

*Judith M. Zilberman, Mildren del Sueldo,
Mariana Romeroz, Mariano Retamar*

Palabras clave

Hipertensión arterial, mujer, menopausia, hormonas, riesgo cardiovascular.

Abreviaturas utilizadas

HTA: hipertensión arterial
ECV: enfermedad cardiovascular
FSH: hormona folículo estimulante
Er: receptor de estrógeno
ET: receptor de endotelina
20-HETE: ácido 20-hidroxicicosatetraenoico
NO: óxido nítrico
eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial
GMPc: guanosín 3',5'-fosfato (cíclico)
ANP: péptido natriurético atrial
SHR: ratas espontáneamente hipertensas
IECA: inhibidores de la enzima convertidora
SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona

Síntesis Inicial

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte en la mujer con una edad de aparición 10 años posteriores a los hombres. Sin embargo la mujer no tiene esta percepción de su enfermedad, ya que centra su atención en las enfermedades ginecológicas.

En los últimos años se han logrado importantes y sustanciales avances en el conocimiento, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad cardiovascular en la mujer.

Más del 25% de la población mundial femenina es hipertensa, lo cual es altamente trascendente ya que la hipertensión arterial aumenta el riesgo de complicaciones y la morbimortalidad, equiparando el riesgo al de los hombres a igual edad.

EPIDEMIOLOGIA

Históricamente, la salud de la mujer se centró en su capacidad reproductiva y se asumió, tácitamente, que las mujeres reaccionaban igual que los hombres a las enfermedades y los fármacos. Sin embargo, hoy sabemos que esto es diferente, y en las últimas dos décadas se han logrado importantes y sustanciales avances en el conocimiento, diagnóstico y tratamiento de la ECV en la mujer.¹ (fig. 58-1)

De hecho, en 1997 solo el 30% de las mujeres consideraban a los ECV como la principal causa de enfermedad y muerte entre ellas, mientras que el grado de conocimiento ha subido al 54% en 2009, en los Estados Unidos.²

Sin embargo, esta tendencia no ha disminuido de igual manera en los países latinoamericanos, conduciendo a un complejo perfil epidemiológico que se caracteriza por importantes diferencias socioeconómicas, étnicas, culturales y de modos de vida, que sin duda impactan en todos los indicadores de salud. Así, un estudio que analiza las tendencias de mortalidad por enfermedad cardiovascular entre 1970 y el 2000 en Latinoamérica, comprobó que en Argentina había una tendencia a la disminución en la mortalidad, comparable a EE.UU. y Canadá, de casi un 60%, mientras que la declinación fue menor en Chile, Puerto Rico, Cuba y mucho menor en Brasil y Ecuador. Asimismo, se observó un aumento en la mortalidad en países como México, Costa Rica y Venezuela.³

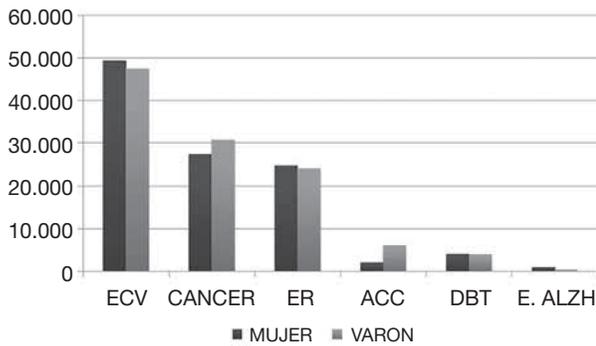


Figura 58-1: Causas principales de mortalidad por sexo en Argentina. Estadísticas vitales año 2010 – DEIS –Ministerio de Salud de la Nación Argentina – Diciembre 2011. ECV: enfermedad cardiovascular; ER: enfermedad respiratoria; DBT: diabetes, ACC: accidentes; E.ALZH: enfermedad de Alzheimer

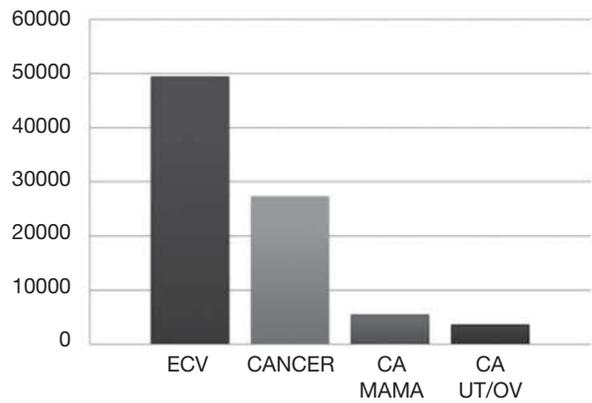


Figura 58-2: Causas de mortalidad en la mujer. Estadísticas vitales año 2010 – DEIS –Ministerio de Salud de la Nación Argentina – Diciembre 2011. Comparativo Causas femeninas ECV vs. Cáncer ECV: enfermedad cardiovascular; CA: cancer; UT: utero, OV: ovario.

El riesgo de ECV en la mujer se incrementa después de la menopausia, situación que en la actualidad no puede ser solo atribuida a los cambios hormonales y está en continua revisión.

Considerando que la expectativa de vida de la mujer se ha prolongado, se proyecta que para el año 2030 habrá 1200 millones de mujeres mayores de 50 años, con lo cual deben implementarse estrategias de prevención, así como los esquemas terapéuticos correspondientes.

Si admitimos que la edad promedio de inicio de la menopausia se sitúa entre los 48 y 52 años, la mujer vivirá una gran parte de su vida después de experimentarla.

Entre los 50 y 65 años de edad la mujer atraviesa la etapa más crítica respecto a la aparición de factores de riesgo cardiovascular, y la posibilidad de enfermarse se asocia al número de estos que no estén adecuadamente controlados.

La ECV es la primera causa de muerte en la mujer, superando al cáncer ginecológico y con una edad de aparición 10 años posteriores a los hombres. (fig. 58-2).¹

Asimismo, más del 25% de la población mundial femenina es hipertensa, lo cual es altamente trascendente ya que la HTA aumenta el riesgo de complicaciones y la morbimortalidad, equiparando el riesgo de los hombres a igual edad.⁴

El estudio *RENATA* (*Registro Nacional de Hipertensión Arterial*) basado en encuestas realizadas en 6 ciudades de la Argentina, mostró una prevalencia de HTA del 33,5%, siendo mayor en hombres que en mujeres (41,7%vs. 25,7%; $p < 0,001$), si bien este aumento en el sexo masculino fue hasta los 54 años.⁵

El estudio epidemiológico *SIMONA* evaluó la prevalencia de HTA en el sexo femenino, demostrando ser significativamente más elevada en la mujer posmenopáusica en relación con la peri o premenopáusica.

El desarrollo de HTA está asociado a múltiples factores, aunque los mecanismos responsables del incremento de la presión arterial en la mujer menopáusica aún no son conocidos.⁶

FISIOPATOLOGÍA

Con los años, la declinación de los folículos ováricos lleva a la finalización de la capacidad reproductiva de la mujer, llegando a la menopausia luego de un año de amenorrea. Este proceso se acompaña de cambios a nivel hormonal desde la perimenopausia. Entre ellos se produce un aumento de la FSH que es secundario a la disminución plasmática de inhibina A y B, y a una disminución de los niveles plasmáticos de estradiol. También suele aumentar los niveles hormonales de andrógenos, que pueden producir alteraciones en la relación natural de niveles plasmáticos de estrógenos/ andrógenos circulantes.^{7,8}

Los estrógenos actúan a través de dos Er: Er α (gen ESR 1) y Er β (gen ESR 2). Estos Er actúan como factor de transcripción genética cuando se unen al estradiol y se encuentran ampliamente distribuidos en el organismo, principalmente en los tejidos implicados en la reproducción. En el sistema cardiovascular se expresan en diferentes células como los miocitos, fibroblastos, células endoteliales y en las musculares lisas, desempeñando efectos antiapoptóticos, antiproliferativos, de vasodilatación evitando el daño cardiovascular e HTA.

Con el envejecimiento y el hipostrogenismo se activan los mecanismos vasoconstrictores generando disfunción endotelial y una sobreproducción de hormonas ahorradoras de sodio y vasoconstrictoras, con aumento de la actividad de la enzima convertidora de angiotensina I, angiotensina II, el número y la actividad de los receptores AT1. La activación de este receptor induce vasoconstricción y aumenta la concentración de radicales libres a nivel vascular aumentando el estrés oxidativo y lesión vascular, todos estos cambios favorecen el incremento de las cifras de presión arterial. (tabla 58-1).

Durante la menopausia aumentan las endotelinas, que actúan principalmente a través del receptor ET-A, que a nivel vascular tienen un potente efecto vasoconstrictor y a nivel renal participan en la regulación del balance hidrosalino aumentando la reabsorción de sodio y generando una mayor peroxidación lipídica, secundaria al aumento del anión superóxido.

Tabla 58-1 Acción vascular directa de los estrógenos

Factor de Riesgo		Acción vascular	
Metabolismo		Vasodilatación (VD)	
HDL Colesterol	↑	Endotelio dependiente	
LDL colesterol	↓	Oxido Nítrico	↑
Lp (a)	↓	Endotelina	↑ ↓
Antioxidante		Factor Hiperpolarizante endotelial	↓
Metabolismo de la Glucosa		Prostaglandina I	↑
Anti obesidad		Célula Endotelial apoptosis	inh
		Endotelio-independiente	VD
		Calcio antagonismo	
		Célula musculo liso vascular migración y proliferación	Inh

Referencias:

Lp, lipoproteína a; Inh: inhibición

Otro dato de tener en cuenta es el 20-HETE que es un metabolito del ácido araquidónico y presenta un rol complejo en la regulación de la presión arterial: a nivel renal tiene efecto natriurético, mientras que a nivel vascular actúa como vasoconstrictor, promoviendo disfunción endotelial. Yanes y col. observaron en modelos experimentales que el 20-HETE podría estar involucrado en los mecanismos de HTA en la menopausia.⁹

El NO actúa como un factor vasodilatador, antiproliferativo, antiapoptótico y antioxidante a nivel cardiovascular.⁹ Los estrógenos aumentan la producción de NO a nivel vascular, principalmente mediante un aumento en la expresión de eNOS. La disminución de esta hormona favorece los mecanismos de vasoconstricción a nivel endotelial.

Si bien han sido menos estudiados durante la menopausia, los péptidos natriuréticos son otro factor importante que regula la homeostasis cardiovascular. El ANP presenta efecto diurético, natriurético e hipotensor así como efectos antihipertroficantes y antifibróticos a nivel cardiovascular, mediante un mecanismo dependiente de GMPC.

Los efectos cardiovasculares y renales del ANP estarían mediados, al menos en parte, por la activación del sistema del NO. El ANP se encuentra involucrado en la disminución de la presión arterial inducida por el tratamiento con estradiol en modelos experimentales de ratas SHR.

Si bien no está claro que la deficiencia de estrógenos participe en la HTA durante la menopausia, de lo anterior se deduce que la acción protectora a nivel vascular depende de la presencia de estrógeno circulante y que sus receptores estén activados, ya sea por los niveles plasmáticos hormonales o por transcripción génica. Cuando los niveles plasmáticos de estrógeno disminuyen se favorece la vasoconstricción, disfunción endotelial y el posible desarrollo de HTA en la menopausia.

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN EN LA MENOPAUSIA

Al igual que en el varón, el tratamiento de la HTA comienza por la indicación de cambios en el estilo de vida.

El control del peso corporal es de gran importancia, con una meta de mantener el índice de masa corporal <25 kg/m² y un perímetro de cintura <88 cm.

La práctica regular de ejercicios aeróbicos es recomendada, sugiriéndose 30 minutos de actividad física al menos moderada preferentemente todos los días de la semana. Si se necesita bajar o mantener peso, se requiere realizar 60 a 90 minutos diarios de actividad física moderada.

Está bien demostrado el efecto antihipertensivo de una dieta saludable con menor consumo de sodio y mayor de potasio, salvo patología específica que lo contraindique. Entre las dietas recomendadas está la dieta *DASH* (*Dietary Approach to Stop Hypertension*) cuya eficacia está demostrada. Esta dieta combina un bajo contenido de sodio y reducción del consumo de grasas entre otros beneficios. La dieta mediterránea enfatiza el consumo de frutas y vegetales, es baja en grasa y alta en fibra.

Todos estos cambios en el estilo de vida han demostrado producir una significativa disminución de eventos cardiovasculares, así como prevención de la osteoporosis y el mejoramiento de la sensibilidad a la insulina.

Diferencias de sexo y género farmacogenéticas y farmacodinámicas

La *Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA)* realizó un análisis de 163 fármacos utilizados en patología cardiovascular, y detectó que 11 de ellos mostraban una diferencia mayor al 40% en las propiedades farmacocinéticas entre los varones y las mujeres.

Es importante resaltar que las mujeres mostraron un riesgo clínicamente mayor de presentar reacciones adversas de las drogas, en relación con los varones. De hecho, las mujeres tienen de 1,5 a 1,7 más alto riesgo que los hombres de desarrollar reacciones adversas a las drogas como edemas, tos y calambres. En parte, esto puede ser explicado porque los hombres tienen un mayor peso que las mujeres y que las dosis prescritas no son corregidas por la masa corporal. Se

sabe que las concentraciones de los fármacos son dependientes del volumen de distribución y clearance y ambos parámetros dependen del peso corporal.⁴

La influencia hormonal en las mujeres fértiles, durante el embarazo y la menopausia, lleva a cambios en la relación tejido/agua, a su vez la elevada concentración de estradiol está asociada con retención hidrosalina de sodio y sal. Este hecho tiene repercusión en el volumen de distribución de los fármacos.

La mayor proporción de grasa corporal de la mujer también es importante, ya que puede incrementar el volumen de distribución para las drogas lipofílicas. Finalmente, el menor filtrado glomerular de la mujer respecto del hombre puede afectar la tasa de eliminación de drogas hidrofílicas.

Lamentablemente, existen pocos estudios acerca de las diferencias en la farmacodinamia y farmacogenética entre ambos sexos.¹⁰

Tratamiento farmacológico

El tratamiento de la HTA se inicia cuando las cifras de presión arterial sistólica o diastólica son $\geq 140/90$ mmHg, aunque se discute actualmente el punto de corte para el inicio de tratamiento en los pacientes diabéticos, coronarios o después de un accidente cerebrovascular.

Todos los fármacos antihipertensivos pueden ser instrumentos adecuados para alcanzar el objetivo propuesto, y cada uno de ellos presenta ventajas y desventajas en grupos particulares de pacientes. Lamentablemente, tampoco existen estudios específicos que evalúen la existencia o no de diferencias significativas en el tratamiento antihipertensivo entre los sexos.

Los diuréticos tiazídicos son efectivos, generalmente bien tolerados en baja dosis y los regímenes en ellos basados han demostrado prevenir eventos cardiovasculares mayores, incluidos el accidente cerebrovascular y la enfermedad coronaria en grupos variados de pacientes hipertensos. Su uso es particularmente útil en el sexo femenino ya que además de su efecto antihipertensivo, aumentan la reabsorción de calcio, estando actualmente en revisión su valor en la prevención de osteoporosis. Los efectos metabólicos negativos que pueden producir estas drogas son similares en ambos sexos.

Los IECA son seguros y efectivos para reducir la presión arterial, reducen la morbimortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca y retardan la progresión de enfermedad renal en los pacientes con diabetes tipo 1 o 2, especialmente en presencia de proteinuria. El efecto adverso más común es la tos seca, que es más frecuente en las mujeres que en los hombres. Esta contraindicada en las mujeres fértiles con posibilidad de embarazo debido a su acción teratogénica.

Los antagonistas del receptor AT 1 de la angiotensina II, son efectivos, tienen pocos efectos colaterales y no producen

tos. Al igual que los IECA se debe tener precaución en las mujeres fértiles debido a su acción teratogénica.

Todos los subgrupos de antagonistas del calcio son efectivos para disminuir los niveles de presión arterial, habiendo demostrado beneficios significativos en la prevención del accidente cerebrovascular en pacientes ancianos, en particular en aquellos con HTA sistólica. Los efectos adversos incluyen taquicardia, rubor y edema de tobillo (más frecuente en las mujeres que en los hombres).

En síntesis, la mitad de las mujeres postmenopáusicas experimentan HTA y frecuentemente es subdiagnosticada. La menopausia es un complejo multifactorial que incluye modificaciones de las hormonas sexuales, estrés oxidativo, endotelinas, SRAA, aumento de peso y la activación del sistema nervioso simpático.

El tratamiento de la HTA en la mujer menopáusica se basa en las modificaciones usuales del estilo de vida y el agregado del tratamiento farmacológico, cuando sea necesario. Las drogas más usadas son las que inhiben el SRAA con el agregado de tiazidas o calcioantagonistas. Es importante recordar que las mujeres desarrollan más efectos colaterales que los hombres. Finalmente, las mujeres mayores suelen desarrollar HTA sistólica debido a la rigidez arterial, a pesar que la HTA diastólica es más frecuente y con pronóstico más desfavorable que en el hombre.

Bibliografía sugerida

1. Ministerio de Salud Presidencia de la Nación. Republica Argentina. Diciembre 2011. En: <http://www.deis.gov.ar/Publicaciones/Archivos/Serie5Nro54.pdf>.
2. Mosca L, Mochari-Greenberger H, Dolor RJ, Newby LK, Robb KJ. Twelve-year follow-up of American women's awareness of cardiovascular disease risk and barriers to heart health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3(2):120-127
3. Tejero ME. Cardiovascular disease in Latin American women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20(6):405-411.
4. Engberding N, Wenger NK. Management of hypertension in women. *Hypertension Res* 2012; 35: 251-260.
5. Marín MJ, Rodríguez PD, Fábregues G y cols. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Conocimiento, tratamiento y control de la hipertensión arterial. Estudio RENATA. *Revista Argentina de Cardiología*. 2012; 80:121-129.
6. Barton M, Meyer MR. Postmenopausal hypertension: mechanisms and therapy. *Hypertension* 2009;54:11-18.
7. Khatibi A, Agardh CD, Shakir YA y col. Could androgens protect middle-aged women from cardiovascular events? A population-based study of Swedish women: The Women's Health in the Lund Area (WHILA) Study. *Climacteric* 2007; 10(5):386-392.
8. Yanes LL, Reckelhoff JF. Postmenopausal hypertension. *Am J Hypertens* 2011;24(7):740-749
9. Yanes LL, Lima R, Moulana M y col. Postmenopausal hypertension: role of 20-HETE. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011;300(6):R1543-R1548
10. Ueno K, Sato H. Sex-related differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-hypertensive drugs. *Hypertension Res* 2012; 35, 245-250