

## Hipertensión arterial sistémica en la mujer

Catalina Lomelí,\* Martín Rosas,\* Celso Mendoza-González,\* José Antonio Lorenzo,\* Gustavo Pastelín,\*\* Arturo Méndez,\* Sergio Mario Ferez,\* Fause Attie\*

### Resumen

La enfermedad cardiovascular es causa de morbilidad y mortalidad en la mujer sobre todo cuando alcanza la menopausia. Los mecanismos fisiopatológicos y neurohormonales varían con respecto al hombre lo cual ha dado lugar a pensar que los estrógenos juegan un papel cardioprotector. Sin embargo, los factores de riesgo asociados como obesidad, diabetes, dislipidemia, tabaquismo y sedentarismo están en aumento exponencial. En México la distribución poblacional establece que el 60% de las mujeres con hipertensión arterial sistémica tienen menos de 54 años, por lo que como factor de riesgo cardiovascular independiente es el más común. Sin embargo, después de la menopausia la mortalidad cardiovascular es mayor en la mujer que en el hombre. En esta revisión se analizan la importancia de los mecanismos fisiopatológicos y el abordaje clínico-terapéutico haciendo énfasis en la importancia del cambio en el estilo de vida y en los aspectos nutricionales. En México la mujer juega aun un papel central en la cultura nutricional.

### Summary

#### HYPERTENSION IN WOMEN

The cardiovascular disease is a crucial cause of morbidity and mortality in the woman mainly when they arrive at menopause. The pathophysiology and neurohormonal mechanisms widely vary with respect to the man. This finding has given the support to think that the estrogens may be playing a protector role in cardiovascular disease. However, the associated risk factors like obesity, diabetes, dislipidemia, smoking and sedentary life are increasing in an exponential form. In Mexico the population age distribution establishes that 60% of the women with hypertension are aged < 54 years old. This is reason why as factor of independent cardiovascular risk is commonest. Nevertheless, after the menopause cardiovascular mortality is greater in the woman than in the man. In this review, the importance of the new pathophysiological mechanisms and the clinical-therapeutic approach are analyzed, making emphasis in the importance of the change in the life style and also in the nutritional aspects. In Mexico the woman still have a unique role in the nutritional culture.

(Arch Cardiol Mex 2008; 78: S2, 98-103)

**Palabras clave:** Hipertensión arterial en la mujer. Enfermedad cardiovascular. Guías clínicas.

**Key words:** Hypertension in women. Cardiovascular disease. Guidelines.

\* Departamento de Cardiología Adultos.

\*\* Departamento de Farmacología.

Instituto Nacional de Cardiología, "Ignacio Chávez"

Correspondencia: Martín Rosas Peralta. Departamento de Cardiología Adultos III. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", (INCICH) Juan Badiano Núm. 1, Sección XVI, Tlalpan. 14080, México D.F.) martinrp02@yahoo.com.mx Fax: (52) 55 54 85 32 69

Recibido: 20 de diciembre de 2007

Aceptado: 24 de febrero de 2008

## Introducción

**L**a hipertensión arterial sistémica (HAS) se ha convertido en uno de los factores de riesgo cardiovascular más importantes. Cuanto más elevada es la presión, mayor la probabilidad de un infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal.

En el año 2000, la HAS afectó a 62 millones de personas en Estados Unidos, con una prevalencia mayor en la mujer que en el hombre (52.8 vs 48.2%), teniendo un mayor incremento sobre todo después de los 59 años de edad.<sup>1,2</sup>

En México gracias a la Encuesta Nacional de Salud 2000 (ENSA 2000)<sup>3</sup> se conoce que la prevalencia de HAS es del 30% y que está directamente relacionada con la edad. Inicialmente en el género masculino la prevalencia de hipertensión es superior (34.2%) que en la mujer (26.3%); y al igual que lo informado en otros países, la prevalencia en el género femenino se incrementa rápidamente hacia los 50 años, llegando al 63.7% en las mujeres entre 65 y 69 años contra 54.9% en hombres de edad similar. Otro dato interesante que mostró el ENSA 2000 fue que en mujeres premenopáusicas (menores de 50 años) la hipertensión diastólica pura ocupó el 41% de todos los tipos de HAS, mientras que en el hombre de edad similar ocupó el 61.1%. Después de los 50 años la hipertensión diastólica pura en la mujer ocupó el 28% de los subtipos de HAS y en el hombre de edad similar fue de 36%.

## Papel de los estrógenos en la hipertensión arterial sistémica

La HAS muestra diferencias en cuanto a género y se considera que las hormonas sexuales, sobre todo los estrógenos, juegan un papel importante; desde la adolescencia estas diferencias son detectables y persisten en el adulto en todos los grupos étnicos. Las fluctuaciones de la presión arterial durante el ciclo de vida de la mujer sugiere esta hipótesis, pero la evidencia de que los niveles de las hormonas sexuales sean un factor determinante continúa siendo circunstancial y se presta a controversia.

Uno de los estudios más importantes realizados a este respecto es el estudio de Framingham,<sup>4</sup> que tuvo un seguimiento de 20 años y que incluyó a 5,209 enfermos con HAS de ambos géneros entre los 30 y 62 años. Antes de los 60 años de edad el desarrollo de eventos cardiovasculares fue de 27.5% en el hombre y de 10.1% en la mujer, para posteriormente incrementarse

llegando a tener entre los 75 y 79 años porcentajes muy similares en ambos sexos (53.0% en el hombre y 50.4% en la mujer).

Este estudio puso en evidencia que las enfermedades cardiovasculares afectan más a las mujeres en el inicio de la menopausia que a las mujeres de la misma edad que aún tienen su menstruación; una mayor cantidad de eventos cardiovasculares (20 eventos) ocurrieron en las mujeres de los 40 a los 54 años de edad durante la premenopausia en relación con las mujeres de la misma edad pero en etapa de menopausia (70 eventos), lo que sugiere una relación estrecha con la disminución de los niveles de estrógenos, sin embargo otros autores<sup>5-7</sup> no están de acuerdo con el hecho de que estas hormonas femeninas sean el factor determinante para el desarrollo de hipertensión y consideran necesario la realización de más estudios.

Durante el embarazo los niveles de estrógenos y progesterona se incrementan 50 a 100 veces, y la presión arterial disminuye dramáticamente, de tal manera que la máxima disminución de la presión sanguínea no coincide con el máximo incremento en los niveles hormonales lo que sugiere que la relación entre presión arterial y nivel hormonal es muy complejo y es probable que influyan otros factores como el sobrepeso, la disminución de la actividad física y el incremento en la ingesta de alcohol, entre otros.<sup>8</sup>

## Acción de los estrógenos

Los estrógenos actúan sobre los lípidos, vasos sanguíneos, tejido reproductivo, hueso, hígado y cerebro; gracias a sus receptores alfa y beta con los que tienen una gran afinidad existen dos tipos de respuesta a nivel sistémico: una respuesta rápida que ocurre de 5 a 20 minutos después de su administración y que no depende de los cambios en la expresión del gen (respuesta no genómica) y una respuesta lenta que puede durar horas o días y que sí depende de la expresión del gen (respuesta genómica).

a) Vasos sanguíneos: La respuesta rápida a la administración de estrógeno produce vasodilatación por incremento de los niveles de óxido nítrico. En cambio, por mecanismos que aún no son del todo conocidos, el efecto lento inhibe la respuesta de los vasos sanguíneos al daño y al desarrollo de aterosclerosis, con un aumento en el crecimiento de las células endoteliales y una disminución en el crecimiento de las células del músculo liso, de tal manera que los estrógenos

actuando a través de sus receptores confieren una protección importante al sistema cardiovascular por efecto pleiotrópico con diferentes respuestas de adaptación.<sup>9</sup>

b) Tejido adiposo y estrógenos. El tejido adiposo visceral es metabólica y funcionalmente diferente del tejido graso subcutáneo.<sup>10</sup> Estudios epidemiológicos muestran que el incremento en la circunferencia de cintura independiente de la grasa corporal, está asociada con resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión y alto grado de inflamación. La cintura parece ser mejor predictor de eventos coronarios que el índice de masa corporal (IMC) tanto en hombres como en mujeres como lo demostró el estudio INTERHEART<sup>11</sup> que incluyó 30,000 personas en donde la obesidad abdominal tuvo una mayor proporción de población en riesgo que la asociada a tabaquismo.

Las hormonas sexuales son el mayor determinante de la distribución de grasa en el cuerpo; la mujer tiene un gran porcentaje de tejido adiposo y acumula mayor cantidad de grasa subcutánea en los glúteos y en los muslos, a diferencia del hombre que tiene una distribución androide, pero que tiene el doble de tejido adiposo visceral que la mujer durante la premenopausia; esta distribución se invierte durante la menopausia con un incremento de la grasa abdominal, aunque en menor proporción que en el hombre, sin embargo el adipocito abdominal en la mujer postmenopáusica cuenta con características especiales como lo demostró Tchernof y colaboradores<sup>12</sup> ya que es grande y tiene una alta actividad de la lipoproteína lipasa (LPL), una triglicérido-hidrolasa que directamente deposita al triglicérido dentro del adipocito y que influye para que la grasa abdominal se incremente. El tratamiento con estrógeno reduce la grasa visceral e inhibe la expresión de LPL.

c) Efecto sobre los lípidos. La mujer premenopáusica tiene un perfil menos “aterogénico” debido a un incremento de HDL y una disminución de triglicéridos, asociado con una disminución de la grasa central. La menopausia quirúrgica o natural está acompañada de efectos adversos sobre el metabolismo de los lípidos porque reduce las HDL e incrementa los triglicéridos y las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y estos efectos son vistos durante los primeros 3 meses de amenorrea; la rapidez de estos cambios implican que puedan existir dos efectos: uno directo de las hormonas esteroideas

sexuales y un efecto indirecto sobre el metabolismo de los lípidos y su influencia en la grasa visceral.

### Hipertensión arterial sistémica esencial

A continuación mencionamos algunos de los factores que tienen influencia para su desarrollo:

- a) Estradiol. Uno de los factores que influyen para el desarrollo de hipertensión arterial esencial en la mujer antes de la menopausia son los niveles bajos de estradiol,<sup>13</sup> como fue revisado por Dubey y colaboradores,<sup>14</sup> el estradiol es un vasodilatador y puede disminuir la resistencia vascular por múltiples mecanismos celulares, bioquímicos y moleculares.
- b) Los andrógenos también juegan un papel importante en las diferencias asociadas al género en la regulación de la presión sanguínea; la hipótesis de que los andrógenos incrementan la presión sanguínea vía sistema renina-angiotensina y una relación directa sobre la natriuresis ha sido probada por Reckelhoff<sup>15,16</sup> en ratas.
- c) La obesidad es otro factor que influye en el desarrollo de HAS esencial ya que se relaciona con una disminución de la actividad simpática sobre todo en reposo aunque el mecanismo fisiopatológico no está bien definido.
- d) La función del sistema nervioso autónomo ha cobrado gran importancia cuando se analiza la HAS esencial con respecto al género. Se ha visto que tanto las mujeres normotensas como las hipertensas tienen atenuada la respuesta cardiovascular al estrés con una alteración de la sensibilidad refleja barorreceptora (SRB) y la variabilidad de la frecuencia cardíaca. En pacientes hipertensos existe una disminución significativa de la SRB y esta reducción se hace más evidente en la presión sistólica de las mujeres hipertensas. Los autores especulan sobre los mecanismos para explicar estos cambios, incluyendo el efecto de las hormonas sexuales sobre la complianza arterial y su capacidad de buffer.<sup>17</sup>

#### Daño a órgano blanco

La rigidez de las grandes arterias es un factor independiente de enfermedad cardiovascular y su incremento con la edad es mayor en la mujer que en el hombre debido a que en la mujer existe una mayor presión de pulso.

También la función sistólica y diastólica se considera dependiente de género, y aun cuando los mecanismos que influyen para la adaptación cardíaca en una sobrecarga crónica de presión no son bien conocidos, existe una mayor hipertrofia en la mujer que en el hombre. Este proceso se ha relacionado con la presencia de estrógenos, aunque existe otra hipótesis en donde la diferencia de género en la expresión de los genes cardíacos afectan la remodelación molecular durante la sobrecarga crónica de presión.

### **Hipertensión arterial sistémica secundaria**

Las causas de hipertensión secundaria más comunes en la mujer son por daño renal debido a enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico y la esclerosis sistémica.

La hipertensión renovascular debido a displasia fibromuscular es una enfermedad primaria de la mujer joven y debe considerarse en hipertensión moderada a severa; es particularmente importante realizar el diagnóstico antes del embarazo porque puede tener complicaciones graves durante el mismo. El tratamiento en estos casos con angioplastía renal ha dado excelentes resultados.<sup>18</sup> De manera similar el feocromocitoma, aunque es menos frecuente, está asociado con una alta mortalidad materna y debe sospecharse en toda mujer joven hipertensa.

### **Tratamiento**

El estudio realizado por Wassrtheil y cols (WHI-OS)<sup>19</sup> puso en evidencia la gravedad del problema de la hipertensión durante la etapa de la menopausia. De las pacientes incluidas en el estudio, sólo el 36% (12,383) estaban controladas, mientras que el 64% (22,096) no llevaban un control adecuado o no tomaban medicamento. Además de que las tasas de prevalencia estaban directamente relacionadas con la edad, la influencia de otros factores como el consumo de alcohol, la inactividad física y la obesidad fue importante.

Las recomendaciones no farmacológicas y el tratamiento médico son similares tanto en el hombre como en la mujer. Modificar el estilo de vida es primordial; por lo tanto se debe bajar de peso, incrementar la actividad física, disminuir el consumo de alcohol y disminuir la ingesta de sal en la dieta.

### **Tratamiento hormonal**

La mujer típicamente sufre la transición a la menopausia aproximadamente a los 51 años de edad. Esta transición fisiológica puede ser abrupta o puede ocurrir en algunos años y se asocia con una disminución de la secreción hormonal ovárica y cambios secundarios importantes sobre todo en el sistema endocrino y metabólico. Los síntomas atribuibles a la falta de esteroides ováricos incluyen: rubor, "bochornos", alteraciones del sueño, sequedad vaginal, síntomas urinarios e inestabilidad emocional. Además de que se incrementa el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, también se pueden presentar otras patologías como enfermedad cerebral, osteoporosis, fractura de cadera, demencia, y enfermedad de Alzheimer's; de ahí que se ha considerado dar tratamiento hormonal como efecto protector. A este respecto se han realizado múltiples estudios que han concluido que es importante evaluar tanto el beneficio como el riesgo que conlleva el dar tratamiento hormonal durante la menopausia, y ya que los resultados hasta el momento son inconsistentes, su uso aún está en controversia.

Algunos estudios importantes han asociado el uso de estrógenos con incremento de la presión arterial como el estudio WHI-OS<sup>19</sup> que mostró un incremento de 10 mmHg sobre la presión sistólica basal con la administración de estrógenos conjugados y acetato de medroxy-progesterona comparado con el grupo placebo y se obtuvieron resultados similares con el uso de estrógeno solo. En este estudio la presión diastólica no mostró cambios; sin embargo, el análisis seccional de alrededor de 100,000 mujeres entre los 50 y 79 años de edad puso en evidencia que el uso hormonal recurrente se asoció con un 25% de posibilidad de tener hipertensión comparado con el uso previo o no prioritario.

En contraste, otros estudios observacionales como el estudio longitudinal de Baltimore, las mujeres en etapa de menopausia recibieron tratamiento hormonal y tuvieron un pequeño incremento de la presión sistólica, pero la presión diastólica no se afectó; otros estudios han utilizado el monitoreo ambulatorio de la presión arterial<sup>20</sup> y concluyen que el uso de hormonas durante la menopausia pueden mejorar o incluso restaurar la presión arterial durante la noche. En conclusión, se ha considerado que los cambios de la presión arterial con el uso de tratamiento hormonal durante la menopausia son

modestos y no tienen aún una indicación precisa, además en el 2001 la Asociación Americana del Corazón<sup>21</sup> recomendó que el tratamiento de reemplazo hormonal no debe utilizarse como prevención en la enfermedad cardiovascular.

### **Tratamiento antihipertensivo en la mujer**

El tratamiento antihipertensivo ofrece un beneficio muy claro en ambos sexos para prevenir las enfermedades cardiovasculares cuando es expresado en riesgo relativo, sin embargo en riesgo absoluto existe una mayor reducción de eventos coronarios en el hombre que en la mujer. En cuanto a fármacos no existen diferencias en relación con el uso de antihipertensivos, así tenemos que los diuréticos pueden ser utilizados como medicamentos de primera línea como ha sido recomendado en el JNC 7.

La presencia de otras comorbilidades pueden tener influencia para el uso de otros medicamentos: 1) los beta-bloqueadores son utilizados de manera más frecuente en la mujer con historia de infarto del miocardio; 2) la combinación de tratamiento es más común en la mujer con una historia de enfermedad cardiovascular; y 3) los calcio-antagonistas se utilizan más en combinación con otras drogas en diabéticos que en no diabéticos.

Los estudios realizados para evaluar las nuevas clases de agentes antihipertensivos han incluido una gran proporción de mujeres mayores de 70 años con riesgo cardiovascular alto y algunos medicamentos ofrecieron gran beneficio.

Por ejemplo, el estudio HOPE con ramipril que incluyó 2,480 mujeres, mostró una reducción del 23% de infarto del miocardio, accidente vascular cerebral, y/o muerte cardiovascular con una reducción del riesgo relativo para muerte cardiovascular del 38%.

El estudio LIFE<sup>22</sup> con 9,193 pacientes hipertensos de riesgo alto, se incluyó 4,963 mujeres con tratamiento a base de Losartán vs Atenolol: Losartán mostró un mayor beneficio en la mujer que en el hombre sobre todo después de los 70 años de edad.

El estudio ALLHAT<sup>23</sup> intentó comprobar que la incidencia sobre eventos coronarios era menor en pacientes hipertensos tratados con los nuevos medicamentos como amlodipina, lisinopril, y doxazosina comparado con un diurético tiazídico como clortalidona. Sin embargo, sorprendentemente no hubo diferencia en el punto primario que fue la enfermedad coronaria. El diurético fue superior que el calcio-antagonista para prevenir la insuficiencia cardíaca y que el inhibidor de la ECA en prevenir el accidente vascular cerebral y/o la insuficiencia cardíaca. Estas observaciones dieron una fuerte base para que los diuréticos sigan siendo el medicamento de primera línea en el tratamiento de la hipertensión en la mujer de edad avanzada, pero en muchas ocasiones la monoterapia puede ser inadecuada para el buen control de la presión arterial, por lo que la combinación de las diferentes drogas antihipertensivas está indicada junto con la administración de estatina y aspirina sobre todo para prevenir eventos cardiovasculares.

### **Referencias**

1. THOM T, HAASE N, ROSAMOND W, HOWARD VJ, RUMSFELD I, MANOLIO T, ZHENG ZJ, FLEGAL K, O'DONNELL C, ET AL: *American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee*. Circulation. 2006; 113: e85-e151.
2. LLOYD-JONES DM, EVANS JC, LEVY D: *Hypertension in adults across the age spectrum*. JAMA 2005; 294(4): 466-472.
3. VELÁZQUEZ-MONROY O, ROSAS PM, LARA EA, PASTELÍN HG. *Prevalencia e interrelación de enfermedades crónicas no transmisibles y factores de riesgo cardiovascular en México: Resultados finales de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000*. Arch Cardiol Méx 2003; 73: 62-77.
4. WILLIAM BK, HJORTLAND MC, McNAMARA PM, GORDON T: *Menopause and risk of cardiovascular disease*. Annals of Internal Medicine 1976; 85: 447-452.
5. CHAPMAN AB, ZAMUDIO S, WOODMANSEE W: *Systemic and renal hemodynamic changes in the luteal phase of the menstrual cycle mimic early pregnancy*. Am J Physiol 1997; 273: 777-782.
6. DUNNE FP, BARRY DG, FREÍS JB, GREALY G, MURPHY D: *Changes in blood pressure during the normal menstrual cycle*. Clin Sci Oct 1991; 81: 515-518.
7. KARPANOU EA, VYSSOULIS GP, GEORGOURI DG, TOUTOUZA MG, TOUTOUZAS PK: *Ambulatory blood pressure changes in the menstrual cycle of hypertensive women. Significance of plasma*

- renin activity values. Am J Hypertens 1993; 6: 654-659.
8. AUGUST P, LENZ T, ALES KL, ET AL: *Longitudinal study of the renin angiotensin system in hypertensive women: deviations related to the development of superimposed preeclampsia.* Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 1612-1621.
  9. MENDELSOHN ME, KARAS RH: *The protective effects of estrogen on the cardiovascular system.* The New England Journal of Medicine 1999; 340: 1801-1807.
  10. CNOP M, LANDCHILD MJ, VIDAL J: *The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations: distinct metabolic effects of two fat compartments.* Diabetes 2002; 51: 1005-1015.
  11. REXRODE KM, CAREY VJ, HENNEKENS CH, WALTERS EE, COLDITZ GA: *Abdominal adiposity and coronary heart disease in women.* JAMA 1998; 280: 1843-1848.
  12. TCHERNOFF A, DESMEULES A, RICHARD C, LABERGE P, DARIS M, MAILLOUX J: *Ovarian hormone status and abdominal visceral adipose tissue metabolism.* J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 3425-3430.
  13. NORDBY G, OSLI, KJELDSEN SE, EIDE I: *Mild essential hypertension in nonobese premenopausal women is characterized by low renin.* Am J Hypertens 1992; 5: 579-584.
  14. DUBEY RK, OPARIL S, IMTHURN B, JACKSON EK: *Sex hormones and hypertension.* Cardiovasc Res 2002; 53: 688-708.
  15. RECKELHOFF JF: *Gender differences in the regulation of blood pressure.* Hypertension 2001; 37: 1199-208.
  16. NORDBY G, KJELDSEN SE, EIDE I: *Mild essential hypertension in nonobese premenopausal women is characterized by low renin.* Am J Hypertens 1992; 5: 579-84.
  17. BURT VL, WHELTON P, ROCCELLA EJ, BROWN C, CUTLER JA, HIGGINS M, ET AL: *Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991.* Hypertension 1995; 25: 305-313.
  18. SOS TA, PICKERING TG, SNIDERMAN K: *Percutaneous transluminal renal angioplasty in renovascular hypertension due to atheroma or fibromuscular dysplasia.* N Engl J Med 1983; 309: 274.
  19. WASSRTHEIL-SMOLLER S, ANDERSON G, PSATY BM, ET AL: *Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative.* Hypertension 2000; 36: 780-789.
  20. STAESSEN JA, GINOCCHIO G, THIJS L: *Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study.* J Hum Hypertens 1997; 11: 507-514.
  21. 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.
  22. DAHLÖF B, DEVEREUX RB, KJELDSEN SE: *Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol.* Lancet 2002; 359: 995-1003.
  23. THE ALLHAT OFFICERS AND COORDINATORS FOR THE ALLHAT COLLABORATIVE RESEARCH GROUP. *Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT).* JAMA 2002; 288: 2981-2997.