

Hipertensión arterial y menopausia: aspectos fisiopatológicos y terapéuticos

Arterial hypertension and menopause: pathiopathological and therapeutical aspect

P. Aranda-Lara, F.J. Aranda-Lara, P.J. Aranda-Granados.

Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular Hospital General Universitario Carlos Haya. Málaga

Extracto de la Ponencia en la V Reunión de la Sociedad Vasca de Hipertensión Arterial & II Jornada Bilbina de Hipertensión Arterial. Palacio Euskalduna. Bilbao. 28 de Noviembre 2003

Introducción

Durante los últimos años estamos asistiendo a un crecimiento significativo de la esperanza de vida de la mujer en los países industrializados (1), y de manera especial en España donde se estima que el 60% de la población mayor de 65 años y el 70% de los mayores de 85 años son mujeres (2). Esta circunstancia junto con el hecho de que la vida media de la mujer se alarga un promedio de 25-30 años después de la menopausia deben alentarnos en el sentido de proveer a la mujer de la mejor calidad de vida posible hasta su muerte, no sólo por sus connotaciones sociales sino también sanitarias y de índole económica.

Bajo este contexto, la menopausia, por sus implicaciones sanitarias y socio-económicas puede ser considerada como un problema de salud pública en los países desarrollados.

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte entre las mujeres españolas mayores de 25 años con una proporción en torno al 50% (3,4), situación muy similar a la ocurrencia de muerte en la población femenina de la Comunidad Europea (2).

Entre las causas de muerte de origen vascular, destacan, como se aprecia en la figura 1, el accidente vascular cerebral, seguido de la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca (4).

A partir de los 50 años, década de edad coincidente con el inicio de la menopausia en una gran mayoría de mujeres, el factor de riesgo vascular, de carácter modificable, que más contribuye al desarrollo y aparición de complicaciones cardiovasculares es la hipertensión arterial (HTA), patología cuya aparición tras la iniciación del período menopáusico en la mujer presenta

Correspondencia: Pedro Aranda-Lara Unidad HTA y Riesgo Vascular Avda. Carlos Haya s/n 29010 Málaga Correo electrónico: pedro.aranda.sspa@juntadeandalucia.es

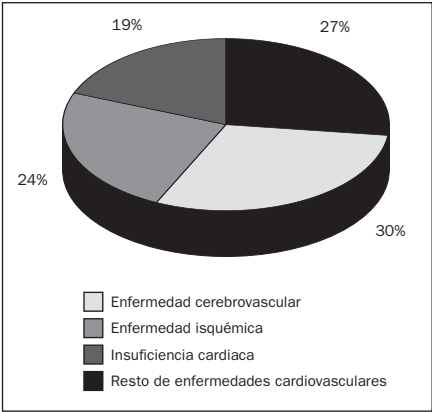


Figura 1. Mortalidad cardiovascular en la mujer española. Fuente: Villar F, Banegas J. R. et al. SEA 2002.

unos aspectos fisiopatológicos y terapéuticos diferenciadores que merecen ser tenidos en consideración a la hora del enfoque diagnóstico-terapéutico.

Menopausia y riesgo cardiovascular

En relación con la edad, la morbi-mortalidad cardiovascular presenta en ambos sexos una correlación directa, siendo los patrones muy parecidos en ambos sexos, pero observándose en la mujer “un retraso” aproximado de diez a quince años

en el inicio del incremento exponencial de las tasas de morbi-mortalidad cardiovascular, que tienden a igualarse con el hombre conforme avanza la edad.

Desde el punto de vista epidemiológico, tanto la prevalencia de los factores de riesgo vascular como los niveles de los distintos parámetros bioquímicos que conforman el perfil de riesgo cardiovascular en la mujer son más bajos durante el período premenopáusico que tras la iniciación de la menopausia, como pudimos demostrar en un estudio epidemiológico transversal en nuestra comunidad (5) (Tabla 1). Este deterioro del perfil de riesgo cardiovascular está presente tanto en mujeres con menopausia natural como quirúrgica, lo que unido a los efectos vasculoprotectores de los estrógenos sobre la funcionalidad y estructura de la pared vascular y los beneficios sobre el metabolismo lipídico, el metabolismo hidrocarbonado y los factores hemostáticos explicarían en gran medida las diferencias observadas en la morbi-mortalidad cardiovascular durante los periodos pre y postmenopáusicos de la mujer (6, 7, 8, 9).

Epidemiología de la hipertensión arterial tras la menopausia

En estudios epidemiológicos sobre la presión arterial (PA), tanto transversales

TABLA 1 Perfil de riesgo cardiovascular en pre y menopausia. Estudio Drega (Ref. 5)

	PREMENOPÁUSICAS N=108 / 21.30%	P	POSTMENOPÁUSICAS N=399 / 78.70%
Edad (años)	44.97 ± 3.17	***	57.98 ± 8.15
IMC = 30 kg/m2 (%)	36.11	*	48.87
Cociente ombligo/muslo = 2.7 (%)	2.78	*	6.77
HTA (%)	19.44	***	52.1
Diabetes (%)	2.78	***	20.3
Hipercolesterolemia (%)	16.67	***	35.34
Hipertrigliceridemia (%)	8.33	n.s	3.00
Dislipemia Mixta (%)	2.78	***	8.27
c-HDL < 35 mg/dl (%)	2.78	n.s	6.01
Fibrinogeno = 450 mg/dl (%)	2.78	***	14.78
Microalbuminuria > 30 mg/24h (%)	3.70	n.s	7.26
Tabaquismo (%)	13.89	n.s	9.02

*p < 0.05; ** p < 0.01; *** p< 0.001 Fuente: Aranda P y cols. 1994

como de observación longitudinal, se observa un aumento de la PA con la edad en ambos sexos (Figura 2), (10). No obstante, dos hechos son significativos. De una parte, mientras la PA sistólica se eleva en ambos hasta edades muy avanzadas; la PA diastólica lo hace hasta la quinta década de la vida, tendiendo luego a mantenerse en meseta. Y de otro lado, ambos niveles, sistólico y diastólico, de PA tienden a ser inferiores en la mujer hasta la 4ª-5ª década, para posteriormente ser más elevados que en el hombre.

Como se aprecia en la figura 3, un mismo comportamiento se observa en la prevalencia de HTA con la edad en ambos sexos, donde es llamativo el incremento significativo de dicha prevalencia en la mujer tras la quinta década de la vida (10). De igual forma, también la prevalencia de HTA Sistólica Aislada aumenta en la mujer respecto a edades premenopáusicas (11). Hasta qué límites son responsables el déficit estrogénico y la edad de la elevación de la PA en la mujer menopáusica y

cuál es la contribución de otros factores ambientales no está definitivamente clarificado, dado que los datos de la literatura médica, tanto en estudios longitudinales (de mayor peso específico) como transversales, no son concordantes ni concluyentes presentando numerosos sesgos de selección, diferencias de los métodos de medida y número de pacientes. Una revisión de estos estudios tomada de Aranda y cols (12) puede observarse en las tablas 2 y 3.

De especial relevancia son los resultados del estudio de Staessen y cols (13) (Figura 4) los cuales observaron que, tras ajuste para variables contundentes, tanto la PA Sistólica como Diastólica eran más elevadas en mujeres con menopausia natural o quirúrgica que en mujeres premenopáusicas.

También en este estudio (13) se pudo comprobar con medición ambulatoria de la PA durante 24 horas que el riesgo de padecer una HTA en la mujer postmeno-

páusica es 2.2 superior a la mujer premenopáusica.

Sin embargo, en otros estudios (5,14) dicha correlación se ha encontrado sólo en mujeres que aumentaban de peso una vez en el período menopáusico.

Por último, conviene recordar que, como en otros estados hipertensivos, la HTA en la menopausia se asocia a menudo a otros factores de riesgo vascular de tipo metabólico (Tabla 4) que contribuyen a incrementar exponencialmente su riesgo cardiovascular (14-15).

En síntesis, aunque los datos epidemiológicos disponibles no son definitivos, es evidente que, aunque la edad y la carga hereditaria influyen en el desarrollo de HTA; de una parte el papel de la herencia es poco relevante en individuos mayores de 50 años; y por otro lado, el efecto de la edad sobre la prevalencia de HTA sería más acusado en la población senil mayor de 65 años, al tiempo que, al actuar por igual en ambos sexos, no explicaría la mayor prevalencia de HTA en la mujer.

Asimismo tampoco parece claro que la existencia de un fenómeno de regresión a la media (por mayor mortalidad entre los hombres hipertensos después de los 50 años) justifique en su totalidad estas diferencias en la prevalencia de la HTA; por lo que, ante las limitaciones metodológicas de los estudios y apoyado en las alteraciones fisiopatológicas que produce la deprivación hormonal estrogénica, combinada con factores medioambientales, como el sobrepeso, un deficiente aporte dietético de calcio y alteraciones psicológicas estresantes, serían los factores predisponentes a la elevación de la PA y desarrollo de HTA en la mujer menopáusica. (14, 16, 17, 18).

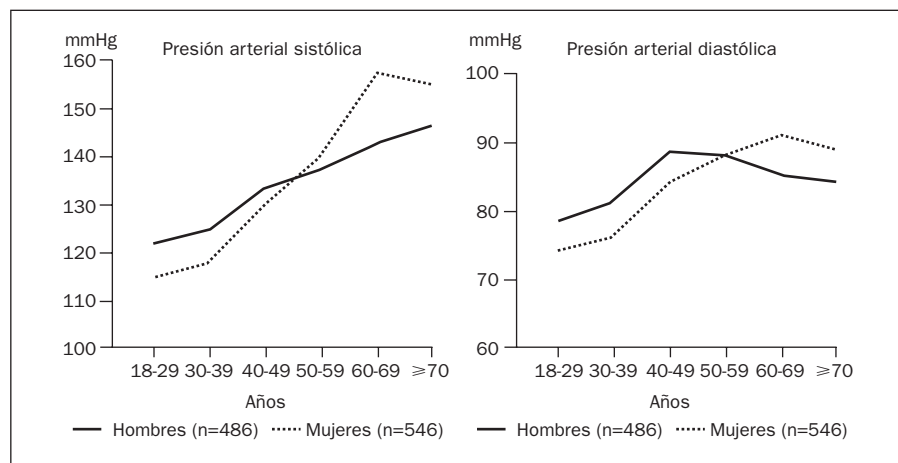


Figura 2. Distribución de la presión arterial con la edad. Estudio Al-Andalus 90. (Ref. 10)

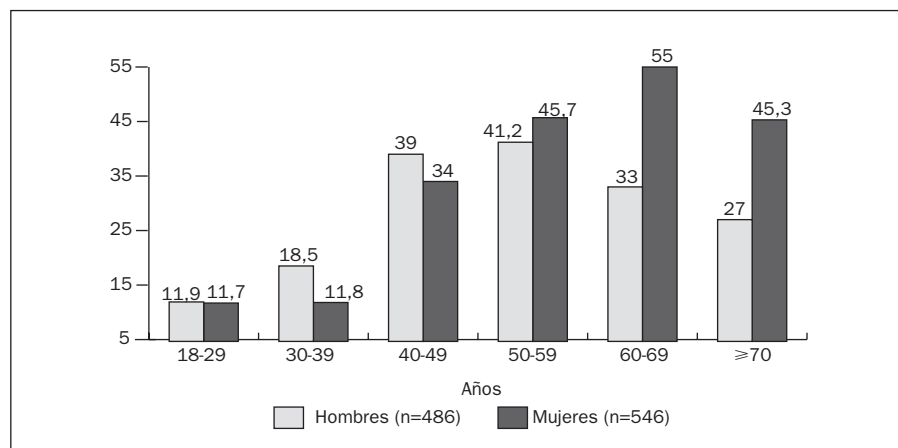


Figura 3. Prevalencia de la hipertensión arterial según edad y sexo. Estudio Al-Andalus 90. (Ref. 10)

Hipertensión y menopausia: aspectos clínicos

Dos son los aspectos clínicos más relevantes que caracterizan a la HTA asociada a la menopausia. De una parte, que, a menudo, se presenta el contexto de un síndrome metabólico (14, 17) (Tabla 4); y por otro lado, que aumenta el número de hipertensas non-dipper (19), hecho que igualmente conlleva un incremento del riesgo de desarrollo de lesiones en órganos diana y complicaciones cardiovasculares.

Fisiopatología de la hipertensión asociada a menopausia

Aunque no totalmente definido, no obstante, cada día conocemos más piezas del

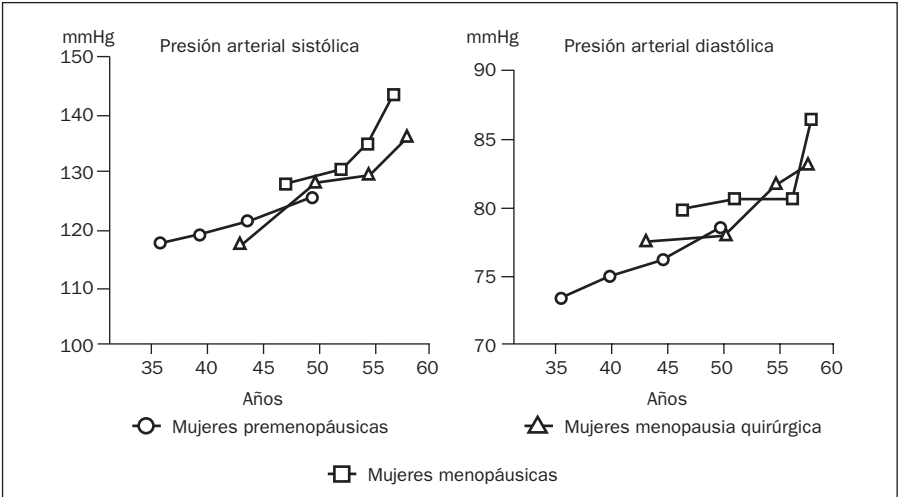


Figura 4. Influencia de la menopausia sobre la presión arterial. J. Staessen y cols. (Ref 13)

TABLA 4
Prevalencia de factores de riesgo vascular en menopáusicas normo e hipertensas.

	MENOPAUSICAS		
	HIPERTENSAS (N-208 / 52,1%)	P	NORMOTENSAS (N-191 / 47.9 %)
Edad (años)	51.8 ± 8	0.001	56.6± 8
IMC= 30 kg/m2	56.7	0.001	35.6
Cociente ombligo/muslo = 2.7 (%)	7	ns	9.4
Diabetes (%)	26.4	0.001	7.3
Hipercolesterolemia (%)	30.7	ns	35.6
Hipertrigliceridemia (%)	7.7	ns	4.7
Dislipemia Mixta (%)	8.7	0.01	2.6
c-HDL < 35 mg/dl (%)	7.7	0.05	2.6
Fibrinogeno = 450 mg/dl (%)	28.6	0.05	12.5
Microalbuminuria > 30 mg/24 h	13.33	0.05	1.5
Tabaquismo (%)	3.4	0.001	21.5

Período postmenopáusico medio: 5,1 años; ns: no estadísticamente significativo; IMC: índice de masa corporal; c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; Cociente O/M: cociente ombligo/muslo. Tomada de Aranda y cols. (Ref 5)

TABLA 5
Influencia del sobrepeso en la determinación de la presión arterial en la menopausia. Resultados Drecu.

	MENOPAUSICAS		PREMENOPAUSICAS (N=403)
	IMC = 28 (N-142)	IMC < 28 (N-61)	
Edad (años)	53.1 (41-57)	49.0 (41-57)	
IMC kg/m²	33.28	24.91	27.6
PAS (mmHg)	137.6	129.5	118.2
PAD (mmHg)	84.7	79.9	75.0
Prevalencia HTA (%)	59.0	26.3	17.2
Prevalencia diabetes (%)	14.8	8.5	3.0

IMC= Índice de Masa Corporal; PAS: Presión Arterial Sistólica; PAD: Presión Arterial Diastólica; HTA: Hipertensión Arterial. Tomada de Aranda y cols. (Ref. 5)

«puzzle» que compone el perfil fisiopatológico de la hipertensa menopáusica. En la figura 5 se indican los factores fisiopatológicos que, de manera definida, pare-

cen contribuir al desarrollo de HTA tras la menopausia, y que son fruto de los efectos combinados de la deficiencia estrogénica, factores genéticos y medioambientales.

Uno de los factores fisiopatológicos más significativos ligado al déficit estrogénico es la existencia de disfunción endotelial con disminución de la síntesis de óxido nítrico (NO) y prostaciclina (PGI₂) y aumento en la liberación de endotelina (ET), que originaría un desequilibrio entre vasodilatación y vasoconstricción, así como una disminución de la natriuresis (20, 21). Los estrógenos intervienen tanto en la regulación del tono como del crecimiento celular vascular (20). Los estrógenos tienen un efecto directo, sobre las células endoteliales y de músculo liso de la pared vascular, favoreciendo la liberación de NO y una acción antagónica sobre la respuesta vasoconstrictora a la ET. Asimismo tienen un efecto hiperregulador de la expresión de genes limitantes de la síntesis de PGI₂ y NO, que conducirían a una sobreactivación de la síntesis de estos compuestos (20).

Además de estos efectos vasomotores, Karas y cols (22) han demostrado un efecto inhibitorio de los estrógenos sobre el crecimiento de músculo liso, con lo cual el déficit estrogénico induciría no sólo alteraciones estructurales de la pared vascular que contribuirían aún más al mantenimiento de la PA elevada.

Por otro lado, como consecuencia del déficit de NO y de la sobreregulación en la síntesis de ET se produciría una alteración en la regulación del flujo renal y de la homeostasis del sodio y del agua que, entre otros factores, contribuirían a un aumento de la sensibilidad a la sal (14, 20, 21).

Los estrógenos influyen en la actividad del Sistema nervioso central y periférico, pudiendo su déficit inducir una hiperactividad simpática, especialmente mediada por situaciones de estrés mental (2, 3). Este efecto parece mediado por un aumento de la actividad biológica de las catecolaminas (23). Esta circunstancia fisiopatológica junto a la disfunción endotelial estarían en consonancia con las observaciones clínicas que muestran un alto porcentaje de mujeres menopáusicas hipertensas con disminución de la caída tensional nocturna (perfil non-dipper) y mayor riesgo cardiovascular. (19)

Especial relevancia parece jugar en la fisiopatología de la HTA ligada a menopausia un aumento en la actividad del sistema renina-angiotensina (SRA). El descenso en los niveles plasmáticos de estrógenos se acompaña de un aumento en la actividad de la enzima convertidora de la angiotensina I, aumento de angiotensina II y asimismo del número y actividad de los receptores AT₁ (12, 24, 25, 26)

Los estrógenos disminuyen la secreción de insulina y aumentan la sensibilidad a esta hormona en músculos y tejido graso,

por lo que su déficit contribuye a un estado de resistencia a la insulina, que se vería magnificado por el exceso ponderal que, a menudo, tienen muchas mujeres tras la menopausia (5) (Tabla 5). Este estado de resistencia a la insulina e hiperinsulinismo secundario favorecerían la elevación de la PA activando aún más el sistema nervioso simpático disminuyendo la excreción de sodio (25).

El aumento de la sensibilidad a la sal es un factor fisiopatológico presente en muchas mujeres tras la menopausia, especialmente si son hipertensas (27), y que sería consecuencia del efecto conjugado de la existencia de disfunción endotelial, hiperactividad simpática, e hiperinsulinismo (en relación con la presencia de sobrepeso-obesidad).

Los 3 factores producirían vasoconstricción renal y disminución en la excreción renal de sodio, que conducirían a una desviación de la curva presión-natriuresis a la derecha, y a la elevación de la PA.

Estudios clínicos han demostrado una relación entre la masa ósea total y el desarrollo de HTA tras la menopausia (28). Factores como la inactividad física, una baja ingesta de calcio y el déficit estrogénico serían los factores favorecedores de un aumento en la resorción ósea con el consiguiente escape renal de calcio y aumento de la calciuria (29). A esta situación también contribuiría la expansión de volumen secundaria al aumento de la sensibilidad a la sal (27), que favorecería una menor reabsorción tubular de calcio en el túbulo contorneado proximal y segmento ancho del asa de Henle. El aumento de la calciuria conduciría a un descenso transitorio del calcio iónico plasmático, que estimularía una serie de hormonas calciotrópicas como la vitamina D, la hormona paratiroidea o el factor hipertensivo paratiroideo (14,16,24). A la liberación de calcio inducida por estas hormonas responderían las células atesorando ávidamente calcio intracelular, y aumentando por esta vía la reactividad vascular y la PA.

Aproximación terapéutica a la mujer hipertensa postmenopáusica

Resulta paradójico que siendo la morbimortalidad cardiovascular la primera causa de muerte en la mujer menopáusica sea tan escasa la información disponible sobre estrategias terapéuticas para estas mujeres. Consecuentemente la información disponible, en términos de eficacia, características y peculiaridades de la respuesta al tratamiento en estas mujeres es bastante escasa (30).

TABLA 2

Relación entre menopausia y presión arterial. Estudios longitudinales.

ESTUDIOS		
<i>Taylor et al, 1947</i>		
Premenopáusicas, n=200		HTA (>140/>94) %
frente a		13
Postmenopáusicas (NyQ), n=2860		14,7 p : ND
ESTUDIOS LONGITUDINALES		
<i>Hjörtland et al, 1976</i>		
Premenopausicas, n=3.117	PAS media 131,3	PAD media 81,7
frente a		
Postmenopáusicas (N), n=480	132,4 NS	82,3 NS
Premenopausicas, n=3.117	129,4	81,19
frente a		
Postmenopáusicas (Q), n=214	130,8 NS	81,19 NS
<i>Lindquist, 1982</i>		
Visita basal \ Seguimiento		HTA (anti-HTA) %
Premenop \ Premenop, n=326		3,3
Premenop \ Postmenop(N)n=343		8,1 p : ND
Postmenop \ Postmenop(N),n=304		13,1 p : ND
<i>Matthews et al, 1989</i>		
Visita basal	PAS media (EE) 106,4 (1,3)	PAD media (EE) 71,4 (0,9)
Premenopáusicas, n= 65		
frente a		
Postmenopáusicas (N), n=65	110,8 (1,7) NS	73,1 (0,9) NS
Seguimiento		
Premenopáusicas, n= 65	108,8 (1,0)	73,0 (0,7)
frente a		
Postmenopáusicas (N), n=65	111,1 (1,2) NS	74,6 (0,8) NS
<i>Karpanou et al, 1996</i>		
Visita basal	PAS media (DE) 159 (18)	PAD media (DE) 103 (7)
Premenopáusicas, n= 22		
frente a		
Postmenopáusicas (N), n=18	163 (11) p : ND	104 (5) p : ND
Seguimiento		
Premenopáusicas, n= 22	155 (22)	107 (22)
frente a		
Postmenopáusicas (N), n=18	166 812) p : ND	103 (6) p : ND

HTA. Hipertensión Arterial; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

Los valores de presión arterial y los porcentajes de hipertensión se tomaron directamente de los artículos o se calcularon de acuerdo con los resultados publicados en dichos artículos.

N: menopausia natural; Q: menopausia quirúrgica; ? tipo de menopausia no especificado en el artículo. Premenop \ Premenop: mujeres que continuaron con reglas durante el estudio; Premenop \ postmenop: mujeres que tuvieron la menopausia durante el estudio; postmenop \ postmenop: mujeres postmenopáusicas desde el inicio del estudio; anti-HTA: con tratamiento antihipertensivo. EE: error estándar; DE: Desviación estándar. Valores de p: * p < 0,05; ** p < 0,001; p : ND: valor de p no disponible; NS: diferencias estadísticamente no significativas.

(Tomada de Aranda y cols. Ref 12)

Una característica fundamental de la HTA en estas mujeres es su frecuente asociación con otros factores de riesgo vascular, de ahí la necesidad de un enfoque terapéutico individualizado y amplio que permita la actuación y control sobre todos los posibles factores de riesgo coincidentes en cada caso.

• Tratamiento no farmacológico. Modificación de los factores de riesgo.

Dado el perfil de riesgo cardiovascular de estas mujeres, las modificaciones cardiosaludables dietéticas y en el estilo de vida contribuirán positivamente a reducir su riesgo cardiovascular. El exceso ponderal es positivamente la medida no farmacológica que más contribuye a reducir el riesgo cardiovascular en la hipertensa menopáusica.

Cada vez es más frecuente en mujeres mayores de 50 años la existencia de una obesidad central o abdominal, la cual se correlaciona estrechamente no sólo con la HTA sino otros factores de riesgo, siendo uno de los componentes esenciales del síndrome metabólico (31, 32).

Siempre que sea posible la reducción de peso debe conseguirse mediante la restricción calórica en la dieta y la práctica regular de ejercicio físico. No obstante, en casos necesarios pueden emplear reductores del apetito como Sibutramina y Orlistat (33).

El ejercicio físico de tipo isotónico, practicado de forma regular es una medida sumamente beneficiosa para la mujer postmenopáusica desde el punto de vista tanto cardiovascular (ayuda al control de la

TABLA 3

Relación entre menopausia y presión arterial. Estudios transversales.

ESTUDIOS			
Weiss, 1972	PAS Media (DP)	PAD Media (DE)	HTA % PAS (>140/ PAD >90)
Premenopáusicas, n=428	129(18)	80 (13)	
Frente a			
Postmenopáusicas (NyQ)n=2.860	131 (22) NS	82 (13) NS	5,1 / 3,9
Staessen et al, 1989	PAS Media (DE)	PAD Media (DE)	HTA (>140/>90) %
Premenopáusicas, n=3.117	121 (13)	75 (8)	10
frente a			
Postmenopáusicas (N), n=480	132(17)**	81 (9)**	40**
Eferakaya et al, 1986	PAS Media (DE)	PAD Media (DE)	
Premenopáusicas, n= 161	130 (21)	81 (14)	
frente a			
Postmenopáusicas (N), n=135	147(17)*	100 (11)NS	
Witteman et al, 1989	PAS media (EE)	PAD media (EE)	
Premenopáusicas, n= 294	132,9 (1,1)	82,3 (0,7)	
frente a			
Postmenopáusicas (N), n=319	131,5 (1.1) NS	82,3 (0,7) NS	
Pines et al, 1992	PAS media (DE)	PAD media (DE)	
Premenopáusicas, n= 15	116 (6)	81 (7)	
frente a			
Postmenopáusicas (?), n=55	121 (8) NS	81 (7) NS	
Tiempo de duración menopausia			
> 6 meses, n=10	122 (8)	85 (8)	
1-3 años, n=29	115(9)	83 (8)	
> 5 años, n=16	126(8) NS	77 (6) NS	
Owens et al, 1989	PAS media (EE)	PAD media (EE)	
Visita Basal			
Premenopáusicas, n= 17	102,5 (1,8)	67,3 (1,7)	
frente a			
Postmenopáusicas (?), n=16	109,7 (2,3) NS	71,1 (1,8) NS	

HTA. Hipertensión Arterial; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

Los valores de presión arterial y los porcentajes de hipertensión se tomaron directamente de los artículos o se calcularon de acuerdo con los resultados publicados en dichos artículos.

N: menopausia natural; Q: menopausia quirúrgica; ? tipo de menopausia no especificado en el artículo. Premenop: Premenop: mujeres que continuaron con reglas durante el estudio; Postmenop: mujeres que tuvieron la menopausia durante el estudio; postmenop: mujeres postmenopáusicas desde el inicio del estudio; anti-HTA: con tratamiento antihipertensivo. EE: error estándar; DE: Desviación estándar. Valores de p: * p < 0.05; ** p < 0.001; p: ND: valor de p no disponible; NS: diferencias estadísticamente no significativas.

(Tomada de Aranda y cols. Ref 12)

PA, sobrepeso y perfil metabólico) como osteoarticular (14,16,24,34).

El tabaquismo es uno de los factores de riesgo que más incrementa el riesgo cardiovascular de la mujer en la etapa postmenopáusica (35); de ahí la importancia de conseguir el abandono de dicho hábito por cualquiera de los medios terapéuticos existentes.

El consumo de bebidas alcohólicas debe ser moderado, a fin de evitar el efecto negativo de altas dosis sobre la PA y otros parámetros metabólicos (36).

Por otro lado, el aporte energético en forma de grasas no debe sobrepasar el 20% del aporte energético total, siendo la relación respecto al tipo de grasa de 3 a 1 a favor de las grasas poli, y especialmente monosaturadas frente a las saturadas. Igualmente el aporte diario de colesterol debe ser inferior a 300 mg diarios (o infe-

rior a 200 mg en caso de hipercolesterolemia asociada) (37).

Mención especial merece el papel de los suplementos orales de calcio (1-2 gr/día). En la hipertensa postmenopáusica están, a menudo, presentes toda una serie de factores determinantes de la respuesta reductora de la PA al suplemento de calcio (Tabla 6) (38). Con la excepción de las contraindicaciones al uso de suplementos orales de calcio (nefrolitiasis, ...), su empleo sostenido produce en la mujer hipertensa postmenopáusica un descenso moderado de la PA, a la vez que aditivo a la acción antihipertensiva de los distintos grupos terapéuticos para la HTA (14,16,24). Además, estos suplementos ayudan a mantener la mineralización ósea y reducen los efectos osteoporóticos de la deprivación estrogénica, siempre que los niveles de vitamina D y paratohormona sean adecuados. La tabla 7 sintetiza

TABLA 6

Factores que favorecen la respuesta hipotensora tras la administración de suplementos orales de calcio en las hipertensas menopáusicas.

- Aumento de la calciuria
- Ingesta diaria de calcio insuficiente en relación con las necesidades de estas mujeres
- Aumento de la sensibilidad a la sal
- Actividad de renina plasmática normal o baja
- Incremento en la actividad de parathormona y vitamina D

TABLA 7

Medidas dietéticas y modificaciones en el estilo de vida que reducen la PA y el riesgo cardiovascular en la mujer menopáusica.

1. Control exceso ponderal
2. Moderación consumo sal (< 6 gr/día)
3. Práctica regular de ejercicio físico aeróbico (al menos 3 horas semanales)
4. Reducción de la ingesta de grasas saturadas y colesterol
5. Abstención de fumar
6. Moderación en el consumo de bebidas alcohólicas (no más de 20 gr. de etanol por día)
7. Mantener una ingesta adecuada de K⁺, Mg⁺⁺, fibra.
8. Papel de los suplementos de calcio (1500-2000 mg/día)
9. Terapia de relajación

todas las medidas previamente comentadas

• Tratamiento farmacológico.

Considerando el perfil fisiopatológico (Figura 5) y la elevada frecuencia de comorbilidad metabólica en la hipertensa postmenopáusica, el antihipertensivo ideal para estas mujeres debería reunir las siguientes características:

1. Que reduzca eficazmente la resistencia vascular periférica sin afectar a flujos regionales bloqueando tanto SRA como SNS.
2. Que tenga un moderado efecto natriurético
3. Que presente efectos beneficiosos, a la menos neutros, sobre el perfil lipídico y glucídico.
4. Que su tolerabilidad clínica sea buena.
5. Que permita una sola toma al día y elevado efecto aditivo antihipertensivos con los demás grupos de antihipertensivos.

Todos los grupos de antihipertensivos reconocidos hoy para su uso en primer escalón terapéutico de la HTA (39) son de utilidad en estas pacientes. ¿En qué se

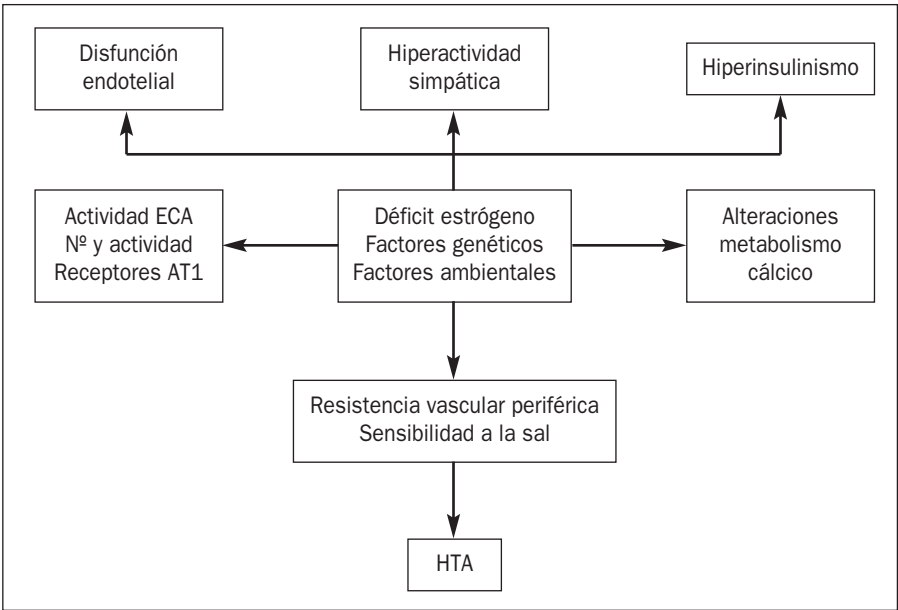


Figura 5. Factores fisiopatológicos que contribuyen al desarrollo de hipertensión arterial tras la menopausia.

TABLA 8
Efectos de los antihipertensivos sobre el perfil fisiopatológico de la hipertensa menopáusica.

	D	BB	AB	ABB	BCC	IECA	ARA II
Disfunción endotelial	?	+ ?	+	?	+	+	+
Hiperactividad simpática	=	↓	↓↓	↓↓	↓	↓	↓
Aumeto Calcio intracelular	= ↓	=	↓	= ↓	↓↓	↓	↓
Aumento sensibilidad sal	++	=	=	=	+	+	+
Actividad ECA y rAT ₁	= ↑	↓	=	= ↓	= ↓	↓↓	↓↓
Resistencia insulina	= ↑	=	↓↓	=	=	↓	↓
Dislipidemia	= / -	= / -	++	=	+	+	+

D: Diuréticos a dosis bajas; BB: Betabloqueantes cardioselectivos; AB: Alfabloqueantes; ABB: Alfabetabloqueantes; BCC: bloqueantes de los canales de calcio; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; ARA II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II.
+: mejora; =: efecto neutro; ↑: aumento; ↓: descenso; ?: desconocido; ECA: enzima de conversión angiotensina; rAT₁: receptor de angiotensina T₁

ajustan cada uno de estos grupos al perfil fisiopatológico y clínico de la hipertensa menopáusica? Los efectos de los diferentes grupos de antihipertensivos están recogidos en la tabla 8. **Los Diuréticos Tiazídicos** en dosis moderadas (25 mg día), y especialmente usados en combinación con otros grupos farmacológicos siguen siendo una eficaz arma terapéutica para el control de estas hipertensas. En dosis moderadas reducen su acción deletérea sobre perfil lipídico y glucídico (40), y por otro lado, al facilitar la reabsorción tubular proximal de calcio reducen el riesgo de fracturas en individuos osteoporóticos (41). Aunque en presencia de cardiopatía isquémica, los **Betabloqueantes** deben considerarse como alternativa terapéutica de primera elección, la elevada prevalencia de dislipemias y alteraciones del metabolismo glucídico en la hipertensa menopáusica no aconsejan su uso como

antihipertensivos de entrada en muchas de estas mujeres. Si son elegidos, deben usarse preferentemente los cardioselectivos que tienen mejor tolerabilidad clínica y bioquímica (14, 24). Por el contrario, tanto **Alfa-Betabloqueantes como Alfabloqueantes** suponen una mejor alternativa terapéutica para estas pacientes tanto por su efectos hemodinámicos como sobre el perfil metabólico, sobretudo en el caso de alfabloqueantes (14). Por sus características farmacológicas, los **Calcioantagonistas** se ajustan en gran medida al perfil fisiopatológico de la hipertensa menopáusica siendo de gran interés su uso tanto en monoterapia como en combinación (42). No obstante, la elevada prevalencia de insuficiencia venosa periférica en estas mujeres limita su uso por la presencia de edemas.

La elevada activación del SRA tisular que provoca el déficit estrogénico y sus consecuencias patológicas para el sistema cardiovascular aconsejan el uso preferencial tanto de **Inhibidores del Enzima de Conversión (IECA)** como de **Antagonistas de los Receptores AT₁ de Angiotensina II (ARAII)** en estas pacientes. A ello habría que añadir sus efectos beneficiosos de tipo metabólico; y aunque actualmente no definidos, sus más que probables efectos beneficiosos sobre la inhibición de la **resorción** ósea y desarrollo de osteoporosis. Asimismo es bien reconocido el papel renoprotector de estos agentes en la HTA asociada a diabetes tipo 2 y/o insuficiencia renal de etiología varia. (39). De cualquier forma, la elección de los agentes antihipertensivos vendrá marcada, aparte los comentarios anteriores, por el perfil individual de cada paciente, asimismo como por la necesidad de utilizar combinaciones para el control de la mayoría de estas pacientes hipertensas.

• *Terapia hormonal sustitutiva y presión arterial.*

Los estrógenos, a través de sus receptores alfa y beta, ejercen reconocidos efectos fisiológicos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular protegiendo contra el desarrollo de arteriosclerosis (43). A éllo hay que añadir sus efectos favorables sobre el perfil lipídico reduciendo los niveles de colesterol-LDL y lipoproteína (a); y aumentando los de colesterol-HDL (aunque no está definida la significación clínica del incremento (≈20%) en la tasa de triglicéridos que producen); así como los efectos sobre la hemostasia, y sistema fibrinolítico, agregación plaquetaria, sensibilidad a la insulina y niveles de homocisteína (44). La Progesterona y otros receptores hormonales también se expresan en la pared vascular si bien su papel en el desarrollo de patología cardiovascular no está bien definido (44). No obstante estos reconocidos efectos fisiológicos y farmacológicos favorables, los datos de la literatura médica (44) no sugieren la existencia de beneficio, incluso un ligero aumento del riesgo, cardiovascular en mujeres con aterosclerosis documentada (Prevención Secundaria). De igual forma, en prevención primaria tampoco los resultados de los estudios longitudinales son definitivos (44) estando muy equilibrado el balance entre beneficios y perjuicios, de forma que la decisión de usar tratamiento hormonal sustitutivo (THS) en prevención primaria cardiovascular debe ser, hoy día, decidida en base a una individualización del balance global riesgo-beneficio que en cada paciente aporte el THS,

ya que además no estar decididamente clarificado su papel cardioprotector, los riesgos, aunque no frecuentes, si son muy importantes (cáncer de mama y útero, riesgo de tromboembolismo venoso, colestasis, ...) (44).

En relación con los efectos de la THS sobre la PA los resultados de los estudios no son consistentes. Aunque en algún estudio se aprecia cierta tendencia a elevarse la PA sistólica en mujeres con THS (45); sin embargo, hay que considerar los numerosos sesgos que la mayoría de estudios presentan; por ello, y considerando los beneficios funcionales y estructurales sobre la pared vascular de los estrógenos (20, 22, 23, 26, 43, 44, 46), creemos más realistas los resultados del metaanálisis de Lip y cols (47), que señalan un efecto neutro de los estrógenos sobre la presión arterial, dependiendo los resultados de los estudios de variables como el tipo de estrógeno utilizada, la dosis, la vía de administración, así como la respuesta individual de cada paciente.

Referencias bibliográficas

- World Health Organization Global Commission on Women's Health. Women's Health: towards a better world. Ginebra. World Health Organization 1994.
- Del Amo J y Llacer A. Tendencias sociodemográficas y principales causas de muerte de las mujeres en los países occidentales. En «Salud y Medicina de la Mujer» (ed. S. Palacios). Ediciones Harcourt. Madrid. 2001:19-26.
- Instituto Nacional de Estadística (INE) Movimiento Natural de la Población Española. 1997. Madrid. INE. 2000.
- Boletín Epidemiológico Semanal. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica en España. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Situación epidemiológica de las enfermedades vasculares arterioscleróticas: mortalidad y morbilidad. 1998;6,15:149-152.
- Aranda P, San Juan P, y Pereiro R. Perfil de riesgo cardiovascular en mujeres pre y postmenopáusicas. Resultados a propósito del Estudio DRECA. Clin., e Invest. Arteriosclerosis 1994;6(Supl.1):44(A).
- Lerner D, Kannel W, Patterns of coronary Heart disease morbidity and mortality in the sexes: A 26-year follow-up of the Framingham population. Am. Heart J. 1986;111(2):383-390.
- Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rimm B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. N. Engl. J. Med. 1987;316:105-110.
- Matthews K, Meilahn E, Kuffer L, Kelsey S, Caggiula A, Wing E. Menopause and risk factors for coronary heart disease. N. Engl. J. Med. 1989;321:641-646.
- Castelo-Branco C, Duran M. Esteroides sexuales y metabolismo lipídico. En: «Postmenopausia y enfermedad cardiovascular» (Ed. A. Cabero). Barcelona-Springer-Verlag Ibérica 1998;49-73.
- Aranda, P y Villar J En representación del Grupo Al-Andalus. Estudio Epidemiológico Andaluz sobre Factores de Riesgo Vascular. Estudio Al-Andalus. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Sevilla. 1993.
- Kannel W, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular diseases: the Framingham Study. Ann. Intern. Med. 1976;85:447-452.
- Aranda P, Aranda FJ, Cabero A, Calvo C, Marin R, Palacios S, Aranda PJ, Gorostidi M y Salazar FJ. Hipertensión y riesgo cardiovascular en la mujer. Serie Grupos de Trabajo en Hipertensión. Sociedad Española de Hipertensión. Madrid. 2000:7-13.
- Staessen JA, Bulpitt C, Fagard R, Kifnen P, Amery A. The influence of menopause on Blood Pressure. J. Hum. Hypertens. 1989;3:427-433.
- Aranda P y Aranda FJ. Hipertensión arterial en la mujer postmenopáusica: perfil fisiopatológico y aproximación terapéutica. En «Hipertensión en mujeres postmenopáusicas» (eds M. Safar, M. Stumpel, A. Zanchetti). Barcelona. Springer Verlag. (Edición español) 1994:83-96.
- Eaker ED, Chesebro JH, Sacks FM, Wenger NK, Whismant JP, Winston M. Cardiovascular disease in women. Circulation 1993;88:1999-2009.
- Aranda P, Aranda FJ. Hipertensión arterial en la mujer postmenopáusica: aproximación fisiopatológica y terapéutica. Iberoamerican J. Hypertens. 1995;2:363-369.
- Predel HG. Hypertension in women: epidemiological, pathophysiological, clinical and therapeutic considerations. En «The Feminine Heart» (eds: P. Nilsson y S. Schimdt). Walter de Gruyter. Berlin 1999:31-39.
- Portoluppi F, Pansini F, Manfredini R, Mollica G. Relative influence of menopausal status, age and body mass index on blood pressure. Hypertension 1997, 29:976-981.
- Verdecchia P, Schillaci G, Gatteschi C. et y cols. Blunted nocturnal falls in blood pressure in hypertensive women with future cardiovascular morbid events. Circulation 1993;88:986-992.
- Mendelsohn ME y Karas RH. Estrogen and the blood vessel wall. Curr. Op. Cardiology 1994;9:619-626.
- Schiffman E y Thibault G. Plasma endothelin in human essential hypertension. A. J. Hypertens. 1991;4:303-308.
- Karas RH, Patterson BL, Mendelsohn ME. Human vascular smooth muscle cells contain functional estrogen receptors. Circulation 1994;89:1943-1950.
- Owens JF, Stoney CM, Mathews KA. Menopausal status influences ambulatory blood pressure levels changes during mental stress. Circulation 1993;88:986-992.
- Aranda P y Aranda FJ. Arterial hypertension in the postmenopausal woman. Cardiovasc. Drugs & Therapy 1995;VI:306-311.
- Stefanick ML. The roles of obesity, regional adiposity and physical activity in coronary heart disease in women. En: «Cardiovascular Health and Disease in Women» (eds. N. Wenger, Speroff L; Packard B). Le Jacq Communications. Greenwich. 1993:149-256.
- Kuroski de Bold MI. Estrogen, natriuretic peptides and the renin-angiotensin system. Cardiovas Research 1999; 41: 524-531.
- Aranda P, Martin R, Aranda FJ, López de Novales E. Does surgical menopause increase the salt sensitivity in women? Am. J. Hypertens. 1998;11(4):80A.
- Vivas F, Martell N, Ramon MC, Ruiz D, Fernandez C, Luque M. Relaciones entre masa ósea total y tensiones arteriales en la menopausia: un estudio transversal en 333 mujeres. Hipertensión 1999;16:11A.
- Sakhee K. Postmenopausal osteoporosis as a manifestation of renal hypercalciuria with secondary hyperparathyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985;61:368-371.
- Hanes D, Weir M, Sowers J. Gender considerations in hypertension pathophysiology and treatment. Am. J. Med. 1996;101(Suppl. 3A):105-115.
- Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATPIII) JAMA 2001;285:2486-2498.
- Stefanick ML. The roles of obesity, regional adiposity and physical activity in coronary heart disease in women. En «Cardiovascular Health and Disease in women» (eds. NK Wenger, L. Speroff y B. Packard). Le Jacq Communications. Greenwich. 1993 :149-156.
- Haynes WG y Mark A.L. Pharmacological Treatment of obesity : Learning from the clinical trials on hypertension. J. Hypertens. 2002;20:1731-1735.
- Owens SF, Matthews KA, Wing RR, Keiller LH. Physical activity and cardiovascular risk: a cross-sectional study of middle-aged postmenopausal women. Prev. Med. 1990;19:147-157.
- Willett WC, Green A, Stampfer MJ et al. Relative and absolute excess risk of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. N. Engl. J. Med. 1987;317:1303-1309.
- Moore RD. y Pearson TA. Moderate alcohol consumption and coronary artery disease Medicine 1986;65:242-246.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Control de la Colesterolemia en España, 2000. Secretaría Técnica del Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 2000.
- Hatton DC y McCarron DA. Dietary calcium and blood pressure in experimental models of hypertension. A review. Hypertension 1994;23:513-532.
- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J. Hypertens. 2003;21:1011-1053.
- Aranda P, Lopez de Novales E. Diuretics and the treatment of systemic hypertension. Am. J. Cardiol. 1990;65:72H-76H.
- Felson DT, Solutskis D, Anderson JJ, Anthony JM, Kiel DP. Thiazide diuretics and the risk of hip fracture. JAMA 1991;265:370-373.
- Aranda P, Aranda FJ, Aranda-Granados PJ, y Lopez Novales E. Papel de los bloqueantes de los canales de calcio en la mujer hipertensa postmenopáusica, Medicine 2001;8:54-56.
- Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. N. Engl. J. Med 1999;340:1801-1811.
- Mosca L, Collins P, Herrington D, Mendelsohn MD, Pasternak RC, Robertson RM et al. Hormone Replacement Therapy and Cardiovascular Disease. A Statement for Health care Professionals from the American Heart Association. Circulation 2001;104:499-503.
- Scuteri A, Bos A, Brant L, Lakatta E, Fleg J. Hormone Replacement Therapy and Longitudinal Changes in Blood Pressure in Postmenopausal Women. Ann. Intern. Med. 2001;135:229-238.
- Rajkumar Ch, Kingwell BA, Cameron J. Hormonal therapy increases arterial compliance in postmenopausal women. J. Am. Coll. Cardiol. 1997;30:350-356.
- Lip GYH, Beevers M, Churchill D, Beevers DG. Hormone Replacement Therapy and Blood Pressure in Hypertensive Women. J. Human Hypertens. 1994;8:491-494.