



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado**

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO



**“ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES DE SULFATO DE
DEHIDROEPIANDROSTERONA E ÍNDICE TOBILLO-BRAZO COMO
PREDICTOR DE ATROSCLEROSIS SUBCLÍNICA EN PACIENTES
EN LA POSMENOPAUSIA TEMPRANA EN LA CLÍNICA DE
CLIMATERIO DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO”**

TESIS

Para obtener el título de especialista en:

BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

Presenta

DR. JUAN RIVERO CORONA

Directora y Asesora de Tesis

**DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARÍN
Profesora Titular del Posgrado de Especialización**

Revisor Metodológico

**DR. LEOBARDO VALLE MOLINA
Médico Adscrito de Cardiología**

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, 2019



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Título de la Tesis:

“ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES DE SULFATO DE DEHIDROEPIANDROSTERONA E ÍNDICE TOBILLO-BRAZO COMO PREDICTOR DE ATROSCLEROSIS SUBCLÍNICA EN PACIENTES EN LA POSMENOPAUSIA TEMPRANA EN LA CLÍNICA DE CLIMATERIO DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO”

DR. JAIME MELLADO ABREGO
Titula de la Unidad de Enseñanza
Hospital Juárez de México

DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARÍN
Profesora Titular del Posgrado de Especialización en
Biología de la Reproducción Humana
Universidad Nacional Autónoma de México
Hospital Juárez de México
Directora y Asesora de Tesis

DR. LEOBARDO VALLE MOLINA
Médico Adscrito de Cardiología
Hospital Juárez de México
Revisor Metodológico

NÚMERO DE REGISTRO: HJM 0472/18-R

DEDICATORIA

“Con todo mi amor, cariño, respeto y admiración a mi Mama, Papa, Hermanos y Familia entera que gracias a ellos y su gran esfuerzo he cumplido un sueño más en mi vida, donde en cada paso que doy siempre están para guiarme, apoyarme en esta gran travesía que es la vida”.

AGRADECIMIENTOS

A **dios** y la **vida** misma por permitirme conocer este maravilloso mundo y por la gran dicha de ser feliz.

A mi maestra la **Dra. Imelda Hernández Marín** por darme la gran oportunidad de mi vida de desarrollar mis conocimientos, habilidades y destrezas profesionales en esta gran institución de nuestro país, por guiarme, enseñarme, apoyarme, por esa gran excelencia que la caracteriza. Su liderazgo y temple, virtudes que admiro mucho de usted me permitieron tener un gran ejemplo a seguir en mi desarrollo profesional, donde el estandarte fue la excelencia.

Nunca dejare de agradecerle, gracias querida doctora, por sus consejos, su paciencia, por su cariño hacia conmigo, su confianza, pero sobre todo sus grandes enseñanzas que me formaron como persona y como médico.

La quiero muchísimo, dios la bendiga, siempre estaré eternamente agradecido

A mi maestro el **Dr. Juan Jiménez Huerta**, por darme la oportunidad de crecer como persona y como médico, por guiarme, apoyarme y brindarme excelencia en sus enseñanzas, por esos grandes y valiosos consejos que me permitieron tomar las mejores decisiones en mi vida, su gran vocación de enseñarnos a mí y a todos mis compañeros, por permitirnos conocer la medicina desde muy diversos enfoques, y ser un gran ejemplo a seguir, Muchas Gracias Maestro, lo quiero mucho, siempre estaré agradecido.

A mi maestro el **Dr. Leobardo Valle Molina**, por compartirnos sus grandes conocimientos, por motivarnos y tener esa gran delicadeza de explicarnos el porqué de las cosas, por esa gran sencillez que lo caracteriza, una persona muy paciente y con muchas ganas y gran vocación de enseñarnos a mí y a todos mis compañeros. Muchas Gracias Maestro, siempre estaré agradecido.

Muchas gracias a todos y cada uno de los **pacientes** que en busca de mejorar su salud me permitieron conocer el bello mundo que es la medicina y formarme como tal, donde en ellos hice mi mejor esfuerzo con el gran principio universal de Primero no Hacer Daño.

A mis **compañeros**, por conocernos, que durante estos dos años compartimos grandes momentos y aprendizajes juntos, Felicidades y Mucho Éxito a todos ¡

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	6
MARCO TEORICO.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
JUSTIFICACIÓN.....	15
OBJETIVOS.....	15
HIPOTESIS.....	16
DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	16
A) Tipo de Estudio.....	16
B) Metodología.....	16
1. Población y muestra.....	16
2. Herramientas Estadísticas.....	17
3. Criterios de Selección de la muestra.....	17
Grupo de Estudio.....	17
Grupo Control.....	18
4. Definición Operacional de Variables.....	18
C) Implicaciones Éticas.....	20
RESULTADOS.....	21
DISCUSIÓN.....	44
CONCLUSIONES.....	46
BIBLIOGRAFÍA.....	47
ANEXOS.....	50

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad en las mujeres después de la edad de 50 años en contraste con lo observado en los hombres de la misma edad, por lo que la menopausia refleja un aumento progresivo de las enfermedades cardiovasculares, donde la aterosclerosis es el principal factor desencadenante, por lo que es importante elaborar estrategias que permitan prevenirla y tratarla. Múltiples estudios han evidenciado la relación que guardan los niveles fisiológicos elevados de Sulfato de Dehidroepiandrosterona (DHEAS) como factor cardioprotector a pesar de su disminución en la menopausia. Es de gran importancia asociar los niveles fisiológicos de Sulfato de Dehidroepiandrosterona (DHEAS) con una herramienta como lo es el Índice Tobillo-Brazo, el cual cuenta con sensibilidad del 95% y especificidad del 99% para obstrucción del territorio vascular secundario a aterosclerosis.

Con el fin de desarrollar estrategias preventivas más eficaces en la valoración integral de las pacientes en la menopausia, los niveles fisiológicos de Sulfato de Dehidroepiandrosterona (DHEAS) cuentan con una gran influencia en la función cardiovascular, al momento en nuestro país no se cuenta con estudios que evalúen su asociación con el Índice Tobillo-Brazo, con ello se pretende valorar el establecimiento de una herramienta de fácil acceso y con gran significancia clínica en la valoración integral de las pacientes con la finalidad de prevenir y diagnosticar de manera oportuna la principal causa de morbilidad y mortalidad cardiovascular en nuestro país, siendo ésta la aterosclerosis.

MARCO TEORICO

ATEROSCLEROSIS

La historia natural de la enfermedad arterial coronaria (EAC) comprende un largo período silente o asintomático; en distintos estudios epidemiológicos en diversas latitudes a nivel mundial alrededor del 50 % de los hombres y 64 % de las mujeres debutan con un episodio de muerte súbita secundario a aterosclerosis; este hecho aunado a la alta tasa de mortalidad por causa cardiovascular y a las evidencias que soportan que mientras más temprano se implementen medidas preventivas, se observará un mayor impacto en la disminución del riesgo. Es por ello que la búsqueda de herramientas permitirá la detección temprana de la enfermedad aterosclerótica en pacientes asintomáticas, siendo un gran logro en nuestra actualidad.¹ Se define a la aterosclerosis subclínica (ASC) como la fase asintomática o preclínica de la aterosclerosis. Aunque los factores tradicionales de riesgo (edad, género, cifras de lípidos y de presión arterial, tabaquismo y diabetes) son útiles en predecir la probabilidad de un evento en grupos de población, su precisión en predecir el riesgo cardiovascular en un sujeto varía considerablemente. Intervenir en la fase preclínica es crucial para prevenir eventos cardiovasculares (CV), de aquí la importancia de contar con métodos diagnósticos que permitan evaluar la enfermedad en estadios tempranos para una mejor identificación de pacientes vulnerables.¹

Los marcadores de aterosclerosis subclínica son un conjunto de hallazgos anatómicos, funcionales o serológicos que permiten diagnosticar la existencia de la enfermedad aterosclerótica en la etapa preclínica y de esta manera seleccionar o reclasificar a los pacientes en la categoría de riesgo apropiada que de otra manera no se hubiesen detectado o estratificado adecuadamente y en consecuencia, orientan a la implementación de medidas de prevención secundaria justificadamente más agresivas, con una mayor precisión y una adecuada relación costo beneficio. Hay que considerar, que la real y más efectiva prevención secundaria es aquella que se lleva a cabo en pacientes con diagnóstico subclínico de aterosclerosis, aun sin haber presentado un evento clínico.¹ Esta preocupación obliga a una búsqueda activa de la enfermedad vascular subclínica. La justificación de identificar marcadores de aterosclerosis subclínica, radica en la necesidad de optimizar la estratificación de las pacientes consideradas de riesgo intermedio según las escalas de riesgo tradicional, para tomar decisiones terapéuticas que sean costo efectivas según el riesgo real de cada paciente.¹

ÍNDICE TOBILLO-BRAZO

El Índice Tobillo Brazo (ITB) constituye un método sencillo, confiable y económico, descrito inicialmente para la detección de enfermedad arterial periférica (EAP) de los miembros inferiores pero rápidamente pasó a ser utilizado como indicador de aterosclerosis subclínica.

Su determinación es muy sencilla y de fácil práctica en el consultorio. Se obtiene dividiendo la presión arterial sistólica (PAS) obtenida mediante ultrasonido Doppler a nivel del tobillo (se escogerá el valor más alto de la arteria pedia o la tibial posterior) entre el valor de la PAS más alto del brazo (arteria braquial izquierda o derecha). Como guía para su utilización en la práctica clínica se recomiendan las directrices publicadas en el año 2018 por la *American Heart Association* (AHA).¹ Se debe tomar como punto de corte un valor igual o menor a 0,9, para confirmar el diagnóstico de EAP.¹ Cuando el valor es mayor de 0,9 pero hay sospecha clínica de EAP debe repetirse la prueba (Recomendación clase 1, nivel de evidencia A) Si se obtiene un valor menor o igual a 0,9 sugiere obstrucción mayor del 50 % en el territorio vascular de los miembros inferiores con una sensibilidad de 95 % y especificidad de 99 %, en relación con la arteriografía y por ende lo convierte en un predictor de aterosclerosis subclínica.¹ Un ITB próximo a 1 (> 0,90) se considera normal, y un valor < 0,50 indica enfermedad arterial severa.¹

En la siguiente tabla se muestran la gradación de la enfermedad arterial periférica en función del ITB propuesta por la *American Heart Association* (AHA) en 2018. Un ITB > 1,3 o una presión sistólica maleolar > 300 mm Hg sugieren la existencia de calcificaciones de Mönckeberg. Con un ITB < 0,5, el paciente debe ser remitido a un especialista en cirugía vascular y cardiología para valoración.¹

Valores del Índice Tobillo Brazo

Gradación de la enfermedad arterial periférica en función del ITB	
ITB	Resultado
>1.20	Arteria Incompresible: Posible calcificación arterial
1.2-0.90	Normal
0.90-0.70	Estenosis Leve
0.69-0.40	Estenosis Moderada
< 0.40	Estenosis Severa

Fuente: Consenso *American Heart Association* (AHA), 2018.

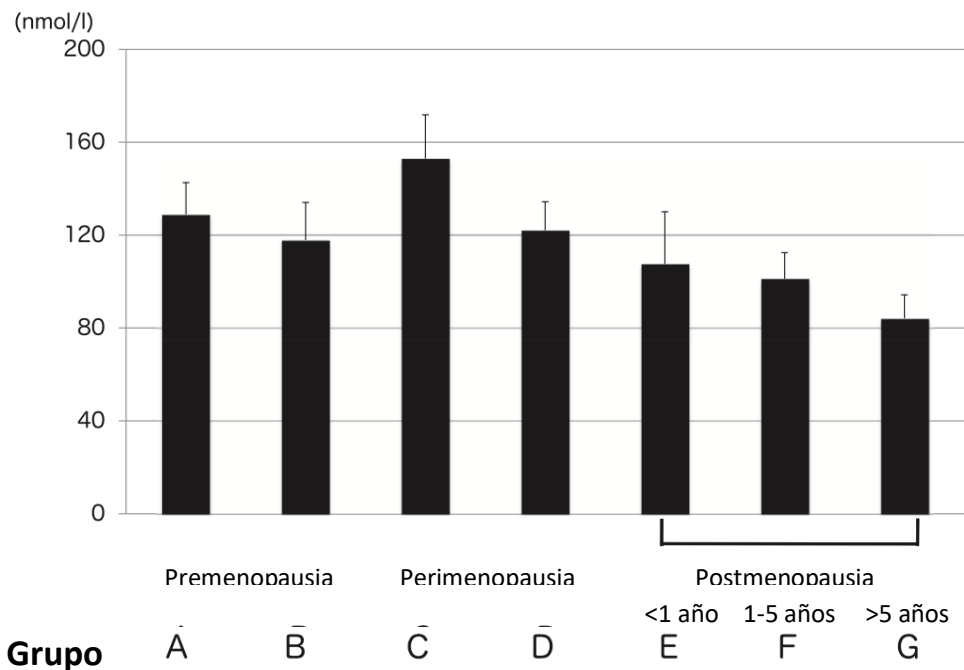
SULFATO DE DEHIDROEPIANDROSTERONA Y MENOPAUSIA

La Sulfato de Dehidroepiandrosterona (DHEAS), es una hormona androgénica producida principalmente por la zona reticular suprarrenal.² La tasa de producción diaria de DHEA es de 6 a 8 mg, 80% es secretada por la zona reticular. En las mujeres, el 2% es secretada por la teca de ovario, mientras que la cantidad restante se deriva a la circulación catalizada por la sulfatasa de esteroides presente como su éster-sulfatado (DHEAS), siendo hormona circulante más abundante de origen adrenal en adultos sanos.³

Los niveles séricos máximos de DHEAS se producen alrededor de los 25 años de edad, con niveles de disminución constante de la tercera década en adelante.⁴

Toshiyuki y colaboradores han establecido la variabilidad de los niveles de DHEAS, abarcando un rango de 80 a 120 ug/dl, de la manera siguiente:

Cambios en los niveles de DHEAS durante la perimenopausia



- A: Etapa reproductiva temprana
- B: Etapa reproductiva tardía
- C: Transición a la menopausia temprana
- D: Transición a la menopausia tardía.
- E: Ha pasado menos de 1 año desde la menopausia
- F: Ha pasado de 1 a 5 años desde la menopausia
- G: Más de 5 años desde la menopausia

Fuente: Yasui, 2012.⁷

En el Hospital Monte Sinaí se han establecido los siguientes rangos de Sulfato de Dehidroepiandrosterona en diferentes grupos etarios del género femenino:

- Edad de 18 a 19 años: 145-395 ug/dl
- 20 a 29 años: 65-380 ug/dl
- 30 a 39 años: 45-270 ug/dl
- 40 a 49 años: 32-240 ug/dl
- 50 a 59 años: 26-200 ug/dl
- 60 a 69 años: 13-130 ug/dl
- > 69 años: 17-90 ug/dl

A partir de los aspectos antes mencionados, diversos autores han establecido un nivel promedio de 126 ug/dl, considerando valores fisiológicos elevados cuando es mayor a 126 ug/dl y valores fisiológicos disminuidos cuando el resultado es menor a 126 ug/dl. ⁴ De los andrógenos suprarrenales la DHEAS es una de las más abundantes hormonas circulantes, su concentración se reduce notablemente durante el envejecimiento y los primeros ensayos epidemiológicos han puesto de manifiesto una fuerte correlación entre sus concentraciones disminuidas y la probabilidad de eventos cardiovasculares. ⁴

Durante la transición a la menopausia presentan niveles promedio de 4200 +- 210 ng/ml, así mismo se sabe que durante la posmenopausia espontánea temprana en estadios de STRAW +10, +1 a, b, c llegan a disminuir hasta un 53%, marcando como corte niveles 1870+-430 ng/ml, caso contrario en casos especiales como Ooforectomía Bilateral donde se presenta una disminución del 70% con niveles promedio de 1260 +- 360 ng/ml. ⁵ Los padecimientos cardiovasculares abarcan numerosos y diversos tipos de patologías relacionadas con los vasos periféricos, así como con el corazón. Barrett-Connor y colaboradores han demostrado que las concentraciones medias de DHEAS disminuyen en las mujeres con la edad y son significativamente más bajas en aquellas con un historial de enfermedades del corazón. ⁵ Estudios previos han informado que los niveles más bajos de DHEAS se pueden relacionar a una mayor mortalidad cardiovascular en las mujeres posmenopáusicas con factores de riesgo cardiovascular. ⁶

Los niveles fisiológicos disminuidos de DHEAS se asocian con un aumento en la rigidez arterial y mayor mortalidad cardiovascular en mujeres menopáusicas. Aunque DHEAS no interactúa directamente con el receptor de glucocorticoides, diversas investigaciones sugieren que puede actuar como un antagonista funcional a los efectos de los glucocorticoides. ⁷ Otros estudios han informado de un papel benéfico en diversas condiciones fisiológicas y fisiopatológicas, tales como el desarrollo del cerebro, envejecimiento, osteoporosis, enfermedades reumatológicas mediada por el sistema inmune, diabetes mellitus (DM), obesidad, insuficiencia cardíaca (particularmente cuando se vincula con el estrés oxidativo), y recientemente, la remodelación vascular como se producen en la hipertensión arterial pulmonar. ⁸ Diversas revisiones bibliográficas sugieren que la DHEAS es un esteroide neuroactivo que tiene un papel decisivo en el sistema nervioso central, y algunos estudios han establecido una asociación entre los niveles de DHEAS y trastornos degenerativos del sistema nervioso, incluyendo Enfermedad de Addison, enfermedad de Alzheimer, trastorno depresivo, pérdida de la memoria, esquizofrenia y diversas alteraciones neurológicas de origen vascular, por lo que su gran importancia clínica radica en entender y conocer los diversos mecanismos por los cuales mejora el funcionamiento vascular central y periférico. ⁹ Por lo antes mencionado diversos estudios han concluido en la participación de la DHEAS en una amplia gama de anormalidades biológicas como la obesidad, la diabetes mellitus, osteoporosis, disfunción sexual, el cáncer y los trastornos mentales, especial interés es el descubrimiento de una relación entre una baja concentración sérica de DHEAS y mayor morbimortalidad debido de la enfermedad cardiovascular.

10

Un exceso de hormonas esteroideas tales como los mineralocorticoides se han relacionado con hipertrofia cardíaca, arritmias, inflamación, fibrosis, apoptosis, así como alteraciones inflamatorias a nivel endotelial del músculo liso. Los beneficios de antagonizar la acción de la aldosterona en pacientes con enfermedades cardiovasculares han demostrado un beneficio en la fisiología cardíaca.¹⁰ Por otra parte la DHEAS se encuentra entre las más abundantes hormonas esteroideas circulantes, esta hormona se deriva principalmente del colesterol y se producen principalmente por la corteza suprarrenal.¹¹ Sin embargo, se han identificado pequeñas cantidades producidas por otros órganos tales como el corazón.¹¹

Los niveles fisiológicos de DHEAS disminuidos inducen cambios adversos para la salud cardiovascular, dentro los que destacan los siguientes:

1) Disfunción Endotelial

Los resultados han demostrado que los niveles disminuidos de DHEAS se asocian con disfunción endotelial, como se evalúa por una correlación positiva entre niveles fisiológicos elevados de DHEAS y el porcentaje de dilatación arteriolar aumentado mediado por el flujo sanguíneo, siendo un importante marcador de la función endotelial.¹⁶ Varios efectos de la DHEAS en el endotelio han sido ampliamente descritos. La formación de la placa de ateroma, por ejemplo, requiere la adhesión de los monocitos en el endotelio vascular través de la unión de células endoteliales por moléculas de adhesión celular como el ICAM-1, VCAM-1 y E selectina²⁹

Las células endoteliales cultivadas de la arteria coronaria humana, al agregar DHEAS in vitro se inhibe la adhesión de monocitos mediante una disminución de ICAM-1 y VCAM-1.²⁹

Éste efecto de la DHEAS sobre la reducción de la proliferación endotelial en sitios de afectación por placas de ateroma muestra su efecto fisiológico sobre el endotelio. Recientemente, la DHEA-S ha demostrado reducir hasta un 40% la agregación plaquetaria inducida por Adenosín Difosfato (ADP) en mujeres posmenopáusicas.³⁰ La acción protectora de los niveles altos de DHEA-S se ha investigado ya que la DHEA-S estimula la liberación de Óxido Nítrico dentro de los cinco minutos de exposición al endotelio. Su capacidad para estimular la liberación de óxido nítrico (NO) a partir de células endoteliales es notable.³⁰

El aumento de la liberación de Óxido Nítrico es debido a la activación de los receptores de Óxido Nítrico que conduce a una elevación de cGMP dentro de la célula. Una acción protectora de la DHEA-S radica en sus propiedades antioxidantes de la molécula misma.³⁰

2) Aterosclerosis

Estudios recientes han evaluado la asociación con el desarrollo de la aterosclerosis carotídea, una situación predictiva de las complicaciones cardiovasculares.¹⁸

Por ejemplo, la medición del espesor íntima-media (IMT), el volumen de flujo de sangre, y la función endotelial (% FMD) se han realizado mediante ecografía de las arterias carótidas en pacientes japonesas de ambos sexos con factores de riesgo cardiovascular, y el espesor de la íntima-media parece estar correlacionado inversamente con los niveles de DHEAS en los hombres, pero no en las mujeres.¹⁸

En contraste, DHEAS es un factor positivo para la predicción de la cantidad de volumen de flujo sanguíneo circulante en las mujeres. ¹⁹

El nivel de DHEAS fue significativamente menor en pacientes con estenosis y se asoció inversamente con el número de vasos coronarios afectados y el grado de aterosclerosis coronaria. Los autores concluyeron que los niveles bajos de DHEAS son un indicador predictivo de aterosclerosis de manera muy específica en pacientes menopáusicas.²² Es por ello que los niveles de DHEAS son un gran marcador de predicción de las enfermedades cardiovasculares en pacientes posmenopáusicas. Estudios recientes han evaluado a DHEAS asociada con el desarrollo de la aterosclerosis carotídea, una situación de predicción de complicaciones cardiovasculares. ²⁹

La acción protectora de DHEAS sobre la aterosclerosis se ha investigado adicionalmente en células endoteliales de la vena umbilical humana, donde DHEAS parecía inhibir el factor α -TNF in vitro así como la respuesta inflamatoria incluyendo NF κ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas), la expresión de ICAM-1 y E-selectina, así también la producción de especies reactivas de oxígeno y la adhesión de monocitos U937. ²⁹ El mismo grupo mostró previamente que la DHEAS fue capaz de inhibir la proliferación de las células que participan en la formación de la placa de ateroma mediante la detención del ciclo celular en la fase G1, un proceso que se activa en condiciones patológicas derivados de la inflamación y angiogénesis. ²⁹

3) Evento Cardiovascular

Un estudio demostró que la disminución de la concentración de DHEAS observada en mujeres de edad avanzada es significativamente más pronunciado en el caso de las enfermedades coronarias. ¹³ Los niveles de DHEAS son buenos marcadores de predicción de enfermedades cardiovasculares en la población general que cuentan con factores importantes adicionales en la génesis de la mortalidad cardiovascular. ¹⁴ El papel de la DHEAS se ha estudiado en el contexto de la función endotelial en mujeres postmenopáusicas con factores de riesgo coronario. ¹⁵

Algunos estudios después de ajustar la edad y otros factores de riesgo de eventos cardiovasculares encontraron que las mujeres con niveles más bajos de DHEAS (< 3,8 mol / L) tenía un 1.5 veces más riesgo de morir de cualquier causa (que no fue estadísticamente significativa), pero 3.3 veces mayor riesgo de morir de un evento cardiovascular (P <0,05) siendo estadísticamente significativo, particularmente de la enfermedad cardíaca de origen isquémico. Parámetros clínicos y demográficos son relevantes para obtener conclusiones acerca de la relación causal entre los niveles de DHEAS y la Enfermedad Cardiovascular. ¹²

El estudio WISE (Evaluación de la Cardiopatía Isquémica en la Mujer), incluyó 270 mujeres posmenopáusicas sometidas a angiografía coronaria por sospecha de isquemia, se informó de una correlación positiva entre los niveles de DHEAS y los resultados de Eventos Cardiovasculares (ECV), que fue explicado por mejoría de la aterosclerosis en pacientes con niveles de DHEAS superiores a la media. ¹³

4) Metabolismo de la Insulina

Se sabe que existe alteración de los receptores de los glucocorticoides, por los niveles de cortisol crónicamente elevados en enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus y deterioro cognitivo.²³ En estudios observacionales, los niveles de DHEA-S también se han asociado con un menor índice de masa corporal e índice de adiposidad visceral en las mujeres.²⁴

El receptor de DHEAS es activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR) α agonista.²⁵ La DHEAS ha mostrado ser sensibilizador de insulina. Así mismo se ha encontrado que DHEAS aumenta la captación de glucosa en adipocitos T3 y L1, mediante la estimulación de GLUT4 y la translocación GLUT1 a la membrana plasmática.²⁵

Los niveles de DHEAS contrarrestan el desequilibrio oxidativo y la formación de una glucosilación avanzada del producto final del metabolismo de los carbohidratos. Además, mejora la absorción de glucosa a través de la activación de la proteína quinasa C y fosfatidilinositol 3-quinasa.²⁶

5) Accidente Cerebro Vascular

El riesgo de accidente cerebrovascular isquémico podría estar influenciado por los niveles de DHEAS, como se sugiere en otro estudio basado en una cohorte de 32 826 mujeres (Nurses' Health Study), donde se presentaron 461 casos de ictus y accidentes isquémicos confirmados por los registros médicos, en comparación con controles de la misma edad, raza, etapa menopáusica, uso de Terapia Hormonal Menopáusica y hábito de fumar, concluyendo que los niveles disminuidos de DHEAS se asociaron con un mayor riesgo de accidente-cerebrovascular, así también se encontró curiosamente, una baja concentración de DHEAS en asociación con arritmias cardíacas, cabe destacar que las enfermedades oclusivas arteriales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y osteoporosis fueron más frecuentes en mujeres con niveles disminuidos de DHEAS.²¹

6) Diferencias entre sexos

Diversos estudios han sugerido que las diferencias en la concentración de DHEAS son muy marcadas dependiendo el sexo del paciente, ya que las concentraciones de DHEAS son aproximadamente dos veces más altas en mujeres en comparación con los hombres.²⁷

En diversos estudios se ha observado el efecto protector de la DHEAS tanto en hombres y mujeres, un poco más prominente en las mujeres que en los hombres.²⁸

Es de importancia diferenciar éste concepto con los preparados actuales de DHEAS que no guardan relación alguna con la cuantificación de la misma, ya que al momento la única indicación es el Trastorno de Desorden de Deseo Sexual Hipoactivo, por ello no se ha generalizado su uso por falta de evidencia en eficacia y seguridad a largo plazo.²⁹

Riesgo Cardiovascular

Ante la detección de la aterosclerosis como principal causa de eventos cardiovasculares, resulta importante valorar el riesgo cardiovascular de las pacientes, a su vez la evaluación clínica debe realizarse con cuatro objetivos:

- Buscar todos los factores de riesgo cardiovasculares y afecciones clínicas que puedan influir en el pronóstico y el tratamiento;
- Determinar la presencia de daños en los órganos diana (corazón, riñones y retina);
- Identificar a las personas que estén en alto riesgo y necesiten una intervención urgente;
- Identificar a las personas que necesiten pruebas especiales o la remisión a un especialista.²

La calculadora de riesgo cardiovascular, es un esfuerzo en donde se realizó un estudio de artículos de revisión sistemática o metanálisis en el periodo 2008 a 2013, para enumerar sus principales hallazgos de eventos cardiovasculares.

El Grupo de Trabajo observa que esta recomendación de Clase IIb es consistente con las recomendaciones en la guía del 2010 para pacientes con un riesgo de enfermedad cardiovascular del 10% a 10 años. Así mismo se realizó la disminución del umbral de riesgo (7,5% de riesgo a 10 años para un primer evento cardiovascular) para iniciar el sobre el tratamiento de dislipidemias.

El objetivo de esta calculadora, es reducir el riesgo cardiovascular aterosclerótico en adultos recomendando el inicio del tratamiento con estatinas para la reducción de presentación de enfermedad cardiovascular. Además, se observó que medir la ApoB, la albuminuria, la filtración glomerular o la capacidad cardiorrespiratoria es incierto. La evaluación de los 9 marcadores considerados en este informe (edad, género, raza, colesterol total, colesterol HDL, presión arterial, tratamiento de hipertensión, Diabetes Mellitus 2 y tabaquismo) se evalúa en pacientes seleccionados, el uso de la información para orientar las decisiones de tratamiento requerirá un buen juicio clínico, siendo la aterosclerosis la génesis de los eventos cardiovasculares.^{1,2}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad en las mujeres después de la edad de 50 años en contraste con lo observado en los hombres de la misma edad, por lo que la menopausia refleja un aumento progresivo de las enfermedades cardiovasculares, donde la aterosclerosis es el principal factor desencadenante, por lo que es importante elaborar las estrategias que permitan prevenirla y tratarla, múltiples estudios han evidenciado relación que guardan los niveles fisiológicos elevados de DHEAS como factor cardioprotector, a pesar de su disminución en la menopausia, por lo que es importante asociarlo con una herramienta como el Índice Tobillo-Brazo, el cual cuenta con una sensibilidad del 95% y especificidad del 99% para predecir aterosclerosis subclínica, siendo un instrumento de fácil manejo y rápida lectura del resultado, que lo hacen ser muy valioso en la valoración integral de la paciente en la menopausia, ya que en la actualidad muchos instrumentos que predicen aterosclerosis resultan tener un costo elevado así como requerir de personal técnico capacitado y de una infraestructura muy costosa para la unidad de salud y por ende para cada una de las pacientes, es por ello que resulta muy valioso y sencillo emplear esta herramienta que la hacen practica pero sobre todo de bajo costo.

JUSTIFICACIÓN

Con el fin de desarrollar estrategias preventivas más eficaces, el papel de los niveles elevados de DHEAS como un factor cardioprotector determina que en éstos últimos años la investigación centre el interés en la influencia de éste importante andrógeno en la función cardiovascular, aunado a la elevada incidencia y prevalencia de padecimientos cardiovasculares observados en pacientes menopaúsicas que acuden a nuestra clínica de climaterio del hospital Juárez de México, el cual refleja la realidad de nuestro país, siendo la aterosclerosis la principal causa de mortalidad tanto en población general como en mujeres menopaúsicas después de los 50 años de edad, actualmente no se cuentan con un estudio en nuestro hospital y país que valore la asociación de los niveles de DHEAS y el resultado del ITB, con ello se pretende que sea el primer estudio que determine el grado de asociación de estas dos importantes variables para determinar su importancia en la valoración integral de las pacientes menopaúsicas de nuestra clínica y con ello emitir recomendaciones que nos permitan prevenir complicaciones futuras.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación de los Niveles de Sulfato de Dehidroepiandrosterona y el Índice Tobillo-Brazo, así como su importancia clínica en la predicción de Aterosclerosis Subclínica en pacientes en la Posmenopausia Temprana en la clínica de Climaterio del servicio de Biología de la Reproducción en el Hospital Juárez de México.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Identificar la asociación de los niveles de DHEAS con diferentes variables de estudio como son el Perfil de Lípidos, HOMA, IMC y el resultado de la Calculadora de la AHA para Riesgo Cardiovascular.

Evaluar el impacto de los hallazgos obtenidos para establecer recomendaciones y sugerencias en la evaluación integral de las pacientes posmenopáusicas.

HIPOTESIS

Los niveles séricos altos de Sulfato de Dehidroepiandrosterona se asocian con Índices Tobillo-Brazo Altos

DISEÑO DE LA INVESTIGACION

A) TIPO DE ESTUDIO

- Transversal
- Prospectivo
- Casos y controles

B) METODOLOGIA

Se evaluaron 132 pacientes en posmenopausia espontanea temprana del 14 de mayo de 2018 al 30 de abril de 2019, en la clínica de climaterio del servicio de Biología de la Reproducción de Humana del Hospital Juárez de México, siendo divididos en 2 grupos: 66 pacientes que conformaron nuestro grupo de estudio y 66 pacientes en grupo control.

A cada una de ellas se les realizo la determinación de peso y talla mediante el empleo de una báscula clínica de la marca VELAB, calculo de Índice de Masa Corporal, Índice Cintura-Cadera mediante el empleo de cinta métrica, medición de Índice Tobillo-Brazo mediante aparato de Doppler de 2 sondas de 4 y 8 Mhz de la marca Madeco, determinación sérica en el laboratorio clínico de Sulfato de Dehidroepiandrosterona, Glucosa, Insulina, perfil de lípidos, cálculo de HOMA-IR y medición de masa grasa y porcentaje de grasa visceral mediante bascula de análisis corporal omron.

1. Población y Muestra

Basado en el cálculo de muestra de una población infinita con la siguiente formula:

$$n = \frac{Z^2 * p * q}{e^2}$$

n = tamaño de la muestra.
z = nivel de confianza.
p = probabilidad a favor.
q = probabilidad en contra.
e = error muestral permisible.

$$n = Z^2(PQ)/d^2$$

Z=1.96 para nivel de confianza 95%

P=prevalencia 53% = 0.53 *

Q=1-P = 0.47

d=precisión 12 %= 0.12

$$(1.96)^2(0.47 \times 0.53)/(0.12)^2$$

$$3.84(0.0651)/0.0144$$

$$0.249984/0.0144$$

$$46.5$$

más 20% para ajuste de perdidas= 66

2. Herramientas Estadísticas

Las variables continuas se expresarán como media \pm desviación estándar. Las variables categóricas se expresarán como porcentajes. Para comparar las variables continuas paramétricas, se obtendrá mediante análisis estadístico, odds ratio con intervalos de confianza. Mediante estadística descriptiva se determinará media, moda y mediana.

Se utilizará el análisis de correlación de R Pearson para la correlación de los Niveles de Dehidroepiandrosterona Sulfato y los valores del índice Tobillo-Brazo.

Todos los estudios estadísticos se realizarán con el programa SPSS, versión 22 y Excel.

3. Criterios de Selección de la muestra

Grupo de Estudio

Criterios de Inclusión:

- Pacientes en la posmenopausia Espontanea Temprana (Etapas +1a, +1b, +1c, del STRAW+10)
- Niveles de DHEAS < 126 ug/dl/ml
- Medición Índice Tobillo-brazo por el mismo observador < 0,9
- Disposición para la evaluación.

Criterios de Exclusión

- Pacientes en la posmenopausia Tardía (Estadio +2 del STRAW+10)
- Pacientes con menopausia inducida
- Pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita de Inicio Tardía
- Pacientes en tratamiento con Glucocorticoides
- Pacientes con Tumores de Glándulas Suprarrenales
- Pacientes con diagnóstico de Hipertensión Arterial Sistémica

- Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus de más de 4 años de evolución
- Pacientes con Diabetes Mellitus descontrolada (HBA1C > 7%, Glucosa capilar preprandial > 130 mg/dl, Glucosa capilar postprandial > 180 mg/dl)
- Pacientes que no deseen participar en el estudio.

Se eliminaron pacientes que no completaron protocolo y que abandonaron el estudio.

Grupo Control

Criterios de Inclusión:

- Pacientes en la posmenopausia Espontanea Temprana (Etapas +1a, +1b, +1c, del STRAW+10)
- Niveles de DHEAS > 126 ug/dl/ml
- Medición Índice Tobillo-brazo por el mismo observador > 0,9
- Disposición para la evaluación.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes en la posmenopausia Tardía (Estadio +2 del STRAW+10)
- Pacientes con menopausia inducida
- Niveles de DHEAS < 126 ug/dl
- Medición Índice Tobillo-brazo por el mismo observador < 0,9
- Pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita de Inicio Tardía
- Pacientes en tratamiento con Glucocorticoides
- Pacientes con Tumores de Glándulas Suprarrenales
- Pacientes con diagnóstico de Hipertensión Arterial Sistémica
- Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus de más de 4 años de evolución
- Pacientes con Diabetes Mellitus descontrolada (HBA1C > 7%, Glucosa capilar preprandial > 130 mg/dl, Glucosa capilar postprandial > 180 mg/dl)
- Pacientes que no deseen participar en el estudio.

Se eliminaron pacientes que no completaron protocolo y que abandonaron el estudio.

4. Definición Operacional de Variables

Independiente: Niveles séricos de Dehidroepiandrosterona Sulfato (DHEA-S)

Dependientes: Índice Tobillo-brazo, Colesterol total, Colesterol HDL, Colesterol LDL, Colesterol no HDL, Triglicéridos, Glucosa, Insulina, HOMA, Índice de masa corporal, Índice Cintura-Cadera, Masa Grasa, Grasa Visceral.

Unidades y escalas de medición de las variables Dependientes y No Dependientes			
Variable	Unidades	Escala	Definición
Niveles Séricos de Sulfato de Dehidroepiandrosterona (DHEAS)	ug/dl	Medición sérica en ayuno.	Hormona esteroidea androgénica, producida por la corteza suprarrenal.
Riesgo cardiovascular	Bajo	0 a 7.4 %	Probabilidad de sufrir un Infarto Agudo al Miocardio o Accidente Cerebrovascular a 10 años.
	Alto	≥ 7.5 %	
Colesterol total	mg/dl	Medición sérica en ayuno.	Cantidad total de colesterol en la sangre.
Colesterol de alta densidad (HDL)	mg/dl	Medición sérica en ayuno. Independiente de si se encuentra o no en tratamiento	Lipoproteína de alta densidad circulante en sangre.
Colesterol de baja densidad (LDL)	mg/dl	Medición sérica en ayuno. Independiente de si se encuentra o no en tratamiento	Lipoproteína de Baja Densidad circulante en sangre.
Triglicéridos	mg/dl	Medición sérica en ayuno. Independiente de si se encuentra o no en tratamiento	Esteres derivados del glicerol y tres ácidos grasos circulantes en sangre.
Índice de masa corporal De acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud	Bajo peso	≤18.5 kg/m ²	Razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo.
	Normal	18.5-24.9 kg/m ²	
	Sobrepeso	25-29.9 kg/m ²	
	Obesidad grado I	30-34.5 kg/m ²	
	Obesidad grado II	35-39.9 kg/m ²	
Índice Tobillo-brazo	Obesidad grado III	≥40 kg/m ²	Resultado de dividir la presión arterial sistólica de cada tobillo entre el valor de la presión arterial sistólica más alto de cualquiera de las arterias braquiales.
	Arteria Incompresible	>1,20	
	Normal	1,20-0,89	
	Leve	0,90-0,70	
	Moderado	0,69-0,40	
Glucosa	mg/dl	Medición sérica en ayuno. Independiente de si se encuentra o no en tratamiento	Monosacárido con 6 átomos de carbono que es la fuente principal de energía.
Insulina	μUI/ml	Medición sérica en ayuno. Independiente de si se encuentra o no en tratamiento	Hormona polipeptídica producida por el páncreas que regula la cantidad de glucosa en sangre.
Evaluación del Modelo de Homeostasis (HOMA)	Normal	≤2.5	Método cuantitativo de medición de la Resistencia a la Insulina
	Resistencia a la Insulina	>2.6	
Índice Cintura-Cadera	Riesgo Bajo	<0.9	Relación que resulta de dividir el perímetro de la cintura entre el perímetro de la cadera.
	Riesgo Moderado	0.9-0.96	
	Riesgo Alto	0.97-1.02	
	Riesgo muy Alto	>1.02	
Masa Grasa	Bajo	0-10	Porcentaje de peso corporal constituido por el tejido adiposo.
	Saludable	11-21	
	Alto	22-27	
Grasa Visceral	Obeso	28-40	Porcentaje de grasa que se acumula en el abdomen y rodea órganos internos.
	Normal	1-9%	
	Alto	10-14%	
Edad Metabólica	Años		Edad real del cuerpo a nivel fisiológico.

C) IMPLICACIONES ÉTICAS

Con base al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, Título Segundo “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”, Capítulo I: Artículo 16, en este estudio se debe proteger la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándose sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice. Artículo 17, Fracción II. Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos-removidos por procedimiento profilácticos no invasivos, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 mililitros en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento.

Título cuarto “De la Bioseguridad de las Investigaciones” Artículo 75 Capítulo I Contar con las instalaciones y equipo de laboratorio de acuerdo a las normas técnicas que al efecto emita la Secretaría, que garanticen la contención física idónea para el manejo seguro. Capítulo II Adiestrar al personal sobre la manipulación, transporte, utilización, descontaminación y eliminación de desechos.

Debido a que los datos recolectados fueron utilizados únicamente con fines estadísticos, se garantizó la confidencialidad de la información.

Se les otorgará consentimiento informado a las pacientes.

RESULTADOS

Se evaluaron un total de 132 pacientes en la posmenopausia temprana, correspondiendo a 66 pacientes en grupo de estudio y 66 pacientes en grupo control (**Ver Tabla 1, Anexos**). Se estableció como punto de cohorte para Índice Tobillo-Brazo de 0.9 y para niveles de Sulfato de Dehidroepiandrosterona 126 ug/dl en base a la revisión bibliográfica y estudios realizados.

Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes. Para comparar la correlación de las variables continuas paramétricas, se obtuvieron mediante análisis estadístico, Odds ratio, con intervalos de confianza de 95%, con un rango mínimo y máximo. Mediante estadística descriptiva se estableció la media, moda y mediana.

Se utilizó el análisis de correlación de R Pearson entre los Niveles de Dehidroepiandrosterona Sulfato y los valores del índice Tobillo-Brazo. Todos los estudios estadísticos se realizaron con el programa SPSS versión 22 y Excel.

Dentro de nuestros grupos la edad se representó mediante las medidas de tendencia central de la siguiente manera:

Tabla 1. Edad de las pacientes en Grupo de Estudio

N	Válido	66
	Perdidos	0
Media		52 años
Mediana		53 años
Moda		57 años

Tabla 2. Edad de las pacientes en Grupo Control

N	Válido	66
	Perdidos	0
Media		51 años
Mediana		54 años
Moda		55 años

En lo que respecta a la distribución de frecuencias de los Estadios STRAW+10, en el **grupo de estudio**, predominó el +1c, con 31 pacientes representando 47%, cabe mencionar que estadio +1a contó únicamente con 5 pacientes.

Tabla 3. Estadios de STRAW+10 en Grupo de Estudio

	Pacientes n	Porcentaje (%)	Porcentaje válido (%)	Porcentaje acumulado (%)
Válido +1 a	5	7,5	7,5	7,5
+1b	30	45,5	45,5	53,0
+1c	31	47,0	47,0	100,0
Total	66	100,0	100,0	

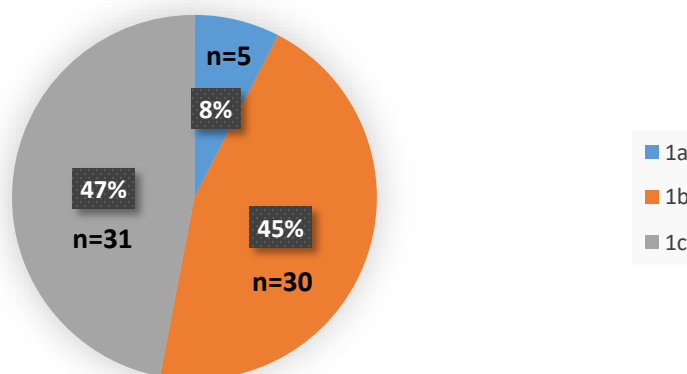
La distribución de frecuencias de los Estadios STRAW+10, en el **grupo control**, predominó el 1c, con 42 pacientes representando 63.6%, cabe mencionar que únicamente del estadio +1a contó con 7 pacientes.

Tabla 4. Estadios de STRAW+10 en Grupo Control

	Pacientes N	Porcentaje (%)	Porcentaje válido (%)	Porcentaje acumulado (%)
Válido +1 a	3	4,5	4,5	4,5
+1b	21	31,8	31,8	36,4
+1c	42	63,6	63,6	100,0
Total	66	100,0	100,0	

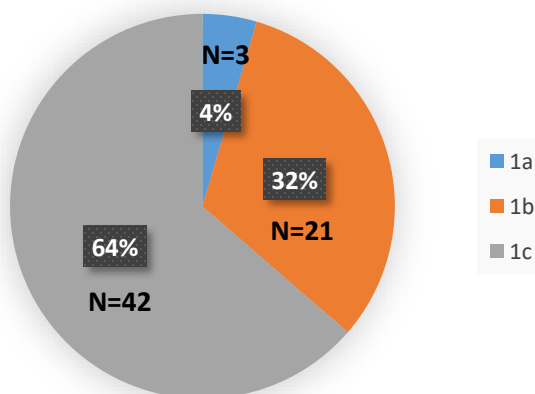
La distribución porcentual de cada uno de los estadios del STRAW+10, predominaron de la siguiente manera en el **grupo control**:

Gráfica 1. Estadios STRAW+10 en Grupo de Estudio



La distribución porcentual de cada uno de los estadios del STRAW+10, predominaron de la siguiente manera en el **grupo control**:

Gráfica 2. Estadios STRAW+10 en Grupo Control



Es importante mencionar que dentro del **grupo de estudio** la variable enfermedades cronicodegenerativas, se identificaron 6 pacientes con diagnósticos de Diabetes Mellitus de menos de 4 años de evolución y que actualmente se encuentran controladas y estables con niveles de HBAIC < 7%, así mismo se identificaron 11 pacientes con diagnóstico de Hipotiroidismo subclínico de menos de 3 años de evolución y que actualmente se encuentran controladas y estables.

Dentro del **grupo control** 7 pacientes fueron identificadas con el diagnóstico de Diabetes Mellitus de menos de 4 años de evolución, estando controladas y estables con niveles de HBAIC < 7%, así mismo 5 pacientes dentro de éste mismo grupo-

fueron identificados con diagnóstico de Hipotiroidismo subclínico de menos de 3 años de evolución.

Las medidas de tendencia central en el resto de variables dentro del **grupo de estudio**, fueron las siguientes:

Tabla 5. Estadísticos Descriptivos Grupo de Estudio

	IMC (kg/m ²)	ICC	Glucosa (mg/dl)	Insulina (uU/mL)	HOMA	DHEAS (ug/dl)	ITB
Media	27,4	0,77	99,8	20,2	8,9	67,7	0,52
Mediana	26,0	0,78	93,0	13,5	2,9	64,4	0,54
Moda	25,0	0,67	95,0	5,8	1,3	27,0	0,79

IMC: Índice de Masa Corporal

ICC: Índice Cintura-Cadera

HOMA: Índice de Resistencia la Insulina

DHEAS: Sulfato de Dehidroepiandrosterona

ITB: Índice Tobillo-Brazo

**Tabla 5.1 Estadísticos Descriptivos Grupo de Estudio
(Variables Metabólicas)**

	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	CT (mg/dl)	TG (mg/dl)	RCV	Masa Magra	Masa Grasa	% de Grasa Visceral	Edad Metabólica (años)
Media	63,7	130,7	190,0	168,1	1,3	25,2	32,9	10	64
Mediana	52,5	134,5	190,0	139,0	1,0	26,3	70,0	10	67
Moda	45,0	150,0	229,0	151,0	1	29,3	57,0	9	67

HDL: Lipoproteínas de Alta Densidad

LDL: Lipoproteínas de Baja Densidad

CT: Colesterol Total

TG: Triglicéridos

RCV: Riesgo Cardiovascular

Dentro del **grupo control** las medidas de tendencia central del resto de variables fueron las siguientes:

Tabla 6. Estadísticos Descriptivos Grupo Control

	IMC (kg/m ²)	ICC	Glucosa (mg/dl)	Insulina (uU/mL)	HOMA	DHEAS (ug/dl)	ITB
Media	27,4	0,70	94,0	16,3	4,1	173,4	0,95
Mediana	26,0	0,77	93,0	12,0	2,8	176,0	0,96
Moda	25,0	0,78	86,0	12,0	1,1	176,0	0,96

IMC: Índice de Masa Corporal

ICC: Índice Cintura-Cadera

HOMA: Índice de Resistencia la Insulina

DHEAS: Sulfato de Dehidroepiandrosterona

ITB: Índice Tobillo-Brazo

**Tabla 6.1 Estadísticos Descriptivos Grupo de Estudio
(Variables Metabólicas)**

	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	CT (mg/dl)	TG (mg/dl)	RCV	Masa Magra	Masa Grasa	% de Grasa Visceral	Edad Metabólica
Media	76,8	140,9	199,2	174,6	1,6	25,4	20,1	9,3	69
Mediana	51,2	136,0	192,0	146,0	2,0	24,0	60,0	9,0	68
Moda	43,0	120,1	185,0	211,0	2	22,2	55,0	9	61

HDL: Lipoproteínas de Alta Densidad

LDL: Lipoproteínas de Baja Densidad

CT: Colesterol Total

TG: Triglicéridos

RCV: Riesgo Cardiovascular

A pesar de que en las pacientes de ambos grupos sus edades oscilaban de 40 a 61 años, sus edades metabólicas respectivas se encontraron en un rango de 69 a 71.1 años, lo cual denota la intervención de múltiples variables de carácter metabólico en el resultado final de la edad metabólica.

Es importante mencionar que dentro del **grupo de estudio**, los niveles fisiológicos de Sulfato de Dehidroepiandrosterona, fueron clasificados como elevados o disminuidos, tomando como referencia el punto de corte de 126 ug/dl, su distribución fue de la siguiente manera:

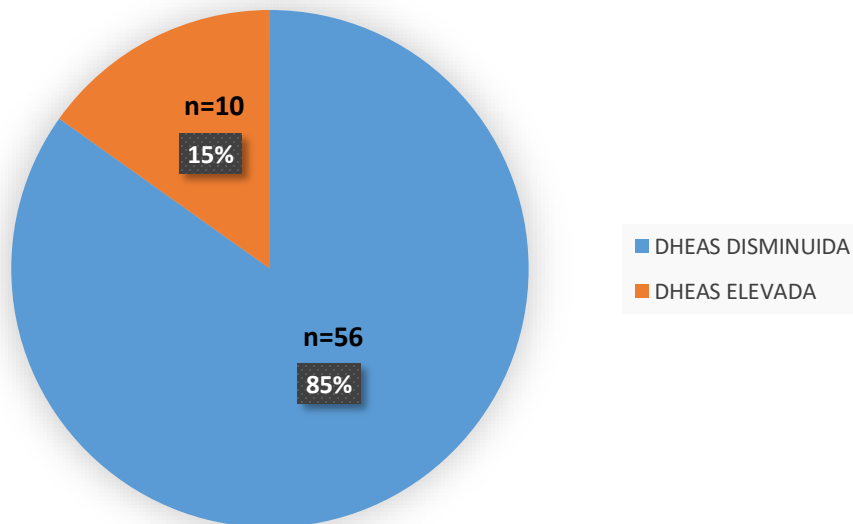
Tabla 7. Tabla de Frecuencias de Niveles Fisiológicos de Sulfato de Dehidroepiandrosterona en Grupo de Estudio

Niveles Fisiológicos	Pacientes n	Porcentaje (%)	Porcentaje válido (%)	Porcentaje acumulado (%)
DHEAS DISMINUIDA	56	85,0	84,8	84,8
Válido DHEAS ELEVADA	10	15,0	15,2	100,0
Total	66	100,0	100,0	

DHEAS: Sulfato de Dehidroepiandrosterona

En 85% de las pacientes del **grupo de estudio** se identificaron niveles fisiológicos de Sulfato de Dehidroepiandrosterona menores a 126 ug/dl, su distribución fue de la siguiente manera.

Gráfica 3. Niveles Fisiológicos de Sulfato de Dehidroepiandrosterona en Grupo de Estudio



Dentro del **grupo control**, los niveles fisiológicos de Sulfato de Dehidroepiandrosterona, fueron clasificados como elevados o disminuidos, tomando como referencia el punto de corte de 126 ug/dl, su distribución fue de la siguiente manera:

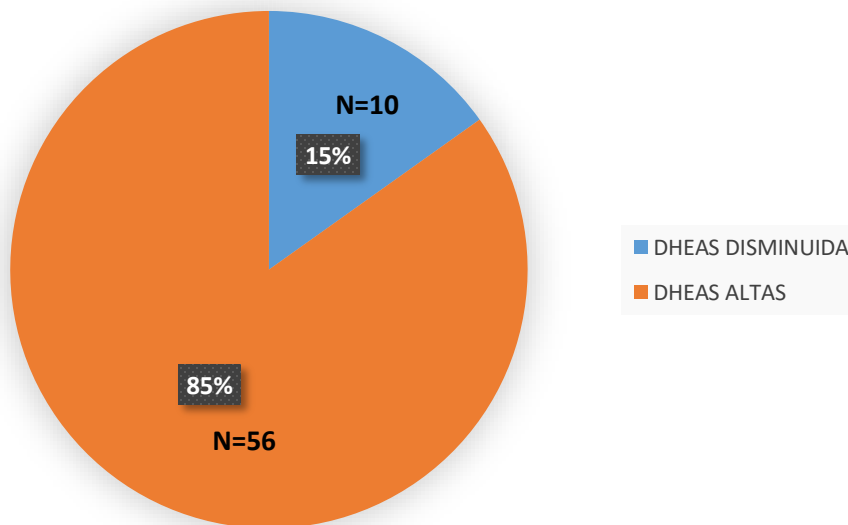
Tabla 8. Tabla de Frecuencias de Niveles Fisiológicos de Sulfato de Dehidroepiandrosterona en Grupo Control

Niveles Fisiológicos	Pacientes N	Porcentaje (%)	Porcentaje válido (%)	Porcentaje acumulado (&)
Válido DHEAS DISMINUIDA	10	15,0	15,2	15,2
DHEAS ELEVADA	56	85,0	84,8	100,0
Total	66	100,0	100,0	

DHEAS: Sulfato de Dehidroepiandrosterona

De importancia mencionar que el 15% de las pacientes del **grupo control** contaron con niveles fisiológicos de Sulfato de Dehidroepiandrosterona menor a 126 ug/dl, la representación porcentual es de la siguiente manera:

Gráfica 4. Niveles Fisiológicos de Sulfato de Dehidroepiandrosterona en Grupo Control



DHEAS: Sulfato de Dehidroepiandrosterona

El Índice Tobillo-Brazo mostró una frecuencia dentro del **grupo de estudio** de la siguiente manera:

Con respecto al **grupo de estudio** los Índice Tobillo-Brazo de 6 pacientes contaron con valores mayores a 0.9, de importancia mencionar el punto de corte de 0.9 que se considera como valor normal, donde los niveles menores a dicho valor presentan deterioro arteriolar con presencia de aterosclerosis, identificando 60 pacientes con dicha afección.

A continuación se observan los hallazgos encontrados.

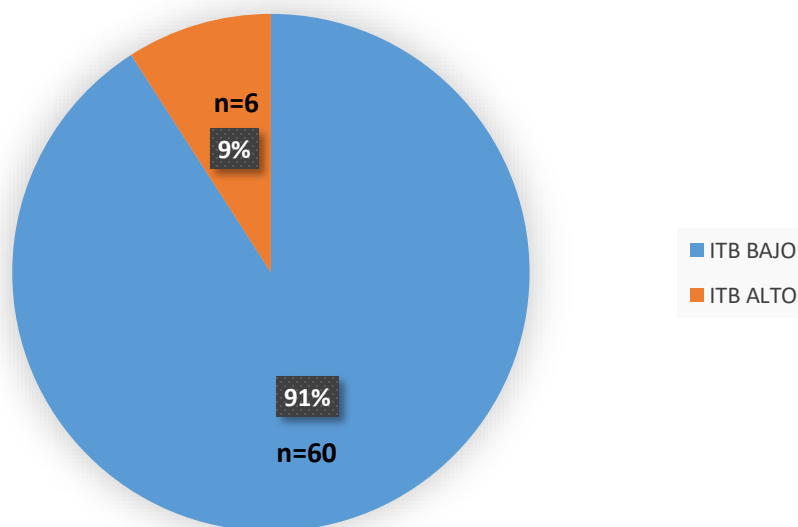
Tabla 9. Tabla de Frecuencias de Índice Tobillo-Brazo en Grupo de Estudio

Resultado	Pacientes n	Porcentaje (%)	Porcentaje válido (%)	Porcentaje acumulado (%)
ITB DISMINUIDO	60	90,9	90,9	90,9
Válido ITB ELEVADO	6	9,1	9,1	100,0
Total	66	100,0	100,0	

ITB: Índice Tobillo-Brazo (Normal: 0.9))

Su representación porcentual en el **grupo de estudio** fue de la siguiente manera:

Gráfica 5. Índice Tobillo-Brazo en Grupo de Estudio



ITB: Índice Tobillo-Brazo

Dentro del **grupo control** se observaron Índices Tobillo-Brazo disminuidos en 10 pacientes, es decir en el 15.2%, recordando que el punto de corte es de 0.9, el cual se considera normal.

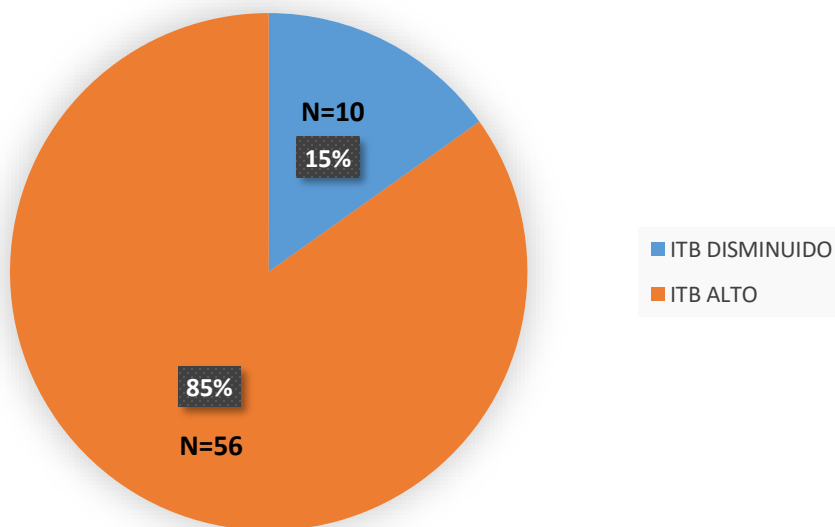
Tabla 10. Tabla de Frecuencias de Índice Tobillo-Brazo en Grupo Control

Resultado	Pacientes N	Porcentaje (%)	Porcentaje válido (%)	Porcentaje acumulado (%)
ITB DISMINUIDO	10	15,2	15,2	15,2
Válido ITB ELEVADO	56	84,8	84,8	100,0
Total	66	100,0	100,0	

ITB: Índice Tobillo-Brazo

Su representación porcentual fue la siguiente:

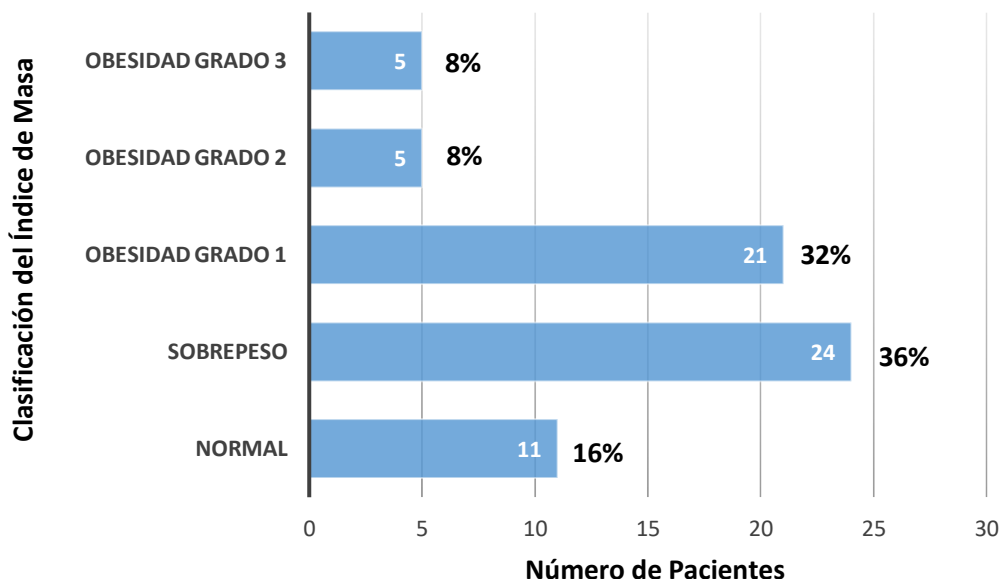
Gráfica 6. Índice Tobillo-Brazo Grupo Control



ITB: Índice Tobillo-Brazo

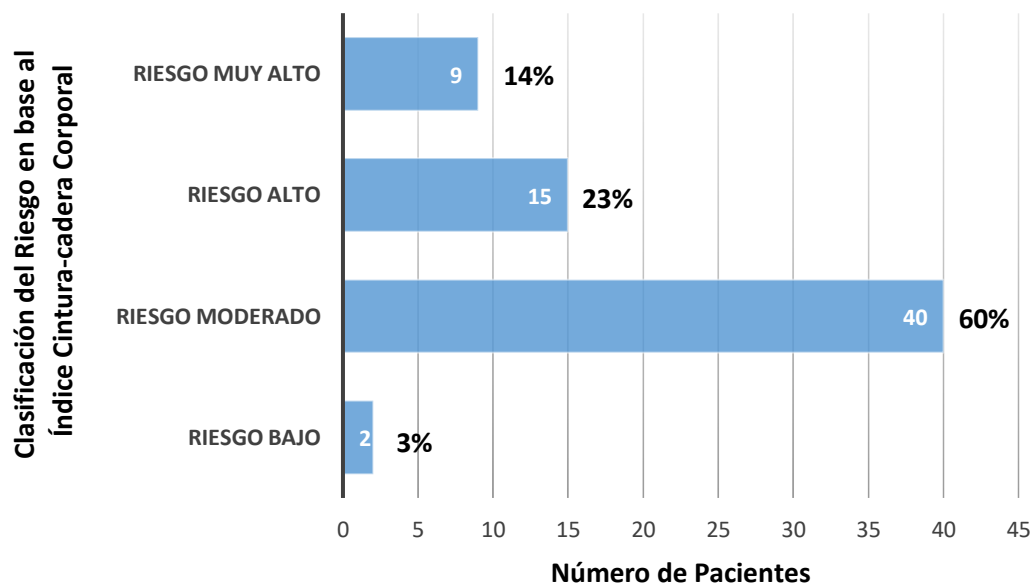
A continuación, se observan algunas características propias de las pacientes del **grupo de estudio y del grupo control**, tomando en cuenta diferentes variables de estudio.

Gráfica A. Índice de Masa Corporal en pacientes de Grupo de Estudio



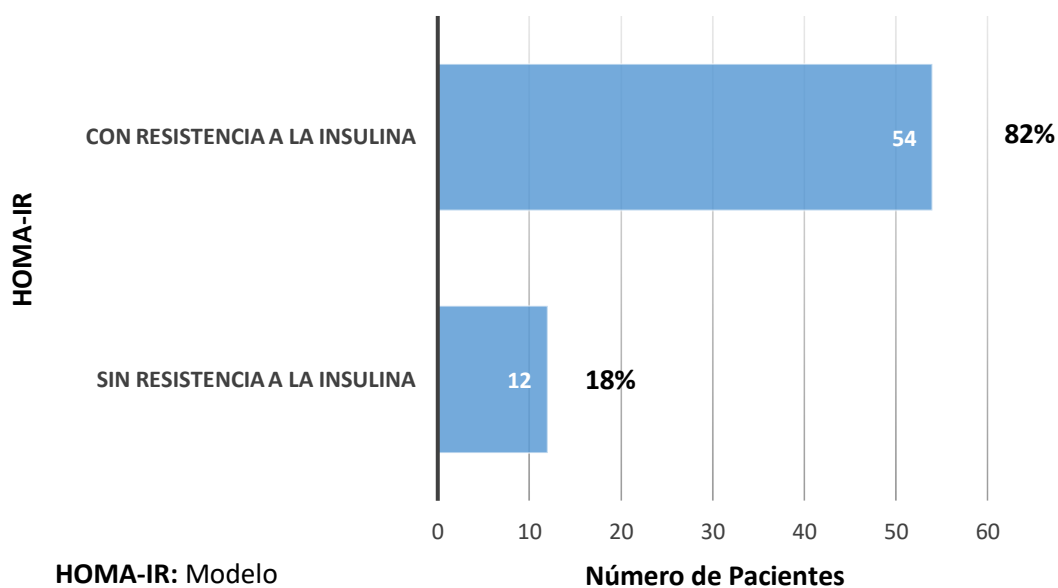
En el **grupo de estudio** con respecto al IMC se observa un mayor predominio de sobrepeso, siendo la obesidad grado 2 y obesidad grado 3 en menor proporción, únicamente 11 pacientes presentaron un IMC dentro de la normalidad.

Gráfica B. Índice Cintura-Cadera de pacientes en Grupo de Estudio



Con referencia al Índice Cintura-Cadera, 40 pacientes en **grupo de estudio** presentaron un nivel de riesgo moderado y 2 pacientes presentaron un riesgo bajo.

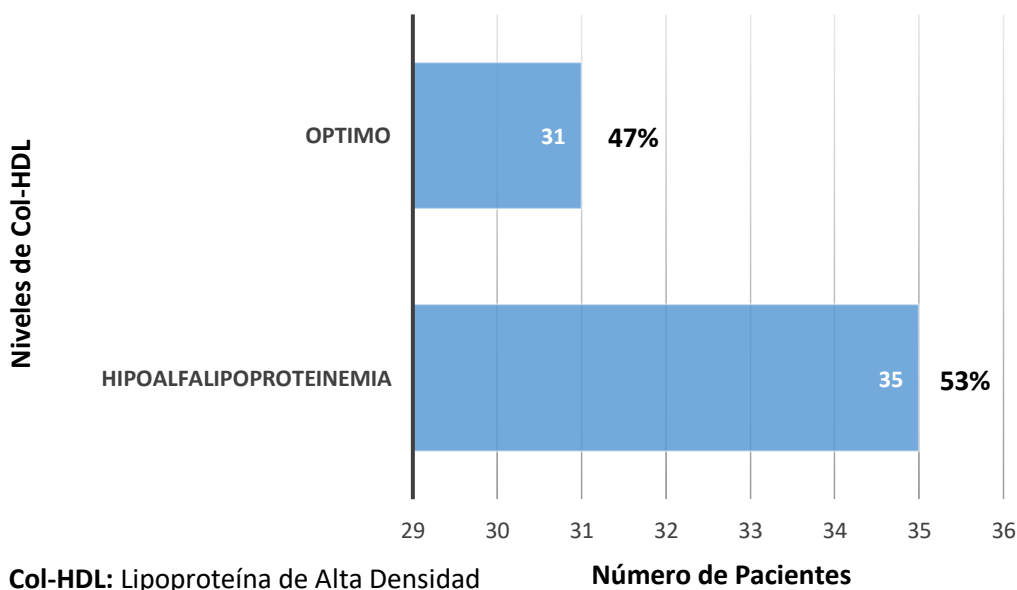
Gráfica 7. HOMA de pacientes en Grupo de Estudio



HOMA-IR: Modelo Homeostático de Resistencia a la insulina

Es importante mencionar que 54 pacientes presentaron un HOMA-IR mayor a 2.5 dentro del **grupo de estudio**.

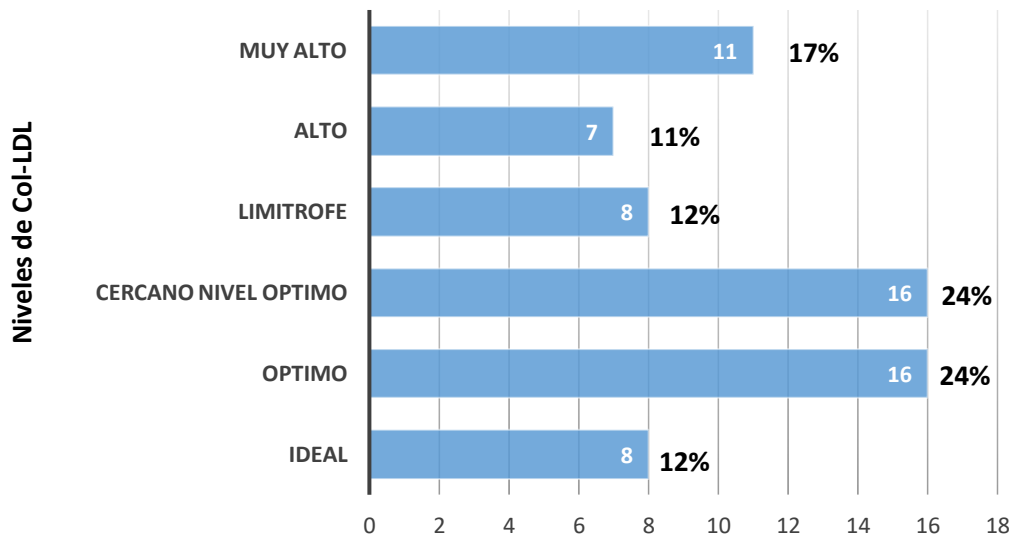
Gráfica 7. Niveles de Col-HDL en Grupo de Estudio



Col-HDL: Lipoproteína de Alta Densidad

El **grupo de estudio** 35 pacientes presentaron hipoalfalipoproteinemia con niveles de HDL menores a 50 mg/dl, siendo una de las alteraciones lipídicas con mayor prevalencia.

Gráfica 8. Niveles de Col-LDL en Grupo de Estudio

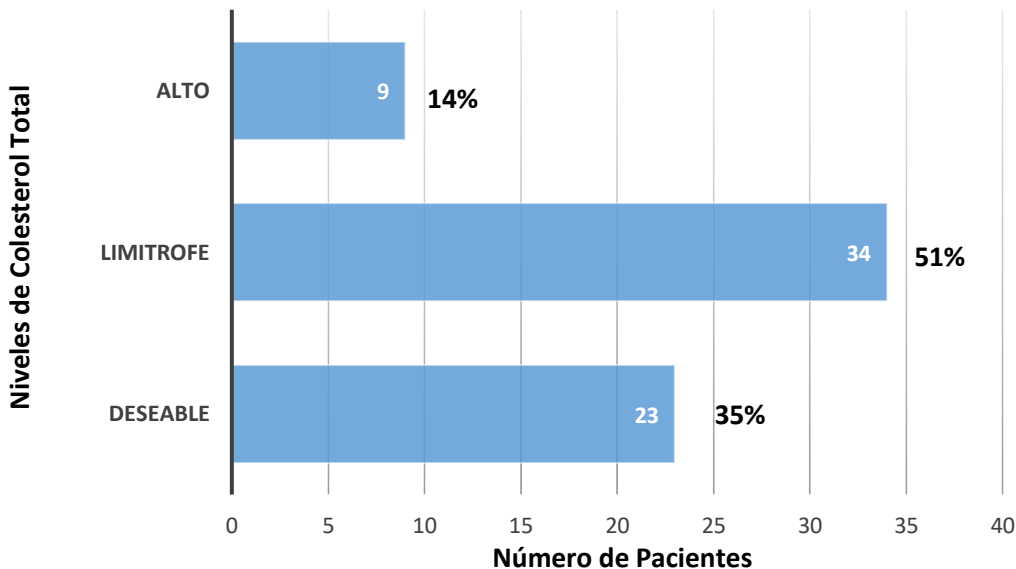


Col-LDL: Lipoproteína de Baja Densidad

Número de Pacientes

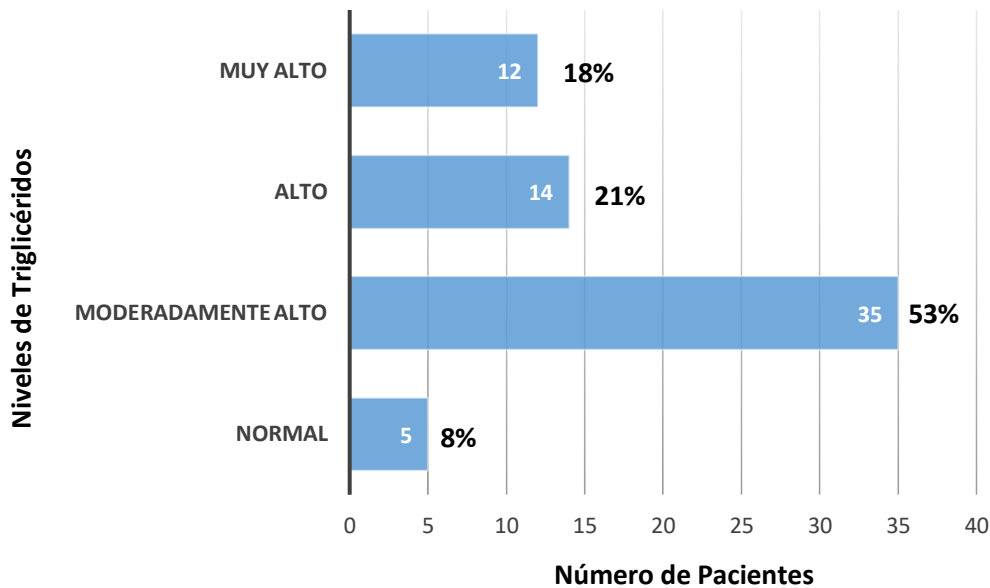
Dentro del **grupo de estudio** 11 pacientes presentaron niveles muy altos de LDL, y se presentó un empate en niveles óptimos y cercano al nivel óptimo en 16 pacientes respectivamente, llama la atención que 7 pacientes presentaron niveles altos.

Gráfica 9. Niveles de Colesterol Total de pacientes en Grupo de Estudio



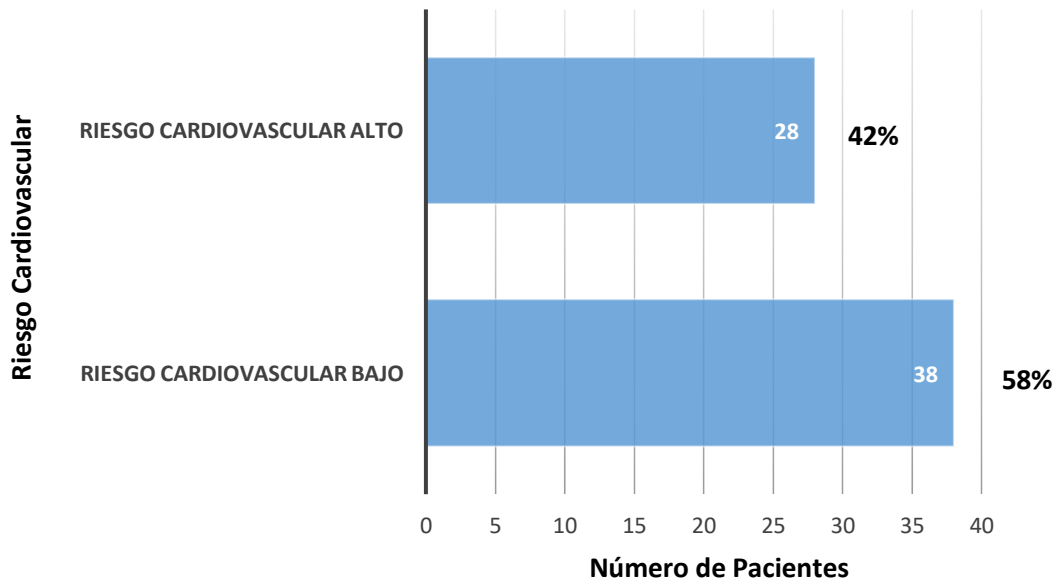
Únicamente 23 pacientes presentaron niveles deseables de colesterol total en contraparte con niveles altos en 9 pacientes del **grupo de estudio**.

Gráfica 10. Niveles de Triglicéridos de pacientes en Grupo de Estudio



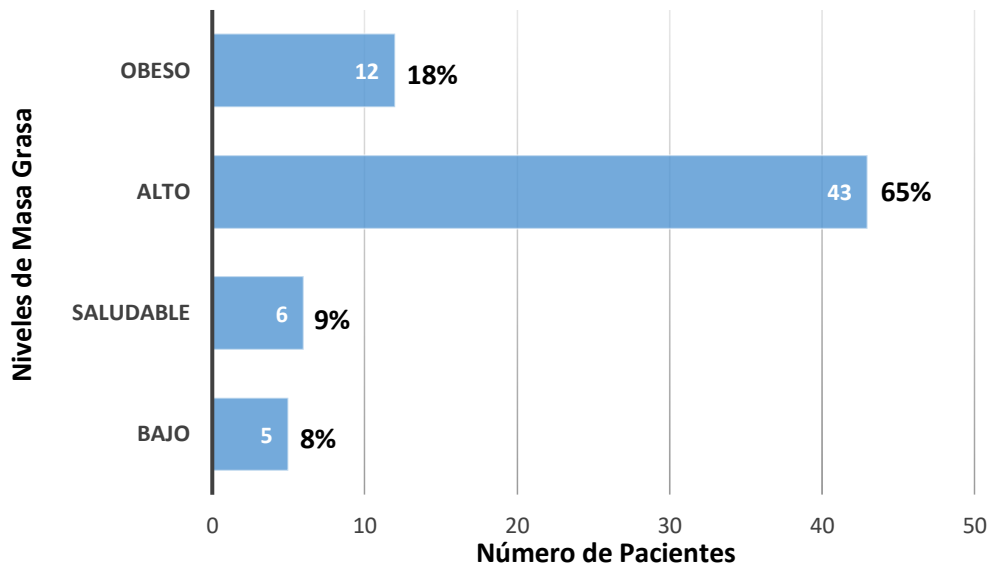
Los triglicéridos fueron de las variables más prevalentes, observando únicamente 5 pacientes con niveles normales en grupo de estudio y 35 con niveles dentro de moderadamente alto, en menor proporción 12 pacientes con niveles muy altos.

Gráfica 11. Riesgo Cardiovascular de pacientes en Grupo de Estudio



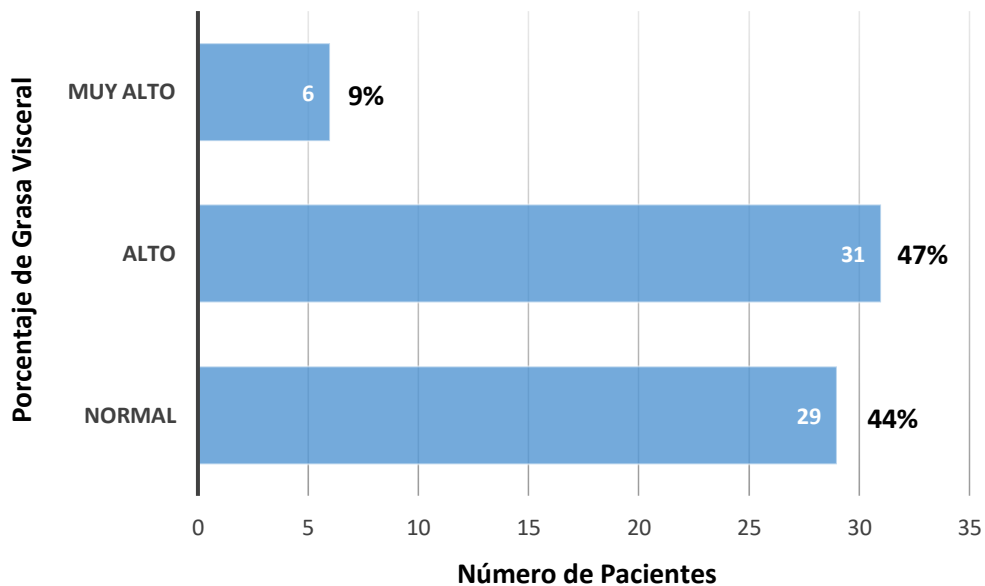
El riesgo cardiovascular fue de las variables muy significativas en el estudio, observado en 38 pacientes riesgo cardiovascular bajo (menor a 7.5 en base a calculadora de la AHA), únicamente 28 pacientes evidenciaron un riesgo cardiovascular alto.

Gráfica 12. Niveles de Masa Grasa de pacientes en Grupo de Estudio



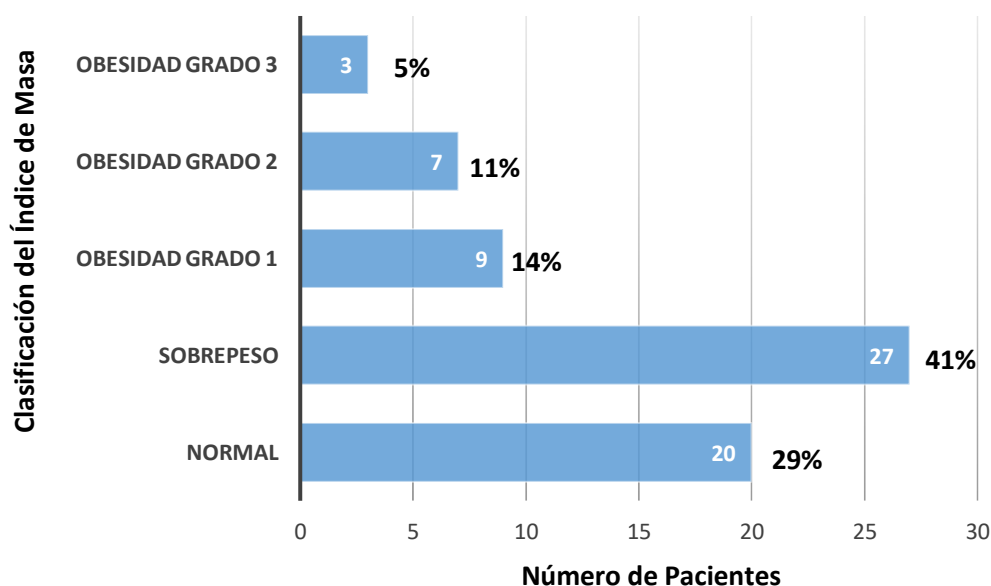
Dentro **del grupo de estudio** la variable masa grasa se presentó en un nivel alto en 43 pacientes y únicamente nivel bajo en 5 pacientes, resaltando el marcado deterioro que presentaron las pacientes en **grupo de estudio**.

Gráfica 13. Porcentaje de Grasa Visceral de pacientes en Grupo de Estudio



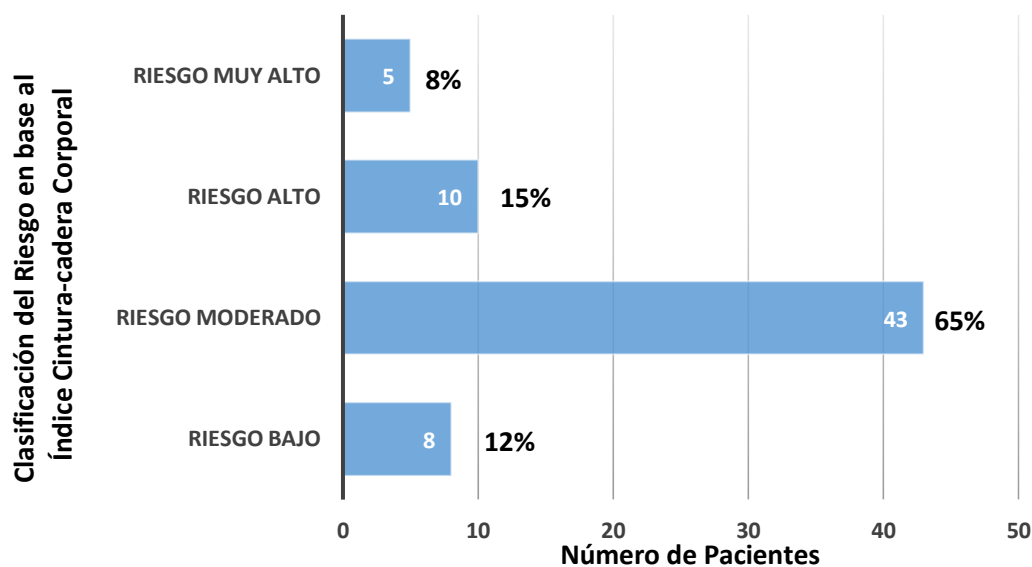
Es importante mencionar que en relación al porcentaje de grasa visceral predominó un nivel alto con 31 pacientes en **grupo de estudio** y un nivel muy alto en 6 pacientes.

Gráfica 14. Índice de Masa Corporal de pacientes en Grupo Control



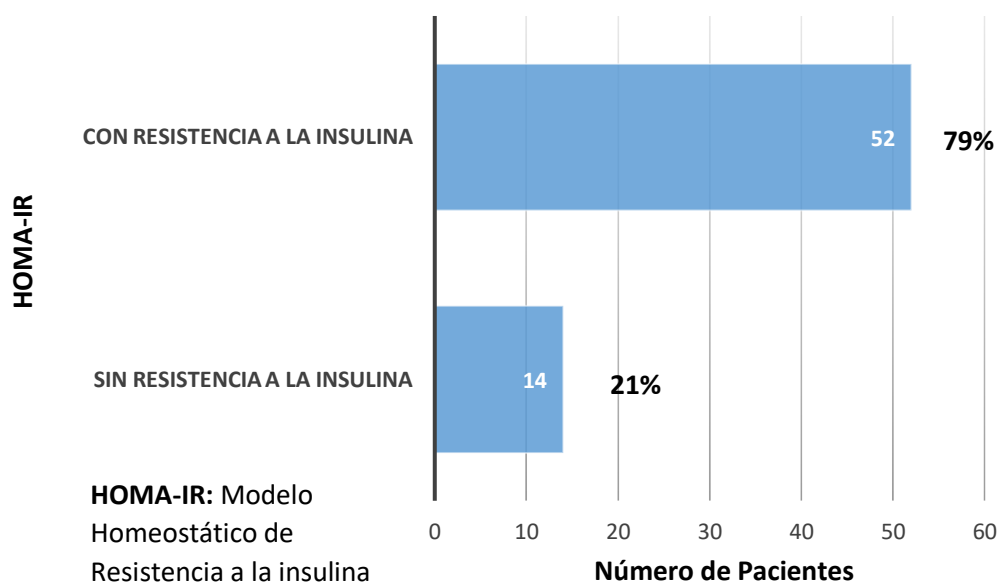
Dentro del IMC, predominó el sobrepeso en 27 pacientes del **grupo control** y únicamente 20 pacientes se encontraron con un IMC normal, cabe destacar que minoritariamente 3 pacientes presentaron obesidad grado 3.

Gráfica 15. Índice Cintura-Cadera de pacientes en Grupo Control



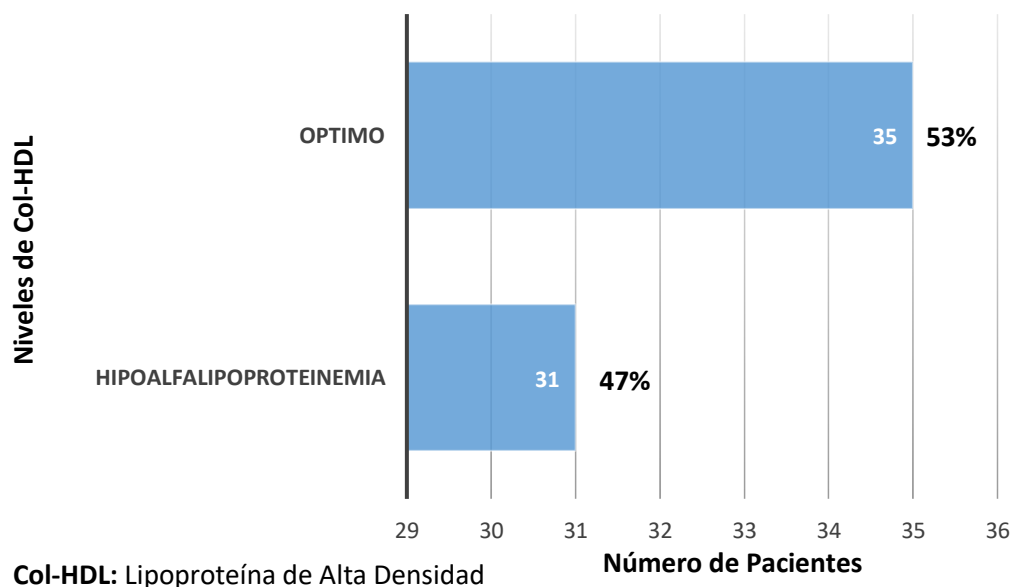
Lo heterogéneo del **grupo control** también se evidenció en el Índice Cintura-cadera con 43 pacientes con riesgo moderado, 8 pacientes con riesgo bajo, 10 pacientes con riesgo alto y únicamente 5 con riesgo muy alto, lo que es evidente que a pesar de ser un grupo relativamente sano, la medida antropométrica ICC resultó ser de las variables mayormente afectadas.

Gráfica 16. HOMA de pacientes en Grupo Control



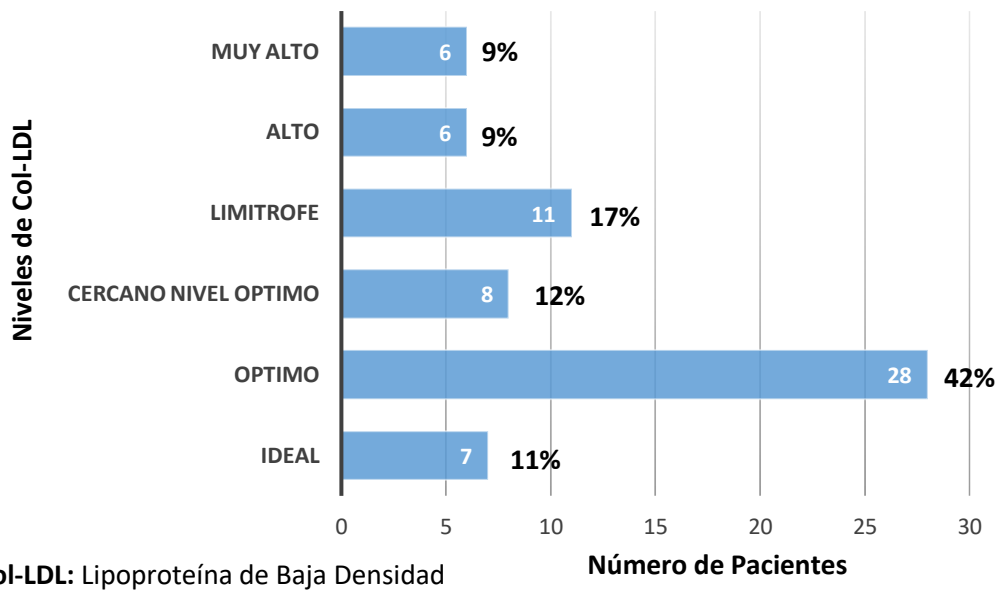
Dentro de la variable HOMA-IR en el **grupo control** 52 pacientes presentaron resistencia a la insulina, y únicamente 14 pacientes presentaron un HOMA-IR menor a 2.5, lo que evidencia un marcado deterioro metabólico a pesar de ser el grupo de pacientes sanas.

Gráfica 17. Niveles de Col-HDL de pacientes en Grupo Control



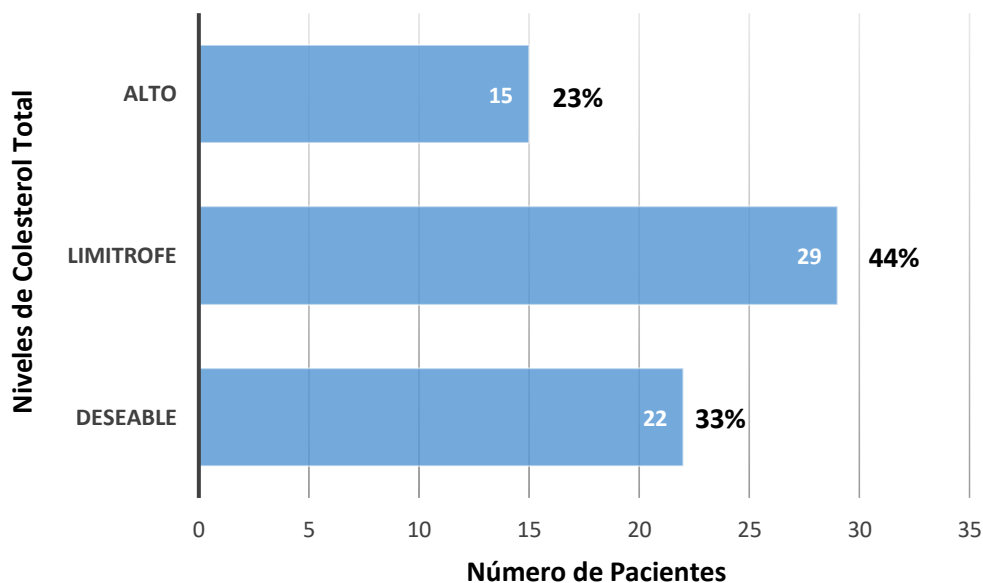
La variable Col-HDL en el **grupo control** correspondió a 35 pacientes con niveles de HDL óptimo y 31 pacientes con hipoalfalipoproteinemia observado una mejor distribución de pacientes sanas en este grupo.

Gráfica 18. Niveles de Col-LDL de pacientes en Grupo Control



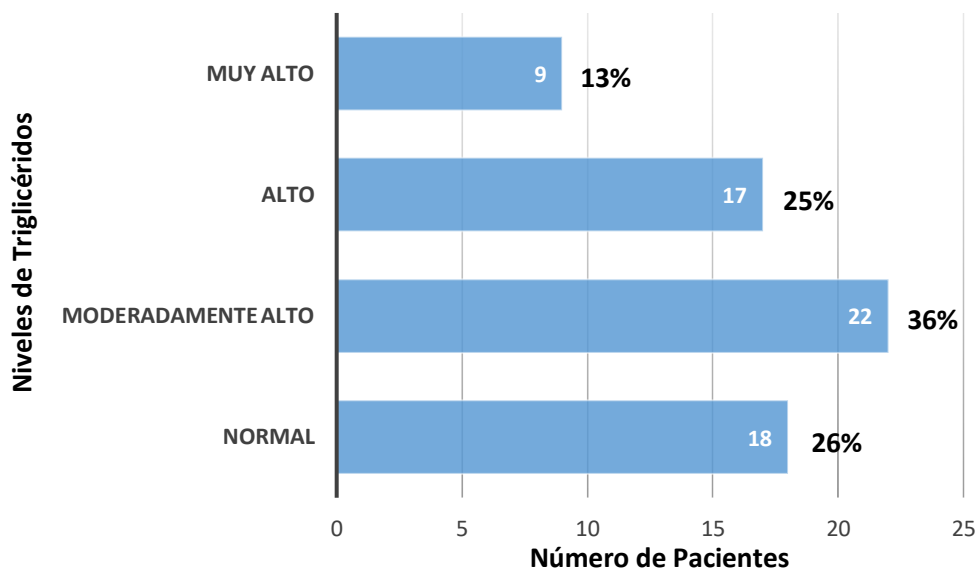
Dentro de la variable niveles de Col-LDL, 28 pacientes en **grupo control** presentaron un nivel óptimo, 7 pacientes únicamente con niveles ideales. En 6 pacientes presentaron niveles altos y muy altos respectivamente, observando una gran variabilidad dentro del **grupo control**.

Gráfica 19. Niveles Colesterol Total de pacientes en Grupo Control



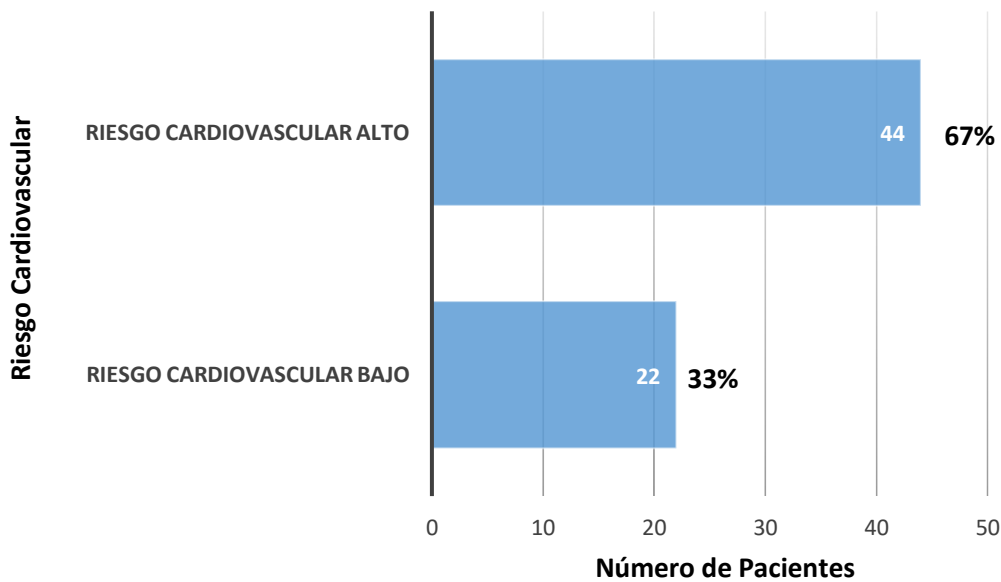
Los niveles de colesterol total se mantuvieron en nivel límite en 29 pacientes, y únicamente 15 pacientes presentaron un nivel alto, 22 pacientes evidenciaron un nivel deseable.

Gráfica 20. Niveles de Triglicéridos de pacientes en Grupo Control



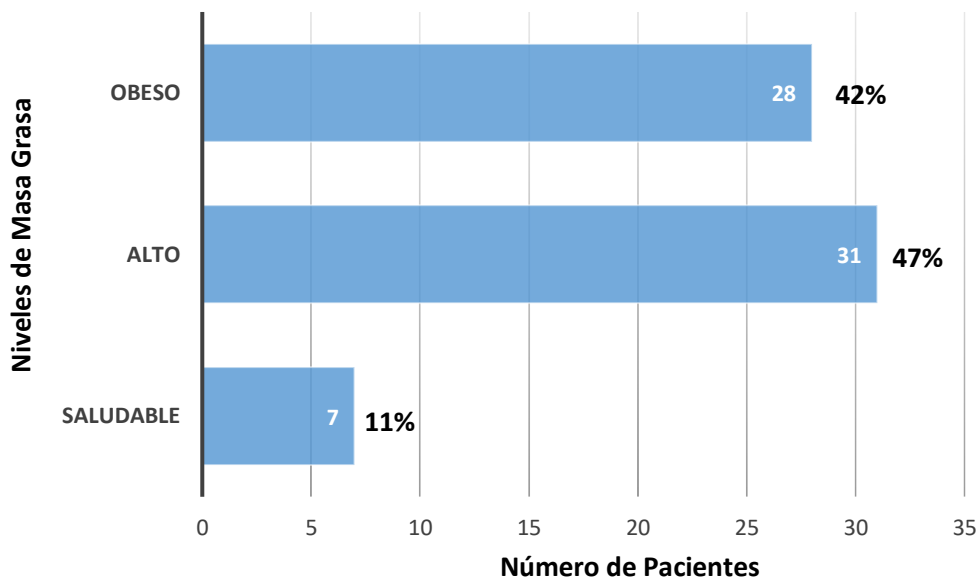
Los niveles de triglicéridos de igual forma presentaron una distribución heterogénea, con 22 pacientes con niveles moderadamente altos, y en su menor proporción 9 pacientes con niveles muy altos dentro del **grupo control**.

Gráfica 21. Riesgo Cardiovascular de pacientes en Grupo Control



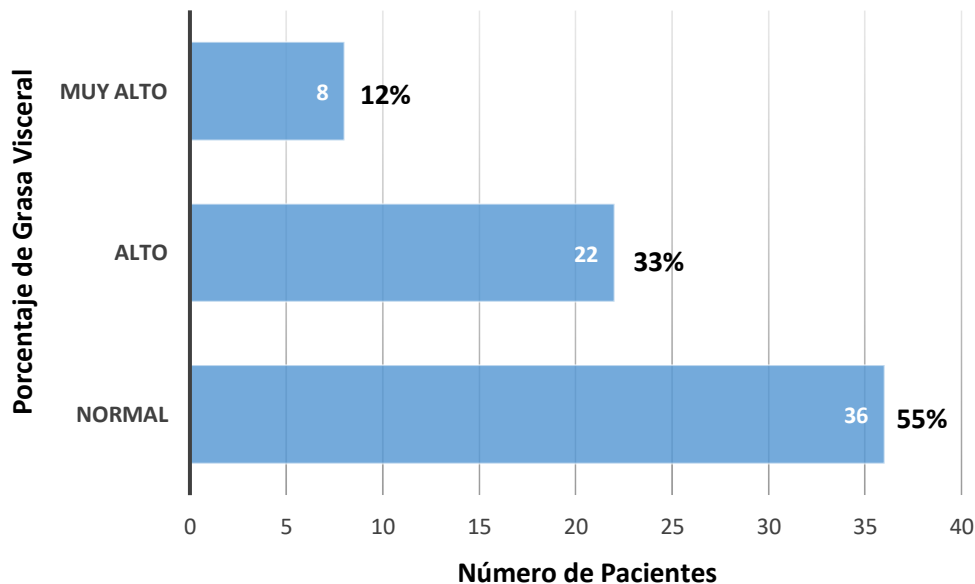
Es importante mencionar que en éste **grupo control** 44 pacientes presentaron un riesgo cardiovascular alto en base a lo establecido por la AHA a pesar de que son consideradas pacientes sanas, únicamente 22 pacientes contaron con un riesgo cardiovascular bajo (< 7.5 en base a calculadora de la AHA).

Gráfica 22. Niveles de Masa Grasa de pacientes en Grupo Control



Dentro del **grupo control** 7 pacientes presentaron un nivel saludable de masa grasa, sin embargo 31 pacientes evidenciaron un nivel alto y 28 pacientes presentaron obesidad.

Gráfica 23. Porcentaje de Grasa Visceral de pacientes en Grupo Control



Con respecto al porcentaje de grasa visceral 8 pacientes presenta un nivel muy alto de grasa visceral con respecto a 36 pacientes con nivel normal, esto denota de manera evidente lo heterogéneo del **grupo control**.

Al realizar gráficamente la tabla de contingencia de las variables Índice Tobillo-Brazo (ITB) con Niveles de Dehidroepiandrosterona-Sulfato para el cálculo del Odds ratio con intervalos de confianza, se identificaron los siguientes hallazgos.

Tabla 11. Tabla de Contingencia Sulfato de Dehidroepiandrosterona con Índice Tobillo-Brazo

Niveles Fisiológicos		ITB		Total
		ITB DISMINUIDO	ITB ELEVADO	
DHEAS DISMINUIDA	DHEAS	51	15	66
DHEAS ELEVADA		19	47	66
Total		70	62	132

ITB: Índice Tobillo-Brazo

DHEAS: Sulfato de Dehidroepiandrosterona

Tabla 12. Tabla de Contingencia Índice Tobillo-Brazo con Sulfato de Dehidroepiandrosterona

Resultado		DHEAS		Total
		DHEAS DISMINUIDA	DHEAS ELEVADA	
ITB DISMINUIDO	ITB	51	19	70
ITB ELEVADO		15	47	62
Total		66	66	132

ITB: Índice Tobillo-Brazo

DHEAS: Sulfato de Dehidroepiandrosterona

De las 132 pacientes, 47 pacientes presentaron niveles de ITB altos con Niveles de Sulfato de Dehidroepiandrosterona.

Tabla 13. Estimación de Riesgo Sulfato de Dehidroepiandrosterona e Índice Tobillo-Brazo

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Odds ratio para ITB (ITB DISMINUIDO / ITB ELEVADO)	8,411	3,838	18,429
Para cohorte DHEAS = DHEAS DISMINUIDA	3,011	1,895	4,786
Para cohorte DHEAS = DHEAS ELEVADA	,358	,238	,539
N de casos válidos	132		

Tabla 14. Estimación de Riesgo Índice Tobillo-Brazo con Sulfato de Dehidroepiandrosterona

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Odds ratio para DHEAS (DHEAS DISMINUIDA / DHEAS ELEVADA)	8,411	3,838	18,429
Para cohorte ITB = ITB DISMINUIDO	2,684	1,797	4,010
Para cohorte ITB = ITB ELEVADO	,319	,199	,511
N de casos válidos	132		

Se estableció un **Odds ratio** de **8.411**, con un **intervalo de confianza del 95%** que oscila de **3.8-18.4**, evidenciado a la Sulfato de Dehidroepiandrosterona con un riesgo relativo de **8 veces** presentar un **Índice Tobillo-Brazo mayor a 0.9**, observado una fuerte asociación entre ambas variables, que las hace estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

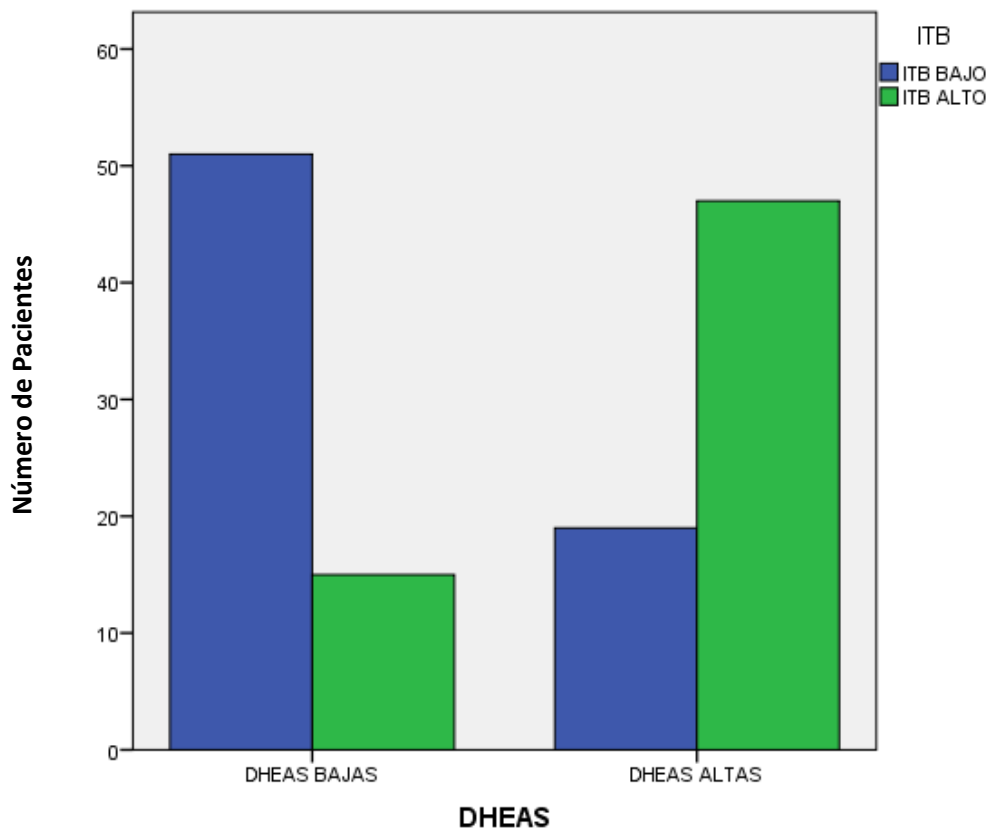
Tabla 15. Correlación de Sulfato de Dehidroepiandrosterona e Índice Tobillo-Brazo

		DHEAS	ITB
DHEAS	Correlación de Pearson	1	,486**
	Sig. (bilateral)		,000
	N	132	132
ITB	Correlación de Pearson	,486**	1
	Sig. (bilateral)	,000	
	N	132	132

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

La correlación de la variable Dehidroepiandrosterona-Sulfato con Índice Tobillo-Brazo presentó significancia estadística con un nivel 0.01 siendo una $p < 0.05$

Gráfica 24. Correlación Sulfato de Dehidroepiandrosterona e Índice Tobillo-Brazo



ITB: Índice Tobillo-Brazo

DHEAS: Sulfato de Dehidroepiandrosterona

Es importante mencionar que los puntos de corte para Sulfato de Dehidroepiandrosterona en base a las revisiones bibliográficas fue de 126 ug/dl, y para el Índice Tobillo-Brazo de 0.9, a partir de ello se establecieron los valores disminuidos y elevados respectivamente, sin embargo existen más clasificaciones que para términos de los objetivos de esta trabajo no son consideradas por la variabilidad estadística que presentan.

Así mismo es importante mencionar la correlación de las diferentes variables de estudio, donde se observó significancia estadística con los Niveles de Sulfato de Dehidroepiandrosterona elevada con Índice Tobillo-Brazo Elevado así como con variables metabólicas como Masa Magra, Masa Grasa, Porcentaje de grasa visceral y riesgo cardiovascular, observando la influencia de éstas variables en fases preclínicas de la aterosclerosis. (**Ver Anexos; Tabla 2, 2.1, 2.2**).

Cabe mencionar la correlación de los estadios de STRAW +10, con la variable Dehidroepiandrosterona-Sulfato e Índice Tobillo-Brazo, donde a diferencia de múltiples estudios que demuestran la disminución paulatina de éste andrógeno suprarrenal, en nuestro grupo de estudio se observó un aumento en las pacientes en los diferentes estadios de la menopausia temprana, es importante mencionar los criterios de exclusión que fueron seleccionados en éste grupo de pacientes (**Ver Anexos; Tabla 3 y 4, Grafica A y B**).

DISCUSION

La historia natural de la enfermedad arterial coronaria (EAC) pasa por un largo período silente o asintomático; con una prevalencia de 64-70% en mujeres en la posmenopausia temprana superando por mucho al género masculino, parte de ello radica en el déficit estrogénico que se va acentuando en las diferentes etapas de la posmenopausia, sin embargo se pueden identificar marcadores de aterosclerosis subclínica para seleccionar o reclasificar a las pacientes en la categoría de riesgo apropiada, importante mencionar que muchas de las complicaciones presentan su mayor auge en la posmenopausia tardía, sin embargo se pueden establecer diferentes estrategias o herramientas de bajo costo con una mayor precisión comparadas con otros métodos que requieren una infraestructura (Allen, 2014).¹

Es muy importante mencionar lo observado en las diferentes variables antropométricas y metabólicas evaluadas a lo largo del estudio, donde prácticamente muchas de ellas han pasado a formar parte del anecdotario por su disminuida sensibilidad y especificidad como métodos de tamizaje de la enfermedad aterosclerótica, sin embargo en éste estudio se demostró que el cálculo del riesgo cardiovascular emitido por la AHA debe seguir siendo tomado en cuenta ya que demuestra significancia estadística con diferentes biomarcadores, principalmente Sulfato de Dehidroepiandrosterona. Variables como porcentaje de grasa visceral, masa magra, masa grasa deben de ser considerados durante la valoración integral de las pacientes en las clínicas de climaterio (Wu, 2017).⁶

La justificación de la búsqueda de marcadores de aterosclerosis subclínica radica en la necesidad de optimizar la estratificación de los individuos considerados de riesgo intermedio según las escalas de riesgo tradicional, para tomar decisiones terapéuticas que sean costo efectivas según el riesgo real de cada paciente (Shufelt, 2010).²⁰

Los padecimientos cardiovasculares abarcan numerosos y diversos tipos de patologías relacionadas con los vasos periféricos, así como con el corazón. Cappola y colaboradores (2009) han demostrado que las concentraciones medias de DHEA-S disminuyen en las mujeres con la edad y son significativamente más bajas en aquellas con un historial de enfermedades del corazón.³⁰

Mannic y colaboradores (2015) en diferentes estudios previos han informaron que los niveles más bajos de DHEA-S se pueden relacionar a una mayor mortalidad cardiovascular en las mujeres posmenopáusicas con factores de riesgo cardiovascular.⁹ Niveles fisiológicos disminuidos de DHEA-S se ha demostrado que se asocia con un aumento de la rigidez arterial en mujeres menopáusicas. Con respecto a los niveles de DHEA-S antes mencionados se han establecido conclusiones similares en mujeres posmenopáusicas con una mayor mortalidad cardiovascular.⁹ Aunque DHEA-S no interactúa directamente con el receptor de glucocorticoides, la investigación sugiere que puede actuar como un antagonista funcional a los efectos de los glucocorticoides (Brahimaj, 2017).⁸

En el estudio WISE (Evaluación de la Cardiopatía Isquémica en la Mujer), incluyo 270 mujeres posmenopáusicas sometidas a angiografía coronaria por sospecha de isquemia, se informó de una correlación positiva entre los niveles de DHEA-S y los resultados de Eventos Cardiovasculares ECV, que fue explicado por mejoría de la aterosclerosis en pacientes con niveles de DHEA-S superiores a la media. (Shufelt, 2010).²⁰

Blum y colaboradores (2013) demostraron en un estudio que la disminución de la concentración de DHEA-S observadas en mujeres de edad avanzada es significativamente más pronunciado en el caso de las enfermedades coronarias del corazón. Los niveles de DHEA-S son buenos marcadores de forma variable para la predicción de enfermedades cardiovasculares en la población general probablemente debido a muchos factores importantes adicionales en la génesis de la mortalidad cardiovascular. El papel de la DHEA-S se ha estudiado en el contexto de la función endotelial en mujeres postmenopáusicas con factores de riesgo coronario, como lo observado en el estudio.¹³

Los resultados han demostrado que los niveles más bajos de DHEA-S se asocian con disfunción endotelial como se evalúa por una correlación positiva entre DHEA-S y el porcentaje de dilatación mediada por flujo, un marcador de la función endotelial (Jankowska, 2010).²³ Esta correlación fue independiente de otros factores de riesgo coronario como la edad, índice de masa corporal, la presión sanguínea, colesterol total y lipoproteína de baja densidad (Col-HDL), niveles de glucosa, o hábitos de fumar.

Es muy importante establecer estrategias y estudios derivados del presente, con enfoque de riesgo que nos permita clasificar a las pacientes tomando en consideración cada uno de los factores de riesgo involucrados que permitan mejorar la calidad de la evaluación en la valoración diaria.

CONCLUSIONES

Se logró determinar la asociación que tienen los niveles de Sulfato de Dehidroepiandrosterona y el Índice Tobillo-Brazo, demostrando ser herramientas muy valiosas en el abordaje integral de las pacientes en la posmenopausia temprana con la finalidad de identificar a aquellas pacientes que cursen con aterosclerosis en una fase preclínica, así mismo el grupo de pacientes evaluadas a lo largo del estudio muestran marcada variabilidad con respecto a sus antecedentes personales, parámetros antropométricos, biomarcadores metabólicos como lo es el perfil de lípidos, glucosa e insulina, siendo los niveles fisiológicos elevados de sulfato de dehidroepiandrosterona un biomarcador de carácter protector en las diferentes etapas de la posmenopausia temprana, el cual puede ser considerado un recurso de fácil acceso y con un valor clínico y terapéutico muy valioso con respecto a otras herramientas empleadas para tal finalidad que son difíciles de realizar por el costo elevado y el tipo de infraestructura con la que cuentan. Su asociación con diferentes variables de aspecto metabólico como lo son triglicéridos, masa grasa, porcentaje de grasa visceral y la determinación del riesgo cardiovascular mediante la calculadora de la AHA, presentaron una asociación estadísticamente significativa que le otorga un valor trascendental en la práctica clínica la determinación de los niveles fisiológicos de sulfato de Dehidroepiandrosterona.

Parte de la valoración integral de las pacientes incluye la identificación de factores de riesgo que desde hace algunos años se han tomado en cuenta por diferentes asociaciones y organismos internacionales, sin embargo ante el aumento exponencial de la enfermedad cardiovascular en las pacientes que acuden al servicio de climaterio de nuestro hospital y que es un reflejo de la realidad nacional, se requiere diseñar herramientas clínicas especialmente en mujeres mayores de 50 años en base a lo observado en nuestro estudio, permitiendo detectar de manera temprana complicaciones que con el pasar del tiempo deterioren la calidad de vida de las pacientes y por ende aumenten su morbimortalidad.

La Sulfato de Dehidroepiandrosterona puede llegar a ser considerada un biomarcador de gran utilidad en los próximos años, y ser tomada en cuenta por organismos y consensos internacionales donde se pueden realizar más estudios en diferentes grupos de poblaciones, así como en condiciones médicas diferentes, dando seguimiento a largo plazo, ya que durante el momento de una menopausia en etapa temprana se puede diagnosticar y prevenir la enfermedad aterosclerótica con sus diferentes complicaciones y variantes permitiendo asegurar el mejoramiento en la calidad de vida de las pacientes con miras hacia una menopausia tardía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Allen, N. B., Siddique, J., Wilkins, J. T., Shay, C., Lewis, C. E., Goff, D. C., ... & Lloyd-Jones, D. (2014). Blood pressure trajectories in early adulthood and subclinical atherosclerosis in middle age. *Jama*, 311(5), 490-497.
2. Braunstein, G. D. (2006). Androgen insufficiency in women. *Growth hormone & IGF research*, 16, 109-117.
3. Palacios, S. (2011). Hypoactive Sexual Desire Disorder and current pharmacotherapeutic options in women. *Women's Health*, 7(1), 95-107.
4. Montalcini, T., Migliaccio, V., Ferro, Y., Gazzaruso, C., & Pujia, A. (2012). Androgens for postmenopausal women's health?. *Endocrine*, 42(3), 514-520.
5. Davey, D. A. (2012). Androgens in women before and after the menopause and post bilateral oophorectomy: clinical effects and indications for testosterone therapy. *Women's Health*, 8(4), 437-446.
6. Wu, T. T., Chen, Y., Zhou, Y., Adi, D., Zheng, Y. Y., Liu, F., ... & Xie, X. (2017). Prognostic Value of Dehydroepiandrosterone Sulfate for Patients With Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*, 6(5), e004896.
7. Yasui, T., Matsui, S., Tani, A., Kunimi, K., Yamamoto, S., & Irahara, M. (2012). Androgen in postmenopausal women. *The Journal of Medical Investigation*, 59(1, 2), 12-27.
8. Brahimaj, A., Muka, T., Kavousi, M., Laven, J. S., Dehghan, A., & Franco, O. H. (2017). Serum dehydroepiandrosterone levels are associated with lower risk of type 2 diabetes: the Rotterdam Study. *Diabetologia*, 60(1), 98-106.
9. Mannic, T., Viguie, J., & Rossier, M. F. (2015). In vivo and in vitro evidences of dehydroepiandrosterone protective role on the cardiovascular system. *International journal of endocrinology and metabolism*, 13(2).
10. Labrie, F. (2010). DHEA, important source of sex steroids in men and even more in women. In *Progress in brain research* (Vol. 182, pp. 97-148). Elsevier.
11. Blum, C. A., Mueller, C., Schuetz, P., Fluri, F., Trummler, M., Mueller, B., ... & Christ-Crain, M. (2013). Prognostic value of dehydroepiandrosterone-sulfate and other parameters of adrenal function in acute ischemic stroke. *PLoS One*, 8(5), e63224.
12. Vuksan-Ćusa, B., Šagud, M., Mihaljević-Peleš, A., Jakšić, N., & Jakovljević, M. (2014). Metabolic syndrome and cortisol/DHEAS ratio in patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatria Danubina*, 26(2), 0-189.
13. Blum, C. A., Mueller, C., Schuetz, P., Fluri, F., Trummler, M., Mueller, B., ... & Christ-Crain, M. (2013). Prognostic value of dehydroepiandrosterone-sulfate and other parameters of adrenal function in acute ischemic stroke. *PLoS One*, 8(5), e63224.
14. Butcher, S. K., Killampalli, V., Lascelles, D., Wang, K., Alpar, E. K., & Lord, J. M. (2005). Raised cortisol: DHEAS ratios in the elderly after injury: potential impact upon neutrophil function and immunity. *Aging Cell*, 4(6), 319-324.

15. Traish, A. M., Kang, H. P., Saad, F., & Guay, A. T. (2011). Dehydroepiandrosterone (DHEA)—a precursor steroid or an active hormone in human physiology (CME). *The journal of sexual medicine*, 8(11), 2960-2982.
16. Labrie, F. (2010). DHEA, important source of sex steroids in men and even more in women. In *Progress in brain research* (Vol. 182, pp. 97-148). Elsevier.
17. Kushnir, M. M., Blamires, T., Rockwood, A. L., Roberts, W. L., Yue, B., Erdogan, E., ... & Meikle, A. W. (2010). Liquid chromatography–tandem mass spectrometry assay for androstenedione, dehydroepiandrosterone, and testosterone with pediatric and adult reference intervals. *Clinical chemistry*, 56(7), 1138-1147.
18. Cappola, A. R., Xue, Q. L., Walston, J. D., Leng, S. X., Ferrucci, L., Guralnik, J., & Fried, L. P. (2006). DHEAS levels and mortality in disabled older women: the Women's Health and Aging Study I. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 61(9), 957-962.
19. Ohlsson, C., Labrie, F., Barrett-Connor, E., Karlsson, M. K., Ljunggren, O., Vandenput, L., ... & Tivesten, A. (2010). Low serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate predict all-cause and cardiovascular mortality in elderly Swedish men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(9), 4406-4414.
20. Shufelt, C., Bretsky, P., Almeida, C. M., Johnson, B. D., Shaw, L. J., Azziz, R., ... & Stanczyk, F. Z. (2010). DHEA-S levels and cardiovascular disease mortality in postmenopausal women: results from the National Institutes of Health—National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(11), 4985-4992.
21. Trivedi, D. P., & Khaw, K. T. (2001). Dehydroepiandrosterone sulfate and mortality in elderly men and women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(9), 4171-4177.
22. Forti, P., Maltoni, B., Olivelli, V., Pirazzoli, G. L., Ravaglia, G., & Zoli, M. (2012). Serum dehydroepiandrosterone sulfate and adverse health outcomes in older men and women. *Rejuvenation research*, 15(4), 349-358.
23. Jankowska, E. A., Drohomirecka, A., Ponikowska, B., Witkowska, A., Lopuszanska, M., Szklarska, A., ... & Ponikowski, P. (2010). Deficiencies in circulating testosterone and dehydroepiandrosterone sulphate, and depression in men with systolic chronic heart failure. *European journal of heart failure*, 12(9), 966-973.
24. Jiménez, M. C., Sun, Q., Schürks, M., Chiuve, S., Hu, F. B., Manson, J. E., & Rexrode, K. M. (2013). Low dehydroepiandrosterone sulfate is associated with increased risk of ischemic stroke among women. *Stroke*, 44(7), 1784-1789.

25. Sanders, J. L., Boudreau, R. M., Cappola, A. R., Arnold, A. M., Robbins, J., Cushman, M., & Newman, A. B. (2010). Cardiovascular disease is associated with greater incident dehydroepiandrosterone sulfate decline in the oldest old: the cardiovascular health study all stars study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(3), 421-426.
26. Gleib, D. A., & Goldman, N. (2006). Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and risk for mortality among older Taiwanese. *Annals of epidemiology*, 16(7), 510-515.
27. Tivesten, Å., Vandenput, L., Carlzon, D., Nilsson, M., Karlsson, M. K., Ljunggren, Ö., ... & Ohlsson, C. (2014). Dehydroepiandrosterone and its sulfate predict the 5-year risk of coronary heart disease events in elderly men. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(17), 1801-1810.
28. Haring, R., Teng, Z., Xanthakis, V., Coviello, A., Sullivan, L., Bhasin, S., ... & Vasani, R. S. (2013). Association of sex steroids, gonadotrophins, and their trajectories with clinical cardiovascular disease and all-cause mortality in elderly men from the Framingham Heart Study. *Clinical endocrinology*, 78(4), 629-634.
29. Haring, R., Teng, Z., Xanthakis, V., Coviello, A., Sullivan, L., Bhasin, S., ... & Vasani, R. S. (2013). Association of sex steroids, gonadotrophins, and their trajectories with clinical cardiovascular disease and all-cause mortality in elderly men from the Framingham Heart Study. *Clinical endocrinology*, 78(4), 629-634.
30. Cappola, A. R., O'Meara, E. S., Guo, W., Bartz, T. M., Fried, L. P., & Newman, A. B. (2009). Trajectories of dehydroepiandrosterone sulfate predict mortality in older adults: the cardiovascular health study. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 64(12), 1268-1274.
31. Kähönen, M. H., Tilvis, R. S., Jolkkonen, J., Pitkälä, K., & Härkönen, M. (2000). Predictors and clinical significance of declining plasma dehydroepiandrosterone sulfate in old age. *Aging Clinical and Experimental Research*, 12(4), 308-314.
32. VanItallie, T. B. (2002). Stress: a risk factor for serious illness. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 51(6), 40-45.

ANEXOS

Tabla 1. Estadística Descriptiva del total de variables

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar
Edad de las pacientes	132	40	61	52,27	5,184
Índice de Masa Corporal	132	19,5	43,4	28,178	4,8992
ICC	132	,15	1,20	,7641	,15781
Glucosa	132	61,0	160,0	96,932	42,1477
Insulina	132	3,0	18,4	18,306	21,4376
HOMA	132	0,7	247,0	6,572	21,9348
DHEAS	132	24,0	232,0	120,605	58,1086
ITB	132	,11	1,23	,7427	,27821
HDL	132	23,0	63,0	70,270	91,1130
LDL	132	38,1	244,0	135,848	36,8001
CT	132	65,0	309,0	194,644	41,2407
TG	132	,0	116,0	171,439	118,6028
Riesgo Cardiovascular	132	1	2	1,52	,515
Masa Magra	132	14,1	45,2	25,376	3,7387
Masa Grasa	132	33,9	24,0	265,088	364,3001
Porcentaje de Grasa Visceral	132	2	14	9,73	2,130
Edad Metabólica	132	34	83	64,11	9,141
N válido (por lista)	132				

IMC: Índice de Masa Corporal

ICC: Índice Cintura-Cadera

HOMA: Índice de Resistencia la Insulina

DHEAS: Sulfato de Dehidroepiandrosterona

ITB: Índice Tobillo-Brazo

TG: Triglicéridos

HDL: Lipoproteínas de Alta Densidad

LDL: Lipoproteínas de Baja Densidad

CT: Colesterol Total

Tabla 2. Correlación de las variables de estudio

		DHEAS	ITB	Edad de las pacientes	Estadios de STRAW	Índice de Masa Corporal	ICC
DHEAS	Correlación de Pearson	1	,486**	-,015	-,137	-,020	-,039
	Sig. (bilateral)		,000	,867	,118	,817	,659
	N	132	132	132	132	132	132
ITB	Correlación de Pearson	,486**	1	-,047	-,163	-,110	-,017
	Sig. (bilateral)	,000		,594	,062	,210	,844
	N	132	132	132	132	132	132
Edad de las pacientes	Correlación de Pearson	-,015	-,047	1	,148	,005	-,076
	Sig. (bilateral)	,867	,594		,091	,950	,389
	N	132	132	132	132	132	132
Estadios de STRAW	Correlación de Pearson	-,137	-,163	,148	1	-,068	-,167
	Sig. (bilateral)	,118	,062	,091		,435	,055
	N	132	132	132	132	132	132
Índice de Masa Corporal	Correlación de Pearson	-,020	-,110	,005	-,068	1	,024
	Sig. (bilateral)	,817	,210	,950	,435		,782
	N	132	132	132	132	132	132
ICC	Correlación de Pearson	-,039	-,017	-,076	-,167	,024	1
	Sig. (bilateral)	,659	,844	,389	,055	,782	
	N	132	132	132	132	132	132

** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

ICC: Índice Cintura-Cadera **DHEAS:** Sulfato de Dehidroepiandrosterona

ITB: Índice Tobillo-Brazo

Tabla 2.1 Correlación de las variables de estudio

		DHEAS	ITB	HOMA	HDL	LDL	CT	TG
DHEAS	Correlación de Pearson	1	,486**	,047	,061	,000	,011	-,175*
	Sig. (bilateral)		,000	,593	,490	1,000	,903	,044
	N	132	132	132	132	132	132	132
ITB	Correlación de Pearson	,486**	1	,117	,121	-,052	,083	-,136
	Sig. (bilateral)	,000		,183	,165	,556	,343	,121
	N	132	132	132	132	132	132	132
HOMA	Correlación de Pearson	,047	,117	1	,048	,000	,077	,151
	Sig. (bilateral)	,593	,183		,585	,996	,381	,083
	N	132	132	132	132	132	132	132
HDL	Correlación de Pearson	,061	,121	,048	1	,126	,118	,016
	Sig. (bilateral)	,490	,165	,585		,151	,177	,856
	N	132	132	132	132	132	132	132
LDL	Correlación de Pearson	,000	-,052	,000	,126	1	,099	,075
	Sig. (bilateral)	1,000	,556	,996	,151		,257	,395
	N	132	132	132	132	132	132	132
CT	Correlación de Pearson	,011	,083	,077	,118	,099	1	-,012
	Sig. (bilateral)	,903	,343	,381	,177	,257		,893
	N	132	132	132	132	132	132	132
TG	Correlación de Pearson	-,175*	-,136	,151	,016	,075	-,012	1
	Sig. (bilateral)	,044	,121	,083	,856	,395	,893	
	N	132	132	132	132	132	132	132

HOMA: Índice de Resistencia la Insulina

DHEAS: Sulfato de Dehidroepiandrosterona

ITB: Índice Tobillo-Brazo

TG: Triglicéridos

HDL: Lipoproteínas de Alta Densidad

LDL: Lipoproteínas de Baja Densidad

CT: Colesterol Total

Tabla 2.2 Correlación de las variables de estudio

		DHEAS	ITB	RCV	Masa Magra	Masa Grasa	% Grasa Visceral	Edad Metabólica
DHEAS	Correlación de Pearson	1	,486**	,214*	-,190*	,341**	-,124	-,054
	Sig. (bilateral)		,000	,014	,029	,000	,155	,538
	N	132	132	132	132	132	132	132
ITB	Correlación de Pearson	,486**	1	,159	-,203*	,187*	-,046	-,062
	Sig. (bilateral)	,000		,068	,019	,032	,598	,482
	N	132	132	132	132	132	132	132
Riesgo Cardiovascular	Correlación de Pearson	,214*	,159	1	,160	,069	-,026	,145
	Sig. (bilateral)	,014	,068		,067	,434	,767	,098
	N	132	132	132	132	132	132	132
Masa Magra	Correlación de Pearson	-,190*	-,203*	,160	1	-,162	-,123	,119
	Sig. (bilateral)	,029	,019	,067		,063	,161	,176
	N	132	132	132	132	132	132	132
Masa Grasa	Correlación de Pearson	,341**	,187*	,069	-,162	1	-,207*	-,144
	Sig. (bilateral)	,000	,032	,434	,063		,017	,099
	N	132	132	132	132	132	132	132
Porcentaje de Grasa Visceral	Correlación de Pearson	-,124	-,046	-,026	-,123	-,207*	1	,105
	Sig. (bilateral)	,155	,598	,767	,161	,017		,230
	N	132	132	132	132	132	132	132
Edad Metabólica	Correlación de Pearson	-,054	-,062	,145	,119	-,144	,105	1
	Sig. (bilateral)	,538	,482	,098	,176	,099	,230	
	N	132	132	132	132	132	132	132

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

* . La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas).

DHEAS: Sulfato de Dehidroepiandrosterona
RCV: Riesgo Cardiovascular

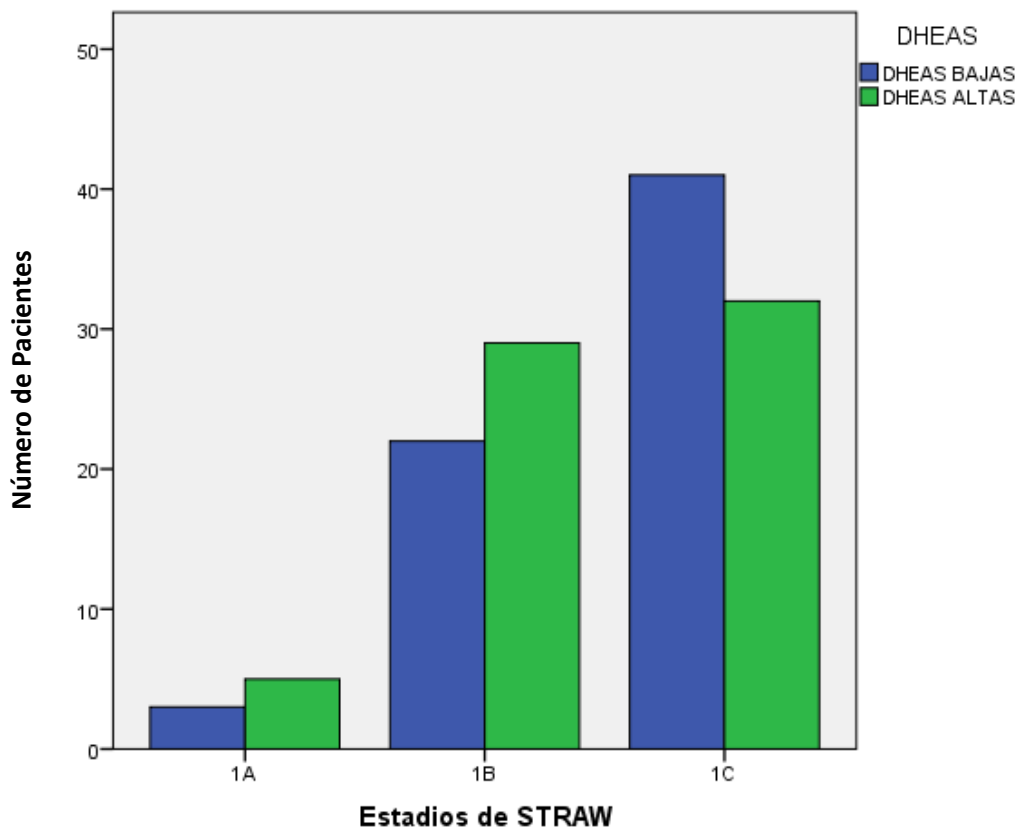
ITB: Índice Tobillo-Brazo

Tabla 3. Correlación estadios STRAW +10 y Sulfato de Dehidroepiandrosterona

		NIVELES FISIOLÓGICOS		Total
		DHEAS BAJAS	DHEAS ALTAS	
Estadios de STRAW	1A	3	5	8
	1B	22	29	51
	1C	41	32	73
Total		66	66	132

DHEAS: Sulfato de Dehidroepiandrosterona

Gráfica A. Correlación estadios STRAW +10 y Sulfato de Dehidroepiandrosterona

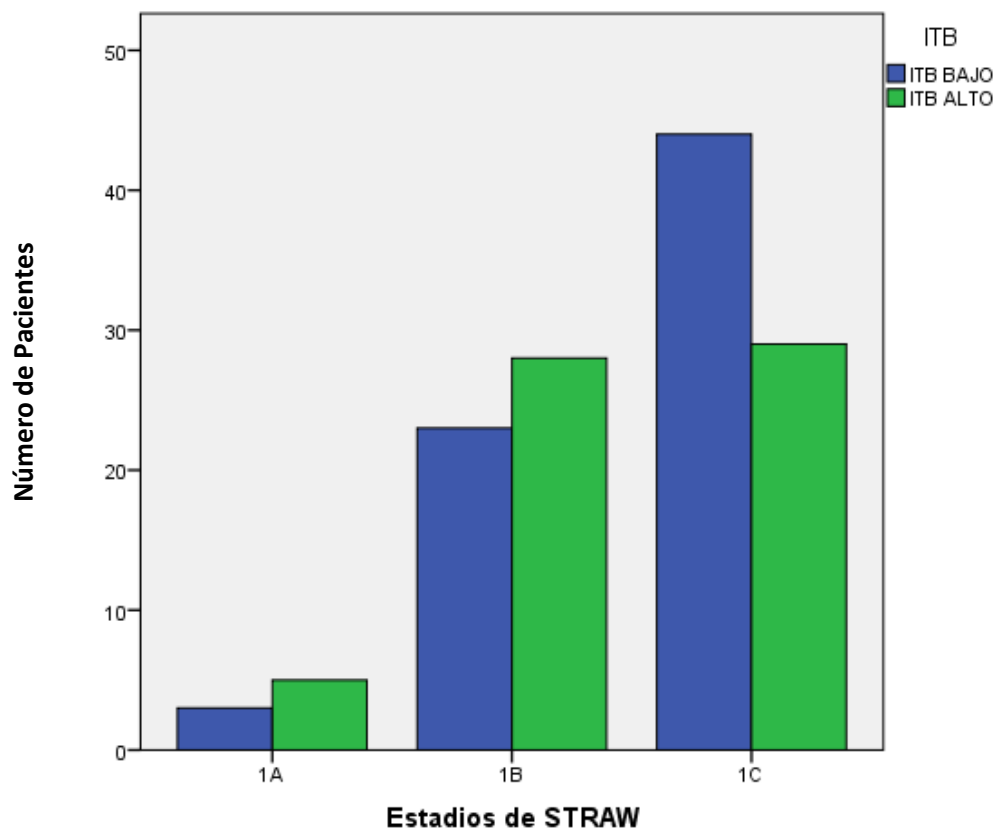


DHEAS: Sulfato de Dehidroepiandrosterona

Tabla 4. Correlación estadios STRAW +10 e Índice Tobillo-Brazo

		ITB		Total
		ITB BAJO	ITB ALTO	
Estadios de STRAW	1A	3	5	8
	1B	23	28	51
	1C	44	29	73
Total		70	62	132

Gráfica B. Correlación estadios STRAW +10 e Índice Tobillo-Brazo



ITB: Índice Tobillo-Brazo