



asociación argentina para  
el estudio del climaterio

*Ciencia al Servicio de la Mujer  
Climatérica*

# HIPERTENSIÓN EN LA POSTMENOPAUSIA

---

## **Dr. Claudio A. Bellido**

Médico Cardiólogo

Profesor Consulto de Medicina Interna

Programa de Geriatría

Departamento de Medicina Interna

Hospital de Clínicas "José de San Martín"

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES



**Table 1**  
**Causes of death in women**

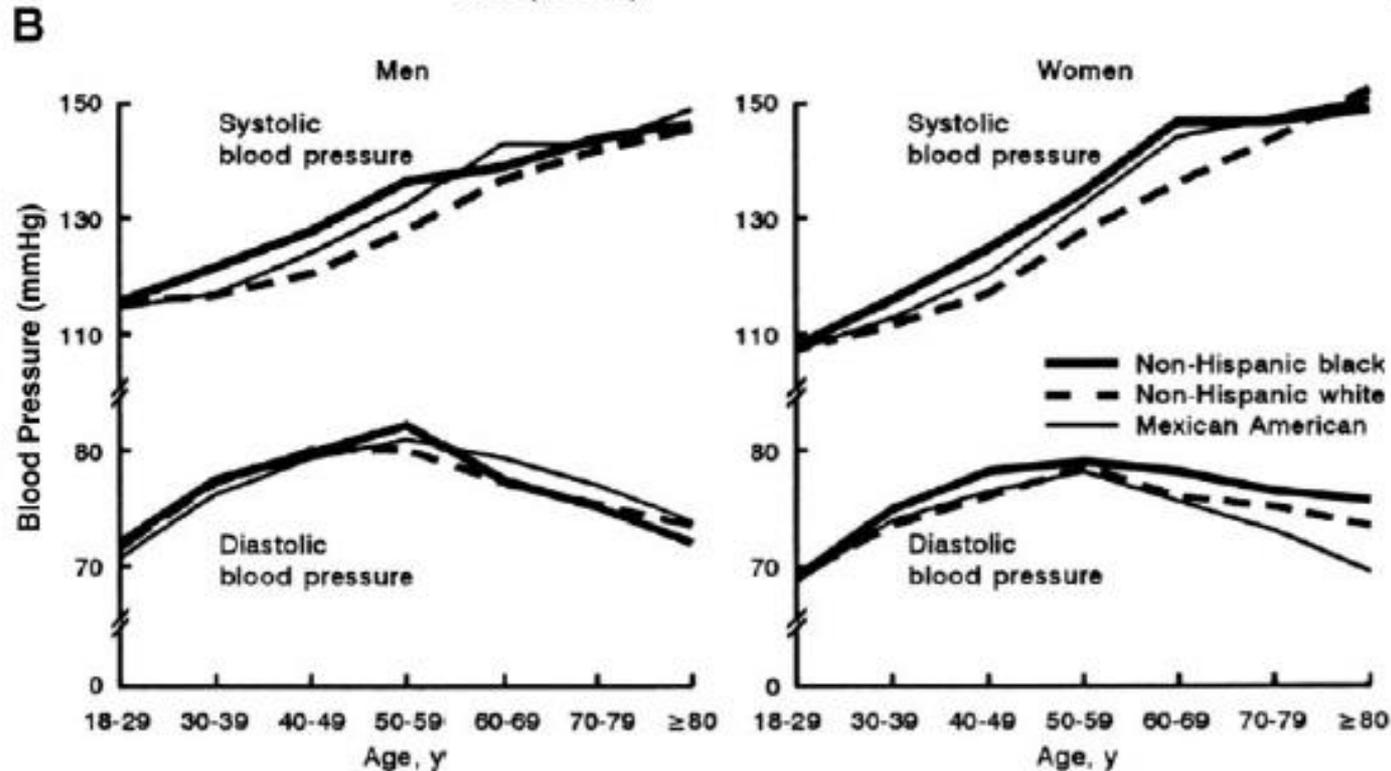
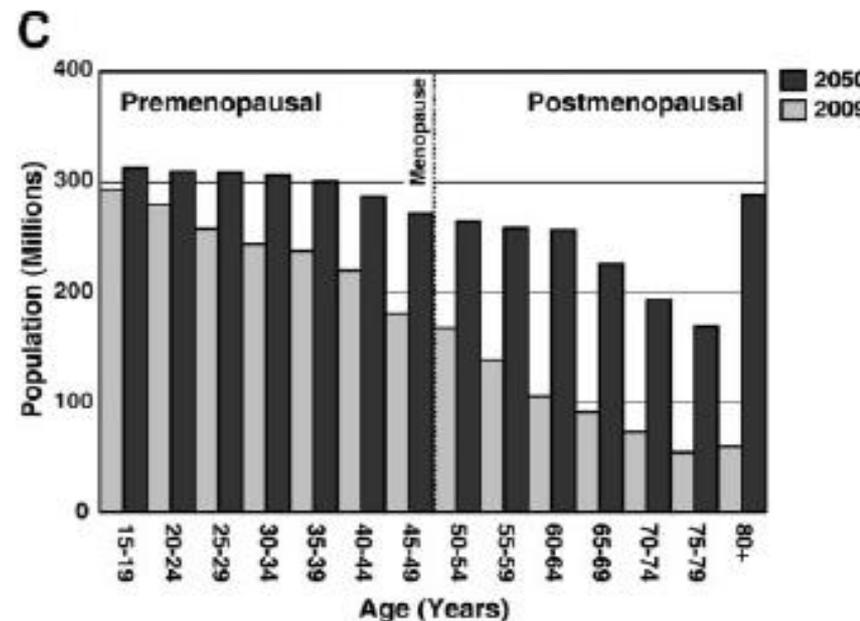
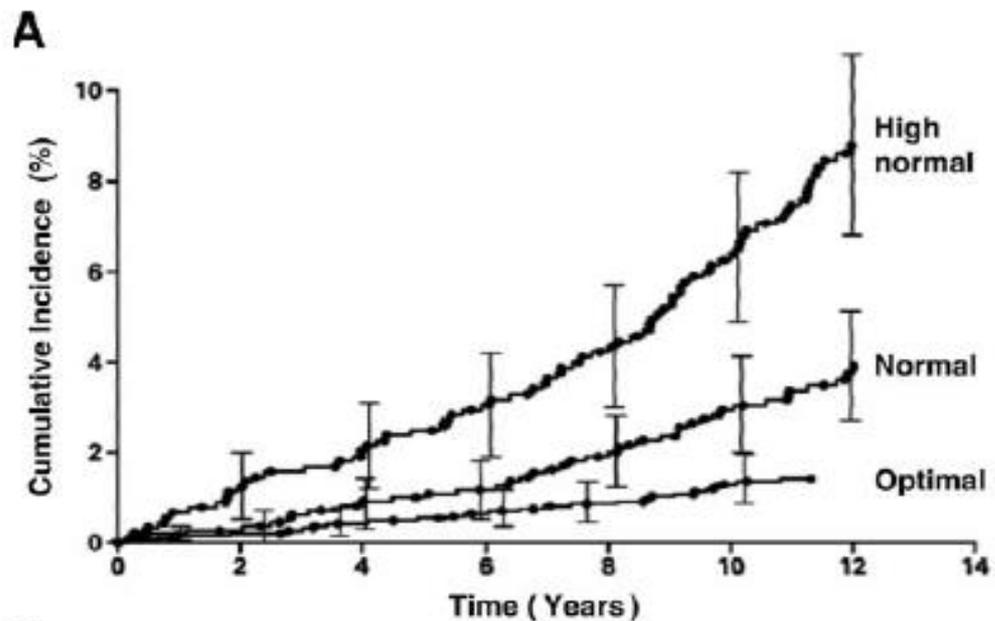
	Women (%)	Men (%)
Heart disease + stroke	29.7	29.1
Heart disease	23.5	24.9
Cancer	22.1	24.4
Stroke	6.2	4.2
Chronic lower respiratory diseases	5.9	5.3
Alzheimer disease	4.7	2.1
Unintentional injuries	3.6	6.2
Diabetes	2.7	2.9
Suicide	0.7	2.5
Influenza and pneumonia	2.1	1.9
Kidney disease	2.1	2.0
Septicemia	1.5	1.3

*From Centers for Disease Control. Deaths, percent of total deaths, and death rates for the 15 leading causes of death in selected age groups, by race and sex: United States, 2011. Available at: [http://www.cdc.gov/nchs/data/dvs/LCWK3\\_2011.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/dvs/LCWK3_2011.pdf). Accessed September 14, 2014.*

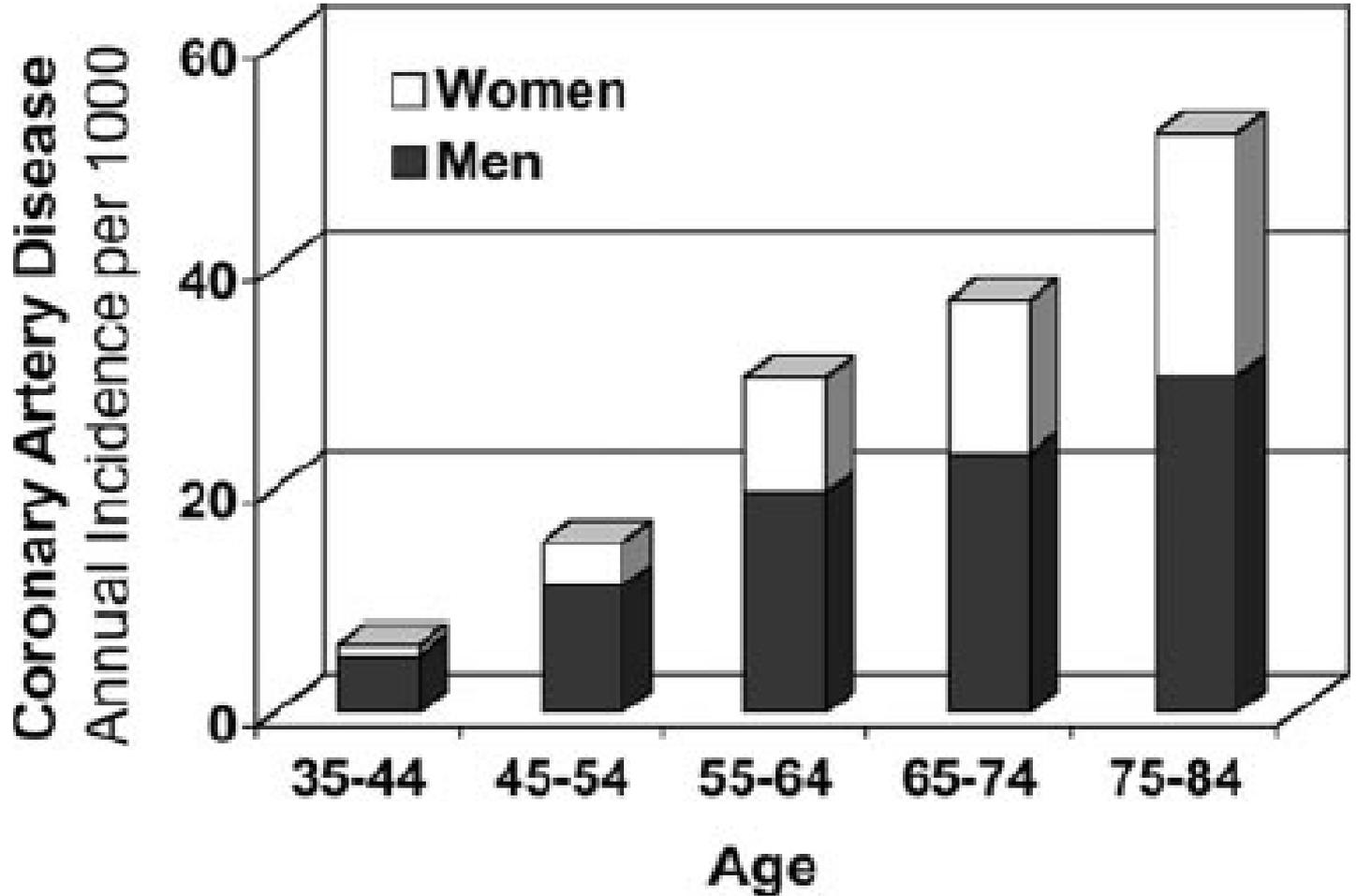
---

# HIPERTENSIÓN EN LA POSTMENOPAUSIA

- El riesgo CV y por lo tanto la incidencia de enfermedad coronaria aumentan en la postmenopausia
  - La HTA aumenta su incidencia en ese período de la vida y ha sido sub-diagnosticada e inadecuadamente tratada
  - En la premenopáusica, los estrógenos ejercen acción vasodilatadora y contribuyen así al control de la PA
  - En la postmenopausia, la deficiencia de estrógenos y el envejecimiento son responsables de la elevación de la PA
  - La prevalencia de HTA, más baja en mujeres que en varones antes de la menopausia, supera a la de éstos en las séptima y octava décadas de la vida, independientemente de la etnia (75 % en los Estados Unidos de Norteamérica)
-



# INCIDENCIA DE ENFERMEDAD CORONARIA EN VARONES Y MUJERES EN RELACIÓN CON LA EDAD (FRAMINGHAM HEART STUDY)

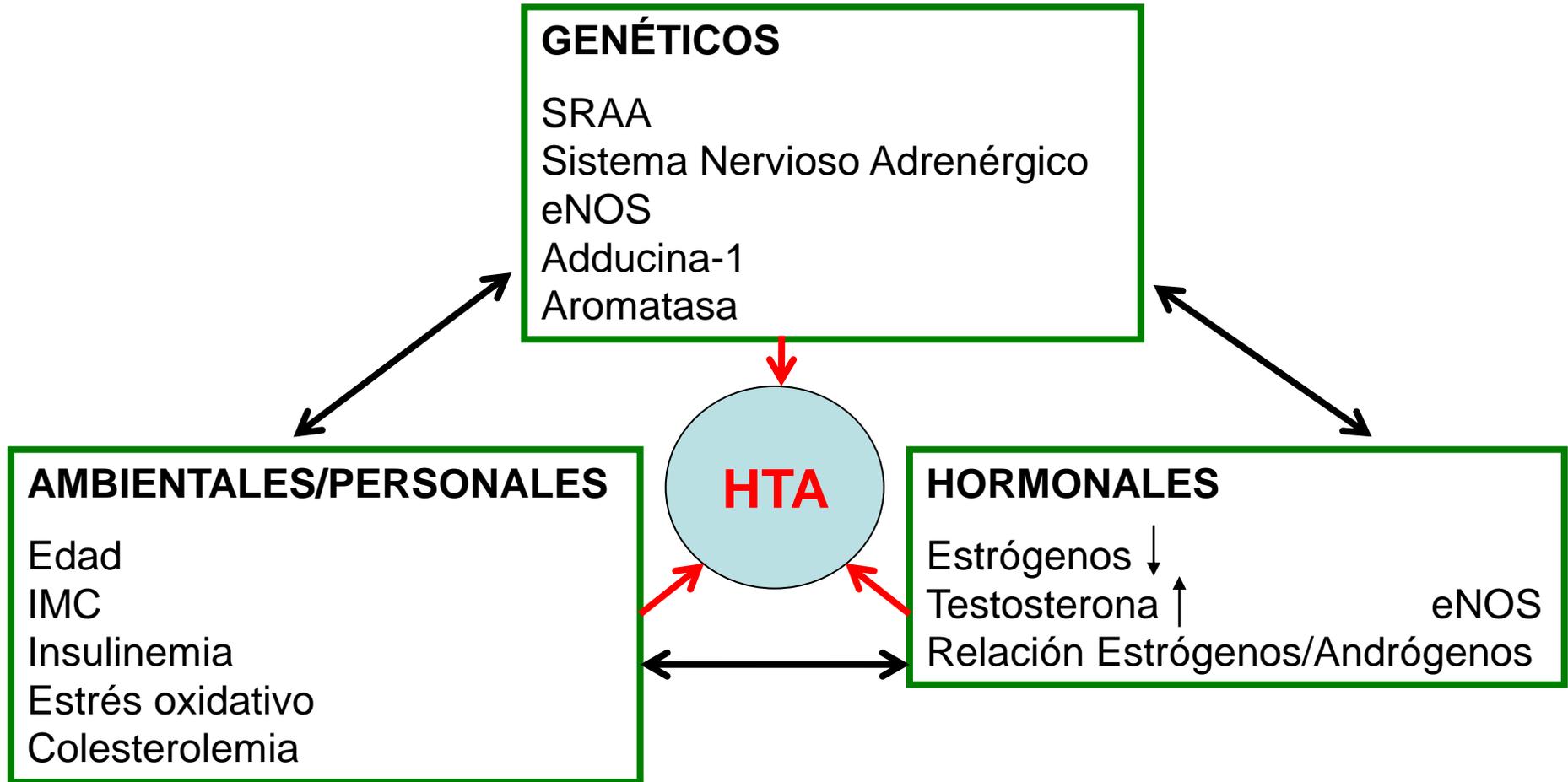


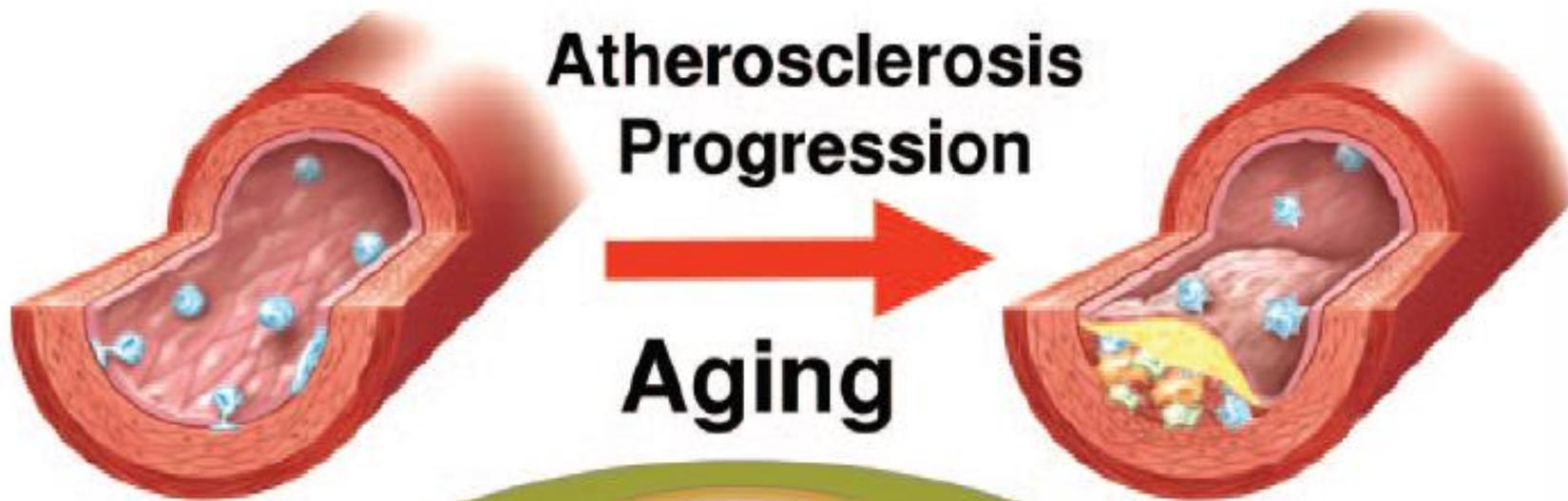
---

# HIPERTENSIÓN EN LA POSTMENOPAUSIA

- El sobrepeso y la obesidad, sedentarismo, y exceso de sal en la dieta son factores desencadenantes y agravantes de la HTA en este período de la vida
  - El aumento de la población añosa en todo el Mundo está en aumento constante
  - Es importante la detección y el tratamiento de la HTA, en las mujeres postmenopáusicas, para reducir la incidencia de eventos adversos (coronarios y cerebrovasculares)
  - La HTA está acompañada, en general, por otros FR, como la obesidad, dislipidemia, diabetes tipo 2
  - Las complicaciones CV de la postmenopausia suelen ser tan graves o más que en los varones de la misma edad
-

# FACTORES CONTRIBUYENTES A LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LA POSTMENOPAUSIA

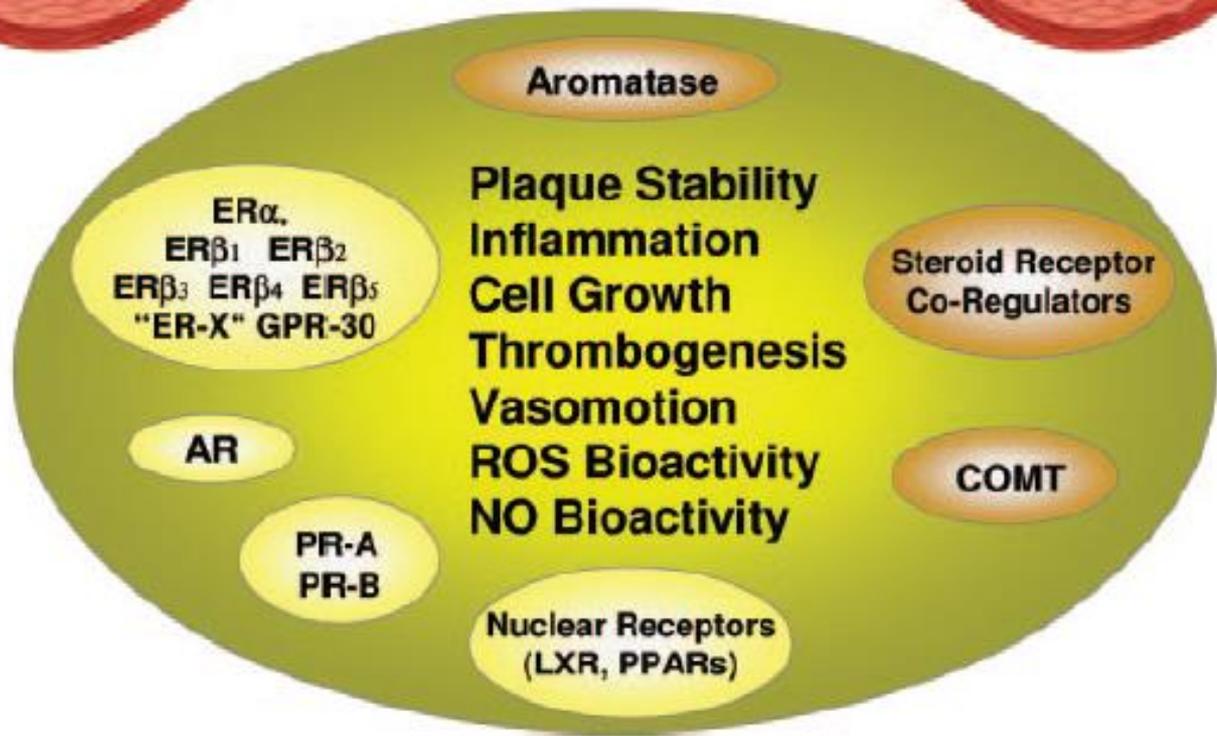


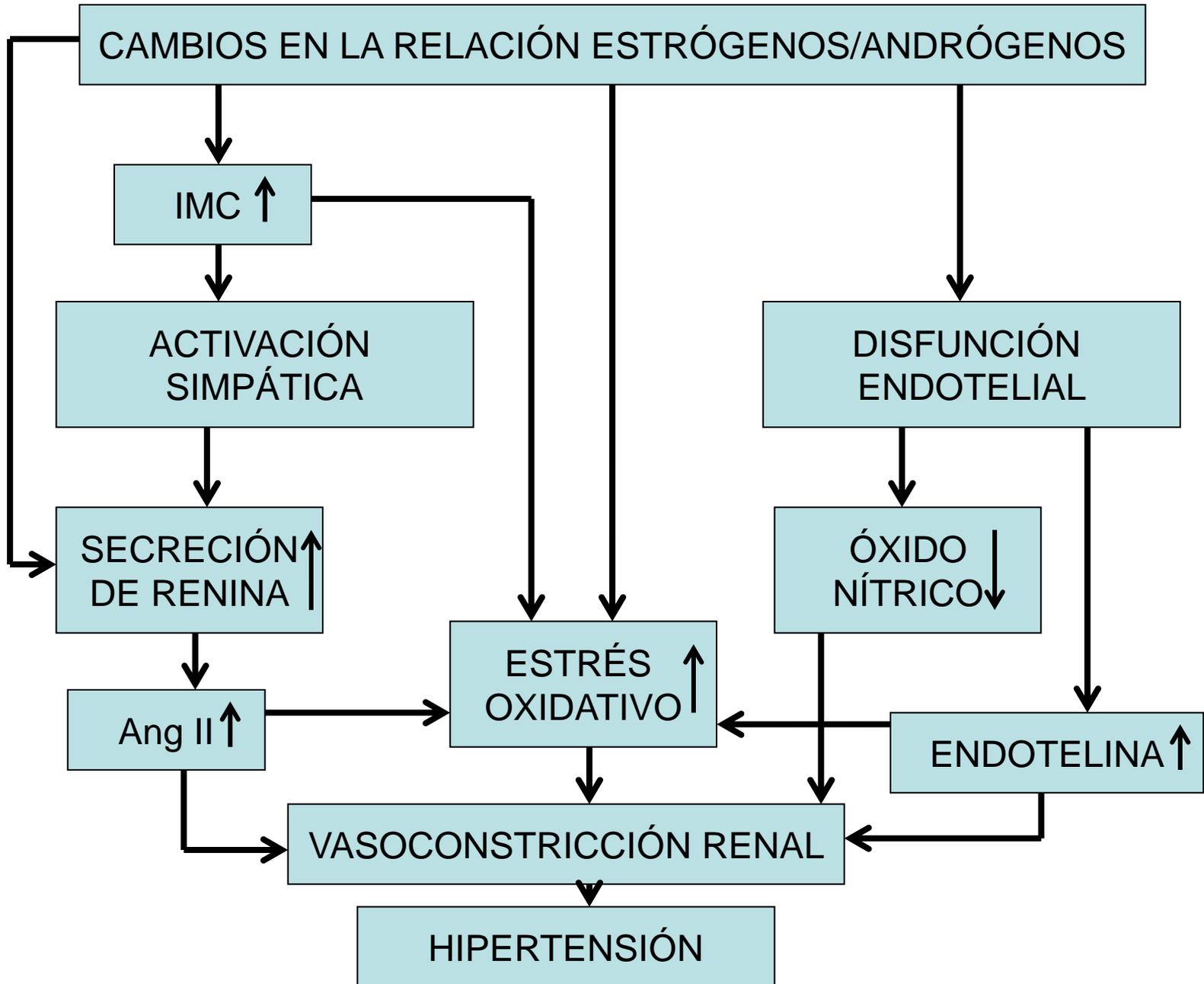


# Atherosclerosis Progression

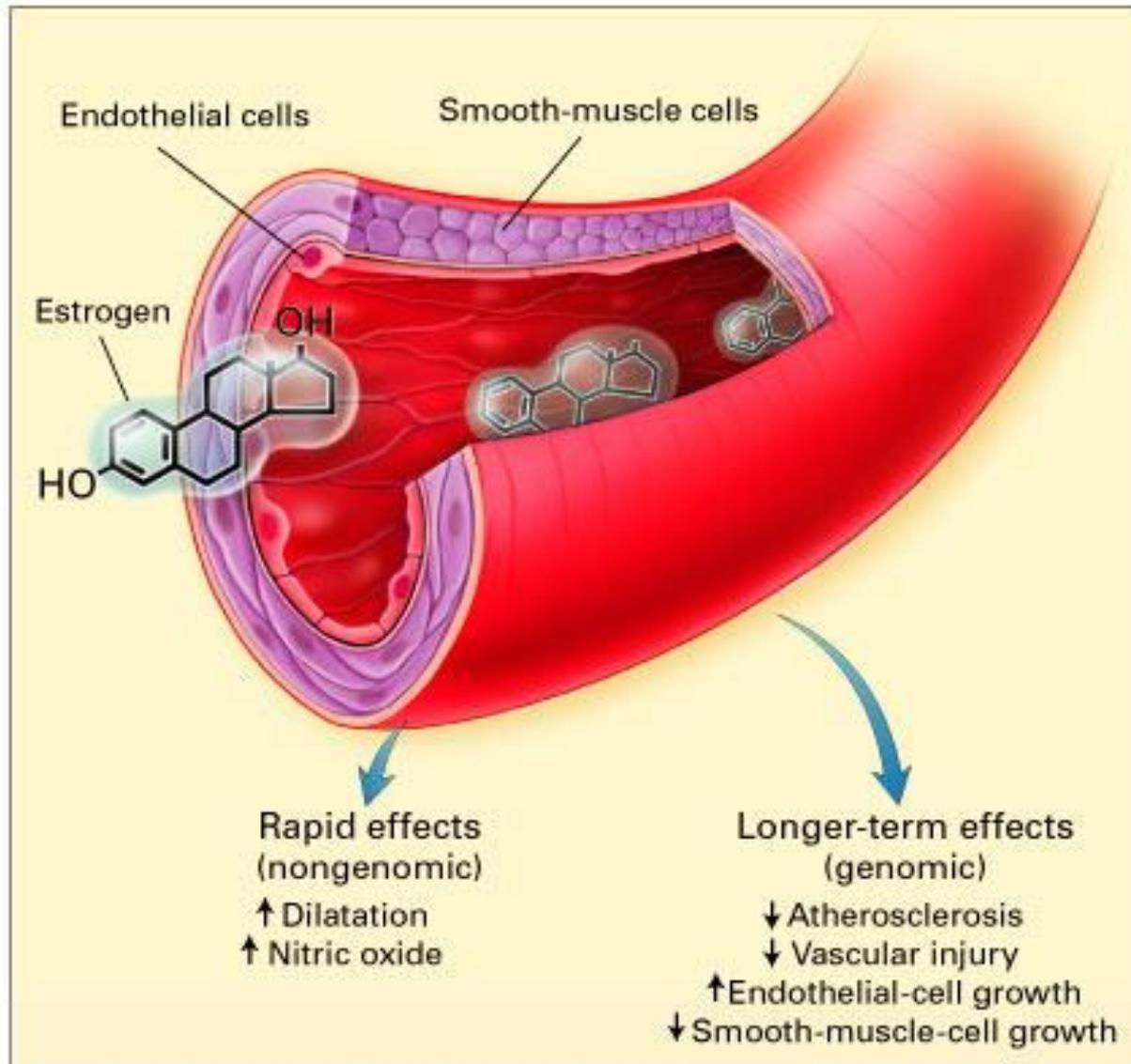


# Aging





# EFECTO DE ESTRÓGENOS EN LOS VASOS

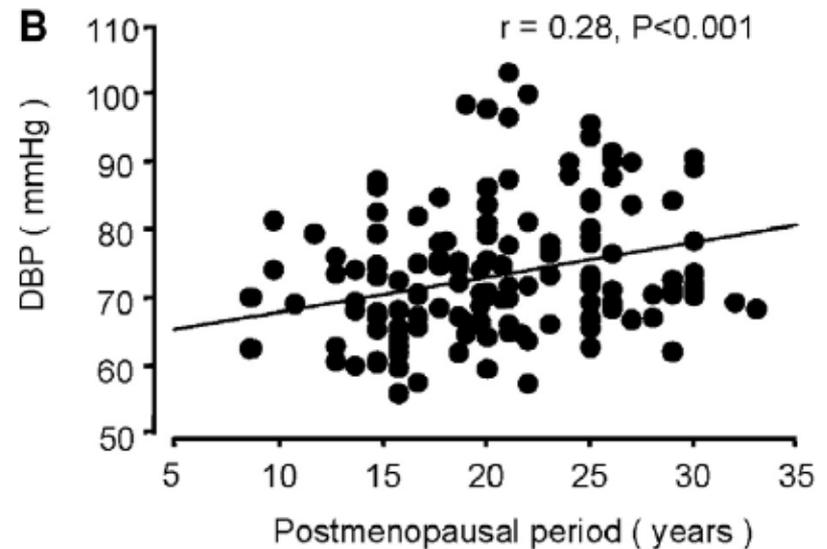
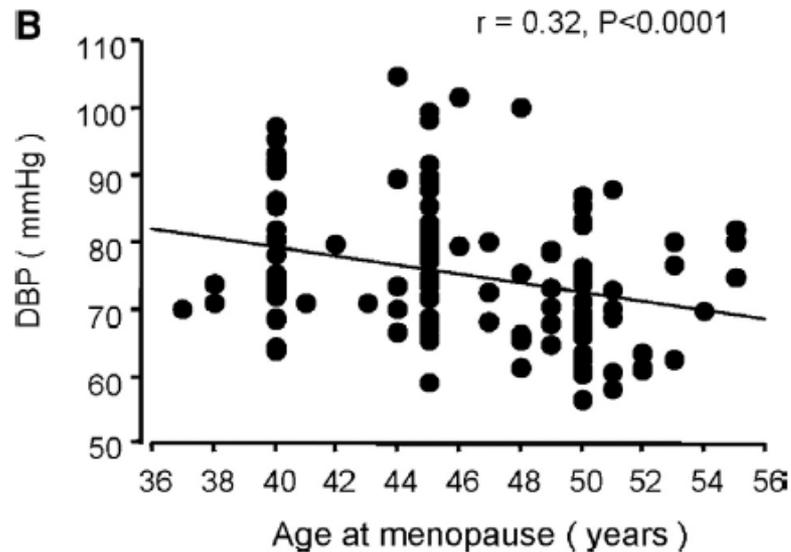
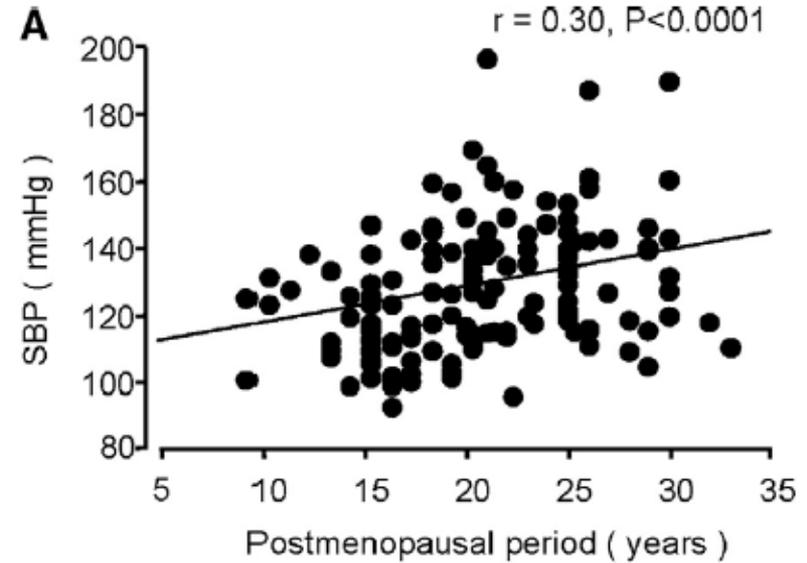
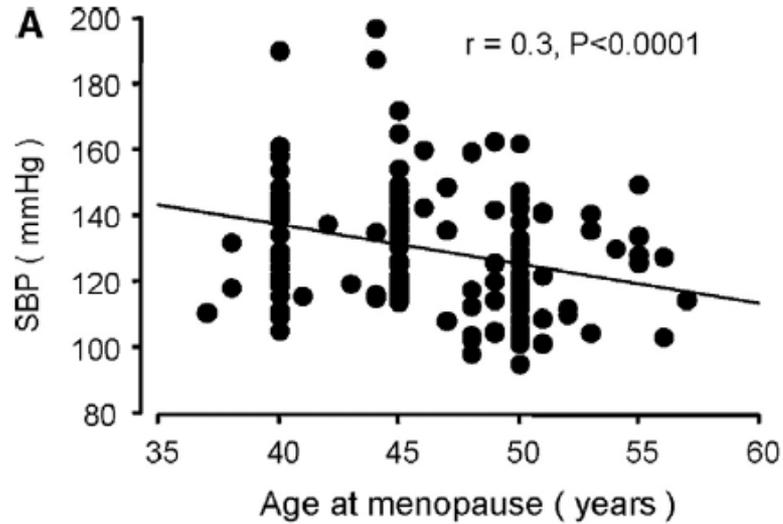


---

# HIPERTENSIÓN EN LA POSTMENOPAUSIA

- La menopausia duplica el riesgo de HTA, aún luego de ajustar por edad e IMC
  - El comienzo más temprano y el tiempo transcurrido se asocian con PA más elevada
  - La enfermedad CV representa la causa más frecuente de muerte en la mujer
  - El tratamiento antihipertensivo demuestra beneficios aún en mujeres de más de 80 años (HYVET STUDY)
-

# EDAD DE LA MENOPAUSIA Y TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE LA MISMA Y PRESIÓN ARTERIAL



---

# PRESIÓN ARTERIAL Y ESTRÓGENOS ENDÓGENOS

- La PA de la premenopáusica es más baja que la de los varones de la misma edad
  - Durante el ciclo menstrual la PA tiene relación inversa con el nivel estrogénico ( $17\beta$ -estradiol)
  - En el embarazo normal, el nivel elevado de estrógeno mantiene la PA baja, a pesar del aumento de volumen y del gasto sistólico
  - En la postmenopausia se elevan especialmente la PAS y la PP, con mantenimiento de la PAD, más marcadamente que en los varones
-

# PRESIÓN ARTERIAL Y ESTRÓGENOS ENDÓGENOS

- El papel desempeñado por los estrógenos endógenos en la HTA es complejo, ya que interactúan otros FR como el tabaquismo, el aumento vascular, rigidez arterial, obesidad, resistencia
- El déficit estrogénico en la menopausia y el síndrome de ovario poliquístico (SOP) contribuyen a la vasodilatación, y que la pérdida de los CV advierten el desarrollo de HTA en la postmenopausia, y el incremento del riesgo CV
- El tratamiento con estradiol en la insuficiencia ovárica prematura reduce la PA, mientras que carece de efecto sobre la misma el etinil-estradiol sintético (Languish et al. Hypertension 2009)
- La ooforectomía (menopausia quirúrgica) eleva la PA en pocas semanas (Mercurio et al. Maturitas 2004)

---

# MECANISMOS DE LA HTA EN LA POSTMENOPAUSIA

- Los efectos de los estrógenos endógenos están mediados por receptores (ERs,  $\alpha$  y  $\beta$ )
  - Están ubicados en el núcleo y actúan como ligandos para activación de factores de transcripción, o bien como activación rápida transmembrana (cascada de señalización)
  - Los mecanismos que dependen de ER regulan el tono vascular (vasodilatación independiente del endotelio), aumento de biodisponibilidad de ON, inhibición del crecimiento de músculo liso, inhibición del SRAA, del sistema endotelina, y del sistema nervioso simpático
-

---

# ESTRÓGENOS Y RIÑÓN:

## SAL SENSIBILIDAD Y ENFERMEDAD RENAL

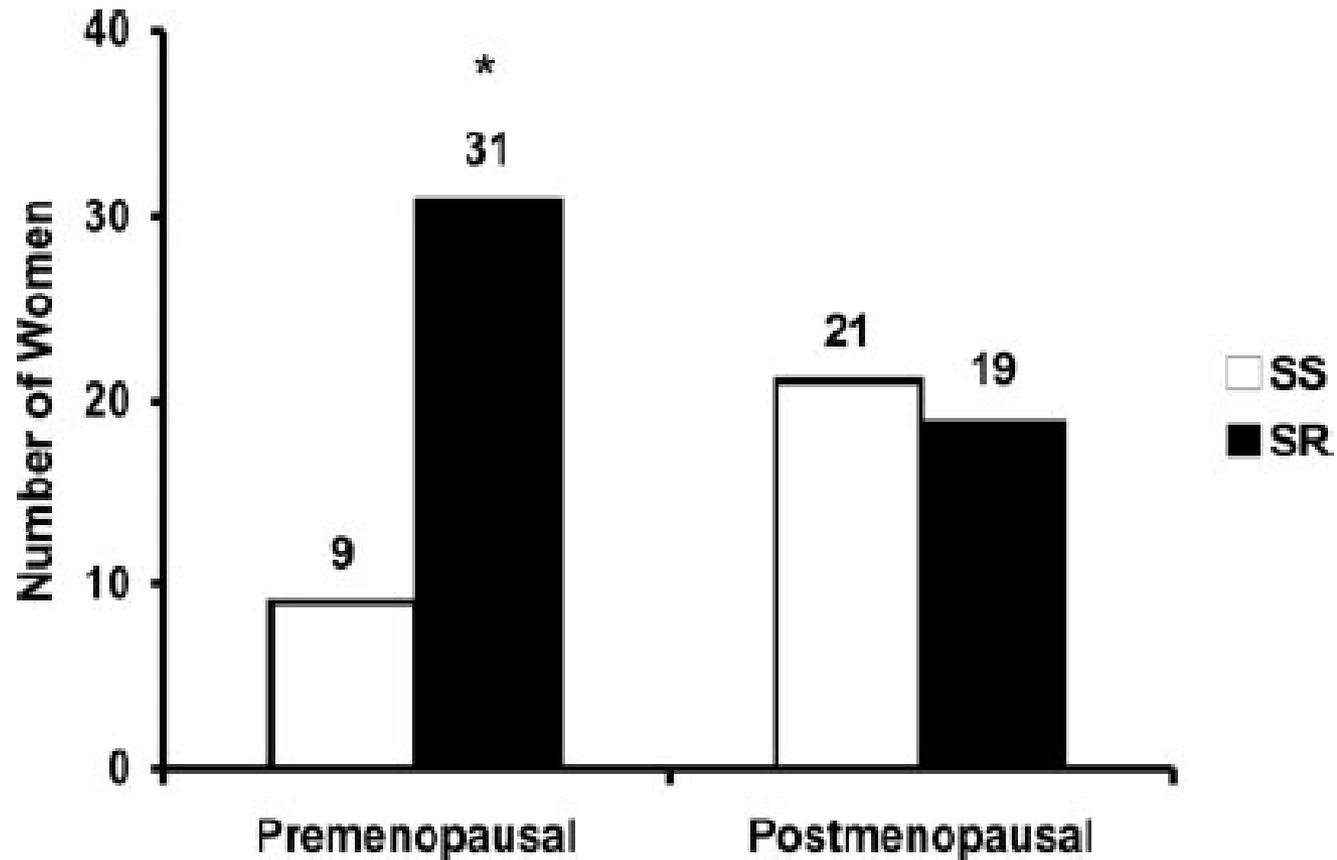
- La menopausia aumenta el riesgo de enfermedad renal y glomeruloesclerosis
  - El  $17\beta$ -estradiol inhibe la proliferación celular mesangial
  - La ovariectomía agrava la enfermedad renal y causa HTA en modelos animales, efecto que se atenúa con el reemplazo estrogénico
  - La protección renal está mediada por la inhibición del SRAA, especialmente reduciendo la actividad de la ECA
  - La sal-sensibilidad es muy prevalente en la postmenopausia, y se asocia a disfunción endotelial, hiperlipidemia, microalbuminuria e insulino-resistencia
-

---

# ESTRÓGENOS Y RIÑÓN: SAL SENSIBILIDAD Y ENFERMEDAD RENAL

- La pérdida de estrógeno endógeno reduce la biodisponibilidad de ON y aumenta la actividad de Ang II, lo que lleva a alteración en el manejo renal del Na, estrés oxidativo e HTA
  - En mujeres postmenopáusicas también se demostró que la menopausia quirúrgica aumenta la sal sensibilidad y la HTA
-

# AUMENTO DEL NÚMERO DE MUJERES SAL SENSIBLES LUEGO DE 4 MESES DE MENOPAUSIA QUIRÚRGICA (HISTERECTOMÍA Y OOFORECTOMÍA)

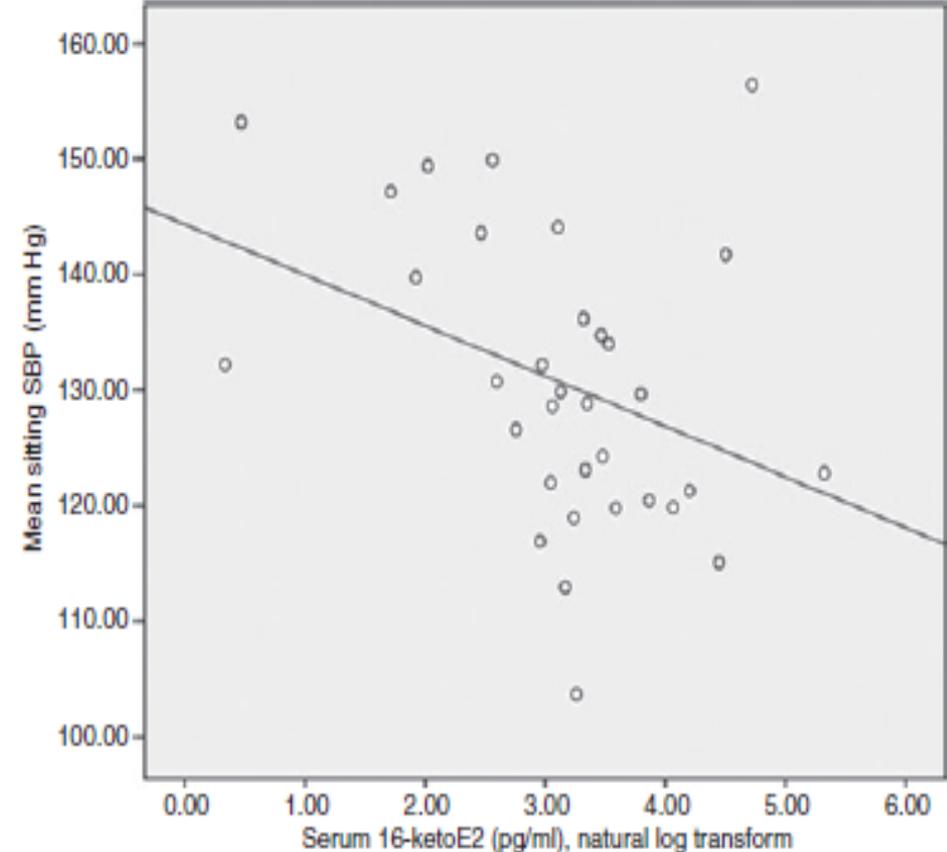
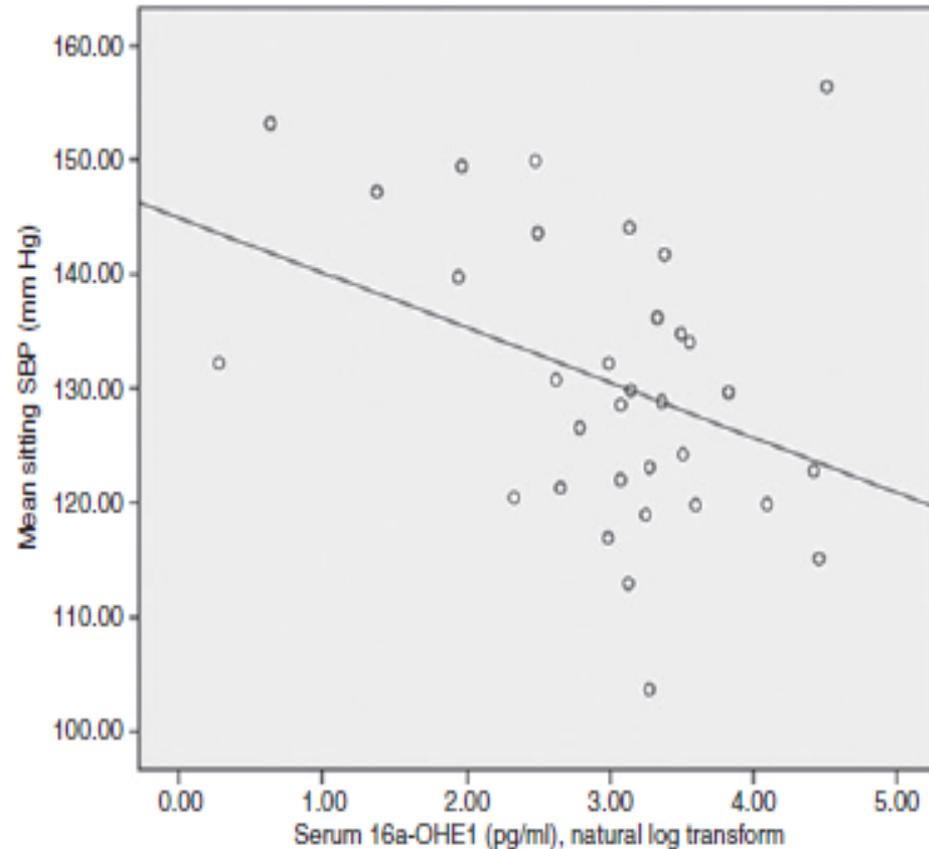


---

# OTROS MECANISMOS PROTECTORES VASCULARES DE LOS ESTRÓGENOS

- Los estrógenos endógenos son antioxidantes que inhiben la generación de RLO y aumentan la disponibilidad de ON
  - El estrés oxidativo en la postmenopausia produce HTA
  - El  $17\beta$ -estradiol y sus metabolitos –por medio del CYT450 y COMT- ejercen vasodilatación y descenso de la PA
  - El 2-hidroxiestradiol y el 2-metoxiestradiol estimulan la síntesis de prostaciclina, reducen la producción de endotelina (ET-1), la proliferación de músculo liso vascular y células del mesangio
  - El aumento de la excreción urinaria de 2-HO-estradiol en la postmenopausia se asocia con cifras más bajas de PA
  - En la mujer se ha demostrado efecto vasodilatador agudo del  $17\beta$ -estradiol en diversos lechos vasculares
  - Este estrógeno descende la PA por aumento de vasodilatación dependiente del endotelio y mediada por flujo
-

# Serum Estrogen Metabolites and Systolic Blood Pressure Among Middle-Aged and Older Women and Men



## CONCLUSIONS

These data suggest that serum 16 $\alpha$ -OHE<sub>1</sub> or 16-ketoE<sub>2</sub> may be important for vascular health among postmenopausal women but not among similarly aged men.

# HORMONAS DE ORIGEN ANIMAL (ESTRÓGENOS CONJUGADOS)

- Los estudios clínicos, como el **Heart and Estrogen/Progest Replacement Study (HERS)**, y el **Women's Health Initiative (WHI)**, usando estrógenos conjugados con medroxiprogesterona, no mostraron un efecto beneficioso en el riesgo de enfermedad cardiovascular. De hecho, el uso de estas hormonas se asoció con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular en el largo plazo.
- No obstante, los efectos sobre la presión arterial, ya sea con estrógenos conjugados solos, o asociados a progestágenos, no son significativos en la postmenopausia.
- En el estudio **Post Menopausal Estrogen/Progest Intervention (PEPI)**, la PA fue similar, luego de 3 años, entre tratadas y no tratadas.

**Por lo tanto** Los efectos sobre la presión arterial, ya sea con estrógenos conjugados solos, o asociados a progestágenos, no son significativos en la postmenopausia.

# LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS HERS Y WHI

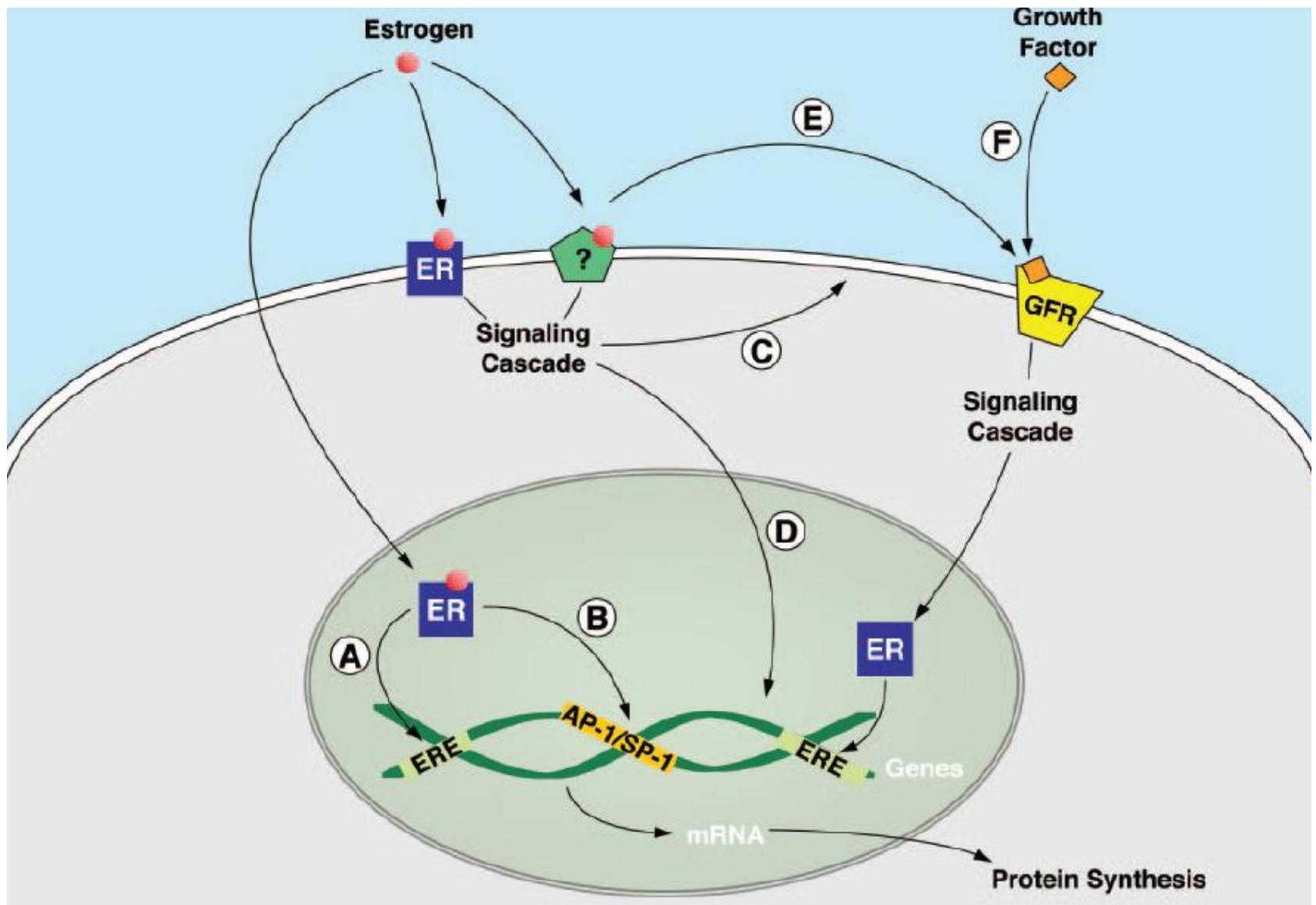
- El reemplazo hormonal se llevó a cabo en mujeres entre 60-69 años y que, por lo tanto, llevaban mucho tiempo menopáusicas
- Por ello, es muy probable la existencia de otros factores de riesgo CV, e incluso enfermedad subclínica
- El envejecimiento en la menopausia se asocia con un aumento de la rigidez arterial, y la evidencia de que el reemplazo hormonal puede mejorar la rigidez arterial administrado tempranamente en mujeres postmenopáusicas
- El tratamiento con estrógenos puede tener efectos beneficiosos en la rigidez arterial, pero los efectos favorables de los estrógenos, incluyendo el descenso de la presión arterial, requiere que el reemplazo sea temprano, que los estrógenos sean naturales, y que se prefiera la vía transdérmica
- La vía de administración es otro elemento a considerar: la oral tiene 1er paso hepático, que atenúa el efecto vasodilatador, estimula el SRAA (ejemplo: el estudio WHI con estrógenos naturales en mujeres post IAM- tratadas con 17β-estradiol o estrógenos naturales durante un año, no demostró efectos adversos)
- La transdérmica evita esa estimulación y descende la PAD, en comparación con los EEC

- 
- La administración transdérmica de estrógeno también reduce la presión arterial y lo mismo sucede con la vía sublingual, en hipertensas, pero no en normotensas
-

---

# POSIBLE INFLUENCIA DE LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES EN LA HTA POSTMENOPÁUSICA

- El Nurse's Study, prospectivo, que incluyó 68.297 mujeres mostró que el RR de HTA entre las que tomaban AO fue 1.8 a 2.3, aún después de ajustar a otros FR
  - El riesgo se reduce con el tiempo al suspenderlos, pero es aún alto luego de más de 6 años (RR = 1.2)
  - Como los AO fueron utilizados en los últimos 50 años, se plantea si su uso puede jugar un papel en el desarrollo de HTA en la postmenopausia
-



---

# EFECTOS DEL TRATAMIENTO ESTROGÉNICO EN LA POSTMENOPAUSIA SOBRE LA PRESIÓN ARTERIAL Y LA ATEROSCLEROSIS

## POTENCIALMENTE BENEFICIOSOS

- TRH CON 17- $\beta$ -ESTRADIOL
- ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA
- TRH TEMPRANO DESPUÉS DE LA MENOPAUSIA
- DOSIS BAJAS DE LA HORMONOTERAPIA DE REEMPLAZO
- ADMINISTRACIÓN CÍCLICA DEL TRH

## POTENCIALMENTE NEGATIVOS

- TRH CON ESTRÓGENOS DE ORIGEN ANIMAL (EQUINOS)
- ADMINISTRACIÓN ORAL
- TRH TARDÍA DESPUÉS DE LA MENOPAUSIA
- DOSIS ELEVADAS DE LA HORMONOTERAPIA DE REEMPLAZO
- PROGESTÁGENOS CON EFECTOS ADVERSOS (MEDROXIPROGESTERONA)

**Table 4****Choosing an antihypertensive medication based on patient preference and comorbidity**

<b>Medication</b>	<b>May Also Benefit</b>	<b>Avoid If</b>
Thiazides	Venous insufficiency, some kidney stones	Gout, urinary incontinence, hypercalcemia
Lisinopril	Diabetic renal protection	Asthma (cough), pregnancy possible
Losartan	Gout (lowers uric acid), renal protection	Pregnancy possible
Propranolol	Anxiety, migraine prevention	Asthma, very high BP (not very effective)
Amlodipine	Raynaud phenomenon, stable angina	Venous insufficiency (edema)
Nifedipine	Raynaud phenomenon	Venous insufficiency (edema)
Verapamil	Cluster headache	Bradycardia
Spirolactone	Hirsutism	Pregnancy possible
Clonidine	Anxiety, vasomotor symptoms	Nonadherent (rebound HTN)

---

## EN CONCLUSIÓN...

- El envejecimiento es uno de los factores determinantes de la HTA en la postmenopausia
  - La obesidad y el sedentarismo son los FR más frecuentemente asociados con la HTA en ese período
  - El abandono del tabaco, la dieta hipograsa rica en vegetales, el ejercicio físico, descenso de peso, y moderación en el consumo de alcohol son medidas que deben ser aconsejadas
  - Si bien el descenso de los estrógenos contribuye a la HTA, el reemplazo hormonal no es indicación ni para tratar la HTA ni para prevenir el riesgo CV
-

---

## EN CONCLUSIÓN...

- La probabilidad de aumento de la PA por el reemplazo hormonal es baja, pero una proporción importante de mujeres deberán recibir antihipertensivos para alcanzar los objetivos
  - La elección del fármaco deberá apuntar al bloqueo del SRAA, ya que existe hiperactividad del mismo después de la menopausia, y que la combinación de drogas debe ser considerada, en especial con calcioantagonistas y/o diuréticos
  - Los  $\beta$ -bloqueantes tienen indicaciones específicas (post-IAM, taquiarritmias) y su uso debe contraindicarse en mujeres con riesgo de síndrome metabólico
-

---

## EN CONCLUSIÓN...

- El propósito primordial de la prevención, tanto 1ª como 2ª, en la postmenopausia, es la reducción de la morbimortalidad por eventos adversos (IAM, ACV, nefropatía hipertensiva)
  - Actualmente, el control de la HTA es deficiente. Es necesario identificar a las mujeres con riesgo más alto, como asimismo combatir la obesidad y el sedentarismo
  - Es importante destacar que McMahon demostró que el descenso de la PA reduce la incidencia de ictus en un 38 por ciento, y de cardiopatía isquémica en un 19 por ciento
-



*MUCHAS GRACIAS POR VUESTRA ATENCIÓN*