

# ARTÍCULO ORIGINAL

## Postmenopausia: relación de las alteraciones del ritmo circadiano del cortisol en la hipertensión arterial

María del Carmen Bompadre

Médica Especialista en Endocrinología y en Medicina Interna.

### CAPÍTULO I

#### Resumen

Considerando geronte a toda persona que ha superado los 65 años de edad, un 60% de esa población presenta hipertensión arterial, definida inicialmente como el aumento de la tensión arterial sistólica por encima de 140 mm/Hg y la diastólica a partir de los 90 mm de mercurio. No obstante, por la rigidez y calcificación arterial, y porque en ellos existe una etapa subclínica o silenciosa cuyas manifestaciones son cefalea, epistaxis, mareos, es necesario que las determinaciones sean reiteradas, y, en caso de la llamada hipertensión del guardapolvo blanco, verificar mediante una presuometría la real situación clínica de estos pacientes.<sup>1</sup> Estos criterios serán ampliados oportunamente.

La hipertensión arterial produce modificaciones humorales y hormonales con deterioro de la función endotelial.

La hipertensión arterial (en adelante HT) en la mujer posmenopáusica ha sido atribuida, entre otros factores, a la falta de estrógenos. No obstante, aunque en la literatura médica abundan las demostraciones de la incidencia de arteriopatías, no fue demostrado que la HT sea una consecuencia de la hipoestrogenemia.

En este trabajo, diseñado como un análisis de corte transversal se estudiaron (de una población de 171 mujeres postmenopáusicas a las que se les aplicó criterios de inclusión y exclusión) 142 pacientes posmenopáusicas de las cuales 71 presentaron hipertensión después de su menopausia; 71 eran normotensas y continuaron siéndolo durante el seguimiento por tres años como máximo.

Se estudiaron 37 variables (cronológicas, antropométricas, humorales, metabólicas, hormonales) buscando una relación entre ellas o con el Ritmo Circadiano de secreción de cortisol.

### El estudio estadístico consistió en:

#### I): Análisis Univariado

**a) Variables continuas:** se halló que las pacientes hipertensas estudiadas tienen mayor edad, peso, B.M.I (índice de masa corporal: peso dividido por el cuadrado de la talla), cintura, cadera, insulinemia, uricemia, trigliceridemia y cortisolemia de las 16 horas (pero no la de las 8 hs).

Por otra parte, presentan menor tenor de FSH (hormona foliculo estimulante), LH (Hormona Luteinizante) e Índice de cortisol (relación entre cortisolemia de las 8 y las 16 horas).

**b) Variables dicotómicas:** La proporción de mujeres con alteración del Ritmo Circadiano de secreción del cortisol es significativamente mayor en el grupo de hipertensas con respecto a las normotensas (63,5 Vs 31,0;  $X^2:12,75$ ;  $P = 0,0004$ ).

La alteración del Ritmo Circadiano del cortisol produce un Odds Ratio = 3,86; es decir: casi cuadruplica el riesgo de sufrir hipertensión arterial (con un intervalo de confianza del 95%:1, 81-8,24).

#### II) Análisis Múltiple:

El Modelo Logístico estimado indicó que son predictores de HT: la insulinemia basal ( $P = 0,0010$ ), el BMI ( $P = 0,0552$ ), la edad ( $P = 0,0297$ ) y la alteración del Ritmo Circadiano de secreción del Cortisol ( $P = 0,0001$ ).

*En este modelo la variable más importante de pronóstico de hipertensión arterial en la postmenopausia es la alteración del ritmo de secreción del cortisol.*

### Introducción

La hipertensión arterial que comienza en la postmenopausia obliga a confrontarla con la morbimortalidad que presenta esa enfermedad en el hombre. La hipertensión conlleva, entre otros riesgos, el de infarto agudo de miocardio o de accidentes cerebrovasculares.

Durante décadas se afirmó que la falta de protección estrogénica subyacía en el riesgo cardiovascular de la mujer posmenopáusica.

La revisión de publicaciones sobre el tema de-

**Correspondencia:** María del Carmen Bompadre  
E-mail: bompibomp@yahoo.com.ar

muestra que no hay referencias serias acerca de la influencia de la ausencia de estrógenos o del reemplazo hormonal sobre la hipertensión arterial. Estrictamente los estudios publicados se han ocupado preferentemente del impacto de la terapia estrogénica en la prevención de la coronariopatía.

Como veremos al discutir las conclusiones de este trabajo, casi no se alude a la influencia de la terapia estrogénica en la prevención o corrección de cifras tensionales, centrándose todas las publicaciones en la acción de los estrógenos sobre el endotelio vascular, el miocardio o las arterias... pero no hay nada definitivo en lo referente a su ingerencia como factor determinante de la etiología de la hipertensión.

En la observación cotidiana de pacientes menopáusicas, merced a un estilo de relación médico-paciente basado en el diálogo distendido, con la atención minuciosa, fue surgiendo la idea de que en toda esa población femenina algo más debería estar sucediendo: estando todas ellas privadas de sus estrógenos ováricos, en algunas de ellas se instalaba la hipertensión arterial...pero no en todas.

Precisamente el hecho de que no toda mujer menopáusica sea hipertensa obligó a escrutar en el grupo de mujeres que debutaban con la enfermedad al dejar de menstruar.

Llamativamente, el diálogo con esas pacientes permitía perfilar un modelo de personalidad con un entorno y/o circunstancia que alteraban su capacidad de control emocional.

El enfoque del endocrinólogo necesariamente debía conducir a la pregunta: "¿cuál es la alteración hormonal cuyo efecto se está presenciando?"

Con la íntima convicción de que atribuir la hipertensión arterial de la postmenopausia a la falta de estrógenos es un histórico error (no todos los varones de cualquier edad son hipertensos, ni todas las postmenopáusicas padecen la enfermedad), se desarrolló un modelo de estudio intentando hallar una respuesta a aquella pregunta.

Con ese objetivo se estudiaron 142 pacientes postmenopáusicas: 71 de ellas presentaron hipertensión en la peri o postmenopausia y 71 eran normotensas.

El trabajo consistió en analizar las modificaciones que presentarían las 37 variables (cronológicas, antropomórficas, humorales, hormonales) en ambos grupos, buscando la relación que resultase significativa entre ellas y con la presencia de hipertensión arterial.

Los resultados demostraron claramente un valor predictivo positivo de hipertensión arterial en la alteración del Ritmo Circadiano de secreción del cortisol.

También se halló relación entre la hipertensión arterial y la insulinemia basal, la edad y el BMI (índice de masa corporal)

**Puesto que la alteración del Ritmo Circadiano del cortisol casi cuadruplica el Odds Ratio, demostró ser la variable de mayor valor predictivo de esta enfermedad.**

En este trabajo el valor de los estrógenos basales no demostró ninguna diferencia entre el grupo de hipertensas y normotensas. Por el contrario, en el grupo de hipertensas las hormonas folículo estimulantes (FSH) y luteinizantes (LH) presentaron valores más bajos, lo que deja entrever un feed back negativo más efectivo producto del tenor estrogénico.

Puesto que en este estudio no se incluyó la consideración de receptores hipofisarios del gonadotropo ni es posible en nuestro país medir anticuerpos antigonadotrofinas, este dato no puede ser interpretado cabalmente por carecer en nuestro medio de la metodología adecuada.

De todos modos el análisis estadístico desestimó la influencia de los estrógenos.

El hecho llamativo en estas observaciones consiste en que mediante el análisis de los resultados, la alteración del Ritmo Circadiano del cortisol demostró un fuerte valor predictivo positivo para el pronóstico de hipertensión arterial en la postmenopausia.

## Material y métodos

El diagnóstico de hipertensión arterial se basó en las cifras establecidas en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>1</sup>

De acuerdo con estos criterios se consideró hipertensa a toda paciente que presentara cifras tensionales iguales o superiores a 140 mm de Hg sistólica y/o de 90 mm de Hg diastólica. No obstante, hemos de tener en cuenta que el criterio de norma tensión ha sido modificado con el transcurrir del tiempo.

Se publicaron los valores de tensión arterial considerando (en mm/Hg):

	TA Sistólica	TA Diastólica
	Óptima: <120	* 80
	Normal: <130	* 85
	(Normal Alta: 130-139)	85-89)
<b>Hipertensión:</b>	<b>TA Sistólica</b>	<b>TA Diastólica</b>
<b>Leve</b> (estadio1):	140-159	90-99
Subgrupo Limitrofe:	140-149	90-94
<b>Moderada</b> (estadio2):	160-179	100-109
<b>Severa</b> (estadio 3):	* 180	* 110

(Agregándose la definición de Hipertensión Sistólica aislada: \* 140 / \* 90)

Estas cifras fueron divulgadas fuera del ámbito académico por los Dres Marcos Marín de la Sociedad Argentina de Cardiología y Guillermo Fábregues de la Fundación Cardiológica Argentina en un artículo con fines preventivos, publicado en el Diario Clarín del sábado 13 de mayo de 2006 (sección Salud, Pág.

47). La mención de publicaciones de notas de divulgación en medios no científicos fue efectuada por el aporte que ellas implican. Merced a la lectura de esos criterios un número considerable de pacientes refirieron en las primeras consultas que conocían las cifras ideales, por lo tanto, por propia decisión se controlaban y hasta se autodiagnosticaban como hipertensas y así lo expresaban.

Las pacientes evaluadas para este estudio fueron consideradas hipertensas tras, por lo menos, dos determinaciones, hallando, tensión arterial sistólica 140-159 y presión diastólica 90-99.<sup>1</sup>

Se consideraron las cifras obtenidas mediante dos o más determinaciones (con intervalo mínimo de un minuto entre sí y en dos o más consultas distintas). Se tomó la presión arterial con la paciente sentada y con la espalda apoyada, el brazo a nivel del corazón y los pies apoyados en el piso.

La medición se hizo en ambos brazos, considerando las cifras de mayor valor cuando hubo diferencias entre ambos miembros; pero para el registro estadístico de datos se optó por las cifras del brazo derecho (ya hecho el diagnóstico de hipertensión). Siempre se utilizó el mismo tensiómetro: el tradicional manómetro de mercurio graduado hasta 300 mm de Hg (instrumento estándar). El insuflado del manguito se efectuó superando en 30 mm de Hg y la presión sistólica fue obtenida por palpación del pulso radial, desinflándolo muy lentamente (2 ó 3 mm de Hg por pulso, aproximadamente).

La determinación de la presión sistólica se hizo en la fase I de la escala de Korotkof (aparición del primer ruido al desinflar el manguito) y la presión diastólica se midió en la fase V (desaparición de los latidos).

El registro de la tensión arterial se consideró el valor exacto en mm de Hg donde se detectó el cambio de los ruidos auscultados (es decir no se redondearon cifras, por ejemplo, no se anotó 145 ó 150, sino exactamente 144 ó 148 si esas eran las cifras detectadas). Todas las mediciones se efectuaron al finalizar la consulta con la paciente ya serena, relajada y después de respirar profundamente para minimizar los efectos de la reacción de alerta. No se promediaron las cifras obtenidas en sucesivas determinaciones, jerarquizando el registro de los valores más altos obtenidos, pues se consideró que cuando la paciente deambula su tensión arterial real se aproxima a la hallada en este examen clínico. No obstante, el promedio de las determinaciones orientó para solicitar a cardiología el monitoreo ambulatorio de la presión arterial.

Las mediciones fueron cuidadosamente establecidas, respetando el insuflado rápido del manguito por encima del valor esperable (el detectado utilizando el pulso radial para definir el primer latido sistólico). La descompresión lenta contempló, como se anticipó, la deflación de 2 ó 3 mm Hg por latido detectado en el pulso.

Las muestras de sangre obtenidas en laboratorio fueron precedidas por rigurosas medidas higiénico-dietéticas, respetando horarios para detectar pulsos matinales basales de hormonas hipofisarias, evitando el estrés, el coito 24 horas antes, y tomando las muestras a 2 horas del despertar matinal. El horario fue considerado con criterio estricto. Esto se solicitó especialmente para las mediciones de prolactina y considerando la característica pulsación nocturna de FSH, LH, TSH (hormona hipofisaria estimulante de la glándula tiroides), PRL (prolactina) y el Ritmo Circadiano de secreción del cortisol.<sup>2</sup>

Se consideró paciente en estado de menopausia a aquellas con amenorrea, de por lo menos, un año de evolución con estrógenos por debajo del mínimo valor que tendrían en la fase folicular temprana y desenfreno de las gonadotrofinas hipofisarias.<sup>2</sup>

Todas las pacientes que presentaron ausencia de menstruación con esos parámetros endocrinológicos fueron evaluadas por ginecólogos a cargo de la Sección de Climaterio, donde se las estudió desde el punto de vista ginecológico y hormonal, confirmando el estadio menopáusico.

#### • Criterios de inclusión:

Se seleccionaron exclusivamente a las pacientes que tenían antecedentes de certeza de normotensión antes de su menopausia y a quienes se les detectó hipertensión a partir de este estado de su función ovárica. Las pacientes con terapia hormonal de reemplazo fueron incluidas en el caso de hipertensión previa a esa indicación y su escaso número (5 del grupo de las hipertensas, 2 de las normotensas, entre las que una tomaba Tibolona y otra tomaba Tamoxifeno por un Cáncer de mama de reciente tratamiento) no tenía significación en las muestras, ni modificó los resultados finales, pues el nivel de estrógenos no apareció como una variable de riesgo.

Se debe aclarar que siendo casi todas pacientes que concurrían a un centro de endocrinología, muchas de ellas fueron diagnosticadas como hipotiroides subclínicas, o ya estaban en tratamiento por esa enfermedad; no obstante sólo se las incluyó en el estudio cuando llegaron al estado clínico y hormonal de eutiroidismo.

En el grupo de las hipertensas, 13 pacientes tomaban medicación antihipertensiva a partir de su diagnóstico (es decir, cuando se supo que eran hipertensas, ya postmenopáusicas).

Los agentes antihipertensivos utilizados fueron enalapril, amlodipina y B bloqueantes,

sin interferencia conocida con los ejes hormonales estudiados (excepto el Atenolol, que tomaban 5 de las 71 hipertensas, con su acción sobre la glucemia, variable que tampoco resultó tener valor significativo en los resultados finales del trabajo).

Excepto estas pacientes detalladas, ninguna otra recibía terapia hormonal de reemplazo por su menopausia. El resto de los antihipertensivos actúan

como inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina I en Angiotensina II o compiten con el receptor de ésta: no se pueden considerar agentes capaces de modificar las variables estudiadas (excepto las cifras tensionales mismas).

Se insiste en el hecho de que esas drogas fueron indicadas a partir del diagnóstico de hipertensión, siendo éste un criterio estricto de inclusión para la selección de la muestra.

#### • Criterios de exclusión:

*Todas las pacientes con hipertensión previa a su menopausia fueron excluidas de este trabajo. Tampoco se incluyó un considerable número de pacientes ya estudiadas pero que no regresaron a la consulta después de indicárseles hormona tiroidea para compensar su hipotiroidismo, tomándose el valor de TSH como seguro a partir de valores inferiores a 3ng/dl o dentro de valores de normalidad estándar, pero con anticuerpos antiperoxidasa y/o antitiroglobulina negativos.*

Se trataba así de evitar incluir pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune cuyos valores de TSH son característicamente inestables, de modo que el estado de eutiroidismo humoral o clínico se habría tornado incierto o dudoso.<sup>3</sup>

La metodología aplicada consistió en dosajes hormonales de las variables mencionadas; algunas, como glucemia, insulinemia, urea, uricemia etc. y hormonales, medidas por métodos ultrasensibles, según las técnicas más modernas de laboratorio. Cada valor fuera de normalidad se informó como confirmado.

En el caso de las cortisolemias, cuando resultados llamativos se repitieron los dosajes o se complementaron con el dosaje de ACTH (Adrenocorticotrofina) para descartar un estímulo hipofisario, si la clínica de la paciente lo justificaba.

Especialmente cuando se hallaron alteraciones del Ritmo Circadiano de secreción del cortisol, se insistió en los dosajes y ante la inversión del mismo, los valores de ACTH fueron explorados, no encontrándose anormalidades.

En ninguna de las pacientes que presentaron alteración del Ritmo Circadiano del cortisol se hallaron signos ni síntomas compatibles con síndrome ni enfermedad de Cushing. Ninguna paciente presentó aumento del valor de cortisol libre urinario en orina de 24 horas por (ni cerca de) 100.

La semiología y el relato clínico de todas las pacientes coincidió con la ausencia de elementos diagnósticos para pensar en patología suprarrenal.

Un método útil para la determinación del cortisol libre es la toma de muestras salivales. Este método tiene la ventaja de que los valores permanecen fidedignos, cualquiera sea el grado de producción salival o la diferencia que ésta tenga con la edad.

El cortisol circula ligado a la Transcortina (CBG o globulina ligadora de corticosteroides, altamente específica, pero con baja capacidad de unión). Cuando el cortisol excede la capacidad de unión a la trans-

cortina se une a la albúmina y aumenta la cantidad de cortisol libre, siendo ésta la forma en que se difunde hacia las células para ejercer su acción.

En el caso de cuadros fenotípicamente sugestivos de Enfermedad de Cushing, la determinación de cortisol salival, sobre todo para la medición nocturna, se ha constituido en un método cada vez más útil. Se hace esta aclaración porque en las publicaciones esta medición se realizó a las 11hs p.m. siendo recomendable que el paciente duerma esa noche en el establecimiento donde se le tomará la muestra, sin estrés, en lo posible durante el sueño.

Puesto que no se incluyó ninguna paciente con dicho fenotipo en este trabajo, la medida habría resultado innecesaria.<sup>4</sup>

Los resultados de laboratorio fueron tomados de los informes del laboratorio, en la Clínica de Endocrinología y Metabolismo Prof Dr Reforzo Membrives donde se brindó el apoyo necesario para esta investigación.

La glucemia se midió por el método de la glucosa oxidasa rango de normalidad, en adelante RN=76-110 mg/dl); la urea, por el método Cinético UV con GLdH (RN=10-50 mg/dl); uricemia (no especifican el método (RN=2,40-5,70 mg/dl); creatinina por el método Cinético-Reacción de Jaffe (RN=0,60-1,20 mg/dl); colesterol total (RN=140-240 mg/dl), triglicéridos (RN=0-170 mg/dl) y LDL-colesterol, por el método Enzimático (RN=0-160 mg/); HDL-colesterol, por el método del fosfotungstato (RN=35-120 mg/dl); Calcio, por el método Orto-Cresol-Ftaleína (RN=8,5-10,5mg/dl); fosfatasa alcalina sérica, por el método Cinético PNPfosfato a 37 C (RN=80-280UI/L); insulina sérica, por RIA o Radio-inmunoensayo (RN=2.-22. µUI/ml); prolactina sérica, por Electroquimioluminiscencia, la metodología presenta alta reactividad frente a las formas moleculares de la prolactina (RN=3,4-24,1 ng /ml en sexo femenino); estradiol plasmático por el método de quimioluminiscencia (RN=desde no dosable hasta 40 pg/ml en mujeres postmenopáusicas no tratadas); TSH por método de Electroquimioluminiscencia (RN=0,27-4,20 µUI/ml); hormona luteinizante (LH) por el método de Electroquimioluminiscencia (RN=7,7-58. mUI/ml en mujeres postmenopáusicas); hormona foliculoestimulante (FSH), por igual método (RN=25,8-134,8mUI/ml, en mujeres postmenopáusicas); ionograma (no declaran método) (Na+:RN=135-145 mEq /L (K+ : RN= 3,5-5,1 mEq / L) (Cloruro: Cl.-: RN=94-111 mEq /L); cortisol en plasma, método de inmunoensayo por quimioluminiscencia (RN=6-25 mcg/dl); cortisol libre urinario de 24 horas (CLU) por RIA (RN=29-91mcg/ 24 horas). La cintura y la cadera se midieron en centímetros, cerrando con centímetro exactamente donde la paciente siente su cintura, y en el caso de la cadera, tomando las prominencias trocantéreas.

#### Resultados obtenidos por Análisis Estadístico

##### Conclusiones: de cada método estadístico



**I) Análisis Univariado:****A) Variables Continuas:** (Ver Apéndice 1)

Las hipertensas tienen mayor edad, peso, BMI, cintura, cadera, insulina, ácido úrico, TGL y cortisol 16 hs (no a las 8 hs).

Tienen menor, LH, FSH e ICORT (relación entre cortisol 8 hs y cortisol 16 Hs).

**B) Variables Dicotómica:** (Ver Apéndice 2)

La proporción de mujeres con el Ritmo Circadiano de cortisol alterado es significativamente mayor en las hipertensas (63.5vs.31.0%,  $X^2=12.75$ ,  $P = 0.0004$ ).

La alteración del ritmo produce un Odds Ratio de 3.86, o sea casi cuadruplica el riesgo (IC del 95%: 1.81-8.24).

**II) Análisis múltiple (Modelo Logístico)**

En primer lugar se planteó un modelo logístico incluyendo las variables en que se detectaron diferencias significativas con  $p \leq 0.05$  en el análisis univariado (con excepción de las variables de peso, talla, cintura y cadera, que por presentar alta correlación fueron reemplazadas por BMI como representativa de la constitución corporal). Además la relación entre el cortisol a las 8 y 16 hs (identificada como ICORT) fue reemplazada por la variable dicotómica RC (=0 si el ICORT $>2$ , o sea ritmo normal, ó = 1 si el ICORT $<2$ , o sea ritmo alterado).

Los resultados obtenidos se presentan en el Apéndice 3.

Eliminando las variables que eran significativas en el enfoque univariado, pero que luego no aportan en el modelo múltiple, o sea, dejando solo las variables que mantienen su significación, la nueva ecuación de regresión logística se estima de la siguiente manera:

**1) Modelo Variable**

Predictora	Coefficiente	Std Error	Coef/SE	P
Constante	-8.77465	2.35514	-3.73	0.0002
INSULINA	0.21244	0.06455	3.29	0.0010*
BMI	0.09673	0.05046	1.92	0.0552*
EDAD	0.05972	0.02747	2.17	0.0297*
RC	2.13504	0.55193	3.87	0.0001*

En este modelo la variable de pronóstico más importante es RC (la alteración del Ritmo Circadiano), cuyo odds ratio se eleva a 8.46.

RC es una variable dicotómica: =0 si el ICORT  $>2$ , o sea ritmo normal; ó = 1 si el ICORT  $<2$ , o sea ritmo alterado.

**2) Odds ratios**

Variable	95% CI	95% CI
----------	--------	--------

Predictora	Límite Inferior	odds ratio	Límite Superior
INSULINA	1.09	1.24	1.40
BMI	1.00	1.10	1.22
EDAD	1.01	1.06	1.12
RC	2.87	8.46	24.95

Este modelo clasificó correctamente al 74% de los casos.

Siendo el criterio de clasificación tal que si la aplicación de esta ecuación produce un resultado positivo, indica que la probabilidad de Hipertensión es mayor a 0.50 (50%), y por ende, pronostica el problema.

**3) Clasificación**

Tabla de Clasificación

(0= normo tensas, 1 =Hipertensas). Predicción:

Actual	0	1	Total
0	35	16	51
1	12	45	57
Total	47	61	108

Proporción de categoría 0 correctamente clasificada: 0.686

Proporción de categoría 1 correctamente clasificada: 0.789

Proporción total correctamente clasificada: 0.741

Nota: Esta clasificación debe en un futuro validarse con un conjunto independiente de datos, ya que la inclusión de los aquellos datos con que se estimó el modelo logístico, puede introducir un sesgo.

**CAPÍTULO II****Apéndice 2 (Variable Dicotómica)**

Tabla de contingencia según grupo y Ritmo Circadiano. (RC= Ritmo Circadiano)

RC:	Alterado (RC=0)	Normal (RC=1)	TOTAL	%
HIPER	40	23	63	63.49 %
NORMO	18	40	58	31.03 %
TOTAL	58	63	121	
CASOS:	121 - CASOS FALTANTES : 19			

**Tabla 2 x 2**

	R C: ALT	R C: NORMAL	
HIPER:	40	23	= (63.49%)
Normo:	18	40	= 58 (31.%)
	58	63	= 121

P (PEARSON)	0.0004
P (TEST EXACTO DE FISCHER)	0.0002
ODDS RATIO	3.8647
LÍMITE INFERIOR DEL IC DEL 95%	1.8135
LÍMITE SUPERIOR DEL I.C. DEL 95%	8.2363
Nota: IC = INTERVALO DE CONFIANZA	

Ritmo Circadiano:	Alterado	Normal	Totales	%
Hipertensas:	40	23	63	= 63,49% (!!)
Normotensas:	18	40	58	= 31,03%
Total:	58	63	121	

(Casos incluidos: 121; casos omitidos: 19).

### Apéndice 3 (Análisis Múltiple Completo)

#### Regresión Logística para Hipertensión. Variables

Predictoras	Coefficiente	Std Error	Coef/SE	P
Constant	-9.00618	2.84130	-3.17	0.0015
• INSULIN	0.22326	0.07682	2.91	0.0037 **
• RC	1.59287	0.63407	2.51	0.0120 **
• EDAD	0.06832	0.03079	2.22	0.0265 **
• BMI	0.12125	0.06911	1.75	0.0793 **
CORTISO16	0.12996	0.09290	1.40	0.1618 NS
FSH	-0.01096	0.00964	-1.14	0.2557 NS
ACIDO UR	-0.18604	0.30403	-0.61	0.5406 NS
TGL	-6.146E-04	0.00586	-0.10	0.9165 NS

Este modelo indica que el nivel de insulina ( $p=0.0037$ ), la alteración del Ritmo Circadiano ( $p=0.0120$ ), la edad ( $p=0.0265$ ) y la composición corporal ( $0.0793$ ) aumentan el riesgo de hipertensión.

El valor del cortisol a las 16 Hs reduce su significación al entrar en un modelo múltiple ( $p = 0.1618$ ), mientras que FSH, ÁCIDO ÚRICO Y TGL, que en el estudio univariado aparecían como muy significativas, dejan de serlo en el modelo múltiple.

El RC (Ritmo Circadiano) sigue siendo una variable de pronóstico muy importante, cuyo Odds Ratio en este modelo múltiple se eleva a casi 5 (4.92).

Este modelo predice correctamente el 76% de los casos, mientras que de los casos restantes, el 12% corresponde a normotensas clasificadas como hipertensas, y el otro 12 % de error lo comete clasificando como normotensas a pacientes hipertensas.

#### Tabla de Clasificación

##### Predicción

Actual	0	1	Total
0	34	12	46
1	12	43	55
Total	46	55	101

Proporción de categoría 0 correctamente clasificada: 0.739  
 Proporción de categoría 1 correctamente clasificada: 0.782  
 Proporción total correctamente clasificada: 0.762  
 0 = Normotensas 1 = Hipertensas  
 Intervalos de Confianza (CI) para el ODDS RATIO:  
 Límite inferior del IC del 95% para ODDS RATIO: 1,81

### CONCLUSIONES: (Análisis Univariado)

#### Variables Continuas:

- Las hipertensas tienen en este estudio mayor edad, peso, contorno de cintura de cadera, insulinemia, ácido úrico, triglicéridos y cortisolemia (a las 16 horas). Las pacientes de este mismo grupo tienen, además, menor valor de LH, FSH, e Índice de Cortisol (cociente entre el cortisol de las 8 horas y el de las 16 horas).

#### Variables Dicotómicas:

- La proporción de mujeres con el Ritmo Circadiano de secreción de cortisol alterado resultó significativamente mayor en el grupo de las pacientes hipertensas (63.5 % de las hipertensas, vs 31,0% de las normotensas,  $X_2 = 12,75$ ,  $P = 0,0004$ ).
- La alteración del Ritmo Circadiano de secreción del cortisol produce, en el estudio estadístico de este trabajo, un ODDS RATIO de 3,86; es decir que casi cuadruplica el riesgo de hipertensión arterial. El Intervalo del 95% de confianza, indica que, como mínimo, (1,81), el riesgo casi se duplica.
- Los resultados de este trabajo indican una clara asociación entre la alteración del Ritmo Circadiano de secreción del cortisol y la hipertensión de la mujer posmenopáusica.

## CAPÍTULO III

### Discusión

Con el objetivo de hallar una explicación a la incidencia de hipertensión en las mujeres postmenopáusicas se efectuó un estudio de corte transversal, para lo cual se midieron las variables relacionadas con la masa corporal (peso, talla, índice de masa corporal o BMI, contorno de cintura y de cadera, y el cociente entre ambos, como indicadores antropométricos. Además se tuvo en cuenta la edad de las pacientes, la edad de su menarca y menopausia, tiempo que estuvo bajo el efecto de sus estrógenos de origen ovárico.

Se registraron sus cifras tensionales (tomando aquellas de mayor valor entre las determinaciones realizadas, tal como si la paciente fuera estudiada en condiciones de pesquisa ambulatoria).

Contando con un laboratorio especializado, se realizaron dosajes de "rutina" hormonales, llegando cuando fue necesario, a explorar la secreción hipofisaria (en el caso de alteraciones del ritmo de secre-

ción de cortisol, confirmadas siempre, se dosó ACTH, además de TSH para detectar una alteración subclínica de la función o la exactitud del tratamiento tiroideo, FSH y LH para confirmar la falta de actividad ovárica, prolactina, calcemia se dosó la cortisolemia a las 8 y a las 16 horas esperando que el segundo valor disminuyera por lo menos un 50% con respecto al basal (la inversión de ese ritmo secretorio, o la falta de caída de la cortisolemia vespertina en ese rango fue considerada anormal; por lo tanto, se consideraron todos los factores clínicos y humorales para descartar la sospecha de hipersecreción de cortisol, primaria o secundaria a estímulo hipofisario).

El valor de ACTH (Adrenocorticotrofina) no se incluyó entre las variables estudiadas debido a que ese dosaje se realizó en los casos sospechosos (por ejemplo, Ritmo Circadiano invertido: mayor secreción vespertina que basal de cortisol o persistencia de alteraciones llamativas) su dosaje dio valores normales.

Pese a que en algunos casos también se estudió la actividad de renina plasmática y la Aldosterona, esos valores tampoco se registraron para este trabajo, formando con ACTH estudios complementarios utilizados en el criterio de selección.

El dosaje de anticuerpos antitiroideos, además de definir enfermedad tiroidea, sirvió para descartar aquellas TSH normales altas pues, como se mencionó antes, en caso de enfermedad tiroidea autoinmune el valor de esa hormona es tan oscilante que no resulta muy confiable para asegurar eutiroidismo subclínico.<sup>3</sup> El ionograma se tuvo en cuenta tanto por la natremia en sí misma como para detectar disfunción suprarrenal, descartar el Síndrome de Bartter (Tubulopatía perdedora de cloruro de sodio y cloruro de potasio con hipokalemia que puede cursar con hipertensión por el aumento de prostaglandina E<sup>2</sup> y prostaciclina, pero que de todas maneras, cursa con hipertrofia del aparato yuxtaglomerular, hiperreninemia e hiperaldosteronemia secundaria).<sup>5</sup>

Como factores de selección, se excluyó del estudio como se anticipó, toda hipertensa con comienzo de su enfermedad previa al cese de sus menstruaciones, las hipotiroideas no compensadas por el tratamiento y aquellas cuya hipertensión demostró etiología conocida, para lo cual se realizó evaluaciones por nefrólogo. Además se requirió la evaluación de cardiología para el estudio cardiovascular o el monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA), con lo que se certificó o descartó la enfermedad hipertensiva.

La interpretación de los resultados nos obliga a algunas consideraciones previas.

El tema se consideró agotado desde que se asoció la falta de estrógenos con la etiología de la hipertensión de la mujer menopáusica.

Aún queda mucho que discutir en ese terreno. Escribiendo en la realidad cotidiana, en los mecanismos intrínsecos de la hipertensión arterial bajo un contexto hormonal, una edad y una óptica diferentes, la consideración de cambios de todo orden impone una revisión de enfoques hasta ahora no analizados.

Entre los 45 y 55 años de edad la mujer ha llegado a la edad de mayor madurez intelectual. En esta etapa de su vida sobrevienen el climaterio, (período caracterizado por la declinación de la función reproductiva y una cohorte de síntomas psíquicos y emocionales) y luego la menopausia (etimológicamente; mens: menstruación, pause: pausa) que define la última menstruación.

Durante la perimenopausia surgen los cambios que devienen en los síntomas físicos y psíquicos aludidos. Surge también la jerarquización de proyectos sorpresivamente idealizados por no poder concretarlos o la crisis por "huir" hacia ellos.

Las consideraciones sociales y subjetivas acerca del casi mítico sentimiento del "nido vacío" han sido sobredimensionadas.

Excepto un rango cada vez más estrecho del espectro etario que consideramos, en general la mujer llega a esta etapa y se dice "misión cumplida".

Sin duda aquello del "nido vacío" aún persiste. Pero es toda una actitud vivencial que expresa reproches, melancolía, cuando no chantaje afectivo. Es un estado emocional que impide la diferenciación y el sano alejamiento de los hijos; una desvalorización del presente en aras de la melancólica recreación del pasado. No es una actitud natural, pues presenta rasgos patológicos.

Afortunadamente la realidad nos muestra una mujer que busca un rol social antes relegado por exigencias cotidianas. Los estímulos socio-culturales son exigentes, inapelables.

El miedo a envejecer hoy ha cambiado por "otra forma de envejecer" La transición empuja a la mujer hacia su nuevo rol.

Pero ha de avanzar en condiciones de desventaja un nuevo contexto psicobiológico.

Esta mujer postmenopáusica tiene una forma distinta de sentirse y de sentir, tiene una batalla distinta.

*Existe una nueva situación, interna y externa.*

Afronta una etapa en la que todo le costará más, por muchos motivos.<sup>6</sup>

Ha de esforzarse en vencerse y vencer.

Hay, en definitiva, una situación de alerta en la que generalmente sólo cuenta con sus fuerzas.

En esta mujer estamos pensando cuando se asocia la postmenopausia con la aparición de hipertensión arterial: se ha de considerar qué sucede en ese cuerpo, qué ha hecho el tiempo con ella y qué ha hecho ella consigo misma durante todo ese tiempo.

Esto implica observar sus características antropométricas: el peso adquirido, el volumen de su grasa abdominal, la presentación o no de alteraciones del metabolismo hidrocárbónico o lipídico, su masa magra, la capacidad de enfrentar serenamente situaciones capaces de alterar su emocionalidad, todos éstos, factores de riesgo dependientes de la educación.<sup>7</sup>

Baruch Modan y col publicaron un interesante trabajo donde aportan referencias bibliográficas, incluyendo alguna del año 1958, centrando su objetivo en determinar la influencia del peso corporal (y su corrección) en la hipertensión arterial.

Con ese objetivo menciona que algunos autores atribuyeron la mejoría de las cifras tensionales en pacientes hipertensos al hecho de que al implementar una dieta alimentaria la ingesta de sal se veía reducida.

No obstante, la bibliografía que cita es ciertamente amplia en términos de aportes a favor o en contra del tratamiento dietario para el hipertenso.

Puesto que los informes fueron contradictorios, trató de definir por sí mismo si un régimen hipocalórico que condujera a la reducción del peso corporal bastaba por sí mismo para tratar la hipertensión arterial.

Con ese fin se trabajó con dos grupos de pacientes: algunos de ellos con sobrepeso y otros también dentro del rango de obesidad, pero bajo tratamiento antihipertensivo ineficaz.

El seguimiento fue semanal durante seis meses.

No menciona las calorías que se administraban por kilo de peso.

Pero logró demostrar que, sin duda, los hipertensos que lograban llegar a su peso normal disminuían sus cifras tensionales entre 28 mm de presión sistólica y 20 mm de presión diastólica.

El punto interesante consistió en que esas dietas hipocalóricas no eran sodio restrictivas, sino que contenían la cantidad de sal normal. Sus conclusiones, por otra parte hoy aceptadas en la práctica médica, fueron que la pérdida de peso no sólo evitaba que se desarrollara hipertensión en los pacientes con sobrepeso, sino que mejoraban las cifras tensionales en la hipertensión instalada.

Aquellos pacientes que ya estaban medicados por su hipertensión arterial comenzaron a requerir menos dosis de antihipertensivos.

El artículo data del año 1978 y es una interesante referencia, puesto que esos conocimientos ya han sido incorporados al tratamiento del hipertenso y fundamentan las mediciones de los índices cintura cadera y del índice de masa corporal en las pacientes estudiadas para el trabajo que estamos analizando.<sup>9</sup>

En este estudio se consideraron dichos factores a fin de encuadrar a las pacientes en riesgo de presentar el llamado síndrome Plurimetabólico o Metabólico (también llamado Síndrome X o Síndrome de Reaven), que incluye obesidad central, dislipemia, hiperuricemia, resistencia a la insulina, con o sin intolerancia a la glucosa y en el que están aumentados los factores protrombóticos y antifibrinolíticos, llevando a la enfermedad aterosclerótica de los vasos con hipertensión arterial.<sup>6</sup>

Los resultados obtenidos mostraron que con respecto a las variables continuas, las mujeres hipertensas estudiadas tienen mayor edad, peso, BMI (índice de masa corporal), contorno de cintura y de cadera, mayor Insulinemia, ácido úrico, triglicéridos y cortisolemia medida a las 16 horas.

Por otra parte, tienen menor valor de LH, FSH e índice de cortisol (relación entre la cortisolemia de las 8 horas y la de las 16 horas). Analizando las variables Dicotómicas, la proporción de mujeres con el ritmo de secreción de cortisol alterado es significativamente

mayor en las hipertensas (63,5 vs 31,0 %;  $X^2 = 12,75$ ;  $p = 0,0004$ ).

Esto muestra que la alteración del Ritmo Circadiano de secreción del cortisol produce un Odds Ratio de 3,86; es decir casi cuadruplica el riesgo de padecer la enfermedad en estudio. El Intervalo de confianza es del 95% 1,81-8,24 como mínimo=1,8 casi duplica el riesgo.

## Conclusiones de la investigación

### Menopausia

Entre los 45 y 55 años la mujer ha llegado a la edad de mayor madurez intelectual.

En esta etapa de su vida sobreviene el climaterio (período caracterizado por la declinación reproductiva y una cohorte de síntomas psíquicos y emocionales que se suman a molestias físicas como sofocos, distimia, labilidad emocional, irritabilidad en circunstancias muy frecuentemente de desamparo afectivo, hiperactividad, falta de un plan de vida una etapa en la que la mujer presencia su declinación física en el momento que se siente más expuesta a las influencias del medio laboral, familiar, social. En otras palabras, toma conciencia de que está presenciando sus primeros signos de envejecimiento.<sup>8</sup> Es la etapa en que suelen esforzarse por iniciar actividad física, corregir el plan alimentario,<sup>9</sup> incorporar recursos de estética, esto es interesante, pues los ejercicios aeróbicos, además de aumentar la captación de oxígeno, aumentan la utilización de la insulina, disminuyendo sus niveles basales y permitiendo mayor disponibilidad de glucosa por el músculo esquelético.<sup>9</sup> La mujer nota el cambio y se alarma. Pero no sólo se alarma por estos detalles, sino que todo su esfuerzo por cumplir su actividad, con brillantez y multiplicidad, genera ese estado de alarma permanente que configura el estrés.

Se han demostrado diferencias entre la respuesta al estrés en ratas, partiendo del conocimiento de que la sensibilidad del corticotropo a la CRH hipotalámica es dependiente del sexo. En realidad toda la respuesta hipotálamo-hipofiso-suprarrenal es diferente en ambos sexos. La respuesta al ACTH es mayor en las hembras. Así se halló que existe un rápido y fugaz período de facilitación de la liberación de ACTH y que después de un primer estrés las células neurosecretoras hipotalámicas y/o los corticotropos estarían en un estado de hipersensibilidad o quizás de potenciación de la actividad del CRH lo que puede ser la vía más importante de incremento de la respuesta hipofisaria al estrés reiterado.

Por otro lado, tanto la testosterona como el estradiol tienen efectos antagónicos sobre la sensibilidad del corticotropo al CRH. Esto explicaría la influencia del sexo en la respuesta al estrés, puesto que en la hembra el fenómeno descrito se encuentra aumentado.<sup>10</sup>

Existe una cascada de eventos, principalmente en el sistema neuroendocrino, involucrados en el proceso de envejecimiento: además de la gradual pérdida de neuronas con alteración de neurotransmisores hipotalámicos con disminución de serotonina, dopamina, noradrenalina, cambia la secreción de melatonina. Su



consecuencia es el cambio que la mujer menopáusica refiere casi como una constante: la alteración del sueño. Esto no es un hecho aislado, puesto que se acompaña de un aumento del nadir del cortisol.

La menopausia coincide con esta etapa en la que la progresión de la edad se acompaña de una menor resistencia del eje suprarrenal ante el estrés, mientras que a la vez los glucocorticoides ejercen un mecanismo de feedback cada vez más inefectivo.

La glándula suprarrenal sufre cambios en la esteoideogénesis, el cortisol aumenta y a la vez sus receptores sufren alteraciones en los mecanismos de control en el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal.

El envejecimiento conlleva un aumento del cortisol, cuya vida media disminuye y el ritmo de secreción de esta hormona sufre cambios, siendo los pulsos secretorios de menor amplitud. Todo esto con la disminución de la dehidroepiandrosterona (DHEA). Se han relacionado con el deterioro cognitivo, la depresión y alteraciones del sistema inmunológico que predisponen a fenómenos de autoinmunidad. La acción catabólica del cortisol incrementa el riesgo de aterosclerosis y de resistencia a la insulina.<sup>11</sup>

De estas consideraciones se deduce que el proceso de envejecimiento del que la menopausia puede ser considerada un alejado primer paso, parece tener como protagonista principal la alteración del eje suprarrenal y que el déficit de estrógenos con que culmina, instalándose la amenorrea definitiva, es una manifestación objetivable, tradicionalmente considerada el punto de partida de una serie de trastornos y efectos secundarios cuya verdadera etiología se muestra mucho más compleja, mucho más relacionada con fenómenos hasta ahora no considerados y que parecen tener explicaciones fisiopatológicas diferentes.

El protagonismo del cortisol (sus alteraciones, los cambios que sufre el eje suprarrenal, las alteraciones de sus receptores) comienza a adquirir jerarquía.

Por ejemplo el insomnio producido en la edad media de la vida (habiéndose reportado que el estrés emocional es la causa subyacente más frecuente) es muy superior al que presentan los jóvenes. Esto se ha demostrado administrando CRH (en bolo, en infusión o en dosis única) a grupos de edad media y a jóvenes, observándose que los cambios del sueño coincidentes con el aumento del cortisol fueron manifestos en el primer grupo, no teniendo relevancia en los jóvenes. Por lo tanto, esta simulación farmacológica de la activación suprarrenal, imitando el estrés, es otra demostración de que este eje sufre cambios después de la juventud, y que tanto CRH como el aumento del cortisol se traducen en alteraciones comparables con las observadas en el hiper cortisolismo de la depresión mayor, las ondas lentas del sueño se reducen en las primeras horas y se instala el insomnio: ese mismo síntoma que en general presentan los adultos de edad media y que se atribuye al estrés. Experimentalmente se lo relacionó con el estímulo del eje suprarrenal.<sup>12</sup>

La acción del cortisol está sujeta a las características de su receptor (en adelante: GR).

Una breve reseña de la acción de esta hormona nos acompañará en la comprensión del espectro de hechos clínicos hallados en la exposición al exceso de glucocorticoides. El antagonismo existente entre el cortisol y la insulina, al promover la gluconeogénesis y la síntesis de glucógeno, inhibiendo la glucogenólisis y reduciendo la disponibilidad de glucosa en el compartimiento intracelular (por inhibición de la traslocación del transporte de glucosa (glut4) y promoviendo la diferenciación de preadipocitos a células grasas maduras, disminuyendo la captación de glucosa y estimulando la proteinlipasa del tejido adiposo, conduce a la movilización de triglicéridos en la grasa visceral. En el músculo esquelético inhibe la lipoproteinlipasa y los triglicéridos circulantes, no captados confluyen en la génesis de la aterosclerosis y de la dislipemia: esto tanto en el exceso de glucocorticoides como en la resistencia a la insulina. Esto sugiere que las anomalías de los glucocorticoides pueden relacionarse con la patogenia de los principales elementos del síndrome metabólico con su aterosclerosis prematura y la enfermedad cardiovascular consecuentes.

Por lo tanto, al diseñar este trabajo, todos estos elementos fueron considerados.

Existe una fuerte relación entre los niveles de cortisol, la tensión arterial, la intolerancia a la glucosa y la hipertrigliceridemia. La activación crónica del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal puede ser la causa subyacente en el caso de los obesos. Un aumento del clearance del cortisol (por incremento de la actividad de la 5 $\alpha$  reductasa hepática) se compensaría con un estímulo del eje suprarrenal para compensar los niveles de cortisol circulante.

Esto explicaría que ante cambios titulares en la sensibilidad a la hormona podría producirse un incremento en el nivel y la acción de la misma, provocando el franco antagonismo con la insulina y las consecuencias mencionadas (configurando el síndrome metabólico), especialmente aumentando la presión arterial. Se han descrito dos isoformas del receptor GH (productos del splicing alternativo del mismo gen).

El GR $\alpha$  tiene capacidad de unirse al ligando, mientras el GR $\beta$ , formando un heterodímero con el GR $\alpha$ , se cree que actúa como un fuerte inhibidor de la acción de la hormona.

El cortisol ejerce su down regulation sobre el ARN mensajero, regulando la transcripción y aumentando el turnover postranslacional de su propio receptor (la proteína GH $\alpha$ ).<sup>13</sup>

Por otra parte, la 11 $\beta$ -Hidroxi-esteroide-deshidrogenasa (11 $\beta$ -HSD) tiene dos isoformas: la 11 $\beta$ HSD-1, localiza con el GR, genera cortisol fisiológicamente activo, desde su 11-derivado inactivo, la cortisona.

En cambio la 11 $\beta$ -HSD-2 cataliza la conversión de cortisol a cortisona, localizándose en los tejidos target de mineralocorticoides, como el túbulo contorneado distal del nefrón y el túbulo colector donde posiblemente conduce la especificidad de la Aldosterona sobre el receptor mineralocorticoide (MR).

En los tejidos sensibles a la insulina la 11 $\beta$ -DHSD-

1, representa un importante mecanismo prerreceptor de regulación de la sensibilidad tisular a los glucocorticoides. Éstos tendrían así un mecanismo de regulación intracelular y otro en su receptor. Lo aceptado es que la 11 $\beta$ -HSD-1 ha brindado elementos de comprensión de la regulación hormonal, incluyendo glucocorticoides, insulina y otras hormonas. La desregulación de esta enzima puede subyacer en la etiología de enfermedades como la llamada hipertensión arterial esencial, la resistencia a la insulina, la obesidad centrípeta o la intolerancia a la glucosa.

En definitiva: factores de riesgo, todos, de hipertensión arterial y sus complicaciones. El centro de su acción reside en la regulación del cortisol.<sup>13</sup>

La importancia de la 11 $\beta$ -HSD- reside en su capacidad de proteger los receptores a glucocorticoides (GR), como los de los mineralocorticoides (MR). Desde 1991 se ha estudiado el significado de cada isoforma, hallándose que alteraciones en la 11 $\beta$ -HSD, (en especial 11 $\beta$ -HSD-2) se acompaña de hipertensión arterial. Por lo tanto se han ideado métodos de laboratorio para la determinación en orina de la actividad de 11 $\beta$ -HSD- en especial su isoforma tipo 2, puesto que en los estados hipercortisolémicos esta isoenzima, con importante capacidad de convertir el cortisol en cortisona en el riñón, actuaría como una vía de protección contra los efectos deletéreos de esa hormona sobre los mineralocorticoides.<sup>14</sup>

El mecanismo por el cual los glucocorticoides llevan a la hipertensión arterial es multifactorial.

Estas hormonas sensibilizan los músculos lisos vasculares ante la vasoconstricción simpática, con lo que aumenta la resistencia periférica. Por otro lado, inhiben la excreción renal de sodio, lo que aumenta el volumen extracelular.<sup>15</sup> Esto explica que a nivel molecular existan los descriptos mecanismos de reaseguro, tanto en las isoformas del receptor como en las de la enzima que intervienen en el pasaje de cortisol a cortisona.<sup>14</sup>

Aunque se sabe que concurren al desarrollo de la hipertensión arterial tanto factores ambientales como hereditarios, la biología molecular ha logrado estudiar algunos genes que determinan su aparición. La expresión de alteraciones genéticas puede poner en marcha algunos de esos mecanismos que analizamos en los párrafos anteriores. Ya no quedan dudas de que el mecanismo intrínseco tiene lugar a nivel molecular.<sup>22</sup>

Pero de todas las hormonas que pueden estar involucradas en el desarrollo de la enfermedad, el ritmo alterado de la secreción del cortisol ha demostrado ser un importante predictor de hipertensión arterial.

Ante el conocimiento de que la hipersecreción de cortisol en forma silente ha sido motivo con frecuencia creciente de adenomas suprarrenales presuntamente no funcionantes, se ha demostrado que esta situación se puede descartar efectuando el estudio del metabolismo hidrocarbonado, puesto que en el caso de los adenomas suprarrenales existe una hipersensibilidad a la acción de ACTH relacionada con la insulino resistencia.<sup>17</sup>

En este trabajo no se observaron ni signos clínicos

ni humorales que sugirieran la sospecha de estar estudiando en realidad pacientes con patología silente de las glándulas suprarrenales.

En estudios realizados con pacientes con Síndrome de Cushing se demostró que la hipertensión arterial no se relacionaba con el ACTH (pese a su acción global en términos humorales), sino directamente con el cortisol, y, característicamente, el factor relacionado con la hipertensión, no resultó del tiempo de evolución, sino de la edad de los pacientes.

Los glucocorticoides inducen en forma acentuada la síntesis de macrocortina (inhibidora de la fosfolipasa A2). La consecuencia es que al impedirse la liberación de ácido araquidónico, el sistema vasodilador (prostaglandinas y sistema quinina-caliceína) disminuye proporcionalmente a la intensidad del mecanismo en juego.

Además, en todo estado de hipercortisolismo el Sistema Renina – Angiotensina está estimulado con una renina estable, pero con capacidad de responder a los estímulos. También se estimula la enzima Convertidora de Angiotensina II.

Los glucocorticoides se unen a los receptores mineralocorticoide (MC) tipo 1. Experimentalmente se demostró que esa hipertensión no depende del ingreso de sodio, no es controlable con antagonistas de Aldosterona y sí con antagonistas específicos de glucocorticoides.<sup>18</sup>

Es necesario aludir al llamado Estado de Pseudo-Cushing descrito en el alcoholismo, en la depresión, anorexia nerviosa, bulimia y sobretodo en los estados de estrés agudo. La medición del cortisol libre urinario (y en casos severos las pruebas de supresión con dexametasona) descarta la enfermedad suprarrenal.<sup>16</sup>

Pero este pseudo-Cushing acentúa el efecto de la hormona en pacientes cuya emocionalidad está comprometida y la menopausia es un estado de indudable labilidad emocional.

Se ha demostrado que la inyección de L Arginina endovenosa provoca la secreción de insulina; a su vez, la insulina ejerce efecto vasodilatador mediado por el óxido nítrico, pero además se atribuyó a la insulina el efecto de antiagregante plaquetario.<sup>19</sup>

Un dato interesante a considerar es la relación que se describe entre la hiperinsulinemia, la retención de sal y el estímulo simpático: la resistencia insulínica, la intolerancia a la glucosa y la hipertensión arterial, siempre aludiendo a hipertensos sal-sensibles.

En un estudio venezolano se halló que no existía relación entre la insulinemia basal ni la poscarga y las cifras de tensión arterial (sistólica, diastólica o media).<sup>20</sup> El nivel de insulinemia no mostró correlación con el índice de masa corporal (BMI). Mientras que sí se demostró alta correlación con el índice cintura cadera y con el contorno de cintura.

La ingesta de sal y la respuesta de la presión arterial fueron independientes de la insulinemia basal o post-carga de glucosa.

La conclusión fue que la insulinemia ni predice ni modifica la respuesta vascular a la ingesta de sal. La hipertensión arterial sí demostró firme relación con el

BMI y con el peso de los pacientes.<sup>20</sup>

Esto obliga a cavilar mucho acerca de las relaciones de la hipertensión arterial y algunos estados metabólicos que intrínsecamente podrían atribuirse al cortisol mismo.

La resistencia insulínica es considerada por sí misma factor de riesgo de hipertensión arterial, según aceptan algunos autores;<sup>21</sup> no obstante se impone definir muy bien la diferencia conceptual del síndrome de Resistencia a la Insulina o (Síndrome Metabólico o Plurimetabólico también denominado Síndrome de Reaven o Síndrome X) consiste en una "asociación de hallazgos clínicos y de laboratorio, tales como resistencia a la insulina, con o sin intolerancia a la glucosa, obesidad abdominal, dislipemia, hipertensión arterial, hiperuricemia, aumento de factores protrombóticos y antifibrinolíticos, y una predilección para la enfermedad vascular arteriosclerótica".<sup>21</sup> Los pacientes hipertensos mantienen una relación entre disfunción endotelial y aterosclerosis; pero existe una relación entre la resistencia a la insulina y aunque la vía parece involucrar una reducción de la tetrahidrobiopterina (BH4). Ésta actúa como cofactor.

#### CAPÍTULO IV

Al referirnos al envejecimiento, debemos detenernos para considerar algunos conceptos muy útiles en la comprensión de los fenómenos que deseamos interpretar cuando suceden en la postmenopausia.

Establecer un límite cronológico para definir el envejecimiento es un hecho carente de fundamentos serios. Si bien la edad cronológica de 65 años es, por así decirlo, un punto de corte que socialmente delimita la actividad laboral (un punto que la misma realidad desmiente), establecer ese límite conlleva dificultades de todo orden.

Desde el punto de vista científico, en un mundo "globalizado" con clara tendencia a disminuir la tasa de nacimientos y con cada vez mayores recursos para prevenir o evitar el deterioro y la muerte, marcar el comienzo del envejecimiento obliga a consideraciones geográficas, socioculturales, económicas y hasta éticas, si tenemos en cuenta la discriminación que puede enmascararse en el término (países "avanzados" ponen un límite etario al uso de muchos recursos terapéuticos). Pero más allá de estas meditaciones, el proceso de envejecimiento existe y presenta características, sobre todo neurológicas y arteriales.

Todos los órganos van sufriendo diversos grados de atrofia o regresiones estructurales.

En el cerebro, disminuye el número de neuronas, sin que exista un patrón definido.

Es llamativo que las neuronas del hipotálamo no sufran gran disminución, hecho que por el contrario, es franco en el locus ceruleus, fuente de noradrenalina, neurotransmisor estimulador de importancia vital. Las neuronas que se deterioran sufren la digestión enzimática de sus lípidos de membrana, que van a rellenar vacuolas citoplasmáticas con lipofusina. Se insta-

la la degeneración granulovacuolar en diferentes sitios del cerebro. El espacio intercelular muestra las llamadas "placas neuríticas" (que contienen prolongaciones axonales, neuritas o componentes del neuropilo perineuronal, inmersos en amiloide) distrofia neuroaxonal (engrosamientos).

En personas de más de 60 años se describieron lesiones arteriales diferentes de las de la aterosclerosis (fibrosis o hianilización de la túnica media, reduplicación y ruptura de la lámina).

Todo este proceso se relaciona con la falta de síntesis de ciertas proteínas inhibitoras de la síntesis de proteínas oxidadas, deletéreas, inactivas, que llegan a ocupar hasta el 50% de las neuronas.

Esto está justificando que el envejecimiento altere la funcionalidad neurológica; proceso muy gradual, multifocal, sin patrón establecido y cuyas manifestaciones clínicas suelen ser del orden cognitivo, gradual e irreversible.<sup>66</sup>

Es decir, claramente el envejecimiento neuronal existe; también el multiorgánico.

Es inevitable fijar la atención en la excepción del hipotálamo en estos avances de la involución cerebral. En otros términos estas observaciones nos autorizan a suponer que la secreción de CRH se mantendría como último bastión mientras declinan en ese orden las funciones gonadal, tiroidea e intelectual.

Esto está demostrando que el eje suprarrenal depende de la integridad de las neuronas hipotálamicas secretoras de CRH y cuyo modulador puede ser una señal neuroendocrina, física o emocional.

El rol del estimulante CRH parece haber ocupado un lugar secundario en las observaciones clínicas cuando se estudia la función suprarrenal, ya sea por tratarse de un paciente con clínica de hipercortisolismo sugestivo de síndrome o enfermedad de Cushing como en el estudio de pacientes con signos de hiperandrogenismo.

La hormona CRH no sólo termina su función estimulando la secreción antero-hipofisaria de ACTH, sino que por sí misma estimula la glándula suprarrenal, provocando aumento de secreción de cortisol y respondiendo a la inhibición que esta hormona le imprime en respuesta al llamado feedback negativo.<sup>33</sup>

Está demostrado que el CRH está aumentado en el líquido cefalorraquídeo y distribuido además heterogéneamente en el cerebro en interneuronas del neocórtex.

Por una casi innumerable cantidad de sinapsis, se pone en contacto con neuronas del sistema nervioso simpático y mediante eferencias hacia la amígdala, la estría terminalis y el área terminal preóptica central puede influir en las funciones endocrinas y autonómicas.

De esta forma el CRH, mediante su receptor CRH-1, se encuentra involucrado en una amplia gama de trastornos emocionales, desde los estados de ansiedad, hasta depresión y el estado de estrés postraumático.

La psiquiatría moderna está focalizando la atención de estos hallazgos con el fin de hallar antagonistas de aplicación terapéutica.<sup>28</sup> En una publicación so-

bre la demencia vascular en el anciano sus autores mencionan que, pese a que el cerebro es sólo el 2% del peso corporal, recibe el 15% del flujo eyectado por el corazón, del que toma un 20% de oxígeno (lo que requiere una persona en reposo).

Esto pone de manifiesto el fuerte requerimiento sanguíneo cerebral; de modo que las lesiones ateroscleróticas de los vasos cerebrales, en especial los pequeños vasos, se ven comprometidos ante la hipertensión arterial.

Esta enfermedad junto a la diabetes constituyen las causas más frecuentes de la enfermedad cerebrovascular. En la mujer postmenopáusica nos interesan especialmente las lesiones "lacunares" las que hacen referencia los autores, puesto que por su tamaño (no más de 2 cm), suelen reiterarse, solapadamente, llevando a un deterioro funcional, orgánico o cognitivo, en cuyos estadios avanzados pueden conducir a la llamada demencia vascular.

## CAPÍTULO V

Lo importante de estos hechos radica en que todo sucede en forma silente. El trabajo publicado hace referencia a la importancia del estrés y de la tensión psíquica como detonantes. Al respecto, citan una publicación del Dr Morgan RE y su equipo, proveniente de la revista The Lancet, de 1993, donde se afirma que la depresión y los suicidios se presentan con alta frecuencia en ancianos.

Una trasposición de esas afirmaciones nos muestra la verdadera situación emocional que vive la mujer después de la menopausia.

A esa edad, con o sin jubilación, aislada socialmente, sintiendo con frecuencia que "está de más" dentro de su núcleo familiar o en una sociedad que tiende a excluirla, una sociedad que le cuesta mucho comprender y que en general no la comprende ni la incluye.

Es la situación que la lleva, junto con los trastornos del sueño, a requerir tranquilizantes menores cuyo abuso suele agravar los trastornos cognitivos hasta el extremo de que pacientes sobremedicadas en los institutos geriátricos ofrecen toda la sintomatología oportuna para que se las defina como dementes seniles (farmacológicas).

Pero lo lamentable es que así obtiene placidez, pues su realidad personal, sin contención, desencadenaría en crisis de hipertensión o (depresión).

Es una realidad. La ciencia ofrece mayor tasa de sobrevivencia "duración". Pero no ha resuelto la calidad de vida que lleva a estas mujeres a sufrir situaciones internas que, ya fue demostrado, alteran su emocionalidad, repercutiendo en los más primarios mecanismos de defensa: el eje suprarrenal.<sup>35</sup>

Ahora bien, si estos nuevos conocimientos fundamentan trastornos conductuales en enfoques organicistas ¿por qué hemos de permanecer con el prejuicio de que los desórdenes emocionales que sufre la mujer menopáusica no exigen una investigación exhaustiva, cuando estamos presenciando que las mujeres de ese rango etario mueren por accidentes cerebrovasculares,

comienzan su hipertensión y a todas luces la práctica cotidiana nos demuestra que las situaciones estresantes se relacionan con su hipertensión?

Estas pacientes en realidad están reclamando que se las escuche, que alguien se interese en los cambios de sus vidas y la falta de recursos internos para adaptarse y sobrellevarlos.<sup>30</sup> Es un muy interesante trabajo que todo médico debería leer, pues nos está demostrando que ese tipo de pacientes, no conflictuadas por carencias sexuales sino afectivas, está demostrando lo que se afirmó desde el comienzo: la mujer menopáusica tiene una especial necesidad de afecto y un menor rendimiento físico ante exigencias familiares y sociales.

Cursan una etapa llena de temores de diversa índole y, no obstante, con toda esa carga emocional, siguen cumpliendo roles profesionales y hogareños: esa exigencia no se diferencia de la que soportaban las mujeres de Palenque San Basilio. La sociedad no les da tregua, y el hipotálamo, tan primitivo como la filogenia demuestra que tienen una sola forma de responder: la respuesta estereotipada al estrés.

El grupo de menopáusicas hipertensas estudiadas en este trabajo demuestra una alteración en el Ritmo Circadiano del cortisol con valor predictivo de hipertensión arterial.

De estos planteos podemos deducir que cuando tomamos la tensión arterial en consultorio, además de considerar la descarga de catecolaminas de ese momento, debemos recordar que la llamada "hipertensión arterial de guardapolvo blanco" puede ser una señal de que la paciente puede tener cifras tensionales altas en otras situaciones cotidianas, puesto que en algunos pacientes ni el reposo ni la sedación previas lograron bajar la presión.

En 1994 el Dubendorf Study confirmó que las cifras tensionales obtenidas en domicilio suelen ser más bajas que las registradas en consultorio, siendo además reconocido que la repetición de las determinaciones suele dar cifras más altas.<sup>31</sup>

Existe una presentación de hipercortisolemia independiente de ACTH en respuesta a la ingesta de glucosa o lípidos, cuya explicación residiría en la presencia anómala de receptores de membrana en la suprarrenal para la unión del GIP de origen gástrico. En este caso el centellograma de la glándula muestra el péptido (marcado con I-123) distribuido por toda la suprarrenal. En estos casos la hipercortisolemia se debe a hiperplasia (bilateral) de la glándula, pero la existencia de esta liberación de cortisol por receptores anómalos obliga a extremar las exploraciones, alejando las determinaciones de cortisol de las horas de la ingesta de alimentos, punto en el que al elaborar este trabajo se puso atención, ya que las determinaciones vespertinas de cortisol se realizaron a las 16 horas.<sup>32</sup>

La POMC tiene un fuerte compromiso con el balance energético.

Sin duda el sistema central de la melanocortina está involucrado en la conducta alimentaria y en la obesidad.<sup>33</sup>

Si pensamos que CRH estimulado desde la corteza



cerebral en situaciones de estrés, depende del feedback negativo de las hormonas hipofisarias y suprarrenales, si consideramos además que las relaciones del hipotálamo con la POMC depende de receptores hasta hace poco desconocidos, y si relacionamos la obesidad de la menopausia con estos conocimientos o relacionamos la obesidad con la hipertensión arterial, cualquiera sea el ángulo de enfoque, la respuesta parece estar en el hipotálamo. En las hormonas que conforman la cascada impulsada por el CRH.

Pero he de insistir: estamos refiriéndonos a un sector del cerebro que por su íntima relación con la organización primitiva de reacción de alarma, sencillamente responde sin que elaboraciones culturalmente aprendidas puedan modificar una estructura que "no ha evolucionado filogenéticamente".

Dentro de la característica etiológicamente multifactorial que tiene la hipertensión arterial, he de mencionar que la hormona paratiroidea y la 1-25 (OH)D<sup>3</sup> fueron relacionadas con esta enfermedad. En mujeres de 70 años de edad o mayores el suplemento con Vitamina D<sup>3</sup> y calcio redujo la hipertensión arterial sistólica.

De hecho, en la ancianidad, debido a una deficiencia en la absorción de vitamina D, se requiere mayor ingesta de calcio. Al respecto, ha sido demostrado por diversos autores que la hipertensión del anciano está relacionada con la deficiencia de calcio iónico y que en especial esto es más importante con respecto a la presión sistólica.

Del mismo modo, demostraron que se previene o corrige esa hipertensión cuando se administra calcio y Vitamina D.

Por otro lado, la ingesta de sal causa un aumento de la excreción urinaria de calcio, de modo que disminuir la sal de la dieta promovería un balance positivo de calcio con descenso de la presión arterial.

Se ha concluido que puesto que no es con el calcio solo sino con vitamina D que se reduce la tensión arterial, una explicación podría ser el hecho de que el aporte de calcio disminuye la paratohormona. De todos modos, el déficit de aporte de calcio y vitamina podría desempeñar un rol contributivo en la patogénesis y en la progresión de la hipertensión arterial y la enfermedad cardiovascular (particularmente si la deficiencia de Vit D se relaciona con un hiperparatiroidismo secundario). Sin duda se produce una encrucijada en el momento de decidir entre cuidar la densidad mineral ósea, disminuir la incidencia de stroke y la mortalidad por causa cardiovascular.<sup>37</sup> La hipertensión arterial en la mujer que ha cesado sus menstruaciones ha suscitado una serie de planteos con respecto a la ferremia pre y postmenstrual.

Tenemos ante nosotros el formidable esfuerzo de considerar tanta información y tratar de dilucidar el motivo de la protección arterial en la mujer...

Si bien los estudios referidos aluden a la isquemia de miocardio, la hipertensión arterial en la mujer menopáusica tiene el componente aterosclerótico y resulta sorprendente observar cómo la etiopatogenia nos acerca a la acción de los glucocorticoides, mientras la

protección arterial, si no se aleja de los estrógenos, hay atisbos de que al menos se bifurca.

Entre todos estos planteos no se menciona la estrogenemia, no por una razón de selección intencional de la bibliografía, sino porque los aportes citados resultan tan interesantes como bien fundados.<sup>40-44</sup>

Puesto que nos estamos ocupando de la mujer menopáusica y que el enfoque, de acuerdo con los resultados del trabajo presentado se inclina por los trastornos del Ritmo Circadiano del cortisol, las consideraciones recientemente planteadas, y que parecen alejarse del argumento central, son un intento de mostrar todas las hipótesis de trabajo que han surgido para explicar la hipertensión en ese estadio etario femenino.

Pero referirse al eje suprarrenal implica tratar de agotar la presentación de conocimientos que pudieren enriquecer la comprensión de ese eje hormonal. Al respecto, es importante destacar que en animales hipofisectomizados se demostró la existencia de péptidos inmunoreactivos con actividad ACTH,  $\alpha$ -MSH y endorfina símil hallados en el hipotálamo medio basal y en la eminencia media.

Es interesante que estos péptidos no respondan al mecanismo de feedback que afecta las hormonas hipofisarias de acción periférica; no obstante, su verdadero rol aún no ha sido definido.

Esto hace reflexionar, pues son péptidos que responden al estrés, que se encuentran en un área del cerebro relacionada con los mecanismos más primarios de la reacción de alarma y, naturalmente, su existencia obliga a interrogarnos acerca de por qué algunas pacientes tienen alterado el ritmo del cortisol, son hipertensas, precisamente en el momento de sus vidas en que la readaptación les exige tanto.<sup>45</sup>

Otro hallazgo interesante es el de la autosupresión aguda de la corticoideogénesis, por el momento demostrado en células adrenocorticales aisladas. Se ha demostrado que las células secretantes de glucocorticoides tienen la intrínseca propiedad de autorregularse suprimiendo además la producción hipofisaria de ACTH. Esto no debe sorprendernos, pues el 17 $\beta$  estradiol modula la esteroideogénesis en las células tecales y en la granulosa del ovario. Lo mismo sucede dentro de la tiroides, el llamado mecanismo de feedback corto. A nivel suprarrenal la autosupresión de la secreción de glucocorticoides parece producirse disminuyendo la unión del ACTH al receptor de membrana de la célula efectora. Este mecanismo descrito es de acción muy rápida y parece ser un ejemplo de vestigios de supervivencia de organismos unicelulares en los que el conocido feedback negativo "largo" no existe.

En la actualidad, la autorregulación parece representar un mecanismo de reaseguro que garantice el freno de los estímulos superiores en caso de fallar la contrarregulación de la adaptación evolutiva.<sup>46</sup>

Si consideramos por un lado péptidos con actividad similar a los hipofisarios, pero independientes de la retroregulación y aceptamos que, además las mismas células productoras de hormonas tienen la llamada self-regulation, se puede interpretar que ha llegado la

oportunidad de preguntarnos a qué aludimos cuando hablamos del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal.

No obstante, si dejamos de lado el hipercortisolismo deletéreo, que tiene estos mecanismos de control, la hipertensión por glucocorticoides es una realidad. Las variaciones diarias, los pulsos, los picos reactivos frente al estrés, además de todo lo detallado, nos recuerdan que esa paciente ambulatoria, a quien sólo ocasional o rutinariamente le controlamos la tensión arterial, es objeto de todo lo descripto, a lo largo del día, y sin que ella ni su médico lo sepan...ni lo puedan prever.<sup>47</sup>

Ante estos planteos, nos presiona la realidad.

Probablemente, en todas estas pacientes que mostraron una alteración del Ritmo Circadiano del cortisol con fuerte valor predictivo de desarrollar hipertensión arterial, el hipotálamo mantenga, como en el caso de la self-regulation", mecanismos de respuesta que las exponen a reacciones frente al estrés, que en otras pacientes, por razones de adaptación, les permiten mantener recursos defensivos más organizados.

En definitiva, parece ser que la hipertensión de este grupo de riesgo tiene una relación más estrecha con lo que sucede en la esfera de los glucocorticoides... que con la tan mentada caída de los estrógenos en la menopausia.

Sabemos que la hipertensión por glucocorticoides es independiente de la descarga de catecolaminas, durante la cual el co-transmisor simpático, el neuropéptido Y debería estar aumentado.

Se especula que los glucocorticoides aumentan el efecto inotrópico y cronotrópico con aumento del gasto cardíaco. Sí, se conoce con certeza que disminuyen las prostaglandinas vasodilatadores: el catabolito de la Pg 1 (el Pg 1-M) aumenta en orina.

El resultado de estas acciones es la hiperactividad vascular con hipertensión arterial. A esto se agrega la afinidad por receptores mineralocorticoides (10% de la afinidad de la Aldosterona, lo que se compensa con el hecho de que los glucocorticoides circulan en concentración mil veces superior a la Aldosterona); (como protección ante este hecho, el 82% de los glucocorticoides circulan unidos a su proteína transportadora; la Aldosterona circula libre en un 50%).

El hipercortisolismo tiene otro mecanismo de control en el riñón: la 11-Hidroxi-Esteroides -Dehidrogenasa renal lo degrada a cortisona inactiva.

Sin duda el aumento de riesgo de arteriopatía aterosclerótica (con sus temibles riesgos: el accidente cerebro vascular y el infarto de miocardio) marca la etapa de la postmenopausia con el signo de la inevitable fatalidad.

## CAPÍTULO VI

Aceptemos que el tenor estrogénico está vinculado con el riesgo cardiovascular. Más adelante se citarán los autores que demuestran que ese déficit no tiene relación demostrada con la hipertensión arterial. Hay mucho que discutir al respecto.

Gerome Sullivan opinó: "pensar en sutiles cambios desconocidos de índole hormonal no es suficiente: los efectos de la menopausia no son en absoluto "sutiles", ni son todos de índole hormonal".

Como se mencionó, el estudio de Framingham demostró que con o sin ooforectomía la histerectomía provocaba una pérdida de protección contra el riesgo cardíaco.

Por otro, lado ese riesgo se incrementa con el uso de los estrógenos.

El esquema de los cambios hormonales no es convincente.

"Hombre, ¿quién eres?", se preguntaba en la década de los años sesenta un innovador del pensamiento humanístico. Es una pregunta magna. Quizá terrible.

Aquí podríamos parangonarla diciendo: "esa mujer que gira hacia nosotros con otra expresión, otra visión de sí misma y de la vida. Esa mujer que siente y piensa de otra forma; que "se ve" y "está" distinta, que muere, poco a poco o bruscamente en y por la menopausia: ¿quién es?

Por ventura, ¿alguien podría atreverse a afirmar que sencillamente es la misma persona, pero sin estrógenos?

Parte de la respuesta a esta pregunta implica conocer los cambios que tienen lugar en la psicología del geronte. (Siempre recordando que el término geronte, fue definido por la Organización Mundial de la Salud como el sector de la población mayor de 65 años).<sup>47</sup>

Entre las referencias bibliográficas se halla una frase que veníamos usando como una muletilla sin haber leído a Ajuriaguerra: "Se envejece como se ha vivido"

*La persona que se aproxima a la vejez sufre una crisis de adaptación a este hecho y a la repercusión ambiental inevitable.*

*Se ha afirmado que la vejez es la etapa de la integridad y de la desesperación.*

Integridad alude aquí a la aceptación del propio ciclo vital. Cuando esta condición está ausente surge el temor a la muerte y la desesperación es consecuencia del mismo hecho.

Se advierte que queda muy poco tiempo para intentar otros caminos. Diríamos que la persona se dice a sí misma: "Es tarde para todo".

Erikson y Freud describieron cómo se desarrolla la vitalidad durante toda la existencia: mediante etapas que surgen a partir de superaciones de crisis sucesivas. De esto deducen que el "yo" mantiene su identidad sin que se renuncie a abandonar LA CAPACIDAD ANTERIORMENTE ADQUIRIDA.<sup>48</sup>

Estamos a un paso de reaceptar que hay un constante fluir, a través de circunstancias orgánicas y ambientales, que van modificando a la persona. No diríamos por etapas, sino constantemente. Al envejecer se aumenta de peso, la distribución adiposa cambia y hechos clínicos como enlentecimiento generalizado y mental, piel deshidratada, cabello ralo, déficit sexual e indiferencia sugieren hipotiroidismo o hipogonadismo.<sup>48</sup>

El geronte es espectador de su transformación.

El déficit intelectual en personas cultas que siguen estudiando y leyendo, es muy discutible.

La disminución de la memoria comienza aproximadamente a los 27 años y se compensa con fenómenos plásticos, mayor número de sinapsis...y hoy se habla no sólo de regeneración axonal, sino de renovación neuronal. La memoria inmediata, de fijación, mejora con ejercitación.

Probablemente el ensimismamiento tenga que ver con el aislamiento afectivo y con el indiscutible hecho de que a la persona que ha vivido casi todas las situaciones cada vez le interesa menos explayarse sobre lo que desde su experiencia tiene poca importancia.

Cuando surge un tema que dominan se transforman en apasionados y locuaces.

Existe una cómoda discriminación; una descalificación "a priori": en muchos casos el silencio de una persona añosa es sencillamente sabiduría.

*Si tenemos en cuenta esto, nuestra sociedad y el enfoque que médico tienen mucho que meditar ante el sexagenario avanzado.*

Por todo esto: el aislamiento afectivo de la mujer menopáusica es una realidad.

En 1998 se descubrió que el cerebro del adulto tiene capacidad de generar nuevas neuronas.

No obstante, proliferaron teorías, algunas con aproximaciones a la neurología, ninguna demostrable.

Es llamativo el hecho de que precisamente se trata de una afección que llegó a ser considerada "la plaga de la era moderna" (Lewis Judd, primer jefe del Instituto Nacional de Salud Mental en los Estados Unidos, psiquiatra californiano).

Fue considerada la segunda causa de invalidez en un estudio en el que intervinieron 25 países de la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization) como pronóstico para el año 2002.<sup>60</sup>

Una afección que ni siquiera ha sido definitivamente descrita como entidad nosológica, ni en su sintomatología ni en su etiología, se haya transformado extrañamente en una suma de teorías y, lo que es más sorprendente, tenga protocolos de tratamiento farmacológico en base a combinación de psicotrópicos.

Sentimientos como la depresión, la ansiedad, la inseguridad, la inminencia de una pérdida económica, afectiva, las tensiones de todo orden son sin duda detonantes de afecciones cardíacas o vasculares, casi como característica del tipo de sociedad surgida desde mediados del siglo pasado. La depresión no sólo es factor de riesgo, sino causa de óbito en pacientes con antecedentes de riesgo vascular o coronario.

Bajo estos estados de ánimo, aumenta el estrés oxidativo y la disfunción endotelial daña la pared de las arterias: se instala la isquemia y la hipoxia, se altera la homeostasis del calcio intracelular, ocasionando alteraciones neuronales que terminan en muerte neuronal.

Existe un aumento de los receptores plaquetarios de serotonina, aumentando la agregación plaquetaria; se altera el calcio intraplaquetario, con desorganización de los microtúbulos que por sus proteínas contráctiles mantienen la forma de la plaqueta; ésta pierde su forma discoidal y al transformarse en esférica ofrece mayor superficie para la agregación plaquetaria.<sup>61</sup>

Desde la óptica de un endocrinólogo, y considerando todo lo expuesto antes, la mujer que llega a su menopausia y refiere depresiones, merece ser comprendida; merece ser explorada exhaustivamente desde el punto de vista hormonal.

Merece que se detecten y se mediquen sus alteraciones hormonales.

Sorprendentemente...suelen ser hipotiroideas o el antecedente de un fuerte estrés despertó endocrinopatías de origen autoinmune, las que, por definición, suelen ser concomitantes.

El debut de hipertensión arterial después de la menopausia es el fehaciente reflejo de alteraciones hormonales de diversa índole en el contexto del desamparo, de la violencia familiar o laboral, y "gatillada" por el impacto emocional, es una respuesta individual, condicionada por factores de índole personal (hereditarios, ambientales, culturales).

El saber popular tiene afirmaciones producto de la tradición oral de enseñanzas. Con frecuencia se las enmascara diciendo, como dice el antiguo adagio chino, aplicado a lo que se está tratando de demostrar en este estudio, cabría agregar: "a cualquiera se le podría quemar la casa, pero no todos reaccionaríamos igual". También el saber popular debe ser atendido. Sobre todo cuando es la misma paciente quien nos está dando sus razones para estar hipertensa.

No obstante, hemos de tener en cuenta que durante décadas la literatura científica fue muy frondosa en términos de testimonios a favor de la estrogenerapia para prevenir eventos entre los que se deslizaba la hipertensión de la mujer menopáusica.

## Bibliografía

1. Macia, Amilcar. Pérez Roberto. Campanino Carlos y Zulaica Roberto. "Hipertensión en el Geronte". Geriatria Práctica. 2000. Vol. N°6: (4-6).
2. Ramos Felipe. "Breve Historia de la Medición de la Presión Arterial". El Monitoreo de La PRESION ARTERIAL. Julio 1999: (1-48).
3. Rechling Seymour. Endocrinología. Williams. 7ª Edición: Edit. Panamericana, edición 1989; sección IV: Hipotálamo Hipófisis. Cap 17: Neuroendocrinología: (709-810).
4. Bompadre María del Carmen "Autoinmunidad y tiroides: Tiroiditis Linfocitaria Cónica". Revista de la Asociación Médica Argentina (Dic 2004. Vol. 117 N°4: (13-21); Revista de la Sociedad Argentina de Medicina Interna. 2004. Vol. 5. N° 4 : (13-21).
5. Hershel Raff, Ph.D. "Salivary Cortisol Useful Measurement in the Diagnosis of Cushing's Syndrome and the Evaluation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis." Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo. 2001. Vol. 38. N°3: ( 151-162).

6. Farreras Rozman. Medicina Interna. 1992. Vol.: I y II: (953; 1791-2103).
7. Van Oordt de Titingher. "La Menopausia vista con ojos de Mujer". Diagnóstico. Mayo-Junio 2001. Vol. 40. Nº3: (119-120).
8. Wing Rena R, Matthews Karen A. et al. "Weight Gain at the Time of Menopause". Arch. Inter. Med. January 1991. Vol. 151: (97-102).
9. Ley Christopher J, Lees Belinda, and Stevenson John C. "Sex and menopause-associate changes in body-fat distribution" Am. J. Nutr. 1992; 55: (950-954).
10. Modan Baruch et al. "Effect of Weight loss Without SALT Restriction on the Reduction of Blood Pressure in Overweight Hypertensive Patients". The New England Journal of Medicine. January 5. 1978. Vol. 298. Nº1: (1-6).
11. Morris Notelovitz MD, PhD, Sietze van Dam, MD, Marjorie Gillespy, and A. Daniel Martin, PhD "Effect of exercise on glucose metabolism in postmenopausal women". Am. J. Obstetric Gynecol. July 1988. Volumen 159. Nº1: (82-86).
12. Mevel J C, Abitol S, Beraud G, and Maniey J. "Temporal Changes in Plasma Adrenocorticotropin Concentration after Repeated Neurotropic Stress in Male and Female Rats". Endocrinology. 1979. Vol. 105. Nº3: (812-817).
13. Perterra Ana María. "Envejecimiento y Longevidad". FABAINFORMA. 1 al 31 de agosto. 2004. Año XXX. Nº 383: (36-37).
14. Vgontzas Alexandros N. et al. "Middle -aged Men Show Higher Sensitivity of Sep to the Arousing effects of Corticotropin. Releasing Hormone than Young Men: Clinical Implications". The journal Endocrinology & Metabolism. 2001. Vol. 86. Nº4: (1489-1495).
15. Whorwood C. B., Donovan S J., Wood P. J., and Phillips D. I. W. "Regulation of Glucocorticoid Receptor  $\alpha$  and  $\beta$  Isoforms and Type I  $11\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Expression in Human Skeletal Muscle Cells: A Key Role in the Pathogenesis of Insulin Resistance?". The Journal of clinical Endocrinology & Metabolism. 2001. Vol. 86. Nº 5: (2296-2308).
16. Stewart Paul M. "Urinary free Cortisone and the assessment of  $11\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase activity in man". Clinical Endocrinology. November 1996. Vol 45. Nº5: (605-611).
17. Gebert G.-Thomas C. "Enfermedades de las glándulas suprarrenales". Sistema Endocrino- Ed. ANEJO. 1995. Nº4: (103-108).
18. Miller Jeff, MD., Crapo Laurence, MD., Ph.D. "The Biochemical diagnosis of Hypercortisolism". (The Endocrinologist. ®, January 1994, Vol. 4, Nº1: 7-16, by Williams & Wilkins). Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo. 1995. Vol. 32. Nº3: (144-153).
19. Fernández -Real J. M. Y Ricart Engel W. "Relación entre los índices de resistencia a la insulina y de sensibilidad a la ACTH en el adenoma adrenal no funcionante". Endocrinología 1 de mayo 1996. Vol. 43. Suplemento: (7-8).
20. Luppi Susana Nélida. "Hipertensión Arterial Endocrina. Screenin y Diagnóstico" (Simposio II). Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo: IV jornada de Endoc. y Metab. Del Cono Sur; VIII Jornadas de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología. 1993. Vol. 30, Nº Suplementario: (20).
21. M. McIntyre, Reid J. L.-Glasgow. "L. Arginina y función endotelial: La Paradoja de la Arginina". Revista del Colegio Argentino de Cardiología. 1999. Vol. 3. Nº6: (9-10).
22. Baldonado R.M. y col. "Insulinemia y sensibilidad a la sal". Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo. 2000. Vol. 37. Nº Suplementario: (49-50).
23. Chaila de Siemesen de Bielke M.Z., Sánchez de Boeck, M.N. "Resistencia a la Insulina: Actualización, Métodos Mínimos de Diagnóstico". Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo 2005. Vol. 42. Nº3: (90-114).
24. Fardella, C. B. "Bases Moleculares de la hipertensión endocrina". Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo. 1996. Vol. 33. Nº2: (101).
25. Lopez Santi y colaboradores. "Perímetro de cintura y riesgo cardiovascular global". Revista Argentina de Endocrinología. Número Suplementario. 2002. Vol. 39: (41).
26. Plantalech Luisa, Goldberg Victoria, Cabezón Carmen, Nofal María Teresa "Esteroides Sexuales en el síndrome de Cushing". Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo. 1989. Vol. 26, Nº3: (85-89).
27. Farreras Rozman. Medicina Interna. Vol. II. Sección 16: (1956-1974).
28. Funder J.W., Barlow J.W., Kraft N. and Stockigt J.R. "Predominant High Affinity Binding of [ $^3$ H]-Dexamethasone in Bovine Tissues Is Not Classical Glucocorticoid Receptors". Endocrinology. 1978. Vol. 105. Nº3: (827-834).
29. Cardinali Daniel P. "Manual de Neurofisiología". 1995. Capítulo 13: (261-268).
30. Salvo L. y colaboradores. "Estudio de las relaciones entre las subpoblaciones de linfocitos circulantes y la excreción urinaria de catecolaminas y niveles plasmáticos de cortisol". Archivos de la Facultad de Medicina de Zaragoza. 1988. Vol. 28. Nº3: (158-159).
31. Perán F y col. "Variaciones diarias en leucocitos y subpoblaciones circulantes: relación con el cortisol y la ACTH plasmáticos". Revista Española de Fisiología. 1992. Vol. 48. Nº 4: (253-257).
32. Figini Hector A. "Una nueva Neuropsiquiatría. Realidad o polémica". Revista de la Asociación Médica Argentina. 2002. Vol. 115. Nº4: (10-17).
33. Salmerón R.J. y col. "Dehidroepiandrosterona-sulfato, cortisol y sus precursores en enfermos graves (agudos y crónicos)". Revista Clínica Española. Noviembre 1990. Vol. 187. Nº8: (389-394).
34. Wayne Meikle, MD. "A Diagnostic Approach to Cushing's syndrome". Revista Argentina De Endocrinología y Metabolismo. 1994. Vol. 31. Nº3: (148-158).
35. Intebi A.D; Zukerfeld Z.; Spinedi, E. J. "CRH en desórdenes psiquiátricos". Revista Argentina De Endocrinología y Metabolismo. 2000. Vol. 37. Nº1: (37-50).
36. Pérgola Federico y Fustinioni Juan Carlos. "Demencia vascular en el anciano". Geriátrica Práctica. 1995. Vol. V. Nº3: (3-6).
37. Monterrosa Castro Alvaro, Barrios Amaya Jaime, Bello Trujillo Ana María "Conocimientos y creencias sobre menopausia en mujeres mayores de 40 años de edad, naturales de Palenque de San Basilio Bolívar. Colombia". Revista de Colombia, Menopausia. 1999. S (1): (37-46).
38. Giraudo Nancy, Dreyer Claudia, Bakalar Karina y Discacciati Vilda. "¿Qué les pasa a las mujeres en la menopausia?" Nexo Rev. Hosp. Ital. B. Aires 2003. Vol. 23. Nº 1: (3-9).
39. Pérgola Federico. "Controversias diagnósticas cardiovasculares en la vejez". Geriátrica Práctica. 1996. Vol. VI. Nº2: (3-6).
40. Gilchrist Lawrence et al (Discussion)". The New England Journal of Medicine. Oct. 1. 1992. Vol. 327. Nº14: (975-979).



41. Wardlaw Sharon L. "Obesity as a neuroendocrine Disease: lessons to be learned from Proopiomelanocortin and Melanocortin Receptor Mutations in Mice and Men". *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Vol. 86. Nº 4 : (142-146).
42. Enriori Carlos L. Enriori Pablo J. Vico Clelia. "La leptina en la endocrinología en la obesidad". *Revista Argentina de endocrinología y Metabolismo*. 1998. Vol. 35 Nº2: (103-116).
43. Riesco Oscar Francisco. "Esteroides sexuales en la vejez". *Revista de la Sociedad Argentina de endocrinología ginecológica y Reproductiva*. 2001. Vol. VIII. Nº1: (16-21).
44. Bancroft John and Cawood J. Elizabeth. "Androgens and the Menopause; a study of 40-60 years Old women". *Clinical Endocrinology*. 1996. Vol. 45. Nº5: (577-587).
45. Pfeifer Michael et al. "Effects of a short-term Vitamin D<sub>2</sub> and calcium Supplementation on Blood Pressure and Parathyroid Hormone Levels Elderly in Women". *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Vol. 86. Nº. 4 : (1633-1637).
46. Hall John E. et al. "Mechanisms of Obesity-Associated cardiovascular and Renal Disease". *The American Journal of the Medical sciences*. September 2002. Vol. 324. Nº3 : (127-135).
47. Settles Annette, M.D. and Torben Jorgensen M.D. D.M.S.C. "Hypertension and Hysterectomy in Danish Women". *Obstetrics & Gynecology*. August 1998. Vol. 92. Nº2: (274-280).
48. Salonen Jukka T. et al. "High Stored Iron Levels are Associated with Excess Risk of Myocardial Infarction in Eastern Finnish Men". *Circulation*. September 1992. Vol. 86. Nº3: (803-811).
49. Salonen Jukka T., Tuomainen Tomi-Pekka, Salonen Kristina, Nyyssonen Kristina. "Cohort Study of Relation between Donating Blood and Risk of Myocardial Infarction in 2682 Men in Eastern Finland". *B. M. J. March* 1997. Vol. 314: (793-794).
50. Ascherio Alberto et al. "Dietary Iron Intake and Risk of coronary Disease Among Men". *Circulation*. March 1994. Vol. 89. Nº3: (969-974).
51. Baer David M., Tekawa Irene, Hurley Leo B. "Iron Stores are not associated with Acute Myocardial Infarction". *Circulation*. June 1994. Vol. 89. Nº6: (2915-2918).
52. Salonen Jukka T. et al. "Donation of Blood is Associated with Reduced Risk of Myocardial infarction". *American Journal of Epidemiology*. 1998. Vol. 148. Nº5: (445-450).
53. Krieger Dorothy T, Liotta Anthony S. Hauser Herber, and Brownstein Michael J. "Effect of Stress, Adrenocorticotropin or Corticosteroid Treatment, Adrenalectomy, or Hypophysectomy on Hypothalamic Immunoreactive Adrenocorticotropin Concentrations". *Endocrinology*. 1979. Vol. 105. Nº 3: (737-742).
54. Carsia Rocco V. and Malamed Sasha. "Acute Self-Suppression of Corticosteroidogenesis in Isolated Adrenocortical Cells". *Endocrinology*. 1979. Vol. 105. Nº4: (911-914).
55. Surraco M. E. "Glucocorticoides e Hipertensión". *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Número Suplementario*. 1998. Vol. 35: (45-46).
56. Fagard y col. "Epidemiología de la asociación entre hipertensión y menopausia". *J. Hum. Hypertens*, sep. 1998. Vol. 12. Nº9: (587-592).
57. Rosenthal T., Oparil S. "Hipertensión en Mujeres". *J. Hum. Hypertens*. oct.-nov. 2000. Vol. 14. Nº10 y Nº11: (691-704).
58. Artigao R. "Hipertensión, postmenopausia y riesgo cardiovascular". *Rev. Esp. De Cardiología. Supl. 51: Nº4: (36-43)*.
59. Gómez María Silvia. "Psicología del anciano normal". *Geriatría Práctica*. 2001. Vol. 11. Nº 2: (21-23).
60. Wing Rena et al. "Weight Gain at the time of Menopause". *Arch. Intern. Med.* January 1991. Vol 151 : (21-23).
61. Pégola Federico. "Breve Historia de la Depresión". *MÉDICO Y MEDICINA en la historia*. 2001-2002. Vol. 1. Nº1: (16-30).
62. Fernández Labriola R., Dorado G., Vene Liliana M. "Los trastornos del ánimo y la enfermedad cardiovascular". *Rev. Del Colegio Argentino de Cardiología*. 2002. Vol. VI. Nº1 : (22-27).
63. Messerli et al. "Obesity and Essential Hypertension". *Arch. Intern. Med.* 1981. Vol 141: (81-85).
64. Porcellati y col. "Cambios precoces después de la menopausia". *Hipertensión*. oct. 1998. Vol. 32: (764-969).
65. Ribot y col. "Factores de riesgo de enfermedad cardiocoronaria y menopausia". *Atherosclerosis*. feb. 1999. Vol. 142. Nº2: (415-423).
66. Michelson Roberto (H Rivadavia). "Hipertensión en el anciano" (Primer Congreso Virtual de Cardiología) *Geriatría Práctica*. 2000. Vol. 7: (24-25).
67. Cherchi A. y col. "17β estradiol reduce la presión arterial y restaura la amplitud del ritmo circadiano de la presión en hipertensas postmenopáusicas". *Am. Hypertens*. 1998. Vol. 11. Nº8: (909-913).
68. Manso J. E. y col. "Terapia de reemplazo hormonal y aumento de la concentración plasmática de Proteína C Reactiva". *Circulation*. 1999. Vol. 100. Nº7: (713-716).
69. Legato M. G. "Enfermedad cardiovascular en mujeres, aspectos específicos de la hipertensión arterial". *J Women Health*. mar. 1998. Vol. 7. Nº2: (199-209).
70. Wingard D.L. y col. "Peso al nacer como predictor de síndrome metabólico en mujeres postmenopáusicas". *Diabetes Care*. Oct. 1998. Vol. 21. Nº10: (1652-1658).
71. Weber Michael. "Ert PROTECTS HEART, RESTORES BLOOD PRESSURE BALANCE IN POST-MENOPAUSAL WOMEN". *American Journal of HYPERTENSION*. August 1998.
72. Martino Mabel. "Riesgos y beneficios de la terapia con estrógenos más progesterona en mujeres postmenopáusicas sanas". *Rev. De la Soc. Arg. De Endocrinología ginecológica y reproductiva* 2002. Vol. IX. Nº3: (34-36).
73. Figueroa Casas Pedro R. "Riesgos y beneficios de la terapia con estrógenos más progesterona en mujeres postmenopáusicas sanas". *Rev. de la SAEGRE*. 2002. Vol. IX. Nº3: (36-40).
74. Arrighi Arturo A. "Riesgos y beneficios de la terapia con estrógenos más progesterona en mujeres postmenopáusicas sanas". *Rev. de la SAEGRE*. 2002. Vol. IX. Nº3: (40-44).
75. Novelli Jorge E. "Riesgos y beneficios de la terapia con estrógenos más progesterona en mujeres postmenopáusicas sanas". *Rev. De la SAEGRE*. 2002. Vol. IX. Nº3: (44-45).
76. Serra Lucio. "Estrógenos y cerebro" *Rev de la SAEGRE*. 2000. Vol. VII. Nº2 : (14-17).
77. Haines Christopher et al. "Effect of oral Estradiol on LP (a) and others Lipoproteins in Postmenopausal Women". *Arch Intern. Med.* Apr. 22. 1996. Vol 156: (866-872).
78. Goodman-Gruen Deborah and Barrett Connor Elizabeth. "Effect of Replacement estrogen on Insulin-Like Growth Factor in Postmenopausal Women. The Rancho Bernardo Study". 1996. Vol. 81 Nº 12: (4268-4271).

79. Belli Susana, Oneto Adriana, Graffigna Mabel. "Efecto del tratamiento Hormonal de Reemplazo Oral sobre las Concentraciones Séricas de IGF-1, IGF-BP,IGF-BP3 y Leptina en Mujeres Postmenopáusicas". Revista Argentina de endocrinología y Metabolismo, 2002. Vol.39. Nº2:(75-82).
80. Kim Chee Jeong. et. al. "Effect of Hormone Replacement Therapy on Lipoprotein and Lipid Levels in Postmenopausal Women". Arch. Inter. Med. Aug. 12/26. 1996. Vol.156 :( 1693-1700).
81. Manollo T.A. et al. "Estrogens in Older Women". November 1993. Vol.88. Nº 5.Part.1:( 2163-2171).
82. Shahar Eyal, M: D: et al. "Relation of hormone-Replacement Therapy to Measures of Plasma Fibrinolytic Activity". Circulation. June 1.1996.Vol. 93. Nº 11:(1970-1975).
83. Burch John C. M.D.F. A.C.S: Bird Benjamin F.M.D. F.A.C.S. and Vaughn William K.P.H.D. "The effects in long term estrogen On Hysterectomized Women". Am. J. Obstet. Gynecol, March 15.1974. Vol.118. Nº 6 :( 778-782).
84. Mebane Sims, Irmal et al. "Effects of Estrogen/Progestin Regimens on Heart Disease, Risk Factors in Postmenopausal Women". Jama.January 18.1995.Vol.273.Nº 3: (199-208).
85. Heckbert Susana et al. "Duration of Estrogen Replacement to the Risk Incident Myocardial Infarctation in Postmenopausal Women". Arch.Inter.Med. June 23. 1997. Vol, 157 :(1330-1336).
86. Rosenberg Lynn, Palmer Julie and Shapiro Samuel. "A Case Control Study of Myocardial Infarctation to use of Estrogen Supplement". American Journal of Epidemiology. 1993. Vol.137.Nº 1:( 54-63).
87. Petiti Diana B, Perlman Jeffrey A. and Sidney Steven. "Postmenopausal Estrogen Use and Heart Disease". The New England Journal of Medicine. July 10. 1986. Vol. 315. Nº2 :( 131-132).
88. Creager A.et al. "Estrogen Improves Endothelium-dependent, Flow-mediated Vasodilatation in Postmenopausal Women". Annals of Internal Medicine. 15 December 1994. Vol. 121. Nº12 :( 936-941).
89. Cacciatore B.Paakari I., Hasselbat y col. "Comparación Aleatorizada entre los Regimenes Oral y Transdérmico de Terapia Hormonal Sustitutiva Respecto de los Efectos a Largo Plazo sobre la Presión Sanguínea Ambulatoria de 24 hs en Mujeres Postmenopáusicas". Trabajo Distinguido (Consejo Iberoamericano de Obstetricia y Ginecología-Sociedad Iberoamericana de Información Científica). June 23.1997.Vol. 15.Nº5.
89. Andersson Bjöm, et al. "Estrogen Replacement Therapy Decreases Hyperendogenicity and Improves Glucose Homeostasis and Plasma Lipids in Postmenopausal Women with Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus".JournalClinical Endocrinology and Metabolism. 1997. Vol.82. Nº 2:(638-643).
90. Petitti Diana, Wingerd John, Pellegrin Fredik, Ramcharan Savitri. "Risk of Vascular Diseases in Women". Jama. Sept 14. 1979.Vol. 242. Nº 11:(1150-1154).
91. Criqui Michael, et al. "Postmenopausal Estrogen Use and Mortality". American Journal of Epidemiology. 1988.vol. 128. Nº 3:(606-614).
92. Fustinioni Osvaldo."Deterioro Cerebral" Geriatría Práctica. 2001. Vol.XI. Nº2:(5-7).
93. Boto Ángela. "El apoyo afectivo atenúa los efectos de la edad causados por los desgastes del ADN". SALUD PARA TODOS (mensuario de salud). Septiembre 2002. Año 10. Nº 107:(19).
94. Eaker Elaine D, et. al. "Cardiovascular Disease in Women". Circulation. October1993. Vol.88.Nº4:(1999-2009).
95. Nunn John F. "Ancient Egyptian Medicine". British Museum Press-London. 1997:(31, 33, 55, 85).
96. Hulley Stephen, MD. et al. "Randomized Trial of Estrogen plus Progestin for Secondary Prevention in coronary Heart Disease in Postmenopausal Women". Jama. August 19. 1998. Vol. 280.Nº 7:(605-613).
97. Ader Robert, Cohen Nicolás, Felten Davis. "Psiconeuroendocrinology: Interactions between the Nervous System and Immune System". The Lancet. January 14. 1995.Vol. 345: (99-103).
98. Pérgola Federico "Cultura, Globalización y Medicina.2002. (Pág. 107).
100. Spinedi Eduardo, Chisari Andrea, Suescun Marie A y Giambatista Andrés. "Eje Hipotálamo Hipófisis Suprarrenal y Sistema Inmune". Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo". Suplemento 1995. Vol.32: (41-44).
101. Pérgola Federico. "El Sentido común". Médicos y Medicina en la Historia.Agosto 2000.Vol. 1:(3-4 y 101).
102. Saramago José. "El Hombre Duplicado". Editorial Caminho. 2002. (Pág. 87).
103. Armentano RicardoL. Cabrera Fisher E.L. "Biomecánica Arterial". Editorial Akadia.1994.Cap.I (1-7).
104. Baglivo Hugo, Ramírez Agustín, Sánchez Ramiro, Villamil Alberto. "Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial". 1999:(1-47).