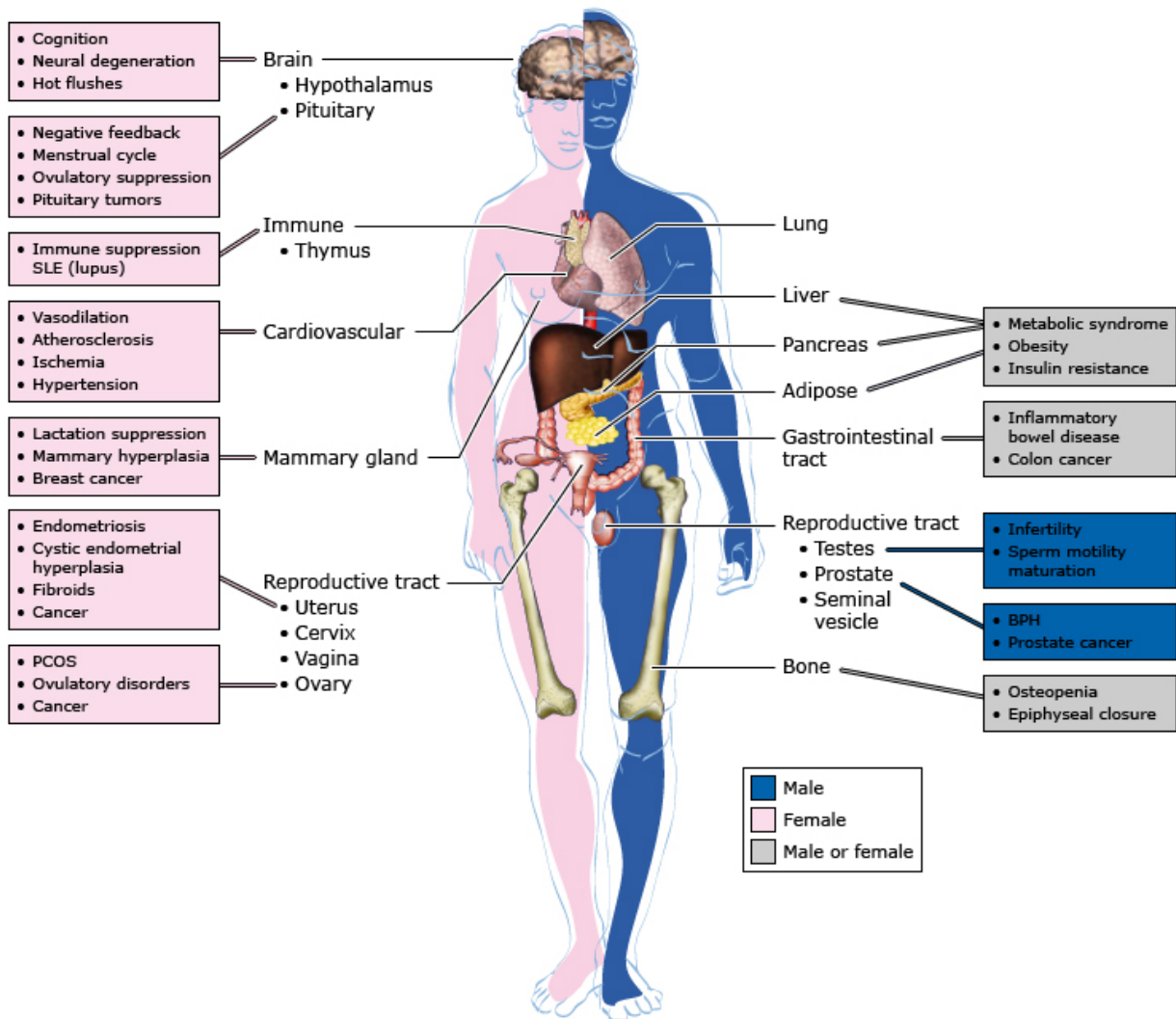


Figura 4. Sexually chimeric illustration of male (blue) and female (pink) tissues and organ systems shown to be responsive to estrogens. Examples of some clinical conditions, disorders, and diseases associated with females (pink boxes) or males (blue boxes) or conditions common to both sexes (gray boxes).

SLE: systemic lupus erythematosus; PCOS: polycystic ovary syndrome; BPH: benign prostatic hyperplasia.

Courtesy of Lois Wyrick, National Institute of Environmental Health Sciences.

En el estudio PEPI de mujeres normotensas entre 45 y 65 años las cifras de PA no sufrieron cambios significativos, pero faltan ensayos terapéuticos a largo plazo en mujeres hipertensas postmenopáusicas para poder certificar si su indicación puede hacerse de forma indiscriminada. No obstante, algunos estudios puntuales confirman

que los estrógenos por vía transdérmica pueden inducir descensos significativos de la PA en mujeres hipertensas ⁴⁰. También se ha señalado que bajo este tipo de administración el SRA no se activa⁴¹. Finalmente señalar que cuando se asocian los estrógenos a la medicación antihipertensiva se consigue que la repercusión visceral mejore más rápidamente ⁴².

2.1.2.7 Estrógenos y neutrófilos

Los neutrófilos constituyen entre el 55 % y el 65 % de los leucocitos y forman la primera línea de defensa antibacteriana por su capacidad fagocitaria y bactericida.

El papel de los neutrófilos en patología cardiovascular es un campo en pleno desarrollo, pero sin duda el mejor conocimiento de los mecanismos de adhesión leucocitaria al endotelio y su posterior diapédesis constituyen hechos no desprovistos de significado fisiopatológico.

Los neutrófilos poseen toda la maquinaria necesaria para sintetizar y liberar NO, lo que puede tener importancia en varias direcciones, entre ellas amplificar el mecanismo de agregación plaquetaria.

En el contexto de las mujeres y la menopausia hay que recordar que los neutrófilos también tienen receptores estrogénicos.

Con estos antecedentes se realizaron algunos experimentos cuyos resultados son:

El 17 β estradiol en dosis fisiológica estimula la expresión de la enzima neural del óxido nítrico (nNOS) y también su actividad en neutrófilos humanos.

Este efecto se verifica por medio del receptor estrogénico. A su vez los neutrófilos incubados con estrógenos disminuyen la agregación plaquetaria inducida por ADP ⁴¹ .

En este sentido los neutrófilos incubados con 17 β estradiol demostraron tener una menor expresión del antígeno CD 18 perteneciente a la familia de proteínas de adhesión B2 integrinas. Este efecto se revertía con un antagonista de la formación de

NO, L-Name ⁴² . Estos resultados sugieren que el 17β estradiol regula la adhesión de los neutrófilos a través del NO.

La terapia hormonal sustitutiva transdérmica en mujeres postmenopáusicas estimula la expresión y la actividad de la nNOS y también estimula la proteína del receptor estrogénico en los neutrófilos circulantes ⁴² .

Estos datos hacen suponer que entre los mecanismos estrogénicos que protegen el sistema cardiovascular también deben figurar los que se desarrollan a través de los receptores de los neutrófilos.

2.2 Riesgo Cardiovascular

El mito de la menopausia se ha desarrollado a partir de las observaciones de la mayor mortalidad coronaria en mujeres con menopausia precoz, sea esta natural o por cirugía ⁴³, o de los estudios que demuestran el cambio desfavorable de los lípidos y de otros factores de riesgo con la menopausia y su reversibilidad con tratamiento hormonal sustitutivo ⁴⁴.

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 y casi universal a los 55 años. La moda está en los 50 años. El mito implica que la mortalidad coronaria en las mujeres se acelera exagerada y específicamente después de esta edad (Figura 5).

La mortalidad por todas las causas presenta un ligero incremento en la aceleración, a partir de los 50 años, mayor en los varones que en las mujeres. El patrón correspondiente a la mortalidad por cáncer es complejo: hay una mayor aceleración en mujeres que en varones en la década de los 30, produciendo una mayor mortalidad por neoplasia en la edad reproductiva de la vida de las mujeres. Esto demuestra la contribución del factor hormonal femenino en el riesgo de muerte por cáncer. La mortalidad por accidente cerebrovascular presenta mínimas diferencias entre sexos. A

pesar de compartir los mismos factores de riesgo que la cardiopatía coronaria, el accidente cerebrovascular nunca ha formado parte del mito.

Para la mortalidad por cardiopatía coronaria, los datos indican una aceleración constante del riesgo de las mujeres en la edad media de la vida. Por otro lado, se constata una desaceleración en los varones en este mismo período.

Incidence of myocardial infarction in men and women

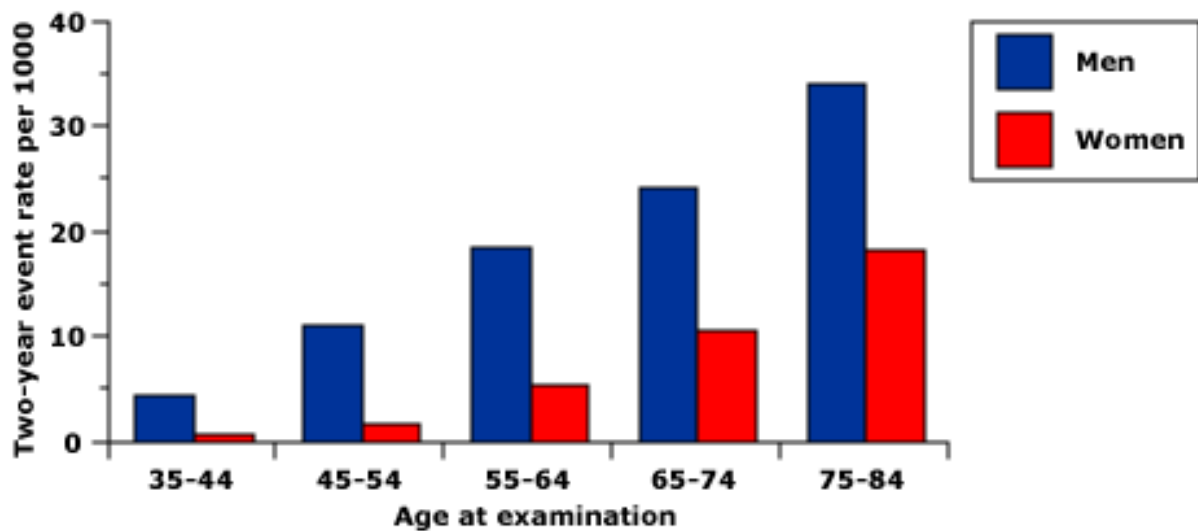


Figura 5. Incidence of myocardial infarction by age and sex in a 26-year follow-up in the Framingham study. The incidence increases with age in both sexes, but occurs later (primarily after menopause) in women.

Lerner DJ, Kannel WB. Am Heart J 1986; 111:383.

Los múltiplos del incremento de mortalidad coronaria para ambos sexos desde un quinquenio de edad al subsiguiente desde 30 a 64 años. Se puede comprobar que los índices aumentan progresivamente con la edad, sobre todo en las mujeres. Por otro lado, es evidente que no hay un punto de inflexión crítico del aumento de las tasas de mortalidad coronaria en las mujeres. Por esto, se puede afirmar que la menopausia no interviene de forma directa para explicar el incremento del riesgo coronario femenino con la edad. Furman ⁴⁵, en 1968, ya puso de manifiesto que la menopausia no tenía un efecto apreciable sobre el incremento exponencial de la CC con la edad. El argumento de los estrógenos como factor protector es difícil de rebatir. Evidentemente, hay estudios que demuestran la acción beneficiosa de las hormonas

femeninas sobre el sistema cardiovascular y sobre los factores de riesgo coronario: dosis farmacológicas de estrógenos producen una mejoría de la isquemia inducida por ejercicio en mujeres menopáusicas y con lesiones coronarias demostradas angiográficamente ⁴⁶. Collins ⁴⁷ en 1995 estudió el efecto de la administración intracoronaria de estrógenos a dosis farmacológicas y observó que la vasoconstricción producida por la acetilcolina en arterias aterosclerosas se evitaba con la inyección previa de estrógeno en mujeres, pero no en varones.

Por otro lado, se ha demostrado el efecto protector para CC de los valores altos de dehidroepiandrosteronasulfato sólo en los varones ⁴⁸. A partir de estas observaciones debemos admitir que los andrógenos son buenos para los varones y los estrógenos lo son para las mujeres. Una conclusión de una lógica aplastante.

Parece ser que el efecto beneficioso más importante de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular consiste en la mejoría de la función endotelial. 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. Posteriormente ⁴⁹ se ha cuestionado este mecanismo y se cree que los estrógenos, concretamente el etinilestradiol, reducen la producción de O_2^{**} . En un reciente trabajo de Kon-Koh ⁵⁰ se demuestra que los estrógenos en mujeres menopáusicas y dislipémicas mejoran la respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio, pero, a diferencia de las estatinas, su efecto más evidente se produce sobre la fibrinólisis, demostrado por una disminución de los valores de plasminogen activator inhibitor (PAI-1), con aumento de dímero D (DD). También se puso en evidencia un efecto antiinflamatorio.

En definitiva, no se sabe con certeza el efecto de los estrógenos sobre la función endotelial.

Si examinamos los factores de riesgo coronario clásicos, nos damos cuenta de que las mujeres tienen un perfil claramente más favorable que los varones en todas las edades y culturas. Por ejemplo, en el estudio de Edimburgo ⁵¹ los varones eran más fumadores, su dieta tenía menos fibra y vitamina C, la concentración de ácido úrico

era superior, así como la viscosidad de la sangre y la concentración de triglicéridos. El valor de las HDL era significativamente más bajo.

Las diferencias de los niveles de los factores de riesgo individualmente no explican la diferencia de riesgo entre sexos. La respuesta de varones y mujeres para cualquier nivel de cualquier factor aislado es parecido. El riesgo relativo es similar, pero el riesgo absoluto es sensiblemente más bajo y favorable en las mujeres.

Un ejemplo demostrativo en el estudio de Edimburgo es el hecho de que las mujeres, incluidas las menopáusicas, en el quintil superior de la distribución del colesterol (> 7,2 mmol/l) tuvieron una tasa de mortalidad coronaria inferior a la de los varones situados en el quintil de colesterol más bajo (< 5,0 mmol/l).

Quizá la clave para entender la diferencia de riesgo coronario entre hombres y mujeres estriba en el análisis de aquellos factores que tienen una influencia mayor en uno de los sexos respecto al otro: la diabetes, el valor bajo de HDL y el aumento de triglicéridos, tres elementos del denominado síndrome metabólico que afectan mucho más a las mujeres.

Sin embargo, la diferencia de riesgo para sufrir o morir de CC es amplia y claramente favorable a las mujeres durante toda la vida, antes y después de la menopausia. Si esto es así, ¿cuál es la causa que explica la diferencia? y ¿por qué los varones se hallan en tan acusada desventaja?

Para dar respuesta a estas preguntas, debemos analizar, aparte de las hormonas, los aspectos del comportamiento que diferencian a los hombres de las mujeres.

En una magnífica revisión publicada en 1995, Barrett-Connors⁵² analizaba estas diferencias. Sin dar una respuesta concluyente, ayudaba a comprender la situación tan favorable de la mujer respecto al varón en una enfermedad frecuente y grave, primera causa de muerte en el mundo occidental.

Los papeles sociales y familiares que desempeñan los varones y las mujeres, aunque se han nivelado en la sociedad actual, son desfavorables para los varones. Los hábitos de vida insalubres, el trabajo y la competitividad, el soporte social, el estilo de

comunicación y el tipo de personalidad constituyen una constelación que definen la masculinidad y la feminidad. En este caso, la desventaja estaría del lado de lo masculino. El papel de estas diferencias que definen los roles y el comportamiento de los sexos y su relación directa o indirecta con el riesgo coronario, todavía esperan ser investigados. Por otro lado, los factores genéticos ligados al sexo, que pueden ser decisivos para el desarrollo de la enfermedad, son todavía menos conocidos.

Cuando la información que necesitamos esté a nuestro alcance, se podrá demostrar que el mito de la menopausia es simplemente un mito y que la paradoja que conlleva, el tratamiento sustitutorio hormonal en mujeres menopáusicas para prevenir la CC, no tiene sentido.

Se presentaron los datos preliminares del estudio HART. En este estudio se ha comprobado que el tratamiento con estrógenos en prevención secundaria, en mujeres menopáusicas que habían sufrido un infarto de miocardio, no dio ninguna ventaja en la mortalidad coronaria o nuevos eventos respecto a las mujeres tratadas con placebo.

Son necesarios más estudios. La información actual que poseemos no es suficiente para desmentir el mito.

Sin embargo, tanto las estadísticas vitales como los estudios epidemiológicos, experimentales y clínicos indican que las diferencias de la mortalidad por CC entre sexos no se explican sólo por el efecto de las hormonas.

Durante mucho tiempo, se ha insistido en el efecto protector que tienen las hormonas, y dentro de estas, los estrógenos sobre el aparato cardiovascular,^{53, 54} por lo que la terapia hormonal de remplazo con estrógenos en esta etapa de la vida, ha sido muy preconizada durante mucho tiempo como una forma de prevenir las complicaciones en este sistema^{1,2}. En muchas publicaciones se destacaba que el mito médico de que los estrógenos tenían un efecto deletéreo en el aparato cardiovascular de las mujeres, había llegado a su fin.⁵³ La influencia del hipoestronismo en la génesis cardiovascular quedó claramente reflejado en el clásico estudio *Framingham*⁵⁵ donde

se encontró una incidencia de enfermedad cardiovascular de 2 a 6 veces superior en las mujeres menopáusicas que en las premenopáusicas de la misma edad.

Sin embargo, en la actualidad, el posible efecto beneficioso de la terapia hormonal de remplazo (THR) en la prevención tanto primaria como secundaria de la enfermedad cardiovascular en mujeres en la etapa del climaterio y la menopausia resulta controvertido, según estudios que se han realizado. A partir de la década de los años 90 del pasado siglo y principios de este, se han realizado diferentes estudios, que han puesto en evidencia que la terapia hormonal de remplazo no resulta ser tan inocua, los que señalaremos a continuación.

2.2.1 Principales estudios realizados

Hubo una serie de estudios observacionales publicados desde mediados de la década de los años 80 hasta 1997 en los que se comparan las mujeres posmenopáusicas con y sin terapia hormonal, que muestran una reducción del riesgo sobre el aparato cardiovascular, en el grupo que usaban la terapia hormonal cerca de la mitad.

El Nurse Health Study (NHS) de 1991 es el mayor estudio observacional que ha sido realizado para conocer los efectos de la terapia hormonal (TH) en lo que es prevención primaria cardiovascular, y fue un estudio observacional que siguió a 48 470 enfermeras de 30 a 63 años; en prevención primaria cardiovascular, y concluyó que las que recibían terapia hormonal tenían una disminución del riesgo de más de un 40 % para los eventos coronarios mayores y una disminución de un 30 % para la mortalidad de causa cardiovascular, aunque no observaron cambios en el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV)⁴.

El estudio PEPI de 1995 (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions), fue un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que siguió durante 3 años a 875 mujeres de 45 a 64 años, midiendo los cambios que las distintas terapias hormonales provocaban en las HDL, la presión arterial sistólica, la insulina

sérica y el fibrinógeno. Concluyó que los cambios eran positivos para estos factores de riesgo cardiovasculares, siendo la combinación de estrógenos conjugados equinos con progesterona natural micronizada la que producía efectos más favorables; sin embargo, mostró que la proteína C reactiva aumentaba en todos los grupos de posmenopáusicas sanas que tomaban estrógenos por vía oral solos o con progestágenos. Por otra parte, la terapia hormonal por vía transdérmica en las mujeres postmenopáusicas diabéticas produjo una disminución de la proteína C reactiva, lo que demuestra la importancia que tiene la vía de administración utilizada desde el punto de vista metabólico.^{56, 57}

Entre los años 1998 y 2004 se dieron a conocer los resultados de los 3 estudios más importantes que se han realizado desde que la terapia hormonal está en uso y los cuales fueron dados a conocer en JAMA. Estos estudios sorprendieron a todo el mundo ya que mostraron resultados contrarios a lo esperado y fueron los estudios HERS I en 1998, HERS II en julio de 2002 y el estudio WHI, cuya primera parte se publicó en el año 2002 y la segunda parte en el 2004.

El estudio HERS I incluyó a 2 763 mujeres posmenopáusicas con un promedio de edad de 67 años y con enfermedad coronaria establecida. Estas pacientes fueron tratadas con estrógenos conjugados equinos a una dosis de 0,625 mg y 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona en una pauta combinada continua o con placebo. El principal objetivo de la investigación fue mostrar la posible capacidad de prevención cardiovascular secundaria de esta terapia. Las conclusiones del estudio no pudieron demostrar esta capacidad y el estudio HERS II no fue capaz de cambiar estos resultados (Figura 6 y 7). La principal conclusión fue que esta terapia hormonal no es capaz de prevenir el riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria, por lo que no es posible utilizarla con este propósito. Como conclusión importante de estas 2 investigaciones se señaló que la terapia hormonal no previene el riesgo cardiovascular en las mujeres con enfermedad coronaria, por lo que no se puede utilizar con este propósito. Así quedó demostrado que la terapia de remplazo con estrógenos orales y progestágenos no reduce el riesgo de enfermedad coronaria en las mujeres con enfermedad ya establecida. Sin embargo, el estudio HERS indicó que la terapia hormonal de remplazo ejerce un papel beneficioso cuando se prolonga su

utilización. Por otra parte, también se apuntan una serie de limitaciones de dicho estudio, entre ellas el no haber valorado la terapia con estrógenos transdérmicos ni con estrógenos sin progestágenos, y también, que la edad de las pacientes estudiadas era bastante avanzada. Adicionalmente, no se distingue si aquellas mujeres que presentaron tromboembolismo venoso tenían con anterioridad un cuadro de trombofilia. Tampoco se analizó la influencia de la medicación hipolipemiante previa al empleo de la terapia hormonal de reemplazo.^{58, 59}

Más adelante, a partir del año 2002 ocurrió un cambio importante en las deducciones de las investigaciones que se venían realizando, al publicarse los resultados del llamado estudio WHI (Women's Health Initiative Study), que fue un estudio prospectivo aleatorizado, doble ciego, donde fueron estudiadas 16,608 mujeres entre las edades de 50 y 79 años (66,7 años como promedio), divididas entre 8 506 en el grupo estudio y 8102 en el grupo control, durante 5,2 años, cuyo objetivo fue investigar el efecto de la terapia hormonal en la prevención primaria cardiovascular, y en sus resultados se señalan los efectos desfavorables obtenidos en esa investigación sobre la terapia hormonal combinada de estrógenos conjugados equinos (0,625 mg) y medroxiprogesterona (2,5 mg) en la prevención primaria cardiovascular, en la que se obtuvo un incremento en la proporción de mujeres con eventos cardiovasculares a un 29% en relación con las que no utilizaron este tratamiento (placebo), así como también un incremento en la proporción de fenómenos embólicos (22 %) y los accidentes vasculares encefálicos aumentaron a un 41 %. También hubo un incremento en el carcinoma invasivo de mama al 26 %.⁶⁰⁻⁶² Es decir, que no se pudo demostrar que la terapia administrada sirviera como prevención primaria en la prevención cardiovascular, lo cual era el objetivo principal del estudio, como ya se señaló. Con respecto al riesgo cardiovascular se observó un RR de 1,29 (1,02-1,63); es decir, 0,7 casos más por 1 000 mujeres al año en el grupo de tratamiento hormonal. La mayoría de los casos no fueron mortales, de tal manera que no se observaron diferencias en la mortalidad cardiovascular entre ambos grupos.

HRT increases pulmonary embolism

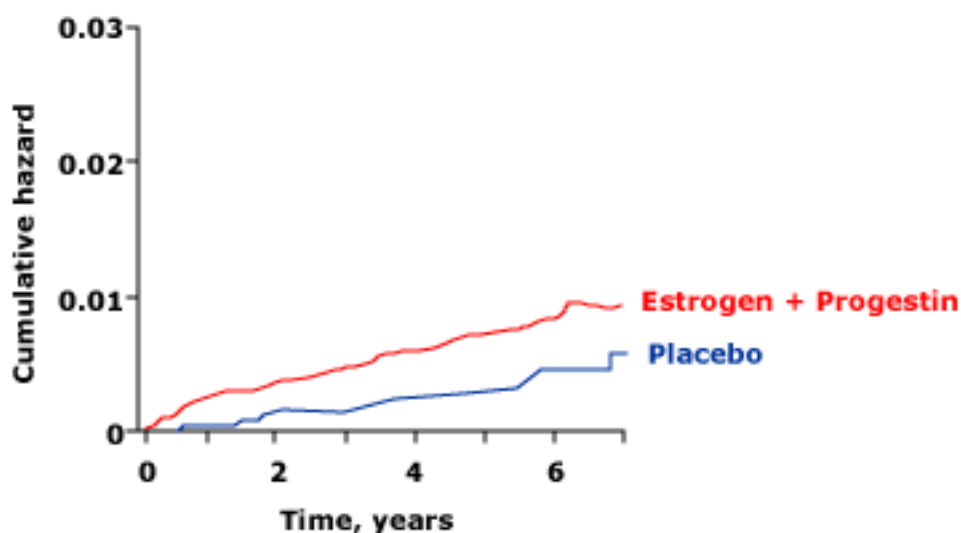


Figura 6. In the Women's Health Initiative, combined estrogen-progestin replacement therapy was associated with a significant increase in pulmonary embolism (eight more pulmonary emboli per 10,000 person-years, HR 2.13, unadjusted 95% CI 1.39-3.25).

Data from: Risks and benefits of estrogen and progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288:321.

Por otra parte este estudio demostró un efecto protector de esta combinación terapéutica hormonal sobre las fracturas osteoporóticas, así como que las usuarias de este tratamiento tenían menos cáncer colorrectal.

La segunda parte del estudio WHI (Women's Health Initiative Study), donde solamente se estudiaron a un grupo de mujeres a las que se les administró exclusivamente estrógenos conjugados equinos 0,625 mg sin la contrapartida del uso de medroxiprogesterona, en este caso, la investigación se detuvo en el mes de marzo de 2004, específicamente el día 2 de ese mes. En una comunicación ofrecida por el Instituto Nacional de Salud (National Institute of health: NIH) se conoció que aunque no se encontró aumento de infartos ni de cáncer de mama, sí hubo un incremento de *stroke* en estas pacientes. ⁶³

Estrogen therapy not beneficial for secondary prevention of coronary heart disease

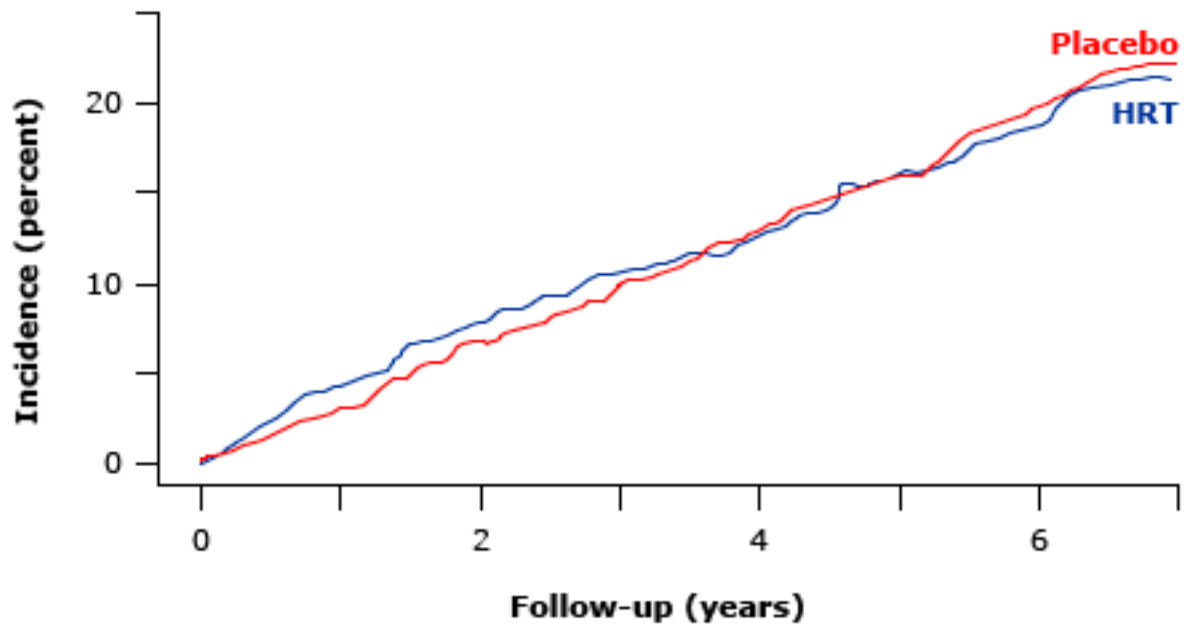


Figura 7. Data from the HERS-II trial on the incidence of coronary heart disease events (death or nonfatal myocardial infarction) in 2763 postmenopausal women with a prior history of myocardial infarction or interventional procedure who were treated with combined hormone replacement therapy or placebo. There was no difference between the two groups. The curves are truncated at year 7 when less than half of the cohort remained in follow-up.

Data from: Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. JAMA 2002; 288:49.

Al obtener los resultados de estas investigaciones, se han comparado y por ejemplo los riesgos relativos de la terapia hormonal del estudio NHS y WHI, puede verse que los riesgos relativos de todos los factores de riesgo coinciden, aproximadamente, excepto la mortalidad, que fue de 0,49 para el estudio NHS y de 0,98 para el estudio WHI, a causa, probablemente de las diferencias observadas en la enfermedad coronaria que fue de 0,50 para el NHS y de 1,29 para el estudio WHI.

Con los resultados obtenidos, en la actualidad puede decirse que este tipo de terapia hormonal no es totalmente inocua.⁶⁴ Ya se habla del uso de la terapia hormonal de reemplazo antes del 2002 y después de esta fecha. También se ha escrito y discutido mucho el momento de inicio de la terapia hormonal de reemplazo, ya que como pudo verse, hay diferencias en las investigaciones relacionadas con en el momento de comienzo de la misma.

Luego de ser publicados estos resultados, fundamentalmente los del estudio WHI, el Grupo Cubano de Climaterio y Menopausia se pronunció con respecto al resultado de estas investigaciones donde se destacó lo siguiente: (Grupo Cubano de Climaterio y Menopausia. Terapia hormonal de reemplazo. Criterios sobre su uso. Comunicado. Ciudad de La Habana. Agosto 2, 2003).

- Concuerta con la decisión de suspender la investigación.
- No utilizar la combinación hormonal de estrógenos y progestágenos en presentación combinada continua por tiempo prolongado y mucho menos en mujeres de la tercera edad.
- No generalizar estos efectos negativos a otros tipos de terapia hormonal.
- El diagnóstico médico social debe constituir la base de la decisión terapéutica donde los procesos biológicos sean predominantes.
- La decisión de esta terapia debe ser individualizada.

Por tanto, existe un consenso acerca de la importancia que tuvieron estos resultados, así como también de haber suspendido la investigación y hacer una selección muy específica de los casos a tratar con esta terapia hormonal.

2.2.1.1 Consideraciones finales

En la reunión de la International Menopause Society celebrada en diciembre de 2003, su Comité Ejecutivo revisó el impacto que desde el punto de vista práctico podían tener los resultados de los últimos estudios realizados (WHI y HERS) y se concluyó lo siguiente: que el estudio WHI sólo había reclutado alrededor del 10 % de la población postmenopáusica sintomática⁶⁰ y que el estudio HERS^{58, 65} fue diseñado excluyendo a las mujeres posmenopáusicas jóvenes. La edad media en los estudios WHI y HERS fue de 63,3 y 67 años respectivamente. El comité ejecutivo concluyó que no se pueden extrapolar las conclusiones de estos 2 estudios a poblaciones que tengan menopausia precoz o que estén en la transición menopáusica.

Es decir, que se puede señalar que en la etapa de la peri y posmenopausia existe un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular debido a múltiples factores, entre

los que se encuentran el aumento del índice de masa corporal⁶⁶⁻⁶⁸ y de la glucosa, modificaciones del metabolismo lipídico y es el incremento en los niveles de Lp (a) uno de los más importantes, lo que unido a las alteraciones de la hemostasia, favorece el desarrollo de fenómenos trombóticos⁶⁹⁻⁷¹

Los resultados de investigaciones relativas al empleo de la terapia hormonal de remplazo, fundamentalmente los expuestos en el estudio WHI, donde se encontró mayor incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con esquemas de tratamiento a base de estrógenos conjugados equinos y medroxiprogesterona, y más recientemente, en marzo de 2004, con mayor frecuencia de *stroke* con el uso de estrógenos conjugados solos, pusieron de manifiesto la ineficacia en la prevención cardiovascular de esta terapéutica así como sus efectos secundarios, o sea, que esta terapia no es totalmente inocua.

Se precisan estudios que permitan definir la utilidad de la terapia hormonal de remplazo aislada o en combinación con otras medidas terapéuticas sobre el sistema hemostático, el metabolismo lipídico y la enfermedad cardiovascular.

Uno de los aspectos más importantes que debemos considerar en el futuro es poder determinar si la terapia hormonal al comenzarla en la etapa de transición hacia la menopausia es capaz o no de proteger el aparato cardiovascular, así como el papel de los diferentes regímenes terapéuticos, considerando también a los progestágenos, en este sentido.

Una de las conclusiones del Estudio Framingham, donde 2.873 mujeres fueron seguidas durante 24 años, fue que el riesgo de enfermedad cardiovascular se elevaba con la presencia de la menopausia. La menopausia precoz determina la aparición anticipada de enfermedad cardiovascular, especialmente la quirúrgica.

La menopausia actúa como factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad coronaria, aunque estrictamente no es reversible.⁵⁰ Tras la menopausia se produce un amplio impacto en el sistema cardiovascular, con daño directo sobre la actividad vascular y su fisiología. Incluso en las mujeres sanas menopáusicas se objetiva una

mayor hiperactividad vascular y un empobrecimiento de la reserva vasodilatadora, además de incrementar la incidencia y prevalencia de hipertensión arterial, aumentando de esta forma el número de muertes por enfermedad cardiovascular.⁵⁰ En una evaluación postmortem por muerte súbita, las mujeres mayores de 50 años tenían mayor probabilidad de presentar ruptura de una placa aterosclerótica que las mujeres premenopáusicas, los estrógenos tienen un efecto antiinflamatorio estabilizador de las placas.⁵²

Los estrógenos no solo poseen una acción favorable sobre el perfil lipídico sino que además actúan aumentando el gasto cardíaco, disminuyendo la resistencia vascular sistémica, aumentando el flujo visceral y reduciendo ligeramente la presión arterial media. Tienen un efecto antiaterogénico, pues mantienen la integridad del endotelio, disminuyen la velocidad de deposición de las LDL en la pared arterial e inhiben la oxidación de estas, modulan el tono arterial por su acción bloqueadora de los canales cálcicos en la membrana celular del músculo liso y de los miocitos cardíacos y tienen además acción sobre la liberación de neurotransmisores en la unión presináptica.⁵³

Conocidos todos estos efectos, se ha preconizado la terapia de reemplazo estrogénico como modificadora de los factores de riesgo cardiovascular y de otras alteraciones que se manifiestan frecuentemente en esta etapa. Según estudios observacionales, el uso de estrógenos se asocia con una disminución del 50% del riesgo de enfermedad coronaria y similar disminución del accidente cerebrovascular.⁶⁰⁻⁶²

Los estudios en sección transversal, tienen un sesgo importante: el de asignación al tratamiento (las pacientes que deciden tomar hormonas, se cuidan mejor, lo que permite sean más sanas). Por tal motivo, en la última década se iniciaron estudios prospectivos, ciegos y aleatorizados. En dos de ellos se midió la progresión del engrosamiento de la media íntima de la carótida por sonografía. El estudio EPAT en 222 mujeres mostró disminución de la progresión de la aterosclerosis con el tratamiento con estradiol micronizado respecto al placebo.⁷²

La conclusión fue que el reemplazo con estrógenos más progestágeno no es útil para la prevención secundaria.⁷³ La misma conclusión se alcanzó en el estudio ESPRIT, en el que se buscó prevenir el reinfarto en 1,015 mujeres.⁷⁴

WHI

Es necesario puntualizar las limitaciones del estudio. La primera es que la edad promedio de las voluntarias fue muy alta: 63 años. La segunda es que se incluyeron sólo personas sin síntomas. Estas características no son representativas de las mujeres que reciben terapia hormonal. Respecto al primer punto, desde 1995 el Nurses Health Study informó que las mujeres mayores de 60 años, tratadas por más de 5 años con reemplazo hormonal tienen mayor riesgo de cáncer mamario ⁷⁵. Debe recordarse además que desde hace varios años, se propone que los progestagenos pueden favorecer el cáncer mamario ⁷⁴.

El estudio WHI reporta aumento de la mortalidad cardiovascular, a pesar de la reducción en los niveles de colesterol LDL y aumento en el colesterol HDL. Esto obliga a revisar otros mecanismos del daño arterial. En años recientes se han acumulado evidencias de un papel de la inflamación en la aterogénesis y en la resistencia a la insulina ^{76,77}. Estos procesos patológicos son precedidos por elevación de marcadores de inflamación como la proteína C reactiva (PCR) (medida por métodos ultrasensibles), interleucina-6 (IL-6), lipoproteína(a) (Lp(a)), el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), el activador del plasminógeno tisular (tPA) y otros. El concepto de inflamación y daño vascular despertó gran interés considerando que la tercera parte de los eventos cardiovasculares ocurre en ausencia de factores de riesgo tradicionales.

En el proceso inflamatorio, el evento primario sería la elevación de IL-6, producida por macrófagos y monocitos, que es un potente inductor de la producción de reactantes de fase aguda en el hígado, tales como la PCR, además de triglicéridos y fibrinógeno con mayor riesgo de infarto coronario ⁷⁸. IL-6 también se asocia con mayor riesgo de inicio de diabetes mellitus ⁷⁹. Los marcadores de fase aguda aumentan con la obesidad y disminuyen con la reducción de peso ⁸⁰. Esta vía de la

inflamación, conduce tanto a la diabetes como al daño vascular, y representa una de las avenidas de investigación más atractivas para el futuro inmediato ⁸¹.

La asociación de IL-6 y PCR con la menopausia es difícil de evaluar, debido al aumento de grasa abdominal, lo que explica la elevación de ambas ⁸². Aunque, otros han encontrado aumento de IL-6 tanto en la menopausia natural, ⁸³ como la quirúrgica ⁸⁴.

El efecto del tratamiento hormonal, no sigue un patrón constante. Los estrógenos orales solos aumentan la PCR, en correlación con el índice de masa corporal ⁸⁵. Este aumento se asocia con aumento del IL-6. En cambio los niveles de homocisteína y de LP(a) disminuyen ⁸⁶. Por su parte los estrógenos transdérmicos no inducen cambios en PCR o IL-6 ⁸⁷. Incluso hay reportes de que disminuyen los niveles de IL-6 ⁸⁸.

Los resultados anteriores no ofrecen un patrón consistente del efecto de las hormonas de reemplazo en la postmenopausia sobre el proceso inflamatorio asociado al daño cardiovascular o la resistencia a la insulina. Continúan los enigmas que no permiten compaginar los resultados de los estudios farmacológicos, clínicos y epidemiológicos.

2.3 Anormalidades electrocardiográficas

Los estudios poblacionales han informado que las anomalías electrocardiográficas en las mujeres tienen un valor pronóstico bajo o no significativo y esto posiblemente se relacione con que los estudios han tenido un poder estadístico inadecuado para evaluar el riesgo en esta las mujeres posmenopáusicas.

En general, estos resultados indican que diversas variables de la repolarización son predictoras significativas de eventos y de mortalidad cardiovascular, con un exceso de riesgo particularmente fuerte para un ángulo QRS/T amplio, similar al riesgo asociado con IAM-ECG. Esto sucede cuando la secuencia de la repolarización se vuelve anormal, ya sea como una anomalía primaria o secundaria a una repolarización ventricular alterada, como sucede en los bloqueos de rama, los cuales fueron excluidos.

En general, los estudios previos han informado un valor pronóstico bajo o no significativo de las anormalidades electrocardiográficas en las mujeres. Algunos de ellos comunicaron un aumento del riesgo para la desviación anormal del eje de la onda T. El Copenhagen Heart Study incluyó hombres y mujeres de 35 a 74 años y comparó el valor predictivo de 5 grupos de anormalidades electrocardiográficas. No se encontró interacción entre el sexo y estas anormalidades, con mayor riesgo para la onda T negativa y la depresión del ST con onda T negativa. El Cardiovascular Health Study tampoco halló diferencias significativas entre hombres y mujeres respecto del riesgo de mortalidad de las anormalidades en la repolarización ⁸⁹.

3. JUSTIFICACION

Los estudios poblacionales han encontrado un bajo valor pronostico para las anomalías electrocardiográficas en mujeres, probablemente debido al bajo poder estadístico para evaluar el riesgo específicamente en cuanto mortalidad y morbilidad de la enfermedad coronaria, sobretodo en el subgrupo de mujeres posmenopáusicas. En Estados Unidos existe el estudio Teachers, sin embargo en México no contamos con ningún registro, es por eso que se decidió hacer este estudio para tener un estudio poblacional cuyos resultados puedan ser extrapolados a las mujeres mexicanas posmenopáusicas.

4. HIPOTESIS

Los hallazgos electrocardiográficos más frecuentemente encontrados en las mujeres posmenopáusicas son las alteraciones de la repolarización.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo primario

Registrar los hallazgos electrocardiográficos en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas.

5.2. Objetivos secundarios

Conocer las características epidemiológicas de la muestra, sus factores de riesgo y si existe relación con los hallazgos electrocardiográficos.

Realizar un seguimiento de esta muestra a futuro y valorar la relación de las causas de morbilidad y mortalidad por causas cardiovasculares con los hallazgos cardiovasculares para enfocarse en prevención primaria.

6. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo, observacional, transversal.

Se incluyeron maestras del sureste del país a partir de los 18 años hasta los 65 años, que llenaron un consentimiento informado, se les tomo un electrocardiograma de 12 derivaciones y llenaron un cuestionario en relación a factores de riesgo.

7. MATERIALES Y METODOS

7.1. POBLACION

El grupo de estudio fueron maestras del sureste del país entre los 18 y los 65 años (n≈800), los electrocardiogramas se tomaron entre el 2011 y 2012.

7.2 CRITERIOS DE INCLUSION

- Maestras del sureste del país
- Edad entre los 18 y los 65 años.
- Aceptar participar en el estudio
- Cuestionario adecuadamente llenado
- Electrocardiograma de 12 derivaciones, adecuadamente tomado y de calidad

7.3 CRITERIOS DE EXCLUSION

- Maestras que rehusaron su participación
- Contar con MACEs
- Datos incompletos en el cuestionario.
- Electrocardiograma inadecuadamente tomado o incompleto

7.4 Subgrupos

Se dividieron en dos grupos:

- Premenopáusicas
- Posmenopáusicas: Mujeres en las que se estableció retrospectivamente que habían transcurrido 9 meses consecutivos de amenorrea

7.5 ASPECTOS ETICOS

Por tratarse de un estudio descriptivo, observacional, transversal, que no influyó en la toma de decisiones médicas y para no violar ninguna de las normas de la declaración de Helsinki (1964) y Somerset Weat, República de Sudáfrica (1996), ni de la Asamblea Médica Mundial en Materia de la Investigación Médica en Humanos, ni lo establecido en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos (artículo cuarto publicado en el Diario Oficial de la Federación en 1990), no se requirió del consentimiento informado por escrito por los pacientes en cuestión.

7.6 VARIABLES DEL ESTUDIO

7.6.1 VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

Los estudios epidemiológicos longitudinales, transversales y de intervención mediante los que se han podido llevar a cabo seguimientos de diversas poblaciones, han permitido la identificación de determinados datos biológicos, hábitos adquiridos y/o estilos de vida, que se observan con mayor frecuencia entre los candidatos a presentar cardiopatía isquémica en una determinada población. A estos se les ha dado el nombre de “factores de riesgo cardiovascular” (FRC).

Desde el final de la década de los cuarenta se ha venido acumulando información sobre los FRC, la cual ha permitido establecer tanto el grado y consistencia de asociación, como las relaciones de causalidad entre dichos factores y la cardiopatía isquémica. Los estudios claves por la calidad científica en su protocolo de elaboración, desarrollo del mismo y la trascendencia de sus contenidos, han sido:

The Framingham Study ⁶⁵, The Pooling Project ⁶⁶ y The Seven Countries Study ⁶⁷.

En nuestro estudio se analizaron los factores de riesgo aceptados como universales en la literatura.

| VARIABLE | DEFINICION | ESCALA MEDICION | TIPO VARIABLE |
|-------------------------------|--|-----------------------------------|---------------|
| <i>ED</i> | Años | Años | Numérica |
| <i>DIABETES TIPO 2</i> | Contar algún tratamiento hipoglucemiante | Si No (0) | Categórica |
| <i>HIP ARTERIAL SISTEMICA</i> | Contar algún tratamiento antihipertensivo | Si No (0) | Categórica |
| <i>INDICE CORPORAL</i> | Calculado | Kg/m | Numér |
| <i>DISL</i> | Contar algún hipolipemiente | Si No (0) | Categórica |
| <i>TABAQUISMO</i> | Pacientes abandonaron el hábito en el año previo | Si No (0) | Categórica |
| <i>CLASE</i> | Capacidad funcional según los criterios de la NYHA | I (1) II(2) III(3) IV(4) | Categórica |

Además de los factores de riesgo antes mencionados se analizaron también algunas enfermedades que se desarrollaron como efecto de los factores de riesgo.

| VARIABLE | DEFINICION | ESCALA | TIPO VARIABLE |
|---|--|---------------|----------------------|
| <i>EPOC Pulmonar Obstructiva Crónica</i> | Contar clasificación de grado II a IV según la clasificación de GOLD | Si No (0) | Categórica |
| <i>Insuficiencia renal</i> | Elevación de creatinina igual o mayor a 2 mg/dl. | mg/dl | Numér |

7.7 ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó estadística descriptiva. En las variables cuantitativas se calculó media y desviación estándar. Para las variables categóricas se calcularon frecuencias relativas (porcentajes) y absolutas (n).

El análisis de los datos se realizó con el programa EpilInfoTM versión 3.5.3.

Para comparar las características clínicas y pronósticas en las variables analizadas de distribución normal se usó la prueba de T de estudiante o ANOVA. En el caso de las variables analizadas de distribución anormal se utilizó la prueba de U de Mann Whitney. Se consideró una p con valor estadísticamente significativo menor a 0.05 ($p < 0.05$).

8. RESULTADOS

Durante el período comprendido entre el 1ro de octubre del 2011 y el 1ro de marzo del 2012 se tomaron 842 electrocardiogramas en el Sureste del País. Se excluyeron 42 casos (4.9%) que no cumplieron con los criterios de inclusión, 38 electrocardiogramas incompletos o de mala calidad para realizar las mediciones (4.8%) y 4 mujeres que rehusaron su participación (0.1%).

8.1 Características basales de la población.

La edad promedio de las maestras fue de 50 ± 11 años.

La incidencia de factores de riesgo cardiovascular en la población estudiada fue de 52.1% (n=439) para hipertensión arterial sistémica, 55.5% (n=458) para diabetes mellitus tipo 2, 23% (n=200) para dislipidemia, 42% (n=358) para tabaquismo y 32.4% (n=278) para enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El índice de masa corporal de la población estudiada fue de 30 ± 4 .

En cuanto a la clase funcional (New York Heart Association) el 87.5% (n=700) se encontraban en clase funcional I, 9.3% (n=75) se encontraban en clase funcional II, 2.5% (n=20) en clase funcional III y 0.6% (n=5) en clase funcional IV.

Tabla 1. Características basares de la población

| Características | |
|-----------------|------------|
| Edad | 50± |
| HAS | 439 (52.1) |
| DM (n)(| 458 |
| Dislipidemia | 200 (23 |
| Tabaquismo | 358 |
| EPOC | 278 |
| IMC | 30 |
| Clase | 700 |
| Clase | 75 |
| Clase | 20 |
| Clase | 5 (0.6 |

Tabla 2. Variables electrocardiográficas

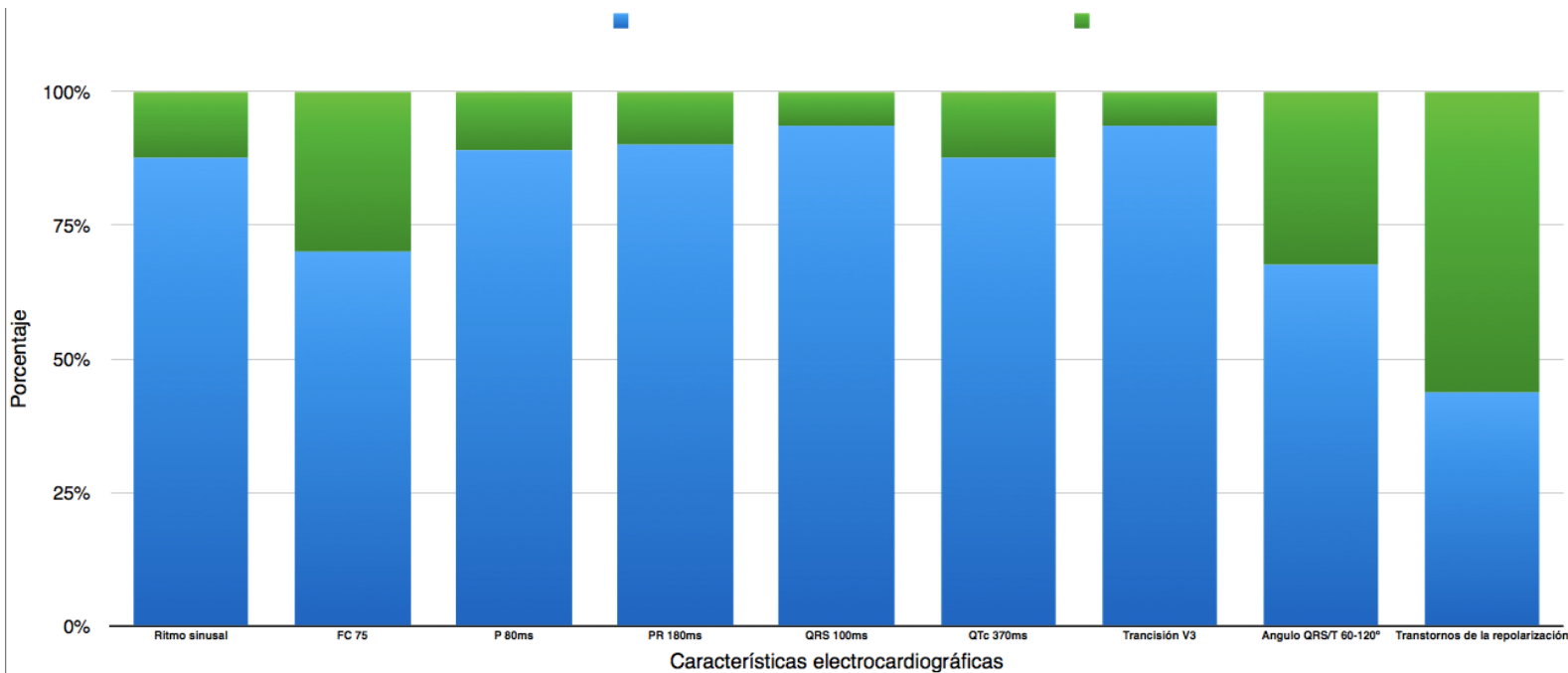
| ECG Variable | |
|---|--|
| Acronyms (Units) | Description |
| Variables related to ventricular repolarization (ST-T) | |
| QRS/T angle (°) | Spatial angle between mean QRS and T vectors |
| STV5 (μV) | Mean ST amplitude in V ₅ |
| Square root (E2/E1) (%) | T-wave roundness index (square root of the ratio of the second and first T eigenvectors) |
| TV1 (μV) | Mean T-wave amplitude in V ₁ |
| TV5 (μV) | Mean T-wave amplitude in V ₅ |
| QTrr (ms) | Rate-adjusted QT as a linear function of RR interval |
| STV5 gradient (μV) | ST gradient in V ₅ (increase from beginning to end) |
| TNDPV (μV) | T-wave nondipolar voltage (not contained in XYZ signal) |
| Variables related to ventricular depolarization (QRS) | |
| ECG-MI | Defined by Novacode criteria |
| CV (μV) | Cornell voltage (RaVL + SV3) |
| RNDPV (μV) | QRS nondipolar voltage (not contained in XYZ signal) |
| Other ECG variables | |
| HRV (ms) | Ultrashort heart rate variability (RMS value of successive differences of normally conducted sinus RR intervals in 10-second ECG record) |

8.2 Resultados

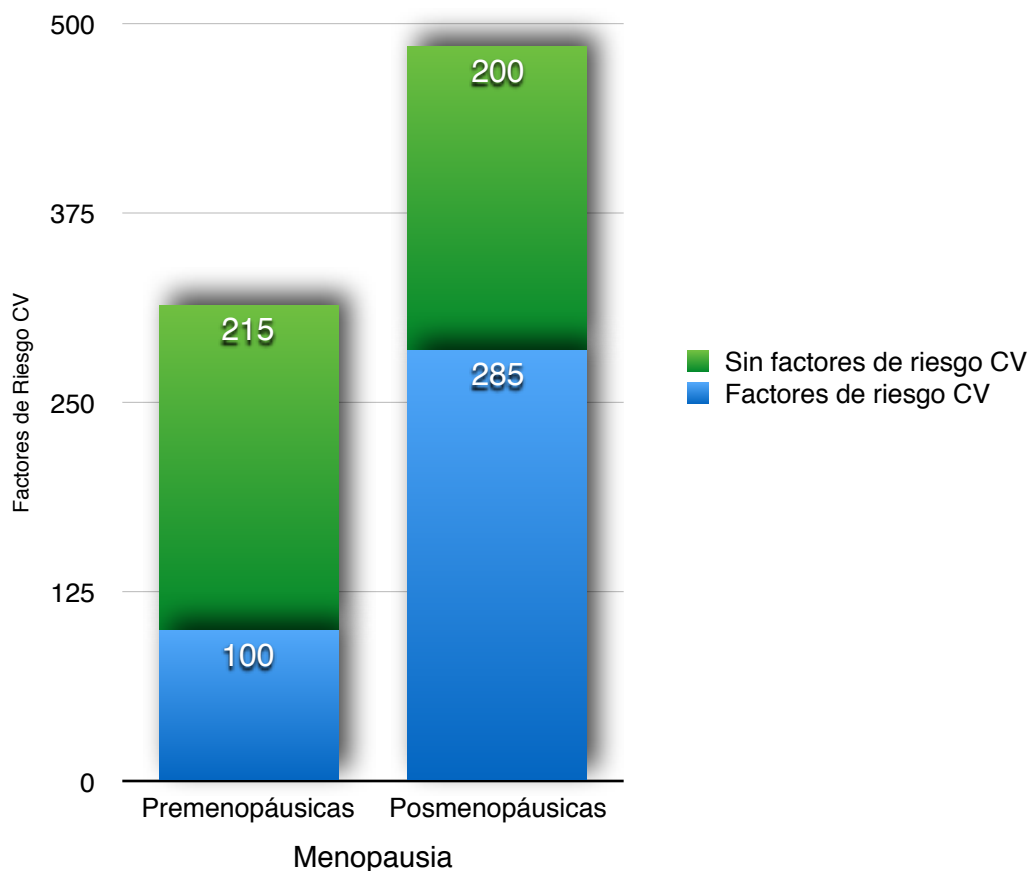
Tabla 3. Parámetros electrocardiográficos

| Características electrocardiográficas | Promedio Total % (n) |
|---------------------------------------|---------------------------------|
| Ritmo | Sinusal 87.5% (700) |
| FC | 70-80 lpm 70% (560) |
| aP | 35° 81.2% (650) |
| aQRS | 70° 85% (680) |
| aT | 40° 75% (600) |
| P | 80ms 89% (712) |
| PR | 180ms 90% (740) |
| QRS | 100ms 93.5% (750) |
| QTm | 380ms 87.5% (700) |
| QTc | 370ms 87.5% (700) |
| Transición | V3 93.7% (750) |
| Voltaje de Cornell | 9mm 87.5% (700) |
| Angulo QRS/T | 60-120° 67.5% (540) |
| Anormalidades del ST | ST ascendente en V2 37.5% (300) |
| Transtornos de la repolarización | 43.7% (350) |

Gráfica 1. Relación de parámetros electrocardiográficos



Grafica 2. Relación entre mujeres pre y posmenopáusicas y factores de riesgo C



El total de la población que acepto participar en el estudio fue de 800, entre los 18 y 65 años. Se subdividieron en dos grupos: Premenopáusia 315, Posmenopáusia 485, las cuales a su vez se dividieron según los factores de riesgo cardiovascular. De las 315 del subgrupo de mujeres premenopáusicas, 215 sin factores de riesgo y 100 con factores de riesgo. De las 485 del subgrupo de mujeres posmenopáusicas, 200 sin factores de riesgo y 285 con factores de riesgo. (Gráfica 2). Los parámetros electrocardiográficos que se decidieron analizar se detallan en la tabla 1 y se muestra la relación del promedio de los mismos e la Gráfica 1.

Se describe los Hazard ratios en la tabla 3.

Tabla 3. Relación de hallazgos electrocardiográficos en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas HR

| Características electrocardiográficas | Promedio Total % (n) | Premenopáusicas 315 (39.3%) Factores de riesgo CV > 2 100 (31.7%) | Premenopáusicas 315 (39.3%) Sin Factores de riesgo CV 215 (68.2%) | Posmenopáusicas 485(60.6%) Factores de riesgo CV > 2 285 (58.7%) | Posmenopáusicas 485 (60.6%) Sin Factores de riesgo CV 200 (41.2%) |
|---------------------------------------|---------------------------------|---|---|--|---|
| Ritmo | Sinusal 87.5% (700) | 0.49 | 1.2 | 1 | 1.2 |
| FC | 70-80 lpm 70% (560) | 1.2 | 1.2 | 0.4 | 0.4 |
| aP | 35° 81.2% (650) | 1.9 | 1.5 | 1.2 | 1.1 |
| aQRS | 70° 85% (680) | 1.6 | 2 | 1.6 | 2 |
| aT | 40° 75% (600) | 1.3 | 1 | 1.3 | 2.1 |
| P | 80ms 89% (712) | 1.4 | 1.3 | 1.2 | 0.6 |
| PR | 180ms 90% (740) | 1.3 | 1 | 0.5 | 0.2 |
| QRS | 100ms 93.5% (750) | 0.7 | 2.1 | 2.2 | 0.2 |
| QTm | 380ms 87.5% (700) | 1.3 | 0.7 | 0.4 | 1 |
| QTc | 370ms 87.5% (700) | 0.8 | 0.6 | 2 | 1.3 |
| Transición | V3 93.7% (750) | 1.3 | 1.2 | 0.5 | 1.6 |
| Voltaje de Cornell | 9mm 87.5% (700) | 1.2 | 0.5 | 0.7 | 1.9 |
| Angulo QRS/T | 60-120° 67.5% (540) | 1.2 | 2 | 1 | 2 |
| Anormalidades del ST | ST ascendente en V2 37.5% (300) | 0.8 | 2.2 | 1.1 | 1.2 |
| Transtornos de la repolarización | 43. 7% (350) | 1.2 | 1.4 | 1 | 1.5 |

9. DISCUSIÓN

Dentro de los hallazgos encontrados las mujeres con mayores factores de riesgo cardiovascular se encontraron dentro del grupo de mujeres posmenopáusicas, probablemente por la edad más avanzada. Sin embargo también se encontraron mujeres más jóvenes que presentaron menopausia precoz.

La mayoría de los electrocardiogramas se encontraban en ritmo sinusal, le siguió la bradicardia sinusal y una minoría con taquicardia sinusal. De los electrocardiogramas que no fueron normales, 15 mujeres presentaron Bloqueo incompleto de Rama Derecha, 7 con bloqueo completo de rama derecha y 4 con bloqueo completo de rama izquierda, cabe mencionar que este último hallazgo se detectó en las mujeres posmenopáusicas. 15 mujeres presentaron isquemia subepicárdica anteroseptal, 10 posmenopáusicas y 5 premenopáusicas.

El mayor hallazgo encontrado fue la repolarización precoz, más frecuentemente encontrado en mujeres posmenopáusicas.

El ángulo QRS/T fue el denominador común en las correlaciones entre aquellas variables que reflejaron una secuencia alterada en la repolarización ventricular (redondez de la onda T, TV1, TV5 y gradiente del ST en V5 [STV5]). El ángulo QRS/T también correlacionó con el voltaje de Cornell.

En general, los estudios previos han informado un valor pronóstico bajo o no significativo de las anomalías electrocardiográficas en las mujeres. Algunos de ellos comunicaron un aumento del riesgo para la desviación anormal del eje de la onda T. El *Copenhagen Heart Study* incluyó hombres y mujeres de 35 a 74 años y comparó el valor predictivo de 5 grupos de anomalías electrocardiográficas. No se encontró interacción entre el sexo y estas anomalías, con mayor riesgo para la onda T negativa y la depresión del ST con onda T negativa. El *Cardiovascular Health Study* tampoco halló diferencias significativas entre hombres y mujeres respecto del riesgo de mortalidad de las anomalías en la repolarización.

10. CONCLUSIÓN

Las anomalías en la repolarización en las mujeres se ignoran con frecuencia, debido a que se las considera de poca importancia. Los resultados del presente estudio sugieren que en mujeres con antecedentes de enfermedad cardiovascular o sin ellos, un IAM-ECG previo y un ángulo QRS/T amplio, que indican una secuencia anormal en la repolarización ventricular, son los hallazgos más frecuentemente encontrados en mujeres posmenopáusicas y probablemente sean los predictores electrocardiográficos más importantes de eventos cardiovasculares futuros y muerte cardiovascular, lo cual se deberá investigar en un segundo tiempo. Actualmente, el ángulo QRS/T no se informa rutinariamente en la electrocardiografía clínica. El valor de este ángulo y de otras variables de la repolarización deberían ser temas importantes para investigaciones futuras. Además, el significado del QRS no dipolar necesita confirmarse en estudios independientes.

Dada la importancia de este problema de salud en mujeres posmenopáusicas, la presencia de anomalías electrocardiográficas puede justificar la intensificación de los esfuerzos para la prevención primaria o secundaria.

11. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación de este estudio es el tamaño de la muestra analizada con un total de 800 pacientes, por lo tanto no es posible buscar significancia estadística para analizar causalidad entre muchas de las variables.

12. BIBLIOGRAFÍA:

1. Lobo R. Treatment of the postmenopausal women: basic and clinical aspects. En: Gorodeski G, Utian W: Epidemiology and Risk Factors of Cardiovascular Disease in Postmenopausal Women (1ª ed), Sección V, Cap XIX: Cardiovascular disease. New York, Raven Press, 1994; 199. Eaker E, Chesebro J, Sacks F y col . Cardiovascular disease in women . American Heart Association. Special report. Circulation 1993; 88 (4) (Parte 1): 1999-2009. Bush T: The epidemiology of; 592: 263-272.
2. Kannel WB, Hjortland MC . Menopause and risk of cardiovascular disease . The Framingham Study . Ann Int Med 1976 ; 85: 447-452 .
3. Knopp RH . The effects of postmenopausal estrogen therapy on the incidence of atherosclerotic vascular disease . Obstet Gynecol 1988; 72 : 23-30 .
4. Comité Organizador del Acuerdo Consenso. Acuerdo de Consenso sobre el control de la colesterolemia en España. Hipertensión y Arterioesclerosis 1989; 1:5-11.
5. Staessen JA, Celis H, Fagard R. The epidemiology of the association between hypertension and menopause. J Human Hypertens 1998; 12 (9):587-592.
6. Garrison RJ. Cigarette smoking and HDL-cholesterol: the Framingham offspring study. Atherosclerosis 1978; 30:17-25.
7. Kannel WB, Doyle JT, Ostfeld AM. Optimal resources for primary prevention of atherosclerosis diseases. Circulation 1984; 70:157A-205A.
8. Cernadas MR, Sánchez de Miguel L, García-Durán M, González-Fernández F, Millás I, Montón M, et al. Expression of constitutive and inducible nitric oxide synthases in the vascular wall of young and aging rats. Circ Res 1998; 83:279-286.
9. Acs N, Szekacs B, Nadasy GL, Varbiro S, Kakucs R, Monos E. The effect of ovariectomy and oestrogen replacement on small artery biomechanics in the rat. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106 (2):148-154.
10. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. Ann Intern Med 1978;89:157-61.
11. Sutton-Tyrell K, Lassila HC, Meilahn E, Bunker C, Matthews KA, Kuller LH. Carotid atherosclerosis in premenopausal and postmenopausal women and its association with risk factors measured after menopause. Stroke 1998;29:1116-21.

12. Christian RC, Harrington S, Edwards WD, Oberg AL, Fitzpatrick LA. Estrogen status correlates with the calcium content of coronary atherosclerotic plaques in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1062-7.
13. Clarkson TB. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. *Menopause* 2007;14:373-84.
14. Brzozowski AM, Pike AC, Dauter Z, Hubbard RE, Bonn T, Engstrom O, et al. Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor. *Nature* 1997; 389:753-758.
15. Power RF, Mani SK, Codina J, Conneely OM, O'Malley BW. Dopaminergic and ligand-independent activation of steroid hormone receptors. *Science* 1991; 254:1.636-1.639.
16. Brown M. Estrogen receptor molecular biology. *Hemat Oncol Clin North Am* 1994; 8:101-112.
17. Cowley SM, Hoare S, Mosselman S, Parker MG. Estrogen receptors alfa y beta form heterodimers on DNA. *J Biol Chem* 1997; 272:19.858-19.862.
18. Lindner V, Kim SK, Karas RH, Kuiper GGJM; Gustafsson JA, Mendelson ME. Increased expression of estrogen receptor beta mRNA in male blood vessels after vascular injuri. *Circ Res* 1998; 83:224-229.
19. Knight DC , Eden JA. Phytoestrogens - a short review. *Maturitas* 1995; 212:167-175.
20. Simpson ER, Zhao Y, Agarwal VR, Michael MD, Bulun SE, Hinshelwood MM, et al. Aromatase expression in health and disease. *Recent Prog Horm Res* 1997; 52.185-213.
21. Shibata H, Spencer TE, Onate SA, Jenster G, Tsai SY, Tsai MJ, O'Malley BW. Role of coactivators and corepressors in the mechanism of steroid/thyroid receptor action. *Recent Prog Res* 1997; 52:141-165.
22. Mograno MM, Chang W, Katzenellenbogen BS. An estrogen receptor-selective corepressor: cloning and characterization. *Endocrinol* 1998; 96-98.
23. Lantin-Hermoso RL, Rosenfeld CR, Yuhanna IS, German Z, Chen Z, Shaul PW. Estrogen acutely stimulates nitric oxide synthase activity in fetal pulmonary artery endothelium. *Am J Phisiol* 1997; 273:L119-L126.

24. Chen Z, Yuhanna IS, Galcheva-Gargova ZI, 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.
25. Jiang C, Sarrel PM, Lindsay DC, Poole-Wilson PA, Collins P. Endothelium-independent relaxation of rabbit coronary artery by 17 β -estradiol in vitro. *Br J Pharmacol* 1991; 104: 1.033-1.037.
26. Weiner CP, Lizasoain I, Baylis SA, Knowles RG, Charles IG, Moncada S. Induction of calcium-dependent nitric oxide synthases by sex hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:5.212-5.216.
27. Binko J, Majewski H. 17 β -estradiol reduces vasoconstriction in endothelium-denuded rat aortas through inducible NOS. *Am J Physiol* 1998; 274:H853-H859.
28. Spyridopoulos I, Sullivan AB, Kearney M, Isner JM, Losordo DW. Estrogen-receptor mediated inhibition of human endothelial cell apoptosis: estradiol as a survival factor. *Circulation* 1997; 95:1.505-1.514.
29. Cornwell TL, Arnolde E, Boerth NJ, Lincoln TM. Inhibitions of smooth muscle cell growth by nitric oxide and activation of cAMP-dependent protein kinase by cGMP. *Am J Physiol* 1994; 267:C1.405-C1.413.
30. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the Postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 273: 199-208 (Erratum, *JAMA* 1995; 274:1.676).
31. Hulley S, Grady D, Busch T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Kittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280:605-613.
32. The Writing Group for the Estradiol Clotting Factors Study. Effects on haemostasis of hormone replacement therapy with transdermal estradiol and oral sequential medroxyprogesterone acetate; a one year, double-blind, placebo-controlled study. *Throm Haemost* 1996; 75:476-480.
33. Schwaery GT, Vita JA, Keaney JF Jr. Antioxidant protection of LDL by physiological concentrations of 17 β -estradiol: requirement for estradiol modification. *Circulation* 1997; 95:1.378-1.385.
34. Nickening G, Baumer AT, Grohe C, Stefan K, Strenlow K, Rosenkran S, Stablein A. Estrogen modulates AT₁ receptor gene expression in vitro and in vivo. *Circulation* 1998; 97:2.197-2.201.

33. Casado S, Palmo ML, Naranjo JL, Martín J, Lanjarón E, Hernando L. Prevalencia de hipertensión en una muestra de población residente en Madrid. En: Hipertensión arterial en España. Madrid: E. LELHA, 1986; 47-55.
34. Chasan-Taber L, Willet WC, Manson JE, Spiegelman D, Hunter OJ, Cushman G, Strampfer M. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 1996; 94:483-489.
35. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007;356:2591-602.
36. Freedman RR, Norton D, Woodward S, Cornelissen G. Core body temperature and circadian rhythm of hot flashes in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2354-8.
37. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 23:1.801.
38. Szekacs B, Vajo Z, Acs N, Hada P, Ssuzi L, Bezeredi J, et al. Hormone replacement therapy reduces mean 24-hour blood pressure and its variability in postmenopausal women with treated hypertension. *Menopause* 2000; 7 (1):31-35.
39. Schunkert H, Danser AH.J, Hense H-W, Derkx FH.M, Kurzinger S, Riegger GAJ. Effects of estrogen replacement therapy on the renin angiotensin system in postmenopausal women. *Circulation* 1997; 95:39-45.
40. Tremollieres FA, Pouilles JM, Cauneille C, Ribot C. Coronary heart disease risk factors and menopause: a study in 168 French women. *Atherosclerosis* 1999; 142 (2):416-423.
41. García Durán M, De Frutos T, Díaz Recasens J, García Gálvez, Jiménez A, Montón M, et al. Estrogen stimulates neuronal nitric oxide synthase protein expression in human neutrophils. *Circulation Research* 1999; 85:1.780-1.788.
42. García-Durán M, Gálvez G, De Frutos T, Díaz Recaséns J, Casado S, López-Farré A. 17 β estradiol-stimulated nitric oxide production by neutrophils: effects on platelet activation. *Obstetric-Gynecology* 2000; 95:284-290.
43. Colditz GA, Willett WC, Stamfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987; 316: 1.105-1.110

44. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 453-461
45. Furman RH. Are gonadal hormones (estrogens and androgens) of significance in the development of ischemic heart disease? *Ann NY Acad Sci* 1968; 149: 822-833
46. Rosano GM, Sarre PM, Poole-Wilson PA, Collins P. Beneficial effect of oestrogen on exercise-induced myocardial ischaemia in women with coronary artery disease. *Lancet* 1993; 342: 133-136
47. Collins P, Rosano GM.C, Sarrel PM, Ulrich L, Adamopoulos SA, Beale CM et al. 17 β -Estradiol attenuates acetylcholine-induced coronary arterial constriction in women but not men with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 24-30
48. Barret-Connor E, Khaw KT, Yen SS. A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality, and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1986; 315: 1.519-1.524
49. Subbiah MT, Kessel B, Agrawal M, Rajan R, Abplanalp W, Rymaszewski Z. Antioxidant potential of specific estrogens on lipid peroxidation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1.095-1.097
50. Koh KK, Cardillo C, Bui MN, Hathaway L, Csako G, Waclawiw MA et al. Cannon vascular effects of estrogen and cholesterol-lowering therapies in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Circulation* 1999; 99: 354-360
51. Fowkes FG.R, Donnan PT, Housley E, Lowe GD.O, Riemersma RA, Prescott RJ. Sex differences in susceptibility to etiologic factors for peripheral atherosclerosis: importance of plas,a fibrinogen and blood viscosity. *Atheroscler Thromb* 1994; 14: 862-868
52. Barret-Connors E. Sex differences in coronary heart disease. Why are women so superior? The 1995 Ancel Keys Lecture. *Circulation* 1997; 95: 252-264
53. Hernández Ayup S; Santos Martínez A. Alteraciones vasculares y cerebrales y efecto de los estrógenos. En: Zárata A: Menopausia y cerebro. Aspectos psicosociales y neurohormonales de la mujer climatérica. México. Trillas. 1997: 170-81.
54. Mendelsohn ME, Karas R: The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2000;340:1801-11.

55. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T: Menopause and risk of cardiovascular disease: The Framingham study. *Ann Intern Med* 1976;85(4):447-52.
56. Fortesa Matheu A. Papel de la terapia hormonal en prevención cardiovascular en la postmenopausia . *Rev Iberoam Menop* 2004;6(3):9-12.
57. Cushman M. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation* 1999;100:717-22.
58. Hulley S. Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B: (for the HERS Research Group). Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart Estrogen/Progestin Replacement Study. (HERS) Res Group. *JAMA* 1998;280:605-13.
59. Haskell WD. Noncardiovascular Disease Outcomes during 6,8 years of hormone therapy heart estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:321-33.
60. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321-33.
61. Fletcher SW, Colditz GA. Failure estrogen plus progestin therapy for prevention. (Editorial) *JAMA* 2002;288:366-8.
62. Yllkorkala O. Balancing between observational studies and randomized trials in prevention of coronary heart disease by estrogen replacement: HERS study was no revolution. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:1029-36.
63. Alving B. NIH asks participans Womens Health Initiative estrogen-alone study to stop study pill, begin follow-up phase. Disponible en: <http://www.nationalinstitutehealth> . Marzo 2,2004.
64. Skouby SO. Consequenses for HRT following the HERS and WHI reports: The primun non nocere is important, but translation into quo vadis is even more essential. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;8:1793-798.
65. Grady D, Herrington D, Bittner V. Cardiovascular disease outcomes during 6,8 years of hormone therapy : Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288(1):49-57.

66. Palacios Gil- Antuñano N, L. Serratosa Fernández, R. Fernández Silva: Peso y distribución de la grasa. Su relación con la morbilidad en la mujer. *Rev Iberoam Menop* 2001;3(1):3-12.
67. Gregg EW, Cheng Y, Cadwell BL. Secular trends in cardiovascular disease risk factors according to body mass index in US adults. *JAMA* 2005;293(15):1868-874
68. Krauss RM, Winston M, Fletcher RN, Grundy SM. Obesity: impact of cardiovascular disease. *Circulation* 1998;98:1472-6.
69. Garnotel R, Monier F, Lefèvre F, Gillery P. Long-term variability of serum lipoprotein(a) concentrations in healthy fertile women. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:317-21.
70. Enríquez L, Ollero R, Iglesias M, González-Quijano A, Rodríguez MA. Prevalencia de Lp (a) elevada en hipercolesterolemia familiar heterocigótica [resumen]. *Endocrinología* 2000;47(Supl 1):55.
71. Djurovic S, Berg K. Epidemiology of Lp (a); its role in atherosclerotic thrombotic disease. *Clin Genet* 1997;52:281-92.
72. Oparil S, Levin RL, Chen YF. Sex hormones and the vasculature. In: Sowers JR, ed. *Endocrinology of the vasculature*. Totowa: Humana Press 1996: 225-38. 69.
73. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, Sevanian A, Mahrer PR, Selzer RH, Liu C-R, Liu C-H, Azen SP. Estrogen in the prevention of atherosclerosis a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 939-53.
74. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, Furberg CD, Kowalchuk GJ, Stuckey TD, Rogers WJ, Givens DH, Waters D. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary- artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522-29.
75. The ESPRIT team. Oestrogen therapy for prevention for reinfarction in postmenopausal women: a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 2001-08.
76. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321-33.

77. Colditz GA, Hankinson S, Hunter DJ, Willett WC, Manson JA, Stampfer MJ, Hennekens C, Rosner B, Speizer FE. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589-93.
78. Bloomgarden ZT. Inflammation and insulin resistance. *Diabetes Care* 2003; 26: 1619.
78. Ridker P, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentrations of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101: 1767-72.
79. Pradham AD, Manson JE, Buring JE, Ridker P. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286: 327-34.
80. Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Pohelman ET. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation* 2002; 105: 564-69.
81. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2404-11.
82. Sites CK, Toth MJ, Cushman M, L'Hommedieu GD, Tchernof A, Tracy RP, Poehlman E. Menopause-related differences in inflammation markers and their relationship to body fat distribution and insulin-stimulated glucose disposal. *Fertil Steril* 2002; 77: 128-35.
83. Cioffi M, Esposito K, Vietri M, Gazzerro P, D'Auria A, Ardovino I, Puca G, Molinari A. Cytokine pattern in postmenopause. *Maturitas* 2002; 41: 187-92.
84. Cantatore F, Loverro G, Ingrosso A, Lacanna R, Sassanelli E, Selvaggi L, Carrozzo M. Effect of oestrogen replacement on bone metabolism and cytokines in surgical menopause. *Clin Rheumatol* 1995; 14: 157-60.
85. Barinas-Mitchell E, Cushman M, Meilahn EN, Tracy RP, Kuller LH. Serum levels of C-reactive protein are associated with obesity, weight gain, and hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 1094-1101.
86. Yildirim A, Aybar F, Tokgozoglu L, Yarali H, Kabakci G, Bukulmez O, Sinici I, Oto A. Effects of hormone replacement therapy on plasma homocysteine and C-reactive protein levels. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 53: 54-8.

87. Clarke S, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield P. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109: 1056-63.
88. Saucedo R, Rico G, Basurto L, Ochoa R, Zarate A. Transdermal estradiol in menopausal women depresses interleukin-6 without affecting other markers of immune responses. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 53: 114-17.
89. Rautaharju P, Kooperberg C, Larson J, LaCroix A. Electrocardiographic abnormalities that predict coronary heart disease events and mortality in postmenopausal women: The women's health initiative.