

La enfermedad cardiovascular como amenaza actual para la mujer adulta mayor. La relación con los estrógenos

Arturo Zárate,* Renata Saucedo,* Lourdes Basurto,* Carlos Martínez**

RESUMEN

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte de mujeres. El riesgo de padecerla se incrementa después de la menopausia debido a los cambios metabólicos y hormonales que se producen en esta etapa. La disminución de la función ovárica se vincula con incremento de citocinas proinflamatorias. La inflamación crónica es un factor principal en la aterosclerosis y la aterotrombosis. Se han propuesto diversos marcadores de inflamación como un método para evaluar el riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres adultas mayores supuestamente sanas. Al parecer, los estrógenos endógenos tienen propiedades cardioprotectoras, incluso en algunos estudios observacionales se sugirió que la terapia hormonal reduce la probabilidad de enfermedad cardiovascular en mujeres posmenopáusicas sanas; sin embargo, pruebas clínicas recientes no han demostrado ese beneficio. Entre los mecanismos involucrados en los efectos de la terapia hormonal en la enfermedad cardiovascular está la inflamación.

Palabras clave: enfermedad cardiovascular, estrógenos, inflamación, coagulación, menopausia, terapia hormonal.

ABSTRACT

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death in women around the world. Cardiovascular disease risk increases after the menopause which may be related to metabolic and hormonal changes. The decline in ovarian function with menopause is associated with spontaneous increases in proinflammatory cytokines. Chronic inflammation is a major factor that drives the progression of atherosclerosis and atherothrombosis. Measurement of the inflammatory markers has been postulated as a method of determining increased risk of cardiovascular disease in apparently healthy older women. Endogenous estrogen appears to be cardioprotective and several observational epidemiological studies have suggested that hormone therapy reduces the risk of coronary events in healthy postmenopausal women. However, recent clinical studies failed to show such beneficial effect. Among the mechanism that may account for the effects of hormone therapy on cardiovascular disease is inflammation.

Key words: cardiovascular disease, estrogens, inflammation, coagulation, menopause, hormone therapy.

RÉSUMÉ

La maladie cardiovasculaire est la cause principale de mort de femmes. Le risque de la souffrir augmente après la ménopause du fait des changements métaboliques et hormonaux qui se produisent dans cette période. La diminution de la fonction ovarienne est liée à un incrément de cytokines pro inflammatoires. L'inflammation chronique est un facteur principal dans l'artérosclérose et l'athérothrombose. On a proposé divers marqueurs d'inflammation comme méthode pour évaluer le risque de maladie cardiovasculaire chez des femmes adultes majeures supposément en bonne santé. Il semble que les œstrogènes endogènes possèdent des propriétés cardioprotectrices, dans quelques études observationnelles on a même suggéré que la thérapie hormonale réduit la probabilité de maladie cardiovasculaire chez des femmes post ménopausiques en bonne santé ; toutefois, des tests cliniques récents n'ont pas démontré ce bénéfice. Parmi les mécanismes impliqués dans les effets de la thérapie hormonale sur la maladie cardiovasculaire se trouve l'inflammation.

Mots-clés : maladie cardiovasculaire, œstrogènes, inflammation, coagulation, ménopause, thérapie hormonale.

RESUMO

A doença cardiovascular é a principal causa de morte em mulheres. O risco de padecê-la acresce depois da menopausa devido às mudanças metabólicas e hormonais que se produzem nesta etapa. A diminuição da função ovárica vincula-se ao acréscimo de citocinas pro-inflamatórias. A inflamação crônica é um fator principal na aterosclerose e a aterotrombose. Postularam-se diversos marcadores de inflamação como um método para avaliar o risco de doença cardiovascular em mulheres adultas idosas supostamente saudáveis. Parece que os estrogênios endogênicos possuem propriedades cardio-protetoras, inclusive em alguns estudos observacionais pensou-se que a terapia hormonal reduz a probabilidade de doença cardiovascular em mulheres pós-menopáusicas saudáveis; no entanto, provas clínicas recentes não mostraram ainda esse benefício. Entre os mecanismos envolvidos nos efeitos da terapia hormonal sobre a doença cardiovascular está a inflamação.

Palavras chave: doença cardiovascular, estrogênios, inflamação, coagulação, menopausa, terapia hormonal.

La enfermedad cardiovascular es la causa más frecuente de muerte de mujeres adultas en todo el mundo (figura 1), incluso en los países en vías de desarrollo.¹ La variación que ocurre en el medio interno hormonal durante la menopausia se ha propuesto como un factor que puede explicar el incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular. Los cambios más analizados tienen que ver con el descenso en la producción de estrógenos y con la cantidad y la distribución de la grasa corporal, lo que implica la producción de citocinas particulares y la alteración en la acción de la insulina.²⁻⁴ De esta manera, probablemente se condiciona un estado mixto de naturaleza metabólica y preinflamatoria que desencadena aterosclerosis y un desequilibrio hemostático.⁵⁻⁷

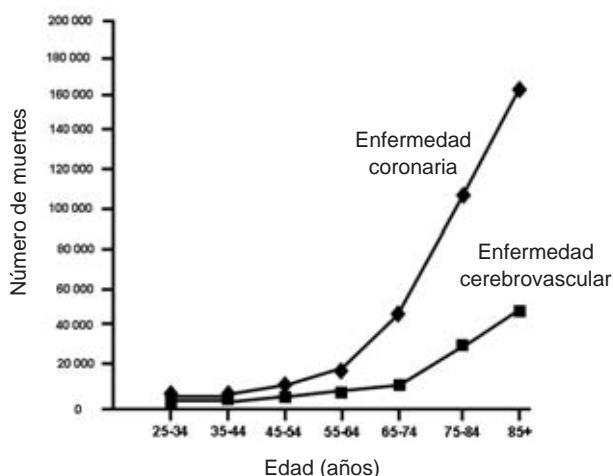


Figura 1. Se muestra la mortalidad causada por problemas cardiovasculares comparando la isquemia coronaria con el accidente vascular cerebral. Nótese cómo se empieza a incrementar a partir de los 55 años de edad (modificado de Klaiber et al. Fertil Steril 2005).

* Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

** Servicio de hematología, Hospital General de Zona Gabriel Mancera, IMSS, México, DF.

Correspondencia: Dr. Arturo Zárate. Hospital de México, Agrarismo 208-601, colonia Escandón, CP 11800, México, DF. Tel./fax: 5588-7521. E-mail: zarate@att.net.mx

Recibido: marzo, 2007. Aceptado: abril, 2007.

Este artículo debe citarse como: Zárate A, Saucedo R, Basurto L, Martínez C. La enfermedad cardiovascular como amenaza actual para la mujer adulta mayor. La relación con los estrógenos. Ginecol Obstet Mex 2007;75:286-92.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

APORTACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE TERAPIA HORMONAL EN LA MENOPAUSIA

El uso generalizado de la terapia hormonal en la posmenopausia durante las dos décadas pasadas propició numerosas investigaciones dirigidas a conocer el efecto benéfico y el riesgo potencial de la administración de estrógenos. La publicación en el 2002 de una prueba extensa y que aparentemente llenaba los requisitos de un ensayo clínico con asignación al azar, conocida como Iniciativa de salud de la mujer,⁸ despertó una gran inquietud e incertidumbre tanto entre los médicos como entre el público en general, ya que parecía indicar que la terapia hormonal implicaba más riesgo que beneficio para el aparato cardiovascular (cuadro 1). Las publicaciones posteriores sólo generaron controversia, pero paulatinamente estimularon el estudio de los múltiples factores que inciden en el estado fisiológico de las mujeres en la menopausia.⁹⁻¹³

Cuadro 1. Resultados del estudio Iniciativa de salud de la mujer, en los que se muestran los riesgos absoluto y relativo que induce la terapia hormonal con estrógenos naturales y medroxiprogesterona⁸

	Riesgo relativo (10,000 mujeres/año)	Riesgo absoluto
Infarto al miocardio	1.29 ↑ 29%	7 + casos
Cáncer de mama	1.26 ↑ 26%	8 +
Trombosis venosa	2.11 ↑ 111%	18 +
Accidente vascular cerebral	1.41 ↑ 41%	8 +
Fractura de cadera	0.66 ↓ 33%	5 -
Cáncer de colon	0.63 ↓ 37%	6 -

Con base en lo anterior, se consideró conveniente hacer una reflexión sobre el tema e intentar actualizarlo. En las décadas de 1970 a 1990 se aceptaba que los estrógenos endógenos ejercían una protección cardiovascular en el músculo liso arterial y en las células endoteliales al causar vasodilatación, incremento en la liberación de óxido nítrico y prostaciclina, reducción del tono muscular y la apertura de los canales de calcio.^{14,15} Además, se había encontrado que la terapia hormonal en mujeres menopáusicas corregía las concentraciones alteradas de lipoproteínas y minimizaba la vulnerabilidad a la trombosis coronaria y al infarto del miocardio.¹⁶ No obstante, los estudios

mostraban limitaciones metodológicas: la mayoría de las pacientes reclutadas recurrió a la terapia hormonal al experimentar el primer síntoma típico, provenía de niveles educativos y económicos altos, mantenía una alimentación aceptable y actividad física regular, además de que tenía acceso a los servicios de salud; es decir, no se trataba de una población abierta que permitiera generalizar los resultados. Con el propósito de aclarar si la terapia hormonal prevenía la enfermedad cardiovascular o evitaba recaídas de accidentes anteriores, se realizó un estudio en el que se utilizó una combinación de estrógenos con progestina, con el cual se demostró que la terapia no poseía el supuesto beneficio preventivo.⁸ Posteriormente, la elaborada y fina investigación mencionada apoyó no sólo la ausencia de beneficio, sino corroboró la existencia de un riesgo mayor de sufrir problemas cardiovasculares y cáncer de mama.

Esto reactivó la discusión acerca de la interpretación de los resultados obtenidos con los estudios clínicos controlados y con los observacionales, en la cual se llegó de manera ecuménica a la conclusión de que ambos tipos de estudios eran aceptables y que la base para prescribir la terapia hormonal era la consideración de varios factores como: edad de la mujer, tiempo transcurrido desde la menopausia, síntomas, antecedentes vasculares, tipo de estrógeno, vía de administración y la justificación para agregar una progestina. Otra observación fundamental fue destacar la importancia que tiene la edad en el inicio de la terapia hormonal, ya que si se administra al principio de la menopausia, cuando no existe una placa ateromatosa, puede tener grandes ventajas; en cambio, es riesgosa si se usa a una edad más avanzada, cuando ya hay aterosclerosis, debido a la posible fragmentación de dicha placa (figura 2).

RELACIÓN DE LOS ESTRÓGENOS CON LA ACTIVACIÓN DE PROCESOS INFLAMATORIOS Y ALTERACIÓN EN LA COAGULACIÓN

En el estudio de la fisiología de la menopausia, el uso de estrógenos, por un lado, y las investigaciones sobre el mecanismo de la aterosclerosis, por el otro, coincidieron en el esclarecimiento de la fisiopatogenia de

la enfermedad tromboembólica en la edad adulta.¹⁷⁻¹⁹ Dos procesos se encuentran íntimamente involucrados en esta situación: el fenómeno preinflamatorio y el desequilibrio hemostático (figura 3).

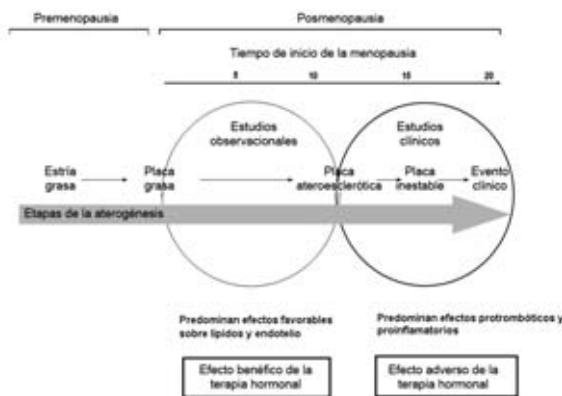


Figura 2. El tiempo de inicio de la terapia hormonal se relaciona con la aparición de aterosclerosis, por lo cual se puede obtener un efecto benéfico o negativo que podría explicar algunas observaciones contradictorias (tomado de Manson, et al. Menopause, 2006).

Enfermedad cardiovascular

Alteración en la fibrinólisis

↑ PAI-1
↑ t-PA

Inflamación

↑ PCR
↑ IL-6

Mecanismo protrombótico

↑ Lip (a)
↑ Homocisteína

Figura 3. Marcadores de riesgo cardiovascular relacionados con un desequilibrio hemostático y un proceso inflamatorio (PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1; t-PA: activador tisular del plasminógeno; PCR: proteína C reactiva; IL-6: interleucina-6; Lip (a): lipoproteína a).

Se ha sugerido que el menoscabo de la función ovárica y la consecuente reducción de los estrógenos circulantes característicos de la menopausia se relacionan con un incremento moderado de las citocinas proinflamatorias,²⁰ como las interleucinas 1 y 6 (IL-1, IL-6), al igual que del factor de necrosis tumoral (TNF- α). Los estrógenos reprimen la actividad del factor de

transcripción kB (NF-kB) que se localiza en el citoplasma de la mayor parte de las células en una forma inactiva, enlazado a una proteína inhibitoria IkB. En respuesta a una señal apropiada, el NF-kB se desprende de la IkB y se traslada al núcleo, donde regula la expresión de IL-1, IL-6, TNF- α y de otras citocinas vinculadas con la respuesta inflamatoria.²¹ Además, se ha demostrado que las citocinas proinflamatorias juegan un papel determinante en el desarrollo de aterosclerosis, la cual es precedida por una disfunción endotelial.^{22,23} A su vez, la disfunción endotelial puede resultar de una dislipidemia y de hipertensión arterial, lo que en consecuencia altera el equilibrio hemostático, incrementando la adhesión de leucocitos y plaquetas al endotelio y la permeabilidad del mismo.²⁴ El endotelio alcanza un estado procoagulante que induce la formación de moléculas vasoactivas, citocinas y factores de crecimiento. Si en ese momento la consecuente respuesta inflamatoria que es mediada por monocitos, macrófagos y linfocitos T es incapaz de neutralizar a los factores procoagulantes, ocurre una migración de macrófagos y linfocitos que, a su vez, liberan enzimas hidrolíticas, citocinas y factores de crecimiento que pueden generar un daño mayor y occasionar necrosis focal, alterando el flujo de la sangre.^{25,26} Las citocinas proinflamatorias, principalmente IL-6, pasan a la circulación general y en el hígado estimulan la síntesis de proteína C reactiva (PCR) y otros factores procoagulantes y antifibrinolíticos adicionales, como el fibrinógeno y el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1).^{27,28} Con base en lo anterior, en la clínica se utilizan como marcadores bioquímicos de riesgo cardiovascular las concentraciones de TNF- α , IL-6 y proteína C reactiva.²⁹

DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA MENOPAUSIA

Cuando se produce proteína C reactiva por la acción de IL-6, se liberan citocinas proinflamatorias y se induce la expresión de moléculas de adhesión celular que desencadenan la migración de células inflamatorias a la pared vascular. Además, las concentraciones elevadas de proteína C reactiva se relacionan con una expresión disminuida de óxido nítrico sintetasa endotelial, lo cual puede atenuar la producción de

óxido nítrico, además de promover la oxidación de moléculas de lipoproteínas de baja densidad y aumentar la síntesis de PAI-1.³⁰ No obstante los conceptos anteriores, en la actualidad se discute el valor clínico de las determinaciones de proteína C reactiva para establecer el riesgo cardiovascular y sólo se acepta como una prueba complementaria en un ambiente nocivo que incluya factores que propicien la enfermedad cardiovascular y trombosis venosas, como: edad, obesidad, vida sedentaria, tabaquismo, hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes y periodontitis, entre otros.³¹ La periodontitis es una fuente grave de infección que alcanza con celeridad al endotelio vascular y por ello la necesidad de vigilancia permanente del estado de salud bucal.³² También hay que destacar que las mujeres que al comenzar la menopausia muestran alteraciones en las pruebas de coagulación y en los marcadores de inflamación, llegan a ser prediabéticas y a padecer enfermedad cardiovascular.

EL TEJIDO ADIPOSO

Después de la menopausia, generalmente hay mayor acumulación de grasa en el abdomen (tejido adiposo visceral), que se agrava cuando coexiste obesidad. El tejido adiposo desempeña una intensa actividad porque produce numerosos péptidos fisiológicamente hormonales (adipocitocinas) con propiedades proinflamatorias (IL-6, leptina, factor de necrosis tumoral- α) y antiinflamatorias (adiponectina) que regulan el metabolismo del adipocito y de manera directa interactúan en procesos mediados por la acción de la insulina.³³ Por este mecanismo, las adipocitocinas pueden propiciar la resistencia a la insulina y condicionar la aparición de diabetes tipo 2, y eventualmente de enfermedad cardiovascular. La obesidad es, en sí misma, un estado inflamatorio que estimula la producción de IL-6, leptina y factor de necrosis tumoral- α , pero en contraste inhibe la síntesis de adiponectina. La disfunción del adipocito se puede detectar con la medición de adipocitocinas circulantes, aunque no se ha establecido su utilidad clínica.³⁴

Los estudios dirigidos a conocer el efecto de la administración de estrógenos en los marcadores preinflamatorios y de coagulación en las mujeres menopáusicas, así como las diferencias en los esque-

mas, sugieren que la terapia hormonal puede revertir las anomalías y que esta propiedad es más notoria cuando se utiliza la vía parenteral, como se ilustra en la figura 4.³⁵⁻³⁹

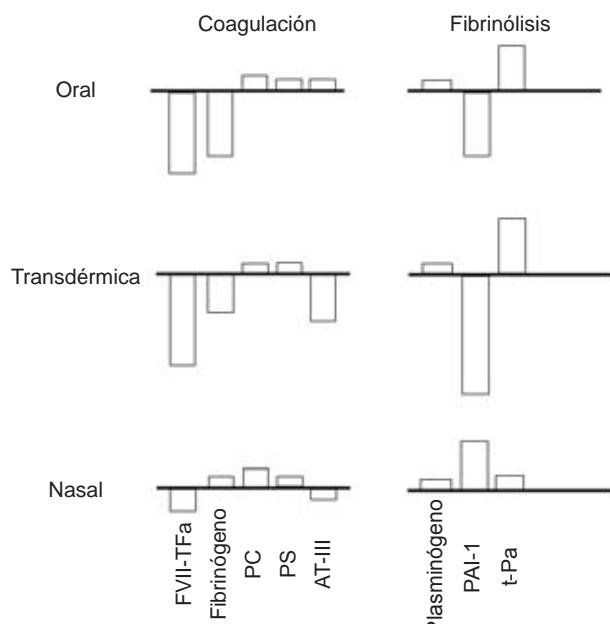


Figura 4. Las diferentes vías de administración de la terapia hormonal afectan los marcadores bioquímicos de coagulación y fibrinólisis. Se representa el porcentaje de cambio de los marcadores con el uso de la terapia (tomado de Basurto et al. Gynecol Obstet Invest 2006 y Martínez et al. Maturitas 2005). FVII-TFa: factor tisular VII; PC: proteína C; PS: proteína S; AT-III: antitrombina III; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1; t-PA: activador tisular del plasminógeno.

CONCLUSIONES

En suma, la enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad en las mujeres adultas mayores (figura 5), supera incluso al tradicionalmente temido cáncer de mama, por lo que importa conocer los detonantes y los dos protagonistas: la disfunción endotelial y la trombosis, que condicionan esta enfermedad. Las medidas eficaces de prevención son: alcanzar y conservar el peso adecuado, con una alimentación correcta y actividad física regular, además de mantener una presión arterial $\leq 130/80$ mmHg, el colesterol total ≤ 200 , la lipoproteína de alta densidad por arriba de 50 mg/dL, los triglicéridos ≤ 150 $\mu\text{g}/\text{dL}$ y la glucosa en ayuno ≤ 120 mg/dL. El tratamiento rutinario con estatinas, aspirina y



Figura 5. En la actualidad las mujeres viven más tiempo, lo que las hace más vulnerables a la enfermedad cardiovascular.

diuréticos aún no es una práctica común para la prevención de accidentes vasculares. En cuanto a la terapia hormonal, la que al parecer ofrece menor riesgo es la parenteral (por ejemplo, nasal, transdérmica, cutánea, vaginal), en especial si se administra en dosis bajas de estradiol,⁴⁰ cuando haya necesidad de agregar un progestágeno (si hay útero), habrá que evitar el uso de medroxiprogesterona (cuadro 2). La terapia hormonal por vía oral, en particular de estrógenos conjugados, libera mayor número de citocinas preinflamatorias y factores de coagulación que afectan negativamente al aparato cardiovascular.⁴¹⁻⁴⁴ Se requieren más estudios para confirmar el valor clínico de las pruebas de laboratorio en la detección de las alteraciones de la coagulación y la preinflamación en mujeres al inicio de la menopausia para predecir la enfermedad cardiovascular.

Cuadro 2. Conclusiones del metanálisis de estudios realizados con terapia hormonal transdérmica⁴⁰

Se encontró una reducción de varios factores:

- Glucosa
- Resistencia a la insulina
- Fibrinógeno
- Moléculas de adhesión
- Presión arterial
- Obesidad abdominal
- Lipoproteínas
- PAI-1

Las concentraciones de proteína C reactiva no se modificaron.

REFERENCIAS

1. Alexander J, Clearfield M. Cardiovascular disease after menopause: a growing epidemic. *Minerva Ginecol* 2006;58:35-40.
2. Witteman JC, Grobbee DE, Kok FJ, Hofman A, Valkenburg HA. Increased risk of atherosclerosis in women after the menopause. *Br Med J* 1989;298:642-4.
3. Sites CK, Toth MJ, Cushman M, L'Hommedieu GD, Tchernof A, Tracy RP. Menopause-related differences in inflammation markers and their relationship to body fat distribution and insulin-stimulated glucose disposal. *Fertil Steril* 2002;77:128-35.
4. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. *Int J Obesity* 2000;24:226-31.
5. Hak AE, Stehouwer DA, Bots ML, Polderman KH, Schalkwijk CG, Westendorp IC. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1986-91.
6. Lindoff C, Petersson F, Lecander I, Martinsson G, Astedt B. Passage of the menopause is followed by haemostatic changes. *Maturitas* 1993;17:17-22.
7. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2404-11.
8. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
9. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age of hormone initiation. *J Womens Health* 2006;15:35-44.
10. Allison MA, Manson JE. Observational studies and clinical trials of menopausal hormone therapy: can they both be right? *Menopause* 2006;13:1-3.
11. Harman SM, Brinton EA, Cedars M. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric* 2005;8:3-12.
12. Manson JE, Bassuk SS, Harman SM, Brinton EA, Cedars MI, Lobo R. Postmenopausal hormone therapy: new questions and the case for new clinical trials. *Menopause* 2006;13:139-47.
13. Klaiber E, Vogel W, Rako S. A critique of the Women's Health Initiative hormone therapy study. *Fertil Steril* 2005;84:1589-601.
14. Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC. Production and action of estrogens. *N Engl J Med* 2002;346:340-52.
15. Weiner CP, Lizasoain I, Baylis SA. Induction of calcium-dependent nitric oxide synthases by sex hormones. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:5212-6.
16. Hu FB, Grodstein F. Postmenopausal hormone therapy and the risk of cardiovascular disease: The epidemiological evidence. *Am J Cardiol* 2002;90:26F.
17. Miller AP, Chen Y, Xing D, Feng W, Oparil S. Hormone replacement therapy and inflammation. Interactions in cardiovascular disease. *Hypertension* 2003;42:657-63.
18. Meade TW, Dyer S, Howarth DJ. Antithrombin III and procoagulant activity: sex differences and effect of the menopause. *Br J Haematol* 1990;74:77-81.
19. Davison S, Davis SR. New markers for cardiovascular disease risk in women: impact of endogenous oestrogen status and exogenous postmenopausal hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2470-8.
20. Pfeilschifter J, Koditz R, Pfahl M, Schatz H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev* 2002;23:90-119.
21. Baldwin A. The transcription factor NF- κ B and human disease. *J Clin Invest* 2001;107:3-6.
22. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
23. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-74.
24. Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22:1-14.
25. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
26. Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of proinflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis* 1999;145:33-43.
27. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990;265:621-36.
28. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993;82:513-20.
29. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002;252:283-94.
30. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165-8.
31. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO III, Criqui M. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
32. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Storry AD, Parkar M, Suvan J. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med* 2007;356:911-20.
33. Zárate A, Saucedo R, Basurto L. El tejido adiposo: una nueva glándula del sistema endocrino. *Ciencia* 2007;58:69-76.
34. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005;96:939-49.
35. Rachón D, Susecka RK, Hak L, Myśliwska J. Effects of intranasal 17 β -estradiol administration on serum bioactive interleukin-6 and C-reactive protein levels in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2006;13:840-5.
36. Basurto L, Saucedo R, Zárate A, Martínez C, et al. Effect of pulsed estrogen therapy on hemostatic markers in comparison with oral estrogen regimen in postmenopausal women. *Gynecol Obstet Invest* 2006;61:61-4.
37. Taner MZ, Ozpolat E, Taskiran C, Onan MA, et al. Effects of four different regimens of hormone replacement therapy on hemostatic parameters: a prospective randomized study. *Maturitas* 2006;53:267-73.
38. Saucedo R, Rico G, Basurto L, Ochoa R, Zárate A. Transdermal estradiol in menopausal women depresses interleukin-6 without affecting other markers of immune response. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53:114-7.
39. Martínez C, Basurto L, Zárate A, Saucedo R, Gaminio E, Collazo

- J. Transdermal estradiol does not impair hemostatic biomarkers in postmenopausal women. *Maturitas* 2005;50:39-43.
40. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:538-54.
41. Zegura B, Keber I, Sebastjen M, Koenig W. Double blind, randomized study of estradiol replacement therapy on markers of inflammation, coagulation and fibrinolysis. *Atherosclerosis* 2003;168:123-9.
42. Cooper BC, Burger NZ, Cushman M, Sites CK. Insulin resistance with hormone replacement therapy: association with markers of inflammation and adiposity. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:123-7.
43. Saucedo R, Basurto L, Zárate A, Martínez C, Hernández M, Galván R. Association of plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) with insulin resistance in menopausal women. *The effect of estradiol therapy. Gynecol Obstet Invest* 2007;64:61-64.
44. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Meyer G, et al. Estrogen and thromboembolism risk (ESTHER) Study Group. *Circulation* 2007;115:820-2.

Actividades regionales FEMEGO 2007				
REGIÓN	REUNIÓN	FECHA	SEDE	PRESIDENTE DEL COMITÉ ORGANIZADOR
I	XIII	Junio 26 al 29	World Trade Center, México. DF	Dr. Luis Sentíes Cortina Dirección: Montecito 38, piso 29, oficina 21, WTC, colonia Nápoles, CP 03810, México, DF Informes e inscripciones: 9000-3158, 59 y 60
IV	58º Congreso Mexicano	Del 30 de septiembre al 4 de octubre	Monterrey, Nuevo León	Dr. Francisco Jesús Puente Tovar Dirección: Av. Hidalgo 1729 Pte., colonia Obispado, Monterrey, Nuevo León Informes e inscripciones: 01-81-8333-9996, www.congresodeginecologia.com.mx
V	XV	Mayo 24 al 26	Tepatitlán, Jalisco	Dr. Juan Roberto Vélez Hernández Dirección: Calle 12 de Octubre 143, colonia Centro, Tepatitlán de Morelos, Jal. Informes e inscripciones: 01-37-8781-6868
VII	XVI	Junio 7 al 9	Villahermosa, Tabasco	Dra. Marbella Sánchez Oramas Dirección: Hospital Ángeles Paseo Usumacinta 2085, cons. 305, colonia Tabasco 2000, Villahermosa, Tabasco Informes e inscripciones: 01-99-3316-6772