

Revista Mexicana de Cardiología

Volumen
Volume **14**

Número
Number **1**

Enero-Marzo
January-March **2003**

Artículo:

Cambios favorables en parámetros hemodinámicos Doppler de flujo aórtico con terapia estrogénica en mujeres menopáusicas

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Asociación Nacional de Cardiólogos de México, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

Cambios favorables en parámetros hemodinámicos Doppler de flujo aórtico con terapia estrogénica en mujeres menopáusicas

Magdalena Contreras Zárate,* José Ignacio Contreras Zárate,* José Luis Moragrega Adame*

RESUMEN

En algunos estudios previos se ha demostrado un efecto inotrópico positivo de los estrógenos y se han sugerido algunos mecanismos bioquímicos debido a que los estrógenos y la digoxina tienen estructura química similar. El propósito de este estudio, fue observar el efecto de los estrógenos sobre los parámetros de flujo aórtico obtenidos por Doppler en la mujer menopáusica, en comparación con un grupo que recibía placebo. La población estudiada consiste en mujeres con menopausia de más de un año y sin evidencia de enfermedad. Veinticuatro de ellas recibieron tratamiento activo con estrógenos naturales (Premarin) 0.625 mg por ocho semanas y diecinueve recibieron placebo por el mismo período y constituyeron el grupo control. El período de expulsión aumentó 38.0 msec ($p=0.003$) en el grupo con estrógenos y 16.9 msec ($p=NS$) en el grupo control. Los cambios en la velocidad media fueron de 0.03 msec ($p=0.038$) y de 0.01 ($p=NS$) respectivamente. Hubo una tendencia a favor del grupo con estrógenos en velocidad pico, en la velocidad integral de flujo y en el tiempo de aceleración media, pero sin alcanzar significancia estadística. Este estudio muestra un incremento en la eficiencia ventricular izquierda, con la administración de estrógenos solos. Nosotros sugerimos que la sustancia endógena parecida a la digoxina encontrada en estados estrogénicos altos como embarazo y eclampsia, es el estrógeno, sus precursores o sus metabolitos. De ahí el efecto favorable sobre la eficiencia ventricular izquierda observado en nuestro estudio. Nuestros hallazgos apoyan el uso de los estrógenos durante la menopausia.

Palabras clave: Estrógenos, digoxina, menopausia, Doppler.

Abreviaturas:

- TAM Tiempo de aceleración media.
- TA Tiempo de aceleración.
- TE Tiempo de eyeción.
- VIF Velocidad integral del flujo aórtico.
- VM Velocidad media.
- VP Velocidad pico.

ABSTRACT

A positive inotropic effect of estrogens has been shown in some papers, and some biochemical mechanisms have been suggested. This is expected because estrogens and digitalis have similar chemical structure. The object of this study was to observe the effects of estrogens on Doppler-derived parameters of aortic flow in menopausal women, in comparison with a group receiving placebo. The active treatment group was 24 menopausal women that received natural estrogens (Premarin) 0.625 mg for eight weeks, and 19 healthy women without medication received placebo as the control group for the same period. Menopause was present for at least one year. Ejection time increased 38.0 msec ($p=0.003$) in the estrogen group and 16.9 msec ($p=NS$) in the control group. Medium Velocity changes were 0.03 msec ($p=0.038$) and 0.01 msec ($p=NS$) respectively. There was a tendency in favor for of active treatment group in Peak Aortic Flow Velocity, Flow Velocity Integral and Acceleration Mean Time, but did not reach statistics significance. This study is in agreement with the previous published data, and shows an increment in left ventricular performance with estrogens alone. We suggest that the endogenous "digoxin-like" substance found in high estrogens states like normal pregnancy, pre-eclampsia, is the estrogen, its precursors or metabolites. This findings give additional support to the use of estrogens in menopausal women.

Key words: Estrogens, digoxin, menopause, Doppler.

INTRODUCCIÓN

Aunque están identificados algunos efectos cardio-protectores de la terapia con estrógenos en la menopausia, los mecanismos no son claros. Anteriormente se hablaba sólo de sus efectos benéficos sobre los lípidos,¹⁻⁴ pero en la actualidad se han encontrado efectos periféricos y centrales sobre el aparato cardiovascular.

Entre los primeros están los que ocurren sobre la vasomoción. Se ha descubierto que los estrógenos in-

* Departamento de Cardiología,
Hospital Torre Médica.

crementan la síntesis de prostaciclina, producen alfa inhibición, estimulan la producción de óxido nítrico, tienen propiedades calcioantagonistas e inhiben la vasoconstricción por acetilcolina en arterias coronarias ateroescleróticas o con endotelio denudado.⁵

Entre los segundos están los efectos hemodinámicos a corto plazo como el aumento del gasto cardíaco, por aumento de la frecuencia cardíaca debido a una respuesta refleja mediada por vasodilatación sistémica. A largo plazo, hay aumento del gasto cardíaco por aumento en el volumen latido.⁵⁻⁷

Se sabe que en el embarazo, durante la ovulación inducida y en el tratamiento con anticonceptivos orales, hay un aumento del volumen latido y del gasto cardíaco, con disminución de las resistencias periféricas y que estas modificaciones correlacionan con la elevación de los niveles de estrógenos propios de estas situaciones.⁸⁻¹⁰

Se ha observado que después de la gonadectomía hay disminución de todos los parámetros de la función ventricular, en asociación con una disminución de ATPasa de la miosina cárquica y de las V-1 isoenzimas, con depresión del acortamiento fraccional y circunferencial, similares a los que se observan en la insuficiencia cardíaca. Estas alteraciones pueden prevenirse con la administración de estrógenos.¹¹ En mujeres menopáusicas, se ha encontrado disminución significativa de la función ventricular sistólica medida por Doppler.¹² Por lo anterior es indudable que los estrógenos tienen participación en la función ventricular.

Después de dos meses y medio de terapia hormonal de reemplazo con estrógenos y progesterona, se han encontrado aumentos significativos en las mediciones por Doppler consistentes en aumento del volumen latido y la contractilidad, lo que sugiere un efecto inotrópico positivo de los estrógenos.¹³

Los estrógenos tienen una estructura química muy parecida a la de los glucósidos cardíacos. Ambos poseen el ciclopentano perhidrofenantreno e inclusive comparten un radical -OH en el carbono 3, que a los digitálicos les confiere mayor reactividad^{14,15} (Figura 1). Por otra parte se ha encontrado que con la administración aguda de estrógenos en mujeres menopáusicas sometidas a estudios electrofisiológicos hubo incremento significativo del tiempo de conducción interatrial derecho, del tiempo de conducción en el nodo AV y del periodo refractario de la aurícula derecha, lo que apoya que las hormonas ováricas tienen propiedades electrofisiológicas semejantes a los digitálicos.¹⁶

Estudios en mujeres y hombres sanos han demostrado que las mujeres tienen mejor preservada su

función sistólica que el hombre y en situaciones patológicas las mujeres hacen más disfunción diastólica que los hombres.¹⁷⁻¹⁹

Desde principios de la década de los 80, varias observaciones han sugerido la existencia de un factor endógeno parecido a la digital que reacciona con anticuerpos antidigoxina, los que compiten con la unión glicósido.²⁰ En 1984 un trabajo experimental realizado en ratas hembras sobre este material endógeno parecido a la digital y su relación con la ingesta de sodio, mostró un alto contenido de dicho material en las suprarrenales.^{21,22} Esta observación aumenta la posibilidad de que este tejido tenga el papel principal en el metabolismo del factor digital endógeno, ya que en ese sitio se encuentran los precursores de los estrógenos. Al ser los estrógenos químicamente semejantes a la digital y no así los andrógenos ni los progestágenos, nosotros sugerimos que la llamada "endoxina" puede ser el estrógeno mismo, sus precursores o metabolitos. En apoyo de lo anterior, se han encontrado sustancias parecidas a la digoxina (*digoxin-like substance*) en el embarazo normal, en pacientes preclámpicas,^{23,24} en partos prematuros,²⁵ en la placenta,²⁶ en el cordón umbilical,²⁷ y en la insuficiencia hepática²⁸ todos ellos estados estrogénicos elevados.

El propósito de este estudio, es demostrar los efectos benéficos de la terapia sustitutiva con estrógenos sobre los parámetros Doppler de la función ventricular, en mujeres menopáusicas sin evidencia de enfermedad concomitante.

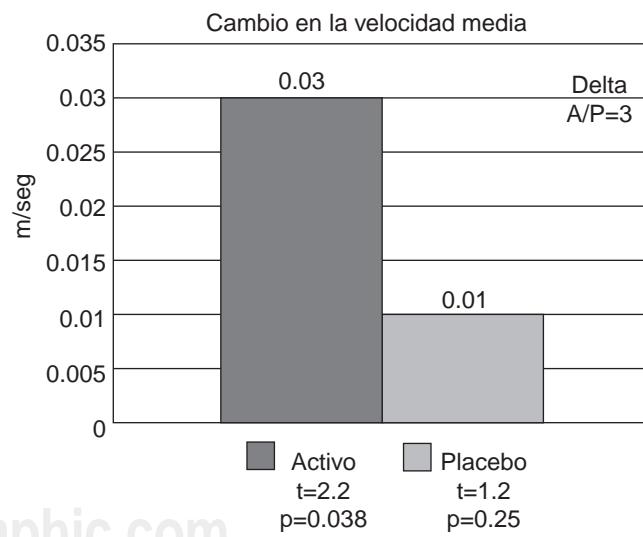


Figura 1. Se observan los cambios en la velocidad media y la significación de las diferencias.

Esta es una de las pocas investigaciones en su género, que han usado únicamente estrógenos con el objeto de no mezclar acciones de los progestágenos, ya que éstos tienen otro tipo de respuesta sobre los vasos²⁹ y también porque su fórmula química se parece más a los andrógenos y no comparten el grupo -OH en el carbono 3 con los digitálicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 43 mujeres menores de 60 años de edad, en quienes el ginecólogo había diagnosticado menopausia de un año o más de evolución, sin evidencia clínica ni electrocardiográfica de cardiopatía, sin endocrinopatías, que no hubiera nunca terapia hormonal sustitutiva, ni medicamentos con efecto cardiovascular central o periférico. Se hicieron dos grupos, el activo formado por 24 mujeres, sin contraindicación para recibir estrógenos conjugados naturales a dosis de 0.625 mg diarios por 8 semanas consecutivas.

El grupo control estuvo constituido por 19 mujeres con las mismas características, a quienes se les administró placebo oral durante ocho semanas.

Como se observa en el *cuadro I*, no hubo diferencia significativa entre los grupos, en relación a edad, antigüedad de la menopausia y el número de embarazos.

En ambos grupos se realizó Doppler pulsado y color al iniciar el estudio y al finalizar el mismo (0 y 8 semanas) por un cardiólogo del grupo, quien desconocía el tipo de tratamiento.

TÉCNICA DOPPLER

El estudio se realizó con un equipo marca TOSHIBA Modelo XSSH-140-A con transductor sectorial y Doppler pulsado en hueco supraesternal, con una toma de la muestra en aorta ascendente. La muestra de volumen fue tomada en el sitio de mayor velocidad detectada y donde hubo menor dispersión del espectro. El tamaño axial de la muestra fue de 5 mm. Cuando el tamaño, profundidad y posición de la muestra eran constantes, se realizó la toma de mediciones.

Las mediciones se realizaron en una grabación de video de por lo menos 5 minutos y de este periodo se seleccionaron las muestras óptimas con congelamiento de la imagen y avance lento. La velocidad del registro Doppler fue de 100 mm/seg y las mediciones finales se hicieron con cinco latidos representativos. El equipo utilizado fue una grabadora de video marca PANASONIC Modelo A6-7300.

MEDIDAS REALIZADAS EN EL FLUJO AÓRTICO

Tiempo de expulsión (TE) expresado en m/seg, del inicio del espectro al final del mismo en el periodo sistólico y teniendo como base la línea 0 del flujo.

Tiempo de aceleración (TA) expresado en m/seg, medida del inicio del espectro al punto de máxima velocidad.

Aceleración media (TAM) expresada en m/seg² calculada de la velocidad pico/tiempo de aceleración.

Velocidad pico (VP) expresada en m/seg definida como el punto de mayor excursión del espectro Doppler a partir de la línea base.

Velocidad media (VM) expresada en m/seg, la cual representa el área de la porción sistólica de la señal Doppler del flujo y refleja la distancia del viaje de los eritrocitos durante la sístole.

Velocidad integral del flujo aórtico (VIF) expresada en m/seg = a 1.14 [(%) (VP X TE)] + 0.3.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Mujeres menopáusicas de más de un año de iniciados los síntomas.
2. Que no hubieran recibido terapia hormonal sustitutiva.
3. Sin antecedentes de diabetes, hipertensión arterial, trastornos tiroideos o suprarrenales.
4. Sin evidencia de cardiopatía desde el punto de vista clínico y electrocardiográfico.
5. No fumadoras, ni con obesidad extrema.
6. Sin uso de medicamentos con efecto sobre la función ventricular o las resistencias periféricas.
7. Que aceptaron ingresar al estudio por ocho semanas, en las que se les asignó tratamiento con o sin estrógenos en forma aleatoria.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Contraindicación para tratamiento con estrógenos.
2. Existencia de diabetes, hipertensión arterial, endocrinopatía, cardiopatía o padecimientos que afectan el aparato cardiovascular.

MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Se exploraron las diferencias entre grupos por medio del análisis de varianza (ANOVA) de dos clasificaciones. La significación estadística se calculó con la prueba de la t de Student y el análisis no paramétrico de Mann-Whitney.

Cuadro I. Datos basales.

| Grupo | Edad (años) | Peso (kg) | Antigüedad de menopausia (meses) | Gesta |
|---------|-------------|------------|----------------------------------|-----------------|
| Activo | 50 ± 5.4 | 63.3 ± 7.3 | 24* | 5* |
| Placebo | 52.5 ± 4.9 | 67.3 ± 8.4 | 36* | 5* |
| | t = 0.52 | p = 0.6 | p = 0.26 | mediana* p = NS |

Cuadro II. Resumen de resultados de los parámetros Doppler medidos.

| Parámetro | Diferencia media (Delta) | Proporción del cambio entre grupos | t | Prueba paramétrica |
|-------------|--------------------------|------------------------------------|------|--------------------|
| | | | | p |
| VM Activo | 0.03 m/seg | 3.0* | 2.2 | 0.038** |
| VM Placebo | 0.01 m/seg | | 1.2 | 0.25 |
| TE Activo | 38.0 m/seg | 2.24* | 3.38 | 0.003** |
| TE Placebo | 16.9 m/seg | | 1.34 | 0.198 |
| VP Activo | 0.02 m/seg | 2 | 0.42 | 0.68 |
| VP Placebo | 0.01 m/seg | | 0.13 | 0.9 |
| VIF Activo | 14.3 m/seg | 1.75 | 1.14 | 0.27 |
| VIF Placebo | 8.0 m/seg | | 1.11 | 0.28 |
| TAM Activo | 1.22 m/seg ² | 1.4 | 1.42 | 0.17 |
| TAM Placebo | 0.87 m/seg ² | | 1.78 | 0.093 |
| TA Activo | 8.7 m/seg | -0.63 | 0.74 | 0.47 |
| TA Placebo | 13.8 m/seg | | 1.53 | 0.14 |

VM. velocidad media; TE. tiempo de expulsión; VP. velocidad pico; VIF. velocidad integral de flujo; TAM. tiempo de aceleración media; TA. tiempo de aceleración* P < 0.05

RESULTADOS

Velocidad media. Hubo un incremento en el segundo registro, significativamente mayor para el grupo de estrógenos (0.03 m/seg) que para el grupo de placebo (0.01 m/seg) (*Figura 1*).

Tiempo de expulsión. Se encontró diferencia estadísticamente significativa en el grupo de estrógenos (38.0 m/seg), mientras que la diferencia en el grupo placebo no fue significativa (16.9 m/seg) (*Figura 2*).

Velocidad pico. Hubo un aumento en el segundo registro (0.02 m/seg y 0.01 m/seg), mayor en el grupo activo sin significación estadística (*Figura 3*).

Velocidad integral del flujo. Hubo un aumento no significativo en el grupo de estrógenos (14.3 m/seg) mayor que en grupo control (8.0 m/seg) (*Figura 4*).

Tiempo de aceleración media. Hubo aumento en ambos grupos en el segundo registro (11.22 m/seg²) (0.87 m/seg²), pero mayor en el grupo activo sin significación estadística, al igual que la diferencia entre los grupos (*Figura 5*).

Tiempo de aceleración. Se encontró una disminución en ambos grupos en el segundo registro (8.7 m/seg) (13.8 m/seg), en este caso mayor en el grupo

placebo, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas, así como tampoco la diferencia entre los grupos (*Figura 6*).

En el *cuadro II* se resumen los resultados y en la *figura 7* (comparación entre ambos grupos), la proporción de cambios entre grupo activo y placebo.

En el grupo de tratamiento con estrógenos la frecuencia cardiaca inicial fue de 73.4 por minuto y posterior al tratamiento 71.4. En el grupo placebo los valores fueron de 71.6 antes del tratamiento y 69.7 después del tratamiento. Las diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas (P=0.37). Las diferencias antes y después del tratamiento tampoco fueron significativas (P=0.32).

La presión sistólica en el grupo de estrógenos fue de 123.8 mmHg antes del tratamiento y 112.2 después del tratamiento. En el grupo placebo fue de 126.3 mmHg antes del tratamiento y 117.1 después del tratamiento. La diferencia entre los grupos no fue significativa (P=0.24). La diferencia antes y después del tratamiento fue significativa en ambos grupos (P=0.002).

Respecto a la presión diastólica en el grupo de estrógenos la presión inicial fue de 72.9 mmHg y de

69.5 después del tratamiento. Para el grupo placebo la presión diastólica antes del tratamiento fue de 73.8 mmHg y después del tratamiento fue de 69.1. La diferencia fue significativa antes y después del tratamiento ($P=0.035$), pero no entre los grupos ($P=0.8$).

Esta disminución de la presión arterial en ambos grupos puede ser explicada por la tendencia universal que tiene este fenómeno a la regresión a las cifras medias.

En cuanto al peso en el grupo con estrógenos, el peso inicial fue de 63.3 kg y de 63.2 después del tratamiento. Para el grupo placebo fue de 67.3 kg al ini-

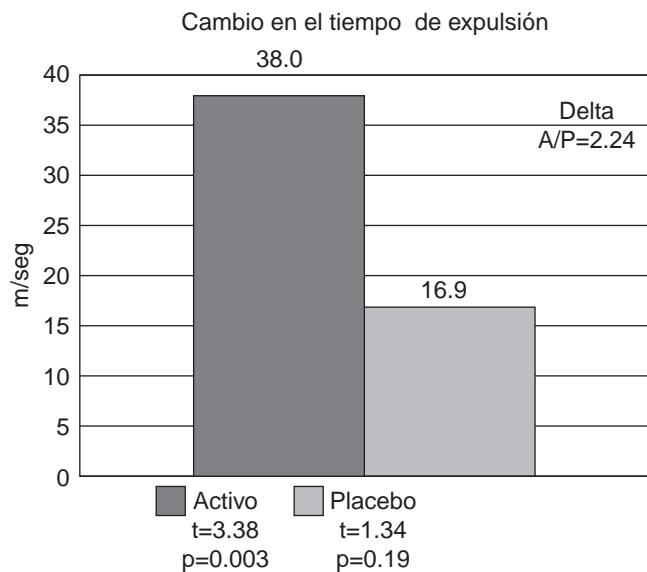


Figura 2. Se observan los cambios en el tiempo de expulsión y la significación de las diferencias.

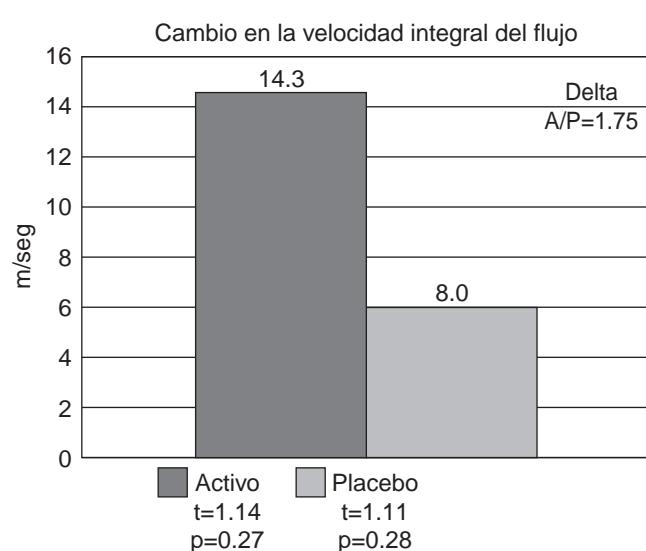


Figura 4. Se observan los cambios en la velocidad integral del flujo y la significación de las diferencias.

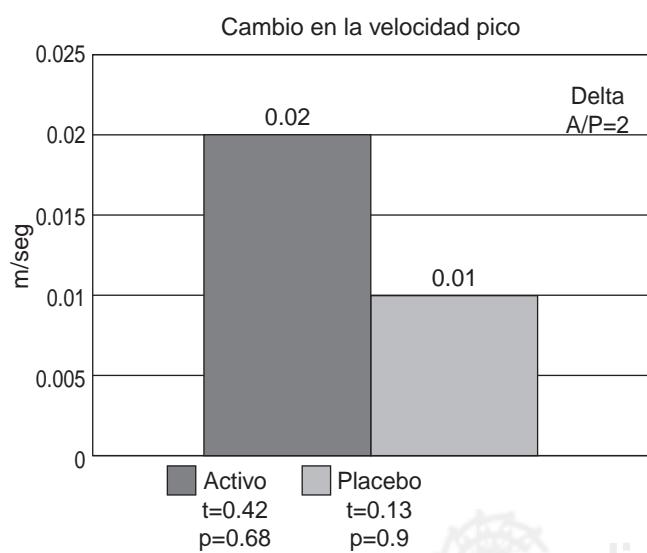


Figura 3. Se observan los cambios en la velocidad pico y la significación de las diferencias.

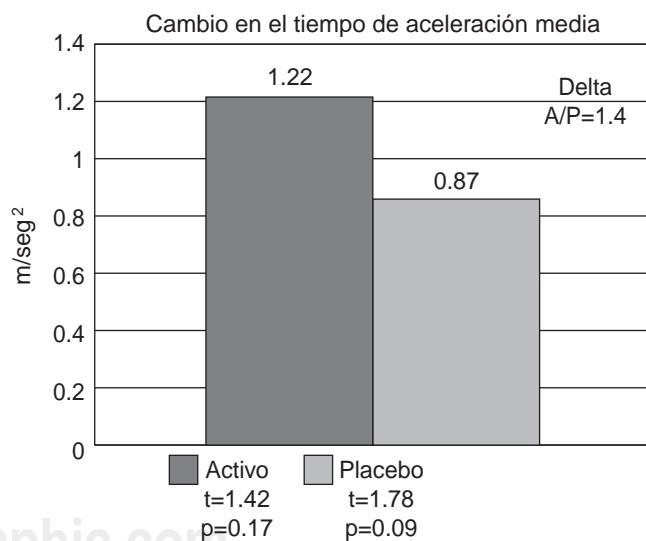


Figura 5. Se observan los cambios en el tiempo de aceleración media y la significación de las diferencias.

cio y de 66.1 después del tratamiento. Las diferencias entre los grupos fueron estadísticamente significativas ($P=0.05$). Las diferencias antes y después del tratamiento no fueron estadísticamente significativas ($P=0.7$).

DISCUSIÓN

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en dos parámetros que muestran mejoría en la eficiencia del ventrículo izquierdo (VM y TE) (*Figuras 1 y 2*). El cambio en el VP (*Figura 3*) mostró

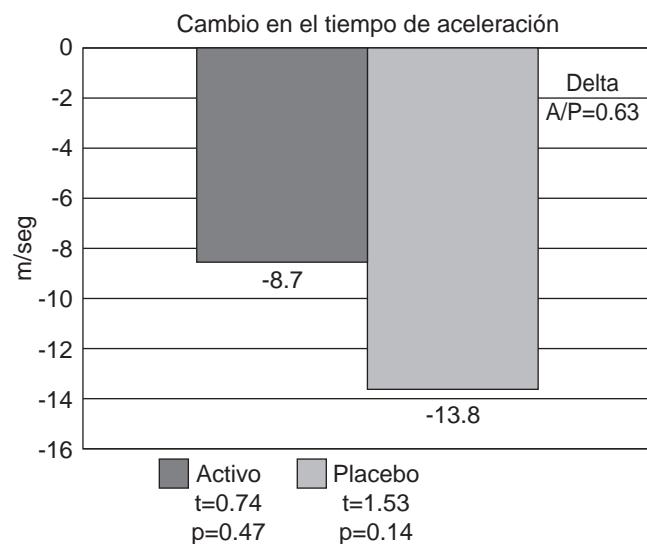


Figura 6. Se observan los cambios en el tiempo de aceleración y la significación de las diferencias.

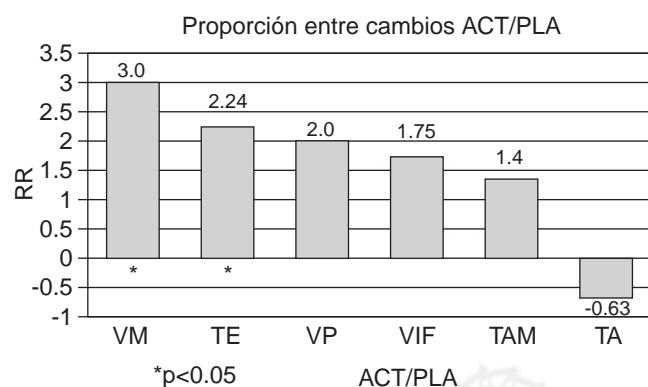


Figura 7. Se observa el cociente entre los cambios del grupo con tratamiento activo y el grupo de placebo en los seis parámetros estudiados, en forma similar a la que se calcula el riesgo relativo (RR).

una tendencia que no alcanzó a tener significación estadística al igual que el VIF y el TAM (*Figuras 4 y 5*). Se puede observar que en todos los parámetros, el cambio fue mayor para el grupo de tratamiento activo que para el control, excepto en el TA (*Figura 6*). En la *figura 7* se observa que la proporción de cambios en ambos grupos alcanza niveles superiores a 1.4 en todos los parámetros, excepto el TA (en donde hubo una disminución a favor del grupo placebo), teniendo en cuenta que es la medición con mayor variabilidad intra e interobservador como ha sido reportado.³⁰

Sería interesante observar el comportamiento de estas tendencias en el largo plazo y con un grupo mayor de pacientes. No obstante, el número de pacientes en este estudio es similar a los estudios publicados y por otra parte no es posible administrar por largo plazo estrógenos sin progestágeno, en pacientes que conservan el útero después de la menopausia.

El VM, refleja el volumen latido y la contractilidad. Al igual que en los estudios de Pines, encontramos diferencias significativas en el grupo de estrógenos y sin cambios en el grupo de control.

El incremento en el TE concuerda también con los datos publicados. En ausencia de cambios en la frecuencia cardiaca, como ocurrió en este estudio, las modificaciones sugieren una disminución de las resistencias periféricas con la consecuente mejoría en el vaciamiento del ventrículo izquierdo.

Los autores mencionados encuentran igual que nosotros, ausencia de significación en las diferencias del TA, pero nosotros no pudimos encontrar como ellos diferencias en el TAM, ni en el VP, aunque es posible que se alcanzara la significación con el incremento de la muestra (riesgo beta de 0.1; $n=26$ por grupo).

CONCLUSIÓN Y COMENTARIOS

Las diferencias encontradas, en ausencia de algún factor de confusión que pudiera ser el responsable de los cambios, apoyan la posibilidad de que los estrógenos tengan efecto sobre la eficiencia del ventrículo izquierdo y como fue mencionado anteriormente, que este efecto sea debido a la similitud con la digoxina. Este concepto se refuerza por la observación de un efecto estrogénico de los glucósidos cardíacos en órganos con receptores de estrógenos, tal como fue señalado por Stumpf³¹ en músculo uterino, endometrio y glándulas mamarias. La interrelación entre ambos: estrógenos y digitálicos, parece indudable, como de-

mostraron Braquet P y cols.³² algunos fitoestrógenos del grupo de los lignans inhiben la actividad de la bomba Na/K y tienen analogía estructural con los digitálicos y como se mencionó en la introducción se ha observado que los estrógenos tienen efectos sobre la conducción del nodo A-V, el periodo refractario de la aurícula derecha y la variabilidad de la frecuencia cardiaca semejantes a la digoxina.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los doctores Juan Fuentes Jaime y Margarita Val Arreola por aportar casos para el estudio. A los doctores Alejandro Ortiz Aldana e Ignacio Carrillo por su ayuda en la valoración, diagnóstico y seguimiento de la menopausia en las mujeres estudiadas y a los doctores Valentín Jiménez Martínez y Fabián Jiménez Magaña por su valiosa colaboración en la preparación de este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bush TL, Barret-Connor E, Cowan LD et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program follow up study. *Circulation* 1987; 75: 1102-1109.
2. Stampfer MJ, Colditz GA, Wuliet WC et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten years follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med* 1991; 325: 756-762.
3. Sullivan JM, Vander ZR, Lemp GF et al. Estrogen replacement and coronary artery disease: effect in survival in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2557-2562.
4. Henderson BE, Pagannini HA, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991; 151: 75-77.
5. Pines A, Fisman EZ, Ayalon D, Drory Y, Aberbuch M, Levo Y. Long-term effects of hormone replacement therapy on Doppler-derived parameters of aortic flow post-menopausal women. *Chest* 1992; 102: 1496-1498.
6. Samaan SA, Crawford MH. Estrogen and cardiovascular function after menopause. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1403-1410.
7. Williams JK, Adams MR, Herrington DM, Clarkson TB. Short-term administration of estrogen and vascular responses of atherosclerotic coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20(2): 452-457.
8. Hart MV, Hosenpud JD, Hohimer R, Morton MJ. Hemodynamics during pregnancy and sex steroid administration in guinea pigs. *Am J Physiol* 1985; 249: R179-185.
9. Veille JC, Morton MJ, Burry K, Nemeth M, Speroff L. Estradiol and hemodynamics during ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 721-724.
10. Lehtovirta P. Haemodynamics effects of combined estrogen-progestogen oral contraceptives. *Br J Obstet Gynaecol* 1974; 81: 517-25.
11. Scheuer J, Malhotra A, Schaible TF, Capasso J. Effects of gonadectomy and hormonal replacement on rat hearts. *Circ Res* 1987; 61: 12-19.
12. Pines A, Fisman EZ, Drory Y, Levo Y, Shemesh J, Ben-Ari E, Ayalon D. Menopause-induced changes in Doppler parameters of aortic flow in healthy women. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1104-1106.
13. Pines A, Fisman EZ, Levo Y et al. The effects of hormone therapy in normal postmenopausal women: Measurements of Doppler-derived parameters of aortic flow. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 806-812.
14. Moe GK, Farah AE. Digital y glucósidos afines cardíacos. Goodman LS, Gilman A. *Bases farmacológicas de la terapéutica*. Quinta Edición. México, D.F. Nueva Editorial Interamericana, 1978: 551-563.
15. Murad F, Gilman AG. Estrógenos y progestinas. Goodman LS, Gilman A. *Bases farmacológicas de la terapéutica*. Quinta Edición. México, D.F. Nueva Editorial Interamericana, 1978: 1198-1221.
16. Rosano GMC, Rillo M, Leonardo F, Papone C, Russo T, Sheiban I, Chierchia SL. XIIIth World Congress of Cardiology, abstract: 1152. *Supplement to J Am Coll Cardiol*, Vol 31 Num 5 (Supplement C). 1998.
17. Buonanno C, Arbustini E, Rossi L et al. Left ventricular function in men and women: Another difference between sexes. *Eur Heart J* 1982; 3: 525-528.
18. Topol EJ, Traill TA, Fortuin NJ. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *N Engl J Med* 1985; 312: 277.
19. Echeverria HH, Bilsker MS, Myerburg RJ et al. Congestive heart failure: Echocardiographic insights. *Am J Med* 1983; 75: 750-756.
20. Gruber KA, Whitaker JM, Buckalew VM. Endogenous digitalis-like substance in the plasma of volume expanded dogs. *Nature (London)* 1980; 287: 743-745.
21. Castañeda-Hernández G, Godfraind T. Effect of high sodium intake on tissue distribution of endogenous digitalis-like material in the rat. *Clin Sci* 1984; 66: 225-228.
22. Steiner E, Person S, Wester PO. Positive inotropic drugs-digitalis. Symposium on the endocrinology of cardiac failure. Stockholm, April 25-26, 1985. Sponsored by The Swedish Society of Cardiology. *Also published as supplementum 707 to Acta Medica Scandinavica*. 1986: 63-64.
23. Delva P, Capra C, Degan M, Minuz P, Covi M G, Milan L, Steele A, Lechi A. High plasma levels of a ouabain-like factor in normal pregnancy and in pre-eclampsia. *Eur J Clin Invest* 1989; 19: 95-100.
24. Logoglu G, Erdogan S, Ozgunen FT, Dogan A, Ozgunen T, Kadaiyifci O. Endogenous digoxin-immunoreactive substance in normal and preeclamptic pregnancies. *Int J Gynaecol Obstet* 1993; 43(2): 137-143.
25. Yapar EG, Ayhan A. The influence of tocolytic therapy on serum digoxin-like immunoreactive substance concentration. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 37(1): 10-13.
26. Di Grande A, Boura AL, Read MA, Malatino LS, Walters WA. Release of a substance from the human placenta having digoxin-like immunoreactivity. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1993; 20(9): 603-607.
27. Yun WS, Ho CS, Panesar NS, Swaminathan R. The contribution of steroids to digoxin-like immunoreactivity in cord blood. *Ann Clin Biochem* 1992; 29(Pt 3): 337-342.
28. Lucena M, Andrade RJ, Fralle JM, Alcantara R, González-Correia JA, De La Cuesta FS. Endogenous digoxin-like substance in liver failure. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994; 32(10): 567-569.
29. Kuhl H. Hormonale Kontrageption und Substitutionstherapie: Die Bedeutung des Gestagens für kardiovaskuläre Er-

- kran kungen. [Hormonal contraception and substitution therapy: the importance of progestogen for cardiovascular diseases]. *Gebursthilfe- Frauenheilkd* 1992; 52(11): 653-662.
30. Gardin J, Dabestani A, Matin K, Allfie A, Russell D, Henry L. Reproducibility of Doppler aortic blood flow measurements: studies on intraobserver, interobserver and day-to day variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1984; 54: 1092-1098.
31. Stumpf WE, Sar M, Aumuller G. The heart: a target organ for estradiol. *Science* 1977; 193: 319-320.
32. Braquet P, Senn N, Robin J-P, Esanu A, Garay RP. Endogenous Lignans- a potential endogenous digitalis. *J Hypertens Suppl* 1986; 4: S161-4.

Dirección para correspondencia:

Magdalena Contreras Zárate

Departamento de Cardiología.

Hospital Torre Médica,

Av. de la Reforma 56-505,

Fracc. Gámez.

Irapuato, Gto., México.

C.P. 36650

Tel. y Fax. 01-462-6251360.

E-mail: negritamex2001@yahoo.com.mx