

Aterosclerosis subclínica en mujeres de edad mediana y su relación con el síndrome vasomotor.

Navarro Despaigne Daysi ¹
Sariol Corrales Yanelkis ²
Starousky Morel Liudmila ²
Alvarez Plasencia Reinol ³
Cabrera Rego Julio Oscar ⁴

¹ Doctora en Ciencias, Especialista de 1er y 2do Grado en Endocrinología. Profesora e Investigadora Titular. Instituto Nacional de Endocrinología.²: Residentes de Endocrinología Instituto Nacional de Endocrinología.

³ Especialistas de 1er grado en Cardiología Instituto Cardiología y Cirugía cardiovascular realizaron los estudios de función endotelial.

⁴ Dr .Ciencias Especialista de 1er Grado en MGI. Especialista de Primer Grado en Cardiología.

Resumen:

Estudio observacional realizado en dos etapas, la 1era incluyó 133 mujeres sin factores de riesgo cardiovascular con edades 40-59 años, reclutadas en la ClimOs (Clínica de climaterio y osteoporosis), en la consulta de climaterio del Hospital González Coro y del policlínico Moncada; entre Mayo del 2012 a mayo 2013. En cada mujer se identificó: síntomas del climaterio , intensidad del síndrome vasomotor (SVM), etapa del climaterio, índice de masa corporal, % grasa corporal, así como niveles de glucemia, colesterol total, triglicéridos, ácido úrico, estradiol y FSH , así evaluó la función endotelial. En la 2da etapa en 43 mujeres con disfunción endotelial (DE) previa y 14 mujeres con función endotelial normal, se precisó manifestaciones ecocardiográficas de rigidez arterial, de aterosclerosis carotídea, grasa epicárdica y su relación con iguales variables clínicas, antropométricas, bioquímicas y hormonales

La frecuencia de DE fue de 38% siendo menor durante la perimenopausia (27.5%) y mayor durante la postmenopausia (52.1%) y en esta última hubo un ligero predominio en la etapa temprana (54.8%) respecto a la tardía(48.3%).Una mayor intensidad del SVM se asoció con mayor probabilidad de incremento en el VLPP. En el subgrupo de mujeres sin DE previa presentaron cambios metabólicos y estructurales vasculares asociados con aumento de peso, de glucemia y del colesterol total.

Conclusiones: En no se demostró que la presencia de daño endotelial se asociara con manifestaciones tempranas de aterosclerosis .Una mayor intensidad del SVM aumenta el riesgo de incrementar el VLPP.

Palabras claves: climaterio, síndrome vasomotor, aterosclerosis subclínica, disfunción endotelial.

I. INTRODUCCIÓN

A partir de la Segunda mitad del Siglo XX se reporta un incremento en: 1) la expectativa de vida de la población y 2) de la morbilidad por enfermedades crónicas entre las que se encuentran las enfermedades cardiovasculares en sus diferentes expresiones clínicas.

Las células del endotelio vascular son capaces de detectar cambios físicos y químicos y transformarlos en respuestas funcionales adaptativas, lo que le confiere un papel clave en la regulación de la homeostasis vascular. Diversos factores entre los que se encuentra el déficit de estrógenos pueden modificar sus funciones y provocar disfunción, lo que significa un desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas de origen endotelial que predispone a la inflamación, la vasoconstricción (rigidez arterial), a la agregación plaquetaria y la trombosis, por lo que se considera la disfunción endotelial como la etapa inicial de la aterosclerosis ⁽¹⁾

En nuestro país se han reportado estudios relacionados con la función endotelial en pacientes con factores de riesgo vascular (2-7), sin embargo, a pesar de que enfermedad cardiovascular está entre las primeras causas de muerte de la mujer (8), no se encontraron trabajos que precisaran la influencia del hipoestrogenismo post menopausia sobre el endotelio, ni tampoco relacionados con su curso evolutivo hacia la esclerosis vascular, a pesar que existen opciones terapéuticas capaces de revertir el daño endotelial y probablemente disminuir la expresión clínica de la aterosclerosis (9,10).

Nos propusimos dar respuesta a las siguientes interrogantes: 1) ¿Cuál es la frecuencia de disfunción endotelial en mujeres en etapa de climaterio sin factores de riesgo para aterosclerosis? 2) Tienen las mujeres con disfunción endotelial mayores frecuencias de manifestaciones de rigidez arterial?

OBJETIVOS

1. Determinar la frecuencia de disfunción endotelial y su relación con variables clínicas metabólicas y hormonales.
2. Identificar la frecuencia de esclerosis vascular y su relación con la presencia de disfunción endotelial.
- 3.

II. MÉTODO

Estudio: observacional, transversal,

Universo: Mujeres que asisten a la clínica de Climaterio y osteoporosis (ClimOs) del Instituto Nacional de Endocrinología, a la consulta de climaterio del Hospital Ramón González Coro y con residencia permanente en el área de salud del policlínico "Héroes del Moncada" del municipio Plaza.

Muestra: El tamaño de muestra correspondió a 132 mujeres y se definió tomando en cuenta; 1) el número de pacientes atendidas en las consultas durante el año 2011 (n=500), 2) la frecuencia esperada de disfunción del 25 % (35), 3) un nivel de confianza: 95 % y 4) una probabilidad de no respuesta del 5%. Cálculos realizados utilizando programa EPIDAT versión

Criterios de inclusión:

Edad: entre 40 y 59 años sin factores de riesgo cardiovascular

Criterios de exclusión:

Mujeres con menopausia no fisiológica,

Mujeres con uso previo de terapia hormonal o natural para la menopausia.

Procedimiento y metodología para evaluar la función endotelial.

Para obtener las variables clínicas una vez reclutada la mujer en los centros antes mencionados, y luego de obtener el consentimiento de la mujer para participar en la investigación, mediante entrevista se precisó: etapa del climaterio (perimenopausia, etapa temprana de la post

menopausia y etapa tardía de la postmenopausia) ,síntomas y signos del síndrome climatérico y su intensidad (mediante la escala de Pérez Piñero) (11).

En el examen físico: se procedió a medir la presión arterial, la circunferencia de la cintura, y el porcentaje de grasa corporal y el índice de masa corporal.

La circunferencia de cintura se consideró como anormal valores ≥ 88 cm.

Índice de masa corporal (IMC): Se calculó según la fórmula $IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Talla (m)}^2$

Porcentaje de grasa corporal: Se determinó mediante impedancia eléctrica, equipo (OMROM) (12).

Variables metabólicas y hormonales se obtuvieron al determinar los niveles plasmáticos de glucemia en ayunas, colesterol, triglicéridos estradiol y FSH (hormonas folículo estimulante) en una muestra de sangre obtenida de vena antecubital, después de un periodo de ayunas de 8 horas.

Glucemia en ayunas: se determinó por el método de glucosa oxidasa. Valor de referencia: 4,5-5,2 mmol/l (13)

Colesterol: y triglicéridos se determinaron mediante métodos enzimáticos específicos con valores de referencia < 5.2 mmol/l (38) y $< 1,7$ mmol/l respectivamente (14).

Determinaciones hormonales

FSH: (hormona folículo estimulante) Se determinó en etapa folicular en las mujeres que menstrúan y en cualquier momento en aquellas en post menopausia. Se determinó mediante el principio del análisis inmunoradiométrico (IRMA). Valores de referencia de 0.6-9.5 UI/ml en fase folicular y en las mujeres postmenopáusicas de 30-135mUI/ml(15).

Estradiol: Se determinó mediante el inmunoensayo ECLIA (Electrochemiluminiscenceinmunoassay) utilizando el equipo inmunoanalizador Cobas 411 y con valores de referencia en fase folicular (46.0- 607pmol/l) y en mujeres postmenopáusicas (18.4-201 pmol/l) (16)

Con posterioridad fueron citadas a la consulta con Cardiología para precisar la función endotelial mediante la prueba de hiperflujo de la arteria braquial utilizando para ello un equipo ultrasonográfico multiuso de alta resolución (ALOKA L-10) donde se midió el diámetro de la arteria braquial antes y después de un incremento del estrés inducido por hiperemia reactiva. La magnitud de la dilatación refleja la función endotelial y la biodisponibilidad vascular de óxido nítrico (ON). Se determinó el por ciento de dilatación (FMD) según la siguiente formula= (FMD- LBB): LBB por 100 donde LBB es el diámetro de la luz endotelial y FMD el diámetro endotelial después de retirar el esfigmomanómetro del antebrazo y refleja la Respuesta del endotelio al hiperflujo post isquemia: Se considera que existe disfunción endotelial cuando el porcentaje de dilatación es menor del 5 % (2, 17)

Análisis estadístico

Para describir el grupo se emplearon valores absolutos, porcentajes, promedio y desvío estándar según fueran las variables cualitativas o cuantitativas. variables cuantitativas para las cuales se empleó el promedio y la desviación estándar, para las variables cualitativas yse empleó la frecuencia para las variables cualitativas.

Para establecer la frecuencia de DE se dividió el grupo en dos subgrupos uno con Disfunción endotelial (FMD $<5\%$) y otro sin disfunción endotelial ; para establecer diferencias en las variables entre ambos grupos se utilizó según el tamaño de cada subgrupo la prueba de la probabilidad exacta de Fisher para las variables categóricas y la prueba U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas. Valor de $p < 0.05$ para definir la significación estadística.

Para establecer la relación entre FMD y las variables clínicas (etapa del climaterio, intensidad del síndrome climatérico y grasa corporal), variables metabólicas (glucemia, colesterol, triglicéridos) y hormonales (FSH y estradiol) se empleó la correlación lineal.

Procedimiento y metodología para Identificar la relación entre disfunción endotelial y esclerosis vascular.

Criterios de inclusión:

Mujeres con y sin DE procedentes del estudio anterior.

Metodología

En un periodo de tiempo que se inicio 6 meses después del estudio inicial y previo consentimiento las mujeres fueron citadas al departamento de ecocardiografía del Hospital “Manuel Fajardo”, para que mediante de ecocardiograma transtorácico y ultrasonido carotideo, medir: 1) la velocidad local de propagación del pulso carotideo (VLPP carotideo) como expresión de esclerosis o rigidez vascular y 2) el grosor intima media carotideo (GIMC) así como la presencia de placas de ateromas como expresión de aterosclerosis.

Además se realizó nueva entrevista y examen clínico a fin de precisar: i) síntomas del síndrome climatérico y su intensidad, ii) etapa del climaterio, iii) índice de masa corpora (IMC), niveles de tensión arterial, valor de la circunferencia de cintura y iv) por ciento de grasa corporal. Se repitieron también las determinaciones de glucemia en ayunas, colesterol, triglicéridos así como de estradiol.

Métodos

Rigidez arterial: se precisó al determinar la velocidad del pulso carotideo (m/seg) (VLPP) para lo cual se utilizó el software e-Tracking provisto por el equipo de ultrasonido Aloka, Alfa -10 (MitakaShi –Tokio, Japón). Siguiendo un procedimiento similar para la determinación del GIMC, se examinó cada arteria carótida por separado. Previo al estudio a la llegada del paciente al servicio de ecografía, después de descansar 10 minutos se midió la tensión arterial sistólica y diastólica con esfigmomanómetro de mercurio, introduciendo estos valores en el menú del programa ¹⁸.

Grosor íntima-media carotideo: Se examinó la arteria carótida común en un segmento de 10 mm distal a la emergencia del bulbo carotideo. Se realizaron las mediciones a nivel de la pared posterior, mediante el software QLAB, que emplea un programa semiautomático de detección de bordes. La medición del GIM se adquiere si la exactitud en la detección es mayor del 90 %. Los percentiles de la arteria carótida común derecha e izquierda fueron determinados según los datos brindados por el BogalusaHeartStudy ¹⁹ y el estudio MESA (Multi-EthnicStudy of Atherosclerosis) ²⁰. De existir discrepancia entre los percentiles encontrados para ambas arterias carótidas, se adjudicó al paciente el percentil de mayor valor.

Placas de ateroma: Para su detección se exploraron los segmentos siguientes: arteria carótida común, bulbo carotideo y su bifurcación, así como la emergencia de las arterias carótidas interna y externa de ambos lados. Se definió la placa de ateroma como una estructura focal que invade el lumen arterial al menos 0.5 mm, o con un grosor un 50 % mayor que el GIM del territorio carotideo circundante, o un engrosamiento ≥ 1.5 mm medido desde la interfase media-adventicia hasta la interfase íntima-lumen. Se expresó como presente o ausente ²⁰.

Análisis estadístico

Para determinar la asociación entre las variables ecocardiograficas con las variables clínicas y hormonales se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson y la regresión logística binaria que incluyo todas las variables con valor de $p < 0.20$ en el análisis univariado.

Aspectos Éticos

La investigación fue aprobada por el Comité de ética de la investigación del Instituto nacional de Endocrinología. Se empleó el consentimiento informado en su modalidad, escrita, las que no desearon participar en el estudio se le continuó brindando la atención médica requerida con la calidad establecida.

Las pacientes que fueron diagnosticadas con disfunción endotelial se mantienen en consulta y con control de factores de riesgo.

Se mantiene la confidencialidad de los datos obtenidos mediante su uso anónimo teniendo presente el principio de beneficencia no maleficencia.

III. RESULTADOS

Función endotelial

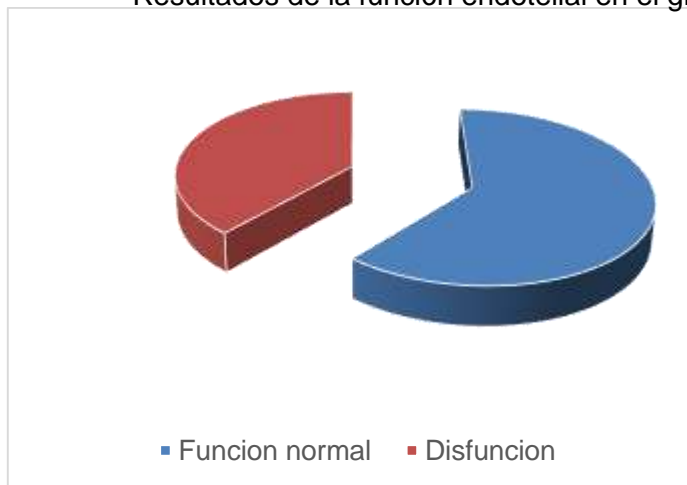
En el estudio inicial fueron evaluadas 133 pacientes, cuyas características generales se muestran en la tabla 1

Tabla 1 Características de las mujeres evaluadas.

Variables	n	%
EDAD ACTUAL		
40-44	20	33.8
45-49	45	30.8
50-54	41	20.3
55-59	27	
Color de la piel		
Blanca	81	60.9
Negra	19	14.3
mestiza	33	24.8
Escolaridad		
Primaria	1	0.8
Secundaria	7	5.3
Nivel medio	58	43.6
Universitario	67	50.3
TOTAL	133	

En el grafico 1 se muestra las características de la función endotelial; del total de mujeres el 38,5% tuvo una dilatación mediada por flujo (FMD) de 1.81 ± 1.57 lo que significa que tuvieron disfunción endotelial, el resto mostro una respuesta vasodilatadora de 10.4 ± 4.92 lo que significó función endotelial normal (61.7 %), ($p=0.00$ sig).

Resultados de la función endotelial en el grupo de estudio



En cuanto a la distribución de las mujeres según diversos aspectos del climaterio y la función endotelial, en la tabla 2 se expone la frecuencia según etapas del climaterio, así como la intensidad del síndrome climatérico en general y del síndrome vasomotor en particular, nótese que el 53,4% estaba en postmenopausia de las cuales 42 (59%) se encontraron en la etapa temprana de la post menopausia y 29 (41%) en la etapa tardía. A su vez más de la mitad (58%) de las mujeres evaluadas refirieron manifestaciones vasomotoras evaluadas de moderados y muy molestos.

Tabla 2 Características de la función endotelial en etapa de climaterio.

Variable	Función normal	Disfunción	Valor p
----------	----------------	------------	---------

	N (%)	endotelial N (%)	
Etapas del climaterio			
Perimenopausia	48(77.4)	14(27.5)	0.001
Postmenopausia	34(47.9)	37(52.1)	
• Temprana	19(45.2)	23(54.8)	
• Tardía	15(51.7)	14(48.3)	
Intensidad del síndrome climatérico			
Asintomático	20(69)	9(31)	0.008
Leve	21(77.8)	6(22.2)	
Moderado	21(58.3)	15(4.7)	
Muy Molesto	20(48.8)	21(51.2)	
Intensidad del síndrome vasomotor.			
Asintomático			0.139
Leve	28(70)	12(30)	
Moderado	20(69)	9(31)	
Muy Molesto	19(61.3)	12(38.7)	
	15(45.5)	18(54.5)	

Los valores de las variables clínicas: IMC, circunferencia de cintura y % de grasa corporal según presencia o no de disfunción endotelial fueron de 25.5 ± 2.86 vs 26 ± 2.65 $p=0.282$, 84.55 ± 10.37 vs 84.29 ± 7.93 ($p=0.876$) y de 36.6 ± 6.24 vs 37.7 ± 5.35 $p=0.301$ respectivamente. Tampoco hubo diferencias entre los niveles de tensión arterial sistólica y diastólica.

Los valores promedio de las variables bioquímicas, glucemia, colesterol y triglicéridos no mostraron diferencias según presencia o no de disfunción endotelial.

Respecto a las variables hormonales en las mujeres con disfunción endotelial la mediana del estradiol plasmático fue menor (23,7 vs 40 $p=0,08$) que las que presentaron función endotelial normal, no ocurrió lo mismo con los valores de FSH que no fueron diferentes entre ambos grupos (44,3 vs 58,9 $p=0.018$).

Disfunción endotelial y esclerosis vascular.

Fueron evaluadas 57 mujeres: 43 con disfunción endotelial y 14 sin disfunción endotelial previa. El grupo con disfunción endotelial tuvo una edad media de $51,6 \pm 4,3$ años y en la tabla 3 se resumen los valores de sus principales características clínicas y hormonales en el estudio inicial y en el momento de la reevaluación, nótese la ausencia de diferencias entre grupos en cada etapa. Según etapas del climaterio se mantiene la misma distribución que en el primer estudio.

Tabla 3. Algunas características del grupo de mujeres reevaluadas

Variable	Grupo con DE previa n=43		Grupo con función normal n=14	
	Inicial	Reevaluación	Inicial	Reevaluación
Edad ($X \pm DS$)	51,4 \pm 2,25	53,2 \pm 2,8	53 \pm 5,3	54,5 \pm 3,5
IMC	25,2 \pm 2,5	25,8 \pm 2,9	25,82 \pm 2,38	26,88 \pm 3,71
CC	85,1 \pm 5,2	84,60 \pm 5,9	85,6 \pm 6,22	90,8 \pm 7,4
TAS	119 \pm 9,46	113,3 \pm 10,3	113 \pm 10,8	116 \pm 8,4
TAD	72,1 \pm 10,24	74,2 \pm 7,89	72 \pm 8,2	74,6 \pm 7,9
Hormonas mediana (amplitud intercuartil)				
Estradiol				
FSH	27,5 (19,85)	35,3 (33,1)	32,60(37)	30,06(28,78)

	57,6 (25,9)	50,3(43)	68,10(25,33)	70,18(37,07)3
--	-------------	----------	--------------	---------------

En la tabla 4 se muestran los resultados del estudio ecocardiografico en las mujeres con DE previa según etapas delo climaterio, aunque ninguna mostro resultados compatibles con daño arterial establecido hubo tendencia a mayor VLPP en las mujeres en la etapa tardía de la postmenopausia lo que sugiere rigidez arterial inicial.

Tabla 4 Variables del climaterio y resultados del estudio ecocardiografico.

Variable	VLPP (m/seg)	GIMc (mm)
Etapas del climaterio		
Perimenopausia n=9	4,55 (2,15)	0,590(0,260)
Post etapa temprana n	4,700(1,95)	0,625(0,23)
Post etapa tardia	5,500(1,4)	0,645(0,6)
	p=0,000	p=0,431
Intensidad del Síndrome vasomotor		
Asintomático n=9		
Ligeros n=12	4,700(1,170)	0,770(0,260)
Moderados n=7	5,100(2,300)	0,590(0,130)
Muy molestos n=15	4,700(1,550)	0,720(0,100)
	5,200(2,150)	0,620(0,660)
	p=0,22	p=0561

Según resultados del análisis de Correlacion de Pearson entre el VLPP y las variables clínicas y hormonales, se encontró asociación positiva significativa (p=0.005) entre el VLPP y la edad.

En la tabla 5 se muestra el modelo de regresión logística asumiendo los síntomas vasomotores e dos categorías menos intensos (unión de las categorías asintomático y leve) e intensos (unión de las categorías moderados y muy molestos) se encontró que la intensidad incrementa la velocidad de propagación del pulso en 6 veces.

Tabla 5. Regresión logística entre intensidad de los síntomas vasomotores y variables del ecocardiograma.

SMV	OR	Std. Err.	z	P>[z]
GIMc	0.644589	0.4915479	-0.58	0.565
VLPP	6.266335	5.4191115	2.12	0.034*
GE	1.704787	1.350827	0.67	0.501
Constante	.1462528	.1148637	-2.45	0.014

SMV: Síndrome vasomotor; VLPP: Velocidad local de propagación del pulso carotideo; GIMc: Grosor íntima-medio carotideo. *** Asociación significativa

En el grupo de mujeres con función endotelial, en la reevaluación, se encontró que 4 de ellas presentaron DE, este pequeño grupo presento aumento de peso, de la circunferencia de cintura y de los niveles de colesterol total

DISCUSIÓN

Con relación a la frecuencia de disfunción endotelial encontrada en este estudio es importante destacar que resulta difícil establecer la importancia de su magnitud toda vez que al revisar la literatura nacional e internacional al respecto no se encontraron trabajos donde se reflejara la

frecuencia de disfunción endotelial en mujeres de edad mediana sin factores de riesgo vascular, pues en su mayoría todos abordan la presencia DE en mujeres con angina microvascular o lesión arteria coronaria o en mujeres con alteración en la perfusión miocárdica ²¹.

Desde el punto de vista fisiológico, los resultados obtenidos en este estudio, es decir, que el 72.5% de las mujeres con DE estuvieran en etapa de postmenopausia y con menores niveles plasmáticos de estradiol, confirman el impacto deletéreo del hipoestrogenismo sobre el endotelio vascular, aunque sin dudas, es válido plantear que deben estar presentes otros agentes nocivos vasculares no identificados que unidos al déficit estrogénico expliquen porque el daño endotelial se expresa en 4 de cada 10 mujeres sin factores evidentes de riesgo vascular (22,23).

Estudios prospectivos como el estudio Nacional de Salud de la mujer ⁽²⁴⁾ y el estudio de Bechlioulis et ⁽²⁵⁾ al reportan también que en la post menopausia es más frecuente la presencia de DE y encuentran que conforme las mujeres evolucionaron hacia la menopausia las concentraciones de estradiol disminuyeron y el diámetro de la adventicia aumentó, argumentando que estos cambios en la estructura arterial estuvieron relacionados con deterioro en la función endotelial. Por otra parte Kalantaridou y col ⁽²⁶⁾ también encontraron disminución de la dilatación mediada por el flujo de la arteria braquial en mujeres con menopausia a temprana (< 40 años de edad), lo que refuerza el papel protagónico del hipoestrogenismo en la injuria vascular.

Durante la perimenopausia y los primeros años de post menopausia, las oleadas de calor se consideran como la “expresión clínica típica de la etapa” ⁽²⁷⁾, resulta interesante destacar entre los resultados de esta investigación "el encontrar mayor frecuencia de DE en las mujeres que se encontraban en la etapa temprana de la postmenopausia (primeros 5 años) respecto a las mujeres que se encontraban en la etapa tardía, en este sentido el endotelio vascular responde de manera similar al hueso pues es también en esos años posteriores a la menopausia que se incrementa la pérdida del contenido mineral óseo, lo que sugiere que en la etapa tardía de la post menopausia debe existir una especie de “compensación, donde el hipoestrogenismo no tendría papel protagónico.

En el estudio la Iniciativa de Salud de las Mujeres, en mujeres posmenopáusicas años después del último periodo menstrual, los eventos cardiovasculares son más frecuentes en el subgrupo de mujeres que durante la transición a la menopausia refirieron síntomas vasomotores de intensidad moderada a severos ⁽²⁸⁻³⁰⁾, hallazgos que unidos a los nuestros, (mayor frecuencia de DE en las mujeres con síndrome vasomotor de intensidad moderada y muy molestos) permiten considerar a las oleadas de calor como un marcador para cambios vasculares futuros aun en mujeres adultas sin factores de riesgo cardiovascular.

La DE, desde el punto de vista prospectivo no siempre se continua con manifestaciones objetivas de rigidez arterial, ⁽²⁶⁾. Según los resultados de nuestra investigación hay un incremento progresivo de la VLPP desde la perimenopausia hasta la etapa tardía de la postmenopausia, aunque sin alcanzar valores francamente patológicos, no obstante, consideramos que los mismos al igual que los resultados del estudio SWAN (*Study of Women Health Across the Nation*) muestran que a medida que la mujer transita por el climaterio se incrementa la posibilidad de desarrollar aterosclerosis, ⁽²⁹⁻³²⁾ resultados que no parecen depender de la edad pues Casiglia et al. en 1031 mujeres con edades entre 18-95 años, aunque encontraron un incremento significativo de la VLPP en mujeres posmenopáusicas esta relación desapareció después del ajuste por edad ⁽³³⁾

El reportar la asociación entre la intensidad del SVM, y el incremento del VLPP le ofrece una dimensión diferente a los bochornos pues posibilita en la práctica clínica identificar “mujeres susceptibles” para eventos cardiovasculares (y también óseos) durante la etapa de adulta mayor y por otra parte el haber encontrado un grupo, aunque pequeño, de mujeres que al aumentar de peso desarrollaron aumento niveles de colesterol total y DE confirma la importancia de lograr y mantener un estilo de vida saludable sobre durante la etapa del climaterio..

IV. CONCLUSIONES

La DE es un evento de relativa frecuencia en la etapa temprana de la post menopausia y su presencia se asocia con síntomas vasomotores de intensidad moderados y muy molestos y riesgo incrementado de presentar rigidez arterial (expresado como prolongación del VLPP).

REFERENCIAS

1. Badimón L., Martínez-González J. Disfunción endotelial. *RevEspCardiolSupl.* 2006;6:21A-30ª)
2. Llerena-Rojas LR, Peix-González A, Valiente-Mustelie J. Técnicas de imagen no invasivas en la valoración y la prevención de la enfermedad coronaria. *Rev cubana Cardiol CirCardiovasc.* 2011; 17(Supl1):47-57.
3. Cabrera-Rego JO, Gandarilla JC, Valiente J, Olivares EW, Mendoza V, Armas N. Grasa epicárdica y su asociación con aterosclerosis subclínica y otros factores de riesgo en pacientes con síndrome metabólico. *ClinInvestArterioscl.* 2011; 23:245-52.
4. Cabrera-Rego JO, Iacobellis G, Sarmientos JC, MustelieJV, Aquiles EW, RodríguezVM, et al. Epicardial fat correlates with ApoB/ ApoA1 ratio, coronary calcium and carotid intima media thickness in asymptomatic patients. *Int J Cardiol.* 2011; 151:234-6.
5. MustelieJV, Cabrera-Rego JO, González AG, Sarmiento JC, RiverónBV. Echocardiographic parameters of epicardial fat deposition and its relation to coronary artery disease. *ArqBrasCardiol.* 2011; 97:122-9.
6. Barret-Connor E. Menopause, atherosclerosis and coronary artery disease. *CurrOpinPharmacol.* 2013; 13:186-91.
7. Bittner V. Menopause and cardiovascular risk: cause or consequence? *J Am CollCardiol.* 2006; 47:1984-6.
8. Kunstmann S, de Grazia R, Gainza D. Aterosclerosis en la mujer: factores de riesgo y prevención. *Rev ChilCardiol.* 2012; 31:142-7.
9. MINSAP. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2013. La Habana; 2014. Disponible en: <http://www.sld.cu/servicios/estadisticas/> Entrada el 26 de enero de 2015
10. Schenck-Gustafsson K, Brincat M, Tamer C, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Moen MH, et al. EMAS position statement: Managing the menopause in the context of coronary heart disease. *Maturitas.*2011; 68:94-7.
11. Pérez Piñero J, Martínez Morales MA, Sarmiento Leyva M. Escala climatérica como instrumento para la clasificación de la severidad del síndrome climatérico. En: ArtilesVisbal L, Navarro Despaigne D, Manzano Ovies BR. *Climaterio y menopausia. Un enfoque desde lo social.* La Habana: Editorial Científico Técnica; 2007.p.501-12.
12. ChumleaWM, Guo SS. Bioelectrical impedance and body composition: present status and future directions. *Nutr Rev.* 1994; 52:123-31.
13. Barham D, Trinder P. Glucosa GOD-PAP. *Analyst.* 1972; 97:142-5
14. Schettler G, Nüssel E. Cholesterol CHOP-PAP. *Arb Med Loz Med Prä v Med.* 1975; 10:25.
15. Schettler G, Nüssel E. Triglycerides liquicolor GPO-PAP. *Arb Med Loz Med Prä v Med.* 1975;10:25.
16. Institute of Isotopes Ltd. 1535 Budapest Pf.:851.
17. Kaźmierski M, Michalewska-Włodarczyk A, Krzych LJ. Intima-media thickness and flow-mediated dilatation in the diagnosis of coronary artery disease in perimenopausal women.*Pol Arch Med Wewn.* 2010 ; 120(5):181-8.
18. Harada A, Okada T, Niki K, Chang D, Sugawara M. Online noninvasive one-point measurements of pulse wave velocity. *HeartVessels.* 2002; 17:61-8.
19. Valiente J, Suárez L, Cabrera JO, Gandarilla JC. Evaluación ecocardiográfica de la rigidez arterial en sanos e hipertensos menores de 60 años. *Rev Cubana CardiolCirCardiovasc.* 2011; 17(3):234-41.
20. TzouWS, Douglas PS, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Chen W, et al. Distribution and predictors of carotid artery intima-media thickness in young adults: the Bogalusa Heart Study. *PrevCardiol.* 2007; 10:181-9.

21. Valdés A, Sixto S. Angina microvascular en mujeres posmenopáusicas. Medisur [revista en Internet]. 2011; 9(5): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/1513> [citado 2013 Jun 28].
22. Matthews KA, KullerLH, Sutton-Tyrrell K. Changes in cardiovascular risk factors during the peri- and post-menopausal years. In: Bellino F, editor. *Biology of Menopause*. Norwell, MA: Serono Symposia USA Inc; 2000. pp. 147.
23. Johnson BD, Dwyer KM, StanczykFZ, Bittner V, Berga SL, Braunstein GD, et al. The relationship of menopausal status and rapid menopausal transition with carotid intima-media thickness progression in women: a report from the Los Angeles atherosclerosis Study. *J ClinEndocrinolMetab*. 2010; 95:4432-40.
24. Johnson BD, Dwyer KM, StanczykFZ, Bittner V, Berga SL, Braunstein GD, et al. The relationship of menopausal status and rapid menopausal transition with carotid intima-media thickness progression in women: a report from the Los Angeles atherosclerosis Study. *J ClinEndocrinolMetab*. 2010; 95:4432-40.
25. Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, Kazakos N, Kravariti M, Calis KA, et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J ClinEndocrinolMetab*. 2004; 89:3907-13.
26. Bechlioulis A, KalantaridouSN, Naka KK, Chatzikyriakidou A, Calis KA, Makrigiannakis A, et al. Endothelial function, but not carotid intima-media thickness, is affected early in menopause and is associated with severity of hot flushes. *J ClinEndocrinolMetab*. 2010; 95:1199-1206.
27. Navarro D., Duany A.: Expresión del cese de la función reproductiva del ovario. En: Artiles L., Manzano BM., Navarro D (Eds): *Climaterio y Menopausia. Un enfoque desde la social*. . La Habana, Editorial Científico Técnica, La Habana 2007, pág. 11-22.
28. Sariol Y, Navarro D, Álvarez R, Armas Y, Domínguez E, Dopazo M. Etapas del climaterio y función endotelial en mujeres de edad mediana. *Rev CubanaEndocrinol*. 2015; 26:138-46.
29. Cabrera-Rego JO., Navarro-Despaigne D., Staroushik-Morel L., Díaz-Reyes K.,Lima-Martínez C. Association between endothelial dysfunction, epicardial fat and sub-clinical atherosclerosis during menopause. *Clin Investig Arterioscler*. Septiembre 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2017.07.006>
30. RC, Khoudary SR, Tepper PG, Jackson EA, Joffe H, Chen H-Y, Mathews KA. Trajectories of vasomotor symptoms and carotide intima media thickness in the study of Women's Health Across the Nation. *Stroke J*. 2016;47:12-17.
31. Kerrie L. Moreau,Kerry L. Hildreth, Amie L. Meditz, Kevin D. Deane, and Wendy M. Kohrt Endothelial Function Is Impaired across the Stages of the Menopause Transition in Healthy Women *J ClinEndocrinolMetab*. 2012 Dec; 97(12): 4692–4700.
32. Van den Berg G, Herber-Gast GC, van der Schouw YT Is an unfavourable cardiovascular risk profile a risk factor for vasomotor menopausal symptoms? Results of a population-based cohort study. *BJOG*. 2015 Aug;122(9):1252-8. doi: 10.1111/1471-0528.13260. Epub 2014 Dec 17.
33. Casiglia E, Tikhonoff V, Boschetti G, Giordano N, Mazza A, Caffi S, Palatini P. Arterial stiffness and related variables across menopausal status: An Epidemiologic Study. *J Women's Health*. 2013; 22: 75-84.