

ARTÍCULO ORIGINAL

Niveles de hormonas sexuales y medición del espesor medio intimal carotideo en mujeres posmenopáusicas con y sin hipertensión

García Arabehehy, Julia¹; Sánchez, Fabiana²; Botta, Silvia³; Ortiz de Zarate, Diana³; Rimoldi, Daniel³; Roveto, Silvana^{3*}

¹Residencia de Clínica Médica.

²Área Diagnóstico por Imágenes.

³Laboratorio de Endocrinología Clínica, Departamento de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición Clínica, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Universidad de Buenos Aires. CABA, Buenos Aires, Argentina.

Contacto: Silvana Roveto; Laboratorio de Endocrinología Clínica. Departamento de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición Clínica, Av. Combatientes de Malvinas 3150, II cuerpo, 1er piso, CABA.

Teléfono (+54) 011-5287-3893 / roveto.silvana@lanari.fmed.uba.ar

Resumen

La hipertensión arterial [HTA], más frecuente en mujeres posmenopáusicas, aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular al alterarse la integridad del endotelio. El diagnóstico precoz de aterosclerosis subclínica puede realizarse con la medición del espesor medio-intimal-carotideo [EMIC]. En la posmenopausia, el ovario secreta testosterona [T] y androstenediona [A4] las cuales se transforman en estradiol [E2] y estrona [E1] respectivamente. Los niveles séricos elevados de T y la disminución de globulina ligadora de hormonas sexuales [SHBG] se postulan como relacionados con la HTA en la posmenopausia. Objetivos: explorar posibles diferencias en los niveles séricos de E1, E2, T, A4, SHBG y T libre entre grupos, según la presencia de HTA e identificar si existe relación entre los niveles hormonales con valores de EMIC en mujeres posmenopáusicas. Sujetos: 42 mujeres posmenopáusicas ambulatorias, atendidas en el Instituto A. Lanari, edad 50 a 80 años con índice de masa corporal [IMC] <30. Métodos: se midió presión arterial con monitor de presión arterial automático, inmunoensayos de hormonas séricas por quimioluminiscencia o radioinmunoensayo y EMIC por ecografía-Doppler. Se utilizó prueba de Mann-Whitney y correlación de Spearman. Resultados: Se analizaron 42 mujeres, edad 65,5±6,8 años, 20/42 hipertensas [48%], IMC 24±3, 18/42 con sobrepeso y EMIC 0,7±0,1 mm. El grupo hipertensas versus normotensas presentó mayor edad [68±6 vs 63±6], mayor IMC [25±3 vs 23±3], mayor concentración E1 [4,85 vs Indetectable pg/ml], TLibre [1,6 vs 0,9 pg/ml] y valores EMIC [0,8±0,1 vs. 0,6±0,1mm]. A mayor EMIC, mayor edad [r=0,46; p<0,05] y menor SHBG [r=-0,36; p<0,05]. A mayor concentración de E1 mayores valores de TLibre [r=0,44; p=0,003]. Conclusión: se encontró en mujeres posmenopáusicas hipertensas mayor concentración sérica de E1, T Libre y mayor valor de EMIC. Estos resultados sugieren la necesidad de profundizar con estudios de seguimiento para evaluar si el perfil hormonal podría ser indicador precoz de enfermedad cardiovascular.

Palabras clave: hormonas sexuales, ecodoppler carotideo, posmenopausia, hipertensión.

Abstract

Hypertension, which is common in postmenopausal women, increases the risk of cardiovascular disease by altering the integrity of the endothelium. Subclinical atherosclerosis can be early diagnosed by measuring the carotid intimal-medial thickness [CIMT]. In postmenopausal women, the ovary secretes testosterone [T] and androstenedione [A4], which are converted to estradiol [E2] and estrone [E1] respectively. Increased serum levels of T and decreased levels of sex hormone-binding globulin [SHBG] are postulated to be related to hypertension in postmenopausal women. Objectives: To explore possible differences in serum levels of E1, E2, T, A4, SHBG and free T in postmenopausal women with and without hypertension and identify whether there is a relationship between hormone levels and the CIMT. Subjects: 42 postmenopausal ambulatory women, attended at the Institute A. Lanari (Buenos Aires, Argentina), aged 50 to 80 years, with body mass index [BMI] <30. Blood pressure was measured with an automatic blood pressure monitor, hormone levels by chemiluminescence or radioimmunoassay and the CIMT by Doppler-ultrasound. The Mann-Whitney test and Spearman

correlation were used. Results: Out of the 42 women analyzed, 20 were hypertensive [48%], 18 were overweight and the CIMT was 0.7 ± 0.1 mm. The group of hypertensive women were older [68 ± 6 vs. 63 ± 6], and had higher BMI [25 ± 3 vs. 23 ± 3], higher levels of E1 [4.85 vs. undetectable pg/ml], higher levels of free T [1.6 vs. 0.9 pg/ml] and higher values of CIMT [0.8 ± 0.1 vs. 0.6 ± 0.1 mm] than normotensive ones. The higher values of CIMT were related to older age [$r=0.46$, $p<0.05$] and to lower levels of SHBG [$r=-0.36$, $p<0.05$]. The higher concentration of E1 was related to higher values of free T [$r=0.44$, $p=0.003$]. Conclusion: postmenopausal hypertensive women showed higher serum levels of E1 and free T, and higher values of CIMT. These results suggest the need to perform further follow-up studies to evaluate whether the hormonal profile could be an early indicator of cardiovascular disease in postmenopausal women with hypertension.

Keywords: sex hormones, carotid-Doppler US, postmenopause, hypertension.

Introducción

La hipertensión arterial es la condición médica más frecuente en atención primaria y se la relaciona con mayor riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, falla renal y muerte si no se detecta y trata precozmente. La prevalencia oscila alrededor del 30% en la población general, se incrementa con la edad y se describe en hasta un 62% de mujeres posmenopáusicas hipertensas entre los 55 y 64 años, y un 75% en las mayores de 65 años [1-4].

En la hipertensión arterial, como en dislipemia, tabaquismo, sedentarismo y diabetes mellitus, se altera la integridad funcional del endotelio [disfunción endotelial]. Si el factor de riesgo persiste, se lesiona la pared vascular y se producen eventos vasculares, tales como infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular [5,6]. El diagnóstico precoz de la aterosclerosis subclínica puede realizarse con la evaluación del espesor medio-intimal carotideo [EMIC] por ultrasonido de alta definición, medición reproducible, no invasiva y segura. Valores superiores a 0,9 milímetros se asociaron con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular [7-10].

En la posmenopausia, el ovario reduce la producción de estrógenos, pero se sostiene la secreción de andrógenos como testosterona [T] y androstenediona [A4] los cuales se transforman, por acción de aromatasas localizadas principalmente en tejido adiposo y en músculo liso de aorta, a estradiol [E2] y estrona [E1], respectivamente [11]. La T circula en plasma unida principalmente a una glicoproteína específica denominada globulina ligadora de hormonas sexuales [SHBG] y un 1 a 2% en forma de T libre. La producción de SHBG es regulada positivamente por el E2 y negativamente por la T. La disminución de SHBG provoca un aumento de T libre, fenómeno que fue asociado con la presencia de hipertensión arterial en la posmenopausia [12-14].

Los objetivos del trabajo fueron explorar posibles diferencias en los niveles séricos de E1, E2, T, A4, SHBG y T libre entre grupos según la presencia de hipertensión arterial e identificar si existe relación entre los niveles hormonales con los valores de EMIC en mujeres posmenopáusicas atendidas en nuestra Institución.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio transversal en el cual se incluyeron 42 mujeres posmenopáusicas entre 50 y 80 años de edad, que consultaron en forma ambulatoria por autodemanda o derivación, al Servicio de Endocrinología del Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, entre el 20 de agosto de 2015 y el 15 de enero de 2016. Se excluyeron pacientes con índice de masa corporal [IMC] mayor o igual a 30; diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, diabetes mellitus, insuficiencia adrenal, enfermedad tiroidea no tratada, ooforectomía, feocromocitoma; en tratamiento con estrógenos, corticoides, espironolactona, raloxifeno, quimioterapia, ketoconazol, homeopáticos o consumo de cocaína, opioides y derivados. Todas las participantes firmaron consentimiento informado y el proyecto fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto. A todas las participantes se les realizó: 1) medición de la presión arterial, 2) interrogatorio, 3) medidas antropométricas, 4) extracción de sangre y 5) ecografía Doppler color.

- 1) La medición de la tensión arterial se realizó luego de 5 minutos en posición sedente, con un monitor de presión arterial automático marca Omron® de brazalete. Acorde a la *Guía para las mediciones Físicas [step2] de la Organización Mundial de la Salud [OMS]*, se realizaron tres lecturas con un intervalo de tres minutos cada una, para obtener un promedio entre la segunda y tercera lectura, dato utilizado para el registro; y similar procedimiento al utilizado por Wang L et al. [23]. Se consideró para el diagnóstico de hipertensión arterial valores de tensión arterial sistólica [TAS] / diastólica [TAD] mayor de 140/90mmHg en menores de 60 años o mayor de 150/90 mmHg a partir de 60 años en adelante, acorde con la última guía para el manejo de hipertensión arterial del *Joint National Committee [JNC8]* [15]. Todas las pacientes hipertensas estaban en tratamiento farmacológico desde el diagnóstico al ingreso de este estudio.
- 2) Se consideró persona fumadora (actual o pasado) el haber fumado cigarrillos en algún momento de la vida, dato logrado por interrogatorio dirigido [16]. Se evaluó el consumo de alcohol con el cuestionario *AUDIT de [OMS] 2001*, y se consideró alcoholismo a un valor mayor o igual a 10 puntos [17].

- 3) Se utilizó altímetro para medir la talla [metros] en posición de pie y para medir el peso corporal en kilogramos se utilizó báscula de palanca y plataforma calibrada. Se calculó el [IMC] según la fórmula peso [Kg] / talla [metros] elevado al cuadrado $\frac{\text{Kg}}{\text{m}^2}$ acorde a la *Guía para las Mediciones Físicas [step2] de la [OMS]*. Se consideró sobrepeso a IMC igual o superior a 25 [18].
- 4) Se realizó extracción de sangre venosa con 8 horas de ayuno antes de las 10 a.m., se separó el suero y se congeló hasta su procesamiento. Con la muestra sérica se determinaron E1 [pg/ml] y A4 [ng/ml] por radioinmunoensayo [RIA] con reactivos *Dia Source*[®]; lectura y cálculos del RIA en un contador gamma *COBRAII Packard*[®]. E2 [pg/ml], T [nmol/l] y SHBG [nmol/l], por quimioluminiscencia *Immulate*[®] 1000. En el RIA de E1 se utilizó controles internos provistos por el fabricante y la dosis mínima detectable obtenida fue 1.6 pg/ml. En el resto de los inmunoensayos utilizados se procesaron controles de calidad comerciales multiparamétricos *Lyphochek [BIO-RAD]* y/o los provistos por el fabricante. Se realizaron los registros diarios en cartillas de control de calidad, gráficas de *Levey-Jennings* y se obtuvieron media, desvío estándar [SD] y coeficiente de variación [CV] para cada control. Los valores de CV para la media de concentración de cada control fueron: CV= 4,8% para 0,9 ng/ml de A4; CV= 9,5% para 42 pg/ml de E1 y 27% para 7,4 pg/ml de E1; CV= 4% para 88 nmol/l de SHBG; CV= 16% para 4 nmol/l de T y CV= 15% para 68 pg/ml de E2. Para el análisis de resultados en rangos de concentración muy bajos de E2 y T, se realizaron cambios en la configuración del equipo para obtener una detección analítica de 5 pg/ml y 0,2 nmol/l respectivamente. Con el objetivo de evaluar el ensayo de estos analitos en el mencionado rango y calcular su CV, se prepararon 2 *pool* de sueros de mujeres mayores de 70 años; uno para E2 y otro para T. Se fraccionó cada uno en 20 alícuotas y se congelaron hasta su procesamiento. Los resultados de media \pm SD y CV fueron: *pool* de E2 6,4 \pm 1,8 pg/ml y CV= 28% y *pool* de T 0,3 \pm 0,1 nmol/l y CV= 33%. Se utilizó la fórmula de Vermeulen et al. para el cálculo de T libre y se consideró normal una T libre menor a 3 pg/ml [19]. El calculador utilizado fue el ofrecido libremente por la *International Society for study of the Aging male* [<http://www.issam.ch/freetesto.htm>]; se introdujeron las concentraciones de T y SHBG y para el valor de la albúmina se utilizó el configurado por defecto en 4,3 g/dl.
- 5) Se realizó ecografía Doppler color para medir EMIC en arteria carótida primitiva izquierda, con equipo *Toshiba*[®] *Istyle Nemio XG* y transductor de frecuencia alta de 7.5 MHz. bajo protocolo de exploración según los estándares establecidos por el *American College of Radiology*. Se consideró valor normal de EMIC hasta 1 mm [20]. Los resultados se presentan como media \pm SD o mediana y rango para variables numéricas y porcentaje para variables categóricas. Para comparar variables numéricas se utilizó la prueba de Mann-Whitney. Se calcularon coeficientes de correlación

de *Spearman*. En todos los casos se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Se analizaron los datos de 42 mujeres posmenopáusicas que presentaron promedio de TAS 128 \pm 16 mmHg y TAD 84 \pm 10 mmHg. El 48% eran hipertensas, se identificó sobrepeso en 18 mujeres, fumadoras el 28,5% [n=12] y que consumían alcohol el 48% [n=20], pero no hubo pacientes que cumplieran con la definición de alcoholismo. Ninguna de las mujeres estudiadas con ecografía Doppler presentó placas en la medición del espesor medio intimal carotídeo.

En la tabla I se presenta la descripción de concentraciones de hormonas séricas, los valores obtenidos del total de la muestra y la comparación entre los grupos de mujeres hipertensas y normotensas. Las mujeres hipertensas tenían mayor concentración de E1, T libre, mayor promedio de EMIC, edad e IMC comparado con normotensas. Los niveles séricos de E2, A4 y T no presentaron diferencias significativas entre mujeres hipertensas y normotensas. La correlación significativa entre las variables, en toda la muestra de mujeres estudiadas fue: el IMC correlacionó positivamente con los valores séricos de T libre [r=0,46; p=0,0022], T [r=0,33; p=0,03], E2 [r=0,34; p=0,026]; la edad [r=0,47; p=0,0017] y negativamente con SHBG [r=-0,38; p= 0,012]. El valor de EMIC correlacionó negativamente con las concentraciones séricas de SHBG [r=-0,36; p=0,018] y positivamente con la edad [r=0,46; p=0,002]. Los valores séricos de T libre correlacionaron negativamente con SHBG [r=-0,36; p=0,016] y positivamente con la A4 [r=0,51; p=0,0006], la T [r=0,9; p=<0,0001] y edad [r=0,36; p=0,016]. La concentración de E1 sérica correlacionó positivamente con T [r= 0,39; p=0,009], T libre [r=0,44; p=0,0032] y A4 [r=0,6; p= 0,0001].

En la tabla II se presenta la comparación entre grupos de mujeres normotensas e hipertensas estratificadas según presencia de sobrepeso. En las mujeres con sobrepeso e hipertensas se observó mayores valores séricos de E1 y mediciones de EMIC, pero la diferencia no alcanzó significación estadística.

Discusión

La prevalencia de hipertensión aumenta con la edad, es mayor en los hombres que en las mujeres menores de 45 años, entre los 45 y 64 años la prevalencia se iguala y a partir de los 65 años, los niveles de tensión arterial son mayores en mujeres que en hombres [1-3]. En consistencia con otros trabajos se encontró una frecuencia de 48% de hipertensas en mujeres posmenopáusicas estudiadas en esta Institución, y el grupo con hipertensión fue significativamente más añosa. En el presente trabajo, se analizaron los niveles de hormonas sexuales en mujeres posmenopáusicas ambulatorias sin obesidad [se excluyeron mujeres con IMC mayor o igual a 30] y se encontró que en el grupo de mujeres hipertensas, la concentración sérica de E1 fue mayor. En la posmenopausia, T y A4 secretadas por el ova-

Tabla I. Descripción de los valores obtenidos del total de la muestra estudiada y comparación entre grupos de normotensas e hipertensas.

	Total muestra [n=42]	Grupo hipertensas [n= 20]	Grupo normotensas [n= 22]	"p" a
Edad [años] #	65,5±6,8	68 ±6	63 ±6	0,03
IMC [kg/m ²]#	24±3	25±3	23±3	0,02
Estrona [pg/ml]*	0 [0-29]	4,85 [0-29]	0 [0-21]	0,021
Estradiol [pg/ml]*	5 [5-15]	5 [5-15]	5 [5-12]	0,77
Testosterona [nmol/l]*	0,3 [0,2-2]	0,4 [0,2-2]	0,3 [0,2-2]	0,21
Androstenediona [ng/ml]*	2,2 [0,3-2,4]	1,2[0,3-2,2]	1[0,4-2,4]	0,4
SHBG [nmol/l]*	53 [26-148]	47 [26-100]	62,5 [32-148]	0,13
Testosterona libre [pg/ml]*	1,3 [0,5-8]	1,6 [0,6-7]	0,9 [0,5-8]	0,05
Testosterona libre >3pg/ml [n]	7	6	1	0,03
EMIC [mm]#	0,7±0,1	0,8±0,1	0,6±0,1	0,005

► IMC=Índice de masa corporal. SHBG= globulina ligadora de hormonas sexuales. EMIC=espesor medio intimal carotídeo.*Valores expresados como mediana [mínimo-máximo]. Valor 0 corresponde a indetectable para el método utilizado. #Valores expresados como media ± SD. ^aPrueba estadística Mann-Whitney.

Para convertir las unidades de la tabla a nmol/l ó pmol/l, se realizan los siguientes cálculos: los valores de androstenediona ng/ml × 3,45 = nmol/l, los de estradiol y estrona pg/ml × 3,67= pmol/l y los de testosterona libre pg/ml × 3,47= pmol/l

rio se convierten a E2 y E1 respectivamente. Esta aromatización periférica, en la cual los andrógenos se comportan como pro-hormonas, compensa la menor síntesis y secreción estrogénica del ovario. En mujeres posmenopáusicas, se observó que una alta concentración sérica de andrógenos y baja SHBG se asoció a mayor riesgo de hipertensión [21-23].

En la presente experiencia, los niveles de T fueron similares en los grupos con y sin hipertensión pero las mujeres

posmenopáusicas e hipertensas presentaron mayores niveles de T libre, resultados calculados a través de la fórmula de Vermeulen et al., utilizando las concentraciones séricas de T y SHBG obtenidas de los inmunoensayos. Además se encontró que a mayores valores de EMIC menor concentración sérica de SHBG. Estos resultados son consistentes con estudios, tales como: Ziemens et al. [14], que describieron mayor prevalencia e incidencia de hipertensión en mujeres entre 20 y 80 años con bajas concentraciones de SHBG; y

Tabla II. Comparación entre grupos de mujeres normotensas e hipertensas en estratos según presencia de sobrepeso [IMC≥25]

Estratos	Sobrepeso [n=18]			Normopeso [n=24]		
	Grupo hipertensas [n=11]	Grupo normotensas [n=7]	"p" a	Grupo hipertensas [n=9]	Grupo normotensas [n=15]	"p" a
Estrona [pg/ml]*	8 [0-29]	0[0-9]	0,07	2[0-16]	0[0-21]	0,2
Estradiol [pg/ml]*	5 [5-15]	10 [5-12]	0,61	5 [5-9]	5 [5-12]	0,6
Testosterona [nmol/l]*	0,7[0,2-2]	0,4 [0,2-1,9]	0,4	0,3 [0,2-1]	0,3 [0,2-0,9]	0,66
Androstenediona [ng/ml]*	1,2[0,7-1,8]	1,4[0,4-1,5]	0,68	0,9 [0,3-2,2]	0,9 [0,4-2,4]	0,67
SHBG [nmol/l]*	44[26-137]	42[32-148]	0,78	56[34-75]	68[35-106]	0,13
Testosterona libre [pg/ml]*	2 [0,8-7]	2[0,5-8]	0,41	1,3 [0,6-3,7]	1 [0,5-2,5]	0,28
EMIC [mm] #	0,8±0,2	0,6±0,1	0,07	0,8±0,1	0,6±0,1	0,05

► IMC=Índice de masa corporal. SHBG= globulina ligadora de hormonas sexuales. EMIC=espesor medio intimal carotídeo.*Valores expresados como mediana [mínimo-máximo]. Valor 0 corresponde a indetectable para el método utilizado. #Valores expresados como media ± SD. ^aPrueba estadística Mann-Whitney.

Para convertir las unidades de la tabla a nmol/l ó pmol/l, se realizan los siguientes cálculos: los valores de androstenediona ng/ml × 3,45 = nmol/l, los de estradiol y estrona pg/ml × 3,67= pmol/l y los de testosterona libre pg/ml × 3,47= pmol/l

Rexrode et al. [13] que encontraron que las mujeres posmenopáusicas que tenían incrementado el riesgo de enfermedad cardiovascular, presentaban menores concentraciones de SHBG y mayor índice de andrógenos libres. La revisión de Davis et al. [24], informa una asociación entre bajas concentraciones de SHBG e hipertensión diastólica en mujeres posmenopáusicas.

Los estrógenos, a través de receptores específicos, presentan efectos sobre la vasculatura y en un endotelio sano, estimulan la producción de factores vasodilatadores. Masheimer et al. [25] demostraron en un estudio *in vitro*, que la E1 actúa en forma directa a nivel de la pared arterial regulando el metabolismo vascular al igual que el E2, aunque por mecanismos diferentes. En esta experiencia se encontró que en mujeres posmenopáusicas a mayor concentración sérica de E1 mayores valores de T libre, y las medianas fueron mayores en el grupo de hipertensas. En otros trabajos, ya sea ensayos clínicos o de revisión, se describió que la acción de los estrógenos en la pared arterial de mujeres posmenopáusicas provoca una respuesta divergente, vasoconstricción o vasodilatación, que depende de la integridad del endotelio y de su elasticidad [7,26].

En el grupo de mujeres posmenopáusicas e hipertensas estudiadas, la medición de EMIC presentó mayores valores con respecto a las normotensas, pero ninguna superó 1mm. Es posible que el impacto de la hipertensión sobre el espesor carotídeo estuviera modificado por los tratamientos que recibían todas las pacientes hipertensas. Al separar en grupos, según la presencia de sobrepeso, se continuó observando mayor EMIC y E1 en las hipertensas, aunque el resultado no alcanzó significación estadística. Los valores de EMIC, correlacionaron con la edad y los niveles de SHBG. A mayores valores de EMIC, mayor edad y menor SHBG. Entre las limitaciones del trabajo podemos enumerar la falta de ajuste, para factores como edad y la relación entre niveles hormonales y lesión vascular. Dado el tamaño de la muestra, se decidió no utilizar análisis multivariado y sólo se muestran resultados estratificados, estrategia que disminuyó la potencia para evaluar diferencias en los grupos según presencia o no de sobrepeso.

Los resultados obtenidos de las concentraciones séricas hormonales de las mujeres posmenopáusicas estudiadas, fueron interpretados de acuerdo a intervalos de referencia, para este grupo etario.

Se necesitó adecuar la medición de niveles hormonales en rangos de concentraciones bajas. Si bien los inmunoensayos directos de T y E2 automatizados se caracterizan por ser simples, rápidos y de bajo costo, los valores obtenidos por debajo de la sensibilidad analítica presentan menor precisión [27,28]. Los resultados bajos suelen ser informados en la práctica diaria como menor a 0,7 nmol/l para T y menor a 20 pg/ml para E2. Para el presente estudio, se evaluó el método de T y E2 en zonas inferiores a la sensibilidad analítica sugerida por el fabricante, utilizando como control, para cada analito un *pool* de sueros de mujeres.

En este trabajo el objetivo fue analizar los perfiles hormonales en posmenopausia, pero podría ser relevante realizar otro estudio y comparar con premenopausia. En síntesis, se encontró en mujeres posmenopáusicas ambulatorias con diagnóstico de hipertensión arterial, atendidas en el Instituto A. Lanari, mayor concentración sérica de E1, T libre y mayor valor de EMIC. Estos resultados sugieren la necesidad de profundizar con estudios de seguimiento para evaluar si el perfil hormonal podría ser indicador precoz de enfermedad cardiovascular.

Agradecimientos

Dra Marina Khoury por el asesoramiento en el manuscrito
Dr. Gustavo Carro por la contribución en la búsqueda de literatura y soporte científico.

Siemens Healthcare SA por la donación reactivos de T y E2
Diagnos Med SRL por la donación de reactivos de A4 y E1
Laboratorios Roemmers por la donación de un monitor de presión arterial automático.

Referencias bibliográficas:

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–223.
2. Zhou Y, Zhou X, Guo X, Sun G, Li Z, Zheng L, et al. Prevalence and risk factors of hypertension among pre- and post-menopausal women: A cross-sectional study in a rural area of northeast China. *Maturitas* 2014; 80 [3]: 282-287.
3. Cannoletta M, Cagnacci A. Modification of blood pressure in postmenopausal women: role of hormone replacement therapy. *Int J Womens Health* 2014; 6: 745–757.
4. The American Heart Association. Heart disease and stroke statistics-2013 Update. *Circulation* 2013; 127:e6–e245.
5. Lerman A, Zeiher A. Contemporary Reviews in Cardiovascular Medicine. Endothelial Function. Cardiac Events. *Circulation* 2005; 111:363-8.
6. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction. A marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:168-75.
7. Clapauch R, Mattos T, Uchoa H, Ferreira A, Bonisson V, Lopes E, et al. Use of vascular doppler ultrasound to detect acute estradiol vascular effect in postmenopausal women. *Clinics* 2007; 62 [6]:673-8.
8. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87 [3 Suppl II 56-65].
9. Bots ML, Hoes A, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee D. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96:1432-7.
10. Barth JD. An update on carotid ultrasound measurement of intima-media thickness. *Am J Cardiol* 2002; 89 [4 suppl 32B-39B].

11. Debing E, Peeters E, Duquet W, Poppe K, Velkeniers B, Van den Brande P. Endogenous sex hormone levels in postmenopausal women undergoing carotid artery endarterectomy. *Eur J Endocrinol* 2007; 156:687-93.
12. Brand J y van der Schouw Y. Testosterone, SHBG and cardiovascular health in postmenopausal women. [Review]. *Int J Impot Res* 2010; 22: 91–104.
13. Rexrode K, Manson J, Lee I, Ridker P, Sluss P, Cook N, et al. Sex Hormone Levels and Risk of Cardiovascular Events in Postmenopausal Women. *Circulation* 2003; 108:1688-93.
14. Ziemens B, Wallaschofski H, Völzke H, Rettig R, Dörr M, Nauck M, Keevil B ,et al. Positive association between testosterone, blood pressure, and hypertension in women: longitudinal findings from the Study of Health in Pomerania. *J Hypertens* 2013; 31:1106–13.
15. James P, Oparil S, Carter B, Cushman W, Himmelfarb–Dennison Ch, Handler J et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. *JAMA* 2014; 311 [5]:507-20.
16. Fernández de Bobadilla J, Sanz de Burgoa V, Garrido Morales P, López de Sa E. Riesgo cardiovascular: evaluación del tabaquismo y revisión en atención primaria del tratamiento y orientación sanitaria. *Estudio RETRATOS. Aten Primaria* 2011; 43 [11]: 595–603.
17. World Health Organization. “AUDIT. The Alcohol Use Disorders Identification Test. Guidelines for Use in Primary Care” [en línea]. WHO/MSD/MSB/01.6^a. 2001. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/67205/1/WHO_MS01.6a.pdf
18. World Health Organization. “Manual de vigilancia Steps de la OMS”. Parte 3, Sección 4-3 [en línea]. 2006. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43580/1/9789244593838_spa.pdf
19. Kratz A, Ferraro M, Sluss P y Lewandrowski K. Laboratory Reference Values. *N Engl J Med* 2004; 351:1548-63.
20. Zwiebel WJ, Pellerito JS. Zwiebel’s Doppler General. Editorial MARBAN España; 2008. p 141-152
21. Simpson E, Rubin G, Clyne C, Robertson K, O’Donnell L, Jones M, et al. The role of local estrogen biosynthesis in males and females. *Trends endocrinol Metab* 2000; 11:184-8.
22. Simpson E. Aromatization of androgens in women: current concepts and findings. *Fertil Steril* 2002; 77 [Suppl 4:S6-10].
23. Wang L, Szklo M, Folsom A, Cook N, Gapstur S, Ouyang P. Endogenous Sex Hormones, Blood Pressure Change, and Risk of Hypertension in Postmenopausal Women: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2012; 224[1]: 228–34.
24. Davis S, Wahlin-Jacobsen S. Testosterone in women - the clinical significance. [Review]. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3 [12]:980-92.
25. Massheimer V, Polini N, Benozzi S, Alvarez C, Sellés J. El Estradiol y la Estrona modulan la función vascular por mecanismos diferentes. *RAEM* 2003; 40 [1]: 1-12.
26. Chakrabarti S, Morton J, Davidge S. Mechanisms of estrogen effects on the endothelium: an overview. *Can J Cardiol* 2014; 30:705-12.
27. Rosner W, Auchus R, Azziz R, Sluss P, Raff H. POSITION STATEMENT: Utility, Limitations, and Pitfalls in Measuring Testosterone: An Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 [2]:405–13.
28. Rosner W, Hankinson S, Sluss P, Vesper H, Wierman M. Challenges to the Measurement of Estradiol. An Endocrine Society Position Statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98 [4]:1376–87.