

# Riesgo de ictus isquémico y exposición a estrógenos a lo largo la vida

M. Alonso de Leciana, MD, PhD; J. A. Egido, MD; C. Fernández, MD, PhD; E. Martínez-Vila, MD, PhD; S. Santos, MD, PhD; A. Morales, MD; E. Martínez, MD; A. Pareja, MD; J. Álvarez-Sabín, MD, PhD, e I. Casado, MD, PhD, en nombre de los investigadores del estudio PIVE, del Proyecto Ictus del Grupo Español de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares

**Resumen – Antecedentes:** Se ha relacionado la pérdida de estrógenos con una mayor incidencia de ictus en mujeres posmenopáusicas, pero los estudios aleatorizados han mostrado un riesgo más elevado de ictus en mujeres que reciben terapia hormonal sustitutiva (THS). **Objetivo:** Valorar la relación entre la exposición a hormonas ováricas endógenas y el riesgo de ictus isquémico no cardioembólico. **Métodos:** Realizamos un estudio caso-control multicéntrico ajustado por la edad en mujeres posmenopáusicas (casos, ictus isquémico no embólico; controles, ausencia de ictus) en el que se comparó la duración de la actividad ovárica, o exposición a estrógenos a lo largo de la vida, definida como el período entre la menarquia y la menopausia. Se consideraron criterios de exclusión la presencia de cardiopatía embólica o datos ginecológicos imprecisos. Se registraron los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Las relaciones de las principales variables con el riesgo de ictus fueron medidas de un análisis de regresión logística condicional. **Resultados:** El estudio incluyó 430 casos y 905 controles. En el análisis multifactorial, la hipertensión (*odds ratio* [OR], 2,73; intervalo de confianza [IC] del 95 %, 2,09-3,58;  $p < 0,0001$ ), la diabetes (OR, 3,38; IC del 95 %, 2,53-4,52;  $p < 0,0001$ ), la hiperlipemia (OR, 1,31; IC del 95 %, 1,01-1,7;  $p = 0,045$ ), la actividad ovárica durante la vida  $< 34$  años (OR, 1,51; IC del 95 %, 1,13-2,03;  $p = 0,005$ ) y la menarquia antes de los 13 años (OR, 1,49; IC del 95 %, 1,15-1,92;  $p = 0,002$ ) se relacionaron de forma independiente con un mayor riesgo de ictus. La obesidad (OR, 0,73; IC del 95 %, 0,56-0,95;  $p = 0,021$ ) se relacionó con un menor riesgo de ictus. **Conclusiones:** Una exposición más prolongada a estrógenos ováricos a lo largo de la vida puede proteger contra el ictus isquémico no cardioembólico. Sin embargo, un inicio de la exposición de la exposición a estrógenos (menarquia) temprano podría ser contraproducente.

NEUROLOGY 2007;68:33-38

El ictus isquémico de origen aterotrombótico es infrecuente en las mujeres premenopáusicas. Esto se ha relacionado con el efecto protector que ejercen las hormonas ováricas frente a la aterosclerosis<sup>1-7</sup>. Se han evaluado diversos regímenes de terapia hormonal sustitutiva (THS) con la esperanza de restablecer la protección contra la enfermedad cardiovascular (ECV). Los estudios que han valorado los efectos de la THS sobre la aterosclerosis carotídea<sup>8-12</sup> y el riesgo de accidente cerebrovascular<sup>13-16</sup> han aportado datos contradictorios, con resultados que van desde una reducción hasta un incremento del riesgo atribuible a la THS. Los ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo, al igual que dos metaanálisis recientes, han indicado que la THS no tiene un efecto beneficioso demostrable, dado que el riesgo absoluto de ictus isquémico está incrementado tanto en mujeres posmenopáusicas sanas como en mujeres con ictus previo<sup>17-22</sup>. Estos resultados han llevado a recomendar que no debería administrarse THS para la prevención primaria o secundaria de ictus o ECV en las mujeres posmenopáusicas<sup>7,23</sup>. Sin embargo, sigue sin conocerse el efecto real de los estrógenos endógenos sobre el ictus, ya que existen diferencias importantes entre los efectos de los estrógenos endógenos fisiológicos y las hormonas exógenas administradas después de la menopausia. Nuestra hi-

pótesis es que, si los estrógenos endógenos fueran protectores, un período reproductivo o una actividad ovárica más prolongados (período vital estrogénico: un indicador indirecto de la exposición a estrógenos endógenos) se asociarían a un menor riesgo de ictus isquémico no embólico. En consecuencia, examinamos la duración de la actividad ovárica, definida como el intervalo de tiempo desde su comienzo (menarquia) hasta su conclusión (menopausia), en relación con el riesgo de sufrir un ictus.

**Métodos.** *Diseño del estudio, población y recopilación de datos.* El estudio Protección frente al Ictus en función de la Vida Estrogénica (PIVE) es un estudio multicéntrico caso-control ajustado por edad llevado a cabo en 18 hospitales.

Los casos fueron mujeres posmenopáusicas que habían sufrido como mínimo un episodio de ictus isquémico sintomático o un accidente isquémico transitorio (AIT) de origen no cardioembólico (aterotrombótico, lacunar o de causa desconocida a pesar de una investigación exhaustiva). Todas las pacientes fueron sometidas a una evaluación neurológica completa, que incluyó tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) craneales, ecografía Doppler carotídea y ecocardiografía para diagnosticar el subtipo y causa del ictus. Los controles fueron mujeres posmenopáusicas ajustadas por edad que no habían sufrido un ictus y que procedían de las consultas externas de los mismos hospitales en los que se habían reclutado los casos. Las mujeres de control habían sido estudiadas por sospecha de diversas patologías neurológicas (migraña, otros tipos de cefalea, trastornos del movimiento, trastornos neuromusculares, epilepsia). No se consideró para su inclusión en el estudio a pacien-

Hospital Universitario Ramon y Cajal (M. A. d. L.), Madrid; Hospital Universitario Clínico San Carlos (J. A. E., C. F.), Madrid; Clínica Universitaria de Navarra (E. M.-V.), Pamplona; Hospital Universitario Clínico de Zaragoza (S. S.), Zaragoza; Hospital Sta. Maria del Rosell (A. M.), Cartagena; Hospital Universitario Virgen del Rocío (E. M.), Sevilla; Hospital Arnau de Vilanova (A. P.), Valencia; Hospital Universitari Vall d'Hebron (J. A.-S.), Barcelona, y Hospital San Pedro de Alcántara (I. C.), Cáceres, España.

tes con un diagnóstico de demencia o cualquier tipo de amnesia, ni tampoco a las mujeres que presentaban alguna enfermedad ginecológica o cáncer de mama. Cada mujer fue entrevistada por su médico responsable, de acuerdo con un cuestionario estandarizado. La información recopilada incluía como variables principales la edad en el momento de la menarquia y la edad en el momento de la menopausia (definida como la edad en el momento del cese definitivo de la menstruación, fuera natural o consecuencia de doble ooforectomía quirúrgica). La duración del período vital estrogénico, o actividad ovárica, se calculó como el número de años entre la menarquia y la menopausia. Se registró la historia de uso de anticonceptivos orales o THS. El cuestionario también recogió la historia personal de los siguientes factores de riesgo de ictus: hipertensión, diabetes o hiperlipemia, según criterios establecidos<sup>24,25</sup>; enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, valvulopatía, fibrilación auricular); tabaquismo (número de cigarrillos diarios); consumo de alcohol (g/día); obesidad (definida como un índice de masa corporal [IMC] > 30 kg/m<sup>2</sup>); migraña, según los criterios diagnósticos de la International Classification of Headache Disorders, primera edición<sup>27</sup>, y arteriopatía periférica (definida como síntomas compatibles con claudicación intermitente o diagnóstico mediante ecografía Doppler de arteriopatía de las extremidades inferiores con un índice de presión arterial tobillo-brazo < 0,9). Todos los casos fueron examinados por un neurólogo, que diagnosticó la causa del ictus según los criterios del Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)<sup>28</sup> y catalogó el proceso utilizando la clasificación del Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP)<sup>29</sup>. Se registró la fecha del primer ictus, así como su intensidad, que se definió de acuerdo con la escala neurológica canadiense<sup>30</sup>. El estado funcional se evaluó según la escala modificada de Rankin<sup>31</sup>. Los criterios de exclusión fueron una historia previa de fibrilación auricular o cualquier otra causa de embolismo cardíaco (como valvulopatía) y falta de fiabilidad en la edad comunicada de la menarquia o la menopausia (histerectomía sin doble ooforectomía, que impediría la valoración de la menopausia definida como el cese de la menstruación, ya que la actividad ovárica podría continuar, pero sin menstruación; dudas en la notificación de los datos; ausencia de una historia ginecológica documentada).

En todos los casos y controles, se obtuvo el consentimiento informado para participar en el estudio. El estudio fue aprobado por los comités éticos de los hospitales participantes, con la premisa de que se codificarían todos los datos y se garantizaría el anonimato de los pacientes.

**Muestra y análisis estadístico.** Entre enero de 2001 y marzo de 2004 se reclutó a 1.335 mujeres que cumplieran los criterios de inclusión (sin ningún criterio de exclusión) y tenían datos fiables sobre la edad en el momento de la menarquia y la menopausia (tal como se ha descrito anteriormente). El total fue de 430 casos y 905 controles ajustados por edad, reclutados consecutivamente en todos los hospitales participantes. La relación control/caso fue de 2:1, para mejorar la potencia del estudio.

En la muestra de estudio, las variables principales se dividieron en categorías según cuartiles de distribución de la siguiente forma: edad en el momento de la menarquia < 12, 12, 13, > 14; edad en el momento de la menopausia < 47, 47-50, 51-53, > 53; duración de la actividad ovárica < 34, 34-36, 37-40, > 40 años. El cuartil inferior de cada variable se utilizó como referencia para el análisis. Las variables categorizadas se presentan con sus distribuciones de frecuencias. La prevalencia de las variables principales y de las covariantes se calculó tanto en los casos como en los controles. Puesto que la edad es un potencial factor de confusión, realizamos un análisis pareado estratificado para eliminar el efecto de la edad; cada caso se comparó con controles de la misma edad. Se efectuaron análisis univariantes (prueba de McNemar). La magnitud de las asociaciones se evaluó con la *odds ratio* (OR) ajustada y el correspondiente intervalo de confianza (IC) del 95%. Se utilizó un modelo de análisis de regresión logística condicional para evaluar la relación de las variables principales con el ictus después del ajuste para las covariantes que tenían un valor estadístico de  $p < 0,15$  en el análisis monofactorial. Se presentan las OR apareadas ajustadas con sus valores correspondientes de IC del 95%. La hipótesis nula se rechazó con un error de tipo I ( $\alpha$ ) < 0,05. Los datos perdidos no fueron reemplazados. Todos los análisis se efectuaron con los paquetes estadísticos SPSS 12.0 para Windows y SAS 8.0.

**Resultados.** La edad media de las participantes fue de 68,9 años (rango, 46-93). De los 430 casos, el 30% habían te-

nido un AIT y el 70% habían sufrido ictus isquémicos, (infarto total de la circulación anterior en el 6,3%, infarto parcial de la circulación anterior en el 20,7%, infarto lacunar en el 30,8% e infarto de la circulación posterior en el 12,2%). Por lo que respecta a la causa, el 50,7% de los casos se clasificaron como aterotrombóticos, el 29,3% como lacunares, el 19,8% como indeterminados a pesar de una evaluación clínica exhaustiva y el 0,2% se atribuyeron a causas inusuales; por ejemplo, se diagnosticó que una paciente era portadora del polimorfismo G20210A del gen de protrombina. No había pacientes con ictus cardioembólico, y ninguno de los casos clasificados como «indeterminados» era atribuible a la coexistencia de causas cardioembólicas de otros orígenes, ya que éstos eran criterios de exclusión en el momento de la incorporación al estudio.

En la tabla 1 se resumen la distribución de los factores de riesgo entre los controles y casos y el análisis univariante de su asociación con ictus (OR e IC del 95%). La hipertensión y la diabetes fueron más prevalentes entre los casos. La migraña fue más frecuente entre los controles que entre los casos.

La tabla 2 resume la distribución de frecuencias por cuartiles de las variables principales (duración de la exposición a estrógenos a lo largo de la vida, edad en el momento de la menarquia y edad en el momento de la menopausia), junto con el análisis univariante de la asociación de estos factores con ictus (OR ajustada e IC del 95%). Un período vital estrogénico más prolongado se asoció a un menor riesgo de ictus; es decir, una OR más baja de tener ictus se asoció a una mayor duración de la actividad ovárica. Agrupando el segundo, tercer y cuarto cuartiles del período vital estrogénico, y comparándolos con el cuartil inferior (primero), una duración de la actividad ovárica < 34 años se asoció a un mayor riesgo de sufrir un ictus (OR, 1,4; IC del 95%, 1,07-1,82;  $p = 0,01$ ). La menarquia entre los 13 y 14 años de edad pareció mostrar relación con un menor riesgo de ictus. Agrupando los cuartiles en función de su comportamiento con respecto al efecto sobre el riesgo de ictus, y utilizando la mediana de edad de la menarquia como referencia, los resultados indicaban que la menarquia antes de los 13 años se asociaba a un incremento en el riesgo de ictus (OR, 1,64; IC del 95%, 1,11-2,17;  $p = 0,004$ ). La edad en el momento de la menopausia no se asoció a ictus. La duración de la exposición a estrógenos no se relacionó con el momento del primer ictus.

En la tabla 3 se presentan los resultados del análisis de regresión logística condicional efectuado para investigar las variables asociadas a ictus, después del ajuste en función de las covariantes. Una duración de la vida reproductiva < 34 años seguía siendo un factor independiente de riesgo instantáneo de ictus, al igual que una edad en el momento de la menarquia < 13 años. La hipertensión, la diabetes y la hiperlipemia se asociaban de forma independiente al ictus, pero no así el tabaquismo. La obesidad se asociaba a un menor riesgo de ictus.

No se observaron asociaciones entre la exposición a estrógenos y subtipos específicos de ictus, tal como se definen en las clasificaciones TOAST y OCSP.

**Comentario.** En este estudio de caso-control, una menor duración de la actividad ovárica (o del período vital estrogénico) se asoció a un mayor riesgo de sufrir un ictus isquémico no cardioembólico, después del ajuste para otros factores de riesgo de enfermedad cardio-

**Tabla 1** Distribución de las covariables en los casos y controles (análisis univariante)

	Casos, % (n)	Controles, % (n)	OR ajustada por edad (IC del 95%)
	Total = 430	Total = 905	
Hipertensión	72,1 (310)	46,5 (421)	2,98 (2,08-4,31)*
Diabetes	40,0 (172)	16,0 (145)	2,89 (2,02-4,16)*
Hiperlipidemia	41,6 (179)	34,1 (309)	1,24 (0,88-1,75)
Tabaquismo	7,2 (31)	8,1 (73)	1,62 (0,77-3,33)
Consumo de alcohol	4,0 (17)	11,5 (104)	0,61 (0,14-1,93)
Cardiopatías no embólicas	13,0 (56)	14,1 (128)	0,91 (0,52-1,53)
Obesidad	36,7 (158)	35,8 (324)	1,32 (0,93-1,86)
Arteriopatía periférica	5,7 (24)	4,7 (42)	1,11 (0,53-2,25)
Migraña	8,1 (34)	16,6 (149)	0,51 (0,28-0,88)*
Anticonceptivos orales	4,9 (21)	9,6 (85)	1,38 (0,68-3,04)
Terapia hormonal sustitutiva	5,1 (22)	7,3 (65)	0,62 (0,26-1,35)

Datos perdidos: arteriopatía periférica, 15 (1,1%); migraña, 18 (1,4%); consumidoras de anticonceptivos orales, 21 (1,6%); terapia hormonal sustitutiva, 11 (0,8%). Porcentajes calculados a partir del número total de casos válidos.

\*  $p < 0,05$ .

OR = *odds ratio*; IC = intervalo de confianza.

vascular; es decir, el riesgo de ictus fue el 51% mayor en caso de una exposición a estrógenos durante la vida < 34 años. Este hallazgo apoya la hipótesis propuesta por estudios observacionales previos de que la exposición a estrógenos endógenos protege contra el ictus isquémico de origen no cardioembólico. Sin embargo, una edad más temprana en el momento de la menarquia se asoció a un mayor riesgo de ictus. Los hallazgos sugieren que es necesario un tiempo suficiente de exposición a estrógenos ováricos para que éstos tengan un efecto protector, pero si la exposición se hubiera iniciado de forma prematura, los efectos habrían sido perjudiciales. Por el contrario, el momento del cese

de la actividad ovárica (tras el ajuste para las covariables de confusión) parece ser menos importante; la edad en el momento de la menopausia no parece tener ningún efecto sobre el riesgo de ictus. El efecto nocivo de una menarquia precoz puede explicarse por la alta dosis acumulada de estrógenos. Esto equivaldría a las altas dosis de estrógenos externos que se utilizan como anticonceptivos orales<sup>82</sup> o como THS<sup>17-22</sup>, que se sabe que incrementan el riesgo de ictus. Además, los efectos de la actividad estrogénica pueden variar dependiendo de la fisiología de la mujer a una edad concreta; pueden producirse resultados nocivos en un organismo que todavía no esté fi-

**Tabla 2** Distribuciones por cuartiles de la exposición a estrógenos a lo largo de la vida, edad en el momento de la menarquia y edad en el momento de la menopausia (análisis univariante)

	Casos, % (n)	Controles, % (n)	OR ajustada por edad (IC del 95%)
	Total = 430	Total = 905	
Exposición a estrógenos a lo largo de la vida (años)			
< 34	28,8 (123)	21,9 (197)	1
34-36	20,4 (87)	22,6 (203)	0,46 (0,28-0,75)*
37-40	24,4 (104)	26,8 (241)	0,68 (0,38-1,21)*
> 40	26,5 (113)	28,8 (259)	0,37 (0,19-0,69)*
Edad en el momento de la menarquia (años)			
< 12	18,1 (78)	15,2 (138)	1
12	42,6 (183)	38,0 (344)	0,85 (0,65-1,1)
13	19,3 (83)	25,7 (233)	0,65 (0,48-0,88)*
≥ 14	20,0 (86)	21,0 (190)	0,76 (0,57-1,0)
Edad en el momento de la menopausia (años)			
< 47	28,9 (124)	24,6 (222)	1
47-50	28,9 (124)	27,5 (248)	1,08 (0,65-1,78)
51-53	18,4 (79)	20,5 (185)	1,06 (0,60-1,9)
> 53	23,8 (102)	27,4 (247)	0,66 (0,32-1,33)

Datos perdidos: edad en el momento de la menarquia, 0; edad en el momento de la menopausia, 4 (0,3%); exposición a estrógenos a lo largo de la vida, 8 (0,6%). Porcentajes calculados a partir del número total de casos válidos.

\*  $p < 0,05$ .

OR = *odds ratio*; IC = intervalo de confianza.



**Tabla 3** Análisis de regresión logística condicional: odds ratio ajustadas para la asociación con ictus después del ajuste en función de las covariables

	OR	(IC del 95%)
Exposición a estrógenos a lo largo de la vida <34 años	1,51	(1,13-2,03)*
Edad en el momento de la menarquia < 13 años	1,49	(1,15-1,92)*
Edad en el momento de la menopausia > 53 años	1,31	(0,78-2,24)
Hipertensión	2,73	(2,09-3,58)*
Diabetes	3,38	(2,53-4,52)*
Hiperlipemia	1,31	(1,01-1,7)*
Tabaquismo	1,54	(0,95-2,49)
Obesidad	0,73	(0,56-0,95)*

\*  $p < 0,05$ .

OR = odds ratio; IC = intervalo de confianza.

siológicamente preparado para tal actividad. Esto también puede explicar que los estrógenos de la THS pueden tener efectos perjudiciales cuando se administran a mujeres posmenopáusicas. Tal como se ha demostrado en ensayos aleatorizados<sup>17,22</sup>, los estrógenos para THS suelen administrarse más tarde en la vida de la mujer y durante períodos más cortos que la exposición natural a estrógenos endógenos. Además, la terapia hormonal con estrógenos se administra a dosis no fisiológicas, de forma no cíclica y, en muchos casos, en combinación con un progestágeno, con la intención de reducir el riesgo de cáncer endometrial. Es posible que los efectos protectores de los estrógenos se pierdan cuando se mantienen niveles plasmáticos más allá del rango fisiológico después de reposición exógena, cuando se administran a edades más tardías en mujeres posmenopáusicas o cuando la exposición a estrógenos endógenos se inicia a una edad muy temprana. Esto podría explicarse por la alteración del equilibrio entre la activación de los dos tipos conocidos de receptores de estrógenos, que tal vez tengan diferentes capacidades antiaterogénicas y neuroprotectoras<sup>2-4,33</sup>. También pueden aducirse consideraciones metodológicas para explicar la falta de efectos beneficiosos de la THS en los ensayos aleatorizados. Ninguno de los ensayos distinguió entre los subtipos etiológicos de ictus isquémico—cada uno de ellos con un riesgo específico— en relación con la THS<sup>17-22</sup>. Si los estrógenos protegen contra la aterosclerosis, entonces pueden prevenirse el ictus atero-trombótico y, posiblemente, el infarto lacunar, pero no el ictus cardioembólico. Incluir el ictus de origen cardíaco en el análisis podría enmascarar un eventual efecto protector contra la aterosclerosis y el ictus atero-trombótico. Nuestro estudio excluyó específicamente el ictus cardioembólico, así como a las mujeres con causas potenciales de embolismo cardíaco. En consecuencia, nuestras conclusiones son aplicables a los subtipos de ictus isquémico atribuibles específicamente a patología arterial.

En este estudio no puede analizarse una posible asociación entre ictus y uso previo de anticonceptivos orales o THS, ya que sólo unas pocas mujeres de la muestra se encuadraban en estas categorías.

La hipertensión, la diabetes y la hiperlipemia se asociaron de forma independiente a ictus, pero no así el tabaquismo. Esto podría explicarse por la bajísima prevalencia de fumadoras entre las mujeres de nuestro estudio. La obesidad, sin embargo, parecía asociarse a un menor riesgo de ictus, aunque se ha documentado como factor de riesgo<sup>34</sup>. Esta observación podría estar en consonancia con el efecto protector de los estrógenos sugerido por nuestro estudio, ya que la grasa es una fuente extragonadal de síntesis de estrógenos<sup>35</sup> y, por tanto, las mujeres con sobrepeso/obesidad tendrían una mayor cantidad de estrógenos circulantes tras el cese de la actividad ovárica. Esto prolongaría el efecto protector postulado aun después de la menopausia. La mayor prevalencia de migraña entre las mujeres control probablemente puede atribuirse a un sesgo de inclusión, ya que fueron reclutadas a partir de consultas externas, donde la migraña es un motivo de consulta frecuente. Por tanto, la migraña no fue incluida en el análisis estadístico multifactorial.

Se ha sugerido con anterioridad una relación entre la duración de la vida reproductiva y el riesgo cardiovascular; casi todos los datos hacen referencia al riesgo de cardiopatía coronaria. La mayoría de los estudios sólo examinaron la relación con la edad en el momento de la menopausia, no de la menarquia. El riesgo de cardiopatía coronaria y la mortalidad cardiovascular parecen ser menores en las mujeres con una edad más avanzada en el momento de la menopausia<sup>36-39</sup>, aunque en un estudio<sup>39</sup> esta asociación sólo fue significativa entre las fumadoras actuales, y, tal como apuntaban los autores, esto podía explicarse por el hecho de que el tabaquismo correspondería a una variable de confusión residual. Uno de los estudios<sup>38</sup> observó una reducción en la mortalidad cardiovascular entre las mujeres con una exposición a estrógenos endógenos superior a 18 años. La edad en el momento de la menarquia, por el contrario, no se asoció de forma significativa a cardiopatía coronaria en un estudio prospectivo<sup>40</sup>. Todavía hay menos datos sobre el riesgo de ictus en relación con la duración del período vital reproductivo. Sólo un estudio<sup>41</sup> indicó un incremento del riesgo entre las mujeres con menopausia antes de los 40 años, mientras que otros dos estudios<sup>38,39</sup> no refrendaron tal relación. De nuevo, estos estudios no evaluaron por separado los subtipos etiológicos de ictus isquémico. Otro estudio<sup>42</sup> no encontró ninguna relación entre la edad en el momento de la menopausia y la mortalidad por ictus. No se han publicado estudios que hayan investigado el riesgo de ictus isquémico no cardioembólico en relación con la edad en el momento de la menarquia, la edad en el momento de la menopausia y la duración del período vital reproductivo. Nuestro estudio actual, por otro lado, establece claramente que existe una relación protectora entre la duración de la exposición a estrógenos endógenos y el riesgo de sufrir un ictus isquémico no cardioembólico.

Deberían considerarse algunas cuestiones metodológicas. Primero, puede argumentarse la posibilidad de que se haya producido una clasificación incorrecta como consecuencia de que las pacientes recordaran erró-

neamente la edad en el momento de la menarquia y la menopausia. Intentamos obviar este sesgo incluyendo únicamente a mujeres que fueran capaces de proporcionar datos congruentes y sin vacilaciones, o en las que se dispusiera de una historia ginecológica documentada. Hay estudios<sup>43-46</sup> sobre la validez y reproducibilidad de la información notificada por las pacientes acerca de la edad en el momento de la menarquia y la menopausia. La fiabilidad por lo que respecta a la edad de la menarquia se sitúa en alrededor del 75%<sup>45</sup>, en cuanto a la edad en el momento de la menopausia, las cifras oscilan entre el 72-75 y el 82%<sup>39,44-46</sup>. La validez y la reproducibilidad de los datos dependen principalmente del nivel educativo de las personas y de su edad cuando son entrevistadas. En el presente estudio, la edad media de la población fue de 68,3 años, pero no se registró el nivel educativo de las mujeres. Sin embargo, la consecuencia de cualquier clasificación errónea por nuestra parte sería que las estimaciones de riesgo podrían estar sesgadas hacia la hipótesis nula (es decir, subestimadas), que es lo que ocurre cuando se utilizan datos comunicados por las propias pacientes<sup>44</sup>. Esto implica que, en un estudio en el que se observa un mayor riesgo de enfermedad conforme aumenta la edad en el momento de la menopausia, el riesgo real puede ser aún mayor. Del mismo modo, cuando se observa un menor riesgo de enfermedad conforme aumenta la edad en el momento de la menopausia, el riesgo real puede ser aún menor. Estos hallazgos apoyan la fiabilidad interna de nuestros datos. Puesto que las mujeres de control fueron reclutadas en consultas externas de neurología, las distribuciones de algunos factores de riesgo podrían diferir de las que se observan en la población general y parecerse más a las de los casos. Sin embargo, esto también produciría una subestimación de las diferencias constatadas. Por último, las participantes procedían tanto de áreas rurales como urbanas, con una amplia distribución geográfica. Por tanto, la influencia de las diferencias geográficas y culturales fue mínima.

Otra crítica podría ser que un estudio caso-control no es capaz de definir el efecto real de los estrógenos endógenos sobre el riesgo de ictus con tanta precisión como un estudio prospectivo de cohortes con un seguimiento prolongado. Este tipo de estudio, aunque deseable, no es factible debido a su coste. Un estudio de esta índole implicaría observar a una cohorte de mujeres durante toda su vida reproductiva y más allá de la menopausia para determinar la incidencia de ictus en relación con la exposición a estrógenos endógenos. Un estudio de caso-control no sólo es mucho más fácil de realizar, sino que también constituye una forma realista de valorar las diferencias en la edad de la menarquia, la edad de la menopausia y la duración de la actividad ovárica entre mujeres que han sufrido o no un ictus. Los datos generados tienen fiabilidad suficiente para demostrar asociaciones entre estas variables y permitir una ulterior estimación de su efecto protector, perjudicial o nulo por lo que respecta a la susceptibilidad a sufrir ictus. Estos datos pueden ayudar a identificar a las mujeres con mayor riesgo de ictus tras la menopausia.

## Agradecimiento

Los autores agradecen al doctor Peter R. Turner, de t-SciMed (Reus, España), su asistencia editorial.

## Referencias bibliográficas

- Hurn PD, Brass LM. Estrogen and stroke: a balanced analysis. *Stroke* 2003;34:338-341.
- Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999;340:1801-1811.
- Mendelsohn ME, Karas RH. Estrogen and the blood vessel wall. *Curr Opin Cardiol* 1994;9:610-626.
- Farhat MY, Lavigne MC, Ramwell PW. The vascular protective effects of estrogen. *FASEB J* 1996;10:615-624.
- Wang Q, Santizo R, Baughman VL, Pelligrino DA, Iadecola C. Estrogen provides neuroprotection in transient forebrain ischemia through perfusion-independent mechanisms in rats. *Stroke* 1999;30:630-637.
- Mosca L, Collins P, Herrington DM, et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104:499-503.
- Brass LM. Hormone replacement therapy and stroke. *Clinical trials review. Stroke* 2004;35(suppl 1):2644-2647.
- Baron YM, Galea R, Brincat M. Carotid artery wall changes in estrogen-treated and untreated postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1998;91:982-986.
- Jonas HA, Kronmal RA, Psaty BM, et al. Current estrogen-progestin and estrogen replacement therapy in elderly women: association with carotid atherosclerosis. CHS Collaborative Research Group. *Cardiovascular Health Study. Ann Epidemiol* 1996;6:314-323.
- Espeland MA, Applegate W, Furberg CD, Lefkowitz D, Rice L, Hunninghake D. Estrogen replacement therapy and progression of intima-medial thickness in the carotid arteries of postmenopausal women. ACAPS investigators. *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Progression Study. Am J Epidemiol* 1995;142:1011-1019.
- Akkad A, Harsthorne T, Bell PR, al-Azzawi F. Carotid plaque regression on oestrogen replacement: a pilot study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;11:347-348.
- Nabulsi AA, Folsom AR, Szklo M, White A, Higgins M, Heiss G. No association of menopause and hormone replacement therapy with carotid artery intima-media thickness. *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Circulation* 1996;94:1857-1863.
- Falkeborn M, Persson I, Terent A, Adami HO, Lithell H, Bergström R. Hormone replacement therapy and the risk of stroke. Follow-up of a population-based cohort in Sweden. *Arch Intern Med* 1993;153:1201-1209.
- Pedersen AT, Lidegaard O, Kreiner S, Ottesen B. Hormone replacement and risk of non-fatal stroke. *Lancet* 1997;350:1277-1283.
- Petitti DB, Sidney S, Quesenberry CP, Bernstein A. Ischemic stroke and use of estrogen and estrogen/progestagen as hormone replacement therapy. *Stroke* 1998;29:23-28.
- Goodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933-941.
- Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-613.
- Simon JA, Hsia J, Cauley JA, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001;103:638-642.
- Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suijs S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen replacement after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243-1249.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
- Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy. Scientific review. *JAMA* 2002;288:872-881.
- Bath PM, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ* 2005;330:342-345.
- Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:577-617.
- The fifth report of the Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC V). *Arch Int Med* 1993;153:154-183.

25. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-1197.
26. Summary of the Second Report on the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on detection evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993;269:3015-3023.
27. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1988;8(suppl 7):1-96.
28. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
29. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337:1521-1526.
30. Cote R, Battista RN, Wolfson C, Boucher J, Adam J, Hachinski VC. The Canadian Neurological Scale: validation and reliability assessment. *Neurology* 1989;39:638-643.
31. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19:604-607.
32. Bushnell CD. Oestrogen and stroke in women: assessment of risk. *Lancet Neurol* 2005;4:743-751.
33. Walsh BW. The effects of estrogen and selective estrogen receptor modulator on cardiovascular risk factors. *Ann NY Acad Sci* 2001;949:163-167.
34. Douketis JD, Sharma AM. Obesity and cardiovascular disease: pathogenic mechanisms and potential benefits of weight reduction. *Semin Vasc Med* 2005;5:25-33.
35. Simpson ER. Sources of estrogen and their importance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;86:225-230.
36. Jacobsen BK, Nilssen S, Heuch I, Kvale G. Does age at natural menopause affect mortality from ischemic heart disease? *J Clin Epidemiol* 1997;50:475-479.
37. Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Age at natural menopause and total mortality and mortality from ischemic heart disease: The Adventist Health Study. *J Clin Epidemiol* 1999;52:303-307.
38. de Kleijn MJ, van der Schouw YT, Verbeek AL, Peeters PH, Banga JD, van der Graaf I. Endogenous estrogen exposure and cardiovascular mortality risk in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2002;155:339-345.
39. Hu FB, Grodstein F, Hennekens CH, et al. Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 1999;159:1061-1066.
40. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of age at menarche, parity, age at 1st birth, and coronary heart-disease in women. *Am J Epidemiol* 1987;126:861-870.
41. Snowdon DA, Kane RL, Beeson WL, et al. Is early natural menopause a biologic marker of health and aging? *Am J Public Health* 1989;79:709-714.
42. Jacobsen BK, Heuch I, Kvale G. Age at natural menopause and stroke mortality. Cohort study with 3561 stroke deaths during 37-year follow-up. *Stroke* 2004;35:1548-1551.
43. Hahn RA, Eaker E, Rolka H. Reliability of reported age at menopause. *Am J Epidemiol* 1997;146:771-775.
44. Den Tonkelaar I. Validity and reproducibility of self-reported age at menopause in women participating in the DOM-project. *Maturitas* 1997;27:117-123.
45. Bean JA, Leeper JD, Wallace RB, Sherman BM, Jagger H. Variations in the reporting of menstrual histories. *Am J Epidemiol* 1979;109:181-185.
46. Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Reproducibility and validity of self-reported menopausal status in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 1987;126:319-325.