



Contribuciones y aplicaciones de la medida ambulatoria de la presión arterial en la hipertensa menopáusica

P. Aranda, F. J. Aranda y E. López de Novales

Unidad de Hipertensión y Valoración de Riesgo Vascular. Servicio de Nefrología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

INTRODUCCIÓN

En los países industrializados la menopausia tiende a ser considerada en la mujer como un problema de salud pública tanto por sus implicaciones sanitarias como repercusiones socio-económicas.

Desde el punto de vista médico, el déficit estrogénico que determina la aparición del período menopáusico en la mujer se acompaña de un incremento claro de la morbi-mortalidad por tres grupos de procesos: la patología cardiovascular, la patología osteoporótica y, como en los últimos años se va conociendo, la Enfermedad de Alzheimer. Si nos referimos a los procesos cardiovasculares, éstos suponen en nuestro país el 50,2% de la mortalidad en mujeres de 45 o más años¹, observándose asimismo una elevada tasa de morbilidad cardiovascular, especialmente referida a las diferentes manifestaciones clínicas de la cardiopatía isquémica.

Fruto del déficit de producción estrogénica, así como de la contribución de factores medio-ambientales, como sedentarismo, exceso de peso corporal, hábitos alimenticios no saludables, y edad; con el inicio del período menopáusico observamos en la mujer un aumento espectacular en la prevalencia de factores de riesgo vascular, de carácter modificable, tales como hipertensión arterial (HTA), dislipemias, obesidad y diabetes mellitus (tabla I).

Aunque existe una gran agregación en la presentación clínica de estos factores de riesgo vascular, lo cual supone un incremento exponencial del riesgo para estas mujeres, quizá el factor de riesgo más relevante sea la HTA tanto por su elevada prevalencia en mujeres mayores de 50 años como por su elevado riesgo atribuible poblacional para la presentación de complicaciones cardiovasculares².

Correspondencia: P. Aranda Lara
Unidad de HTA
Hospital Regional Universitario Carlos Haya
Avda. Carlos Haya, s/n.
29010 Málaga

Tabla I. Prevalencia de factores de riesgo vascular en mujeres pre y postmenopáusicas

	Hipertensas (n-208/52,1%)	P	Normotensas (n-191/47,9%)
Edad (años)	51,8 ± 8	***	55,6 ± 8
IMC ≥ 30 (%)	56,7	***	35,6
Cociente Ombligo/ Muslo ≥ 2,7 (%)	7	ns	9,4
Diabetes (%)	26,4	***	7,3
Hipercolesterolemia (%)	30,7	n.s.	35,6
Hipertrigliceridemia (%)	7,7	n.s.	4,7
Dislipemia mixta (%)	8,7	**	2,6
c-HDL < 35 mg/dl (%)	7,7	*	2,6
Fibrinogeno ≥ 450 mg/dl (%)	28,6	*	12,5
Microalbuminuria > 30 mg/24 h (%)	13,3	*	1,5
Tabaquismo (%)	3,4	***	21,5

*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001.

Período postmenopáusico medio: 5,1 años.

P. Aranda y cols. (Ref. 5).

Aunque la fisiopatología de la HTA en la mujer menopáusica no es un proceso totalmente definido, cada vez se conoce mejor mecanismos fisiopatológicos implicados en la misma. Así, como consecuencia del hipoestrogenismo en conjunción con factores medioambientales, el incremento en la prevalencia de HTA tras el inicio de la menopausia parece mediado por la actuación de factores como: disfunción endotelial con déficit en la producción de NO e incremento en la liberación de endotelina (ET); aumento en la actividad simpática, en especial tras situaciones de estrés; frecuente existencia de un estado de resistencia a la insulina; aumento de la sensibilidad a la sal; y mayor actividad de los receptores AT₁ de la angiotensina II y de la actividad de la enzima de conversión de la angiotensina³ (tabla II). Estos factores fisiopatológicos pueden explicar, en gran medida, no sólo el incremento de la presión arterial (PA) tras la menopausia sino también las modificaciones que en el perfil de la PA durante 24 horas se encuentran en muchas mujeres tras la menopausia; y por ende los beneficios que niveles normales de estrógenos, ya sea por una actividad ová-

Tabla II. Factores fisiopatológicos implicados en la elevación de la presión arterial tras la menopausia

- Disfunción endotelial.
- Hiperactividad del sistema nervioso simpático.
- Resistencia a la insulina. Hiperinsulinismo secundario.
- Aumento sensibilidad a la sal.
- Aumento actividad del sistema renina-angiotensina.
- Alteraciones del metabolismo del calcio.

P. Aranda (Ref. 3).

rica normal o un tratamiento hormonal sustitutivo (THS), tienen sobre la reactividad vascular y la PA.

CAMBIOS DE LA PA TRAS LA MENOPAUSIA

Tanto en estudios epidemiológicos longitudinales como transversales sobre la PA es característico observar un incremento de la PA sistólica y diastólica con la edad en ambos sexos; no obstante, mientras hasta la 5ª década de la vida las cifras de PA son mayores en el hombre; a partir de la misma la situación se invierte siendo mayores las cifras medias de PA en la mujer⁴. E igualmente ocurre con la prevalencia de HTA. Estas tendencias no pueden explicarse por efecto de la edad, ya que es un factor que por igual afecta a los dos sexos; ni sólo como consecuencia de un fenómeno de regresión a la media por la mayor mortalidad de hombres hipertensos. Además es una tendencia que se observa ya en la 5ª década de la vida, momento en que se instaura la menopausia en la amplia mayoría de mujeres. Por tanto, parece razonable que los cambios de tipo endocrino y neurohumoral que comporta la menopausia contribuyan a estas modificaciones en la PA. Por otro lado, es también frecuente en estudios epidemiológicos observar cómo mientras las cifras de PA diastólicas tienden a estabilizarse en meseta en ambos sexos con la edad; la PA sistólica continua incrementándose, de forma especial en mujeres, hasta la 7ª y 8ª décadas de la vida^{4,5}.

La introducción en la práctica clínica de las técnicas de medida ambulatoria de la PA (MAPA) nos han permitido conocer aún mejor el comportamiento de la PA a lo largo del día en las mujeres menopáusicas, así como nos han ayudado a despejar algunas incógnitas respecto a los efectos del tratamiento con estrógenos solos o asociados a progesterona sobre la PA.

Aunque no es un fenómeno universal registros ambulatorios, con periodicidad anual, en períodos pre e inmediatos tras la menopausia nos muestran una

tendencia, que no alcanza significación estadística, a elevarse la PA en especial la sistólica. Este incremento pudiera deberse sólo al aumento de peso que, a menudo, se opera en estas mujeres⁶; no obstante, otros datos apoyan el posible papel fisiopatológico que los factores mencionados en la tabla II pudieran jugar. Así cuando se analizan comparativamente los registros obtenidos mediante MAPA en períodos pre y postmenopáusico inmediato (1 a 3 años) a menudo se observan tanto cambios en la variabilidad intrínseca como extrínseca⁷. El aumento en la variabilidad de la PA sistólica es muy manifiesto pudiendo ser, a nuestro juicio, un importante factor contribuyente a la mayor presión de pulso que suelen presentar las mujeres en relación con los hombres después de 50 años, y secundariamente más elevada incidencia de complicaciones cardiovasculares puramente hipertensivas, como hemorragia cerebral, episodios de insuficiencia cardíaca,... en mujeres hipertensas⁸. Factores fisiopatológicos que participan en la reactividad vascular, y están presentes en estas mujeres como la existencia de disfunción endotelial⁹; aumento de la actividad del sistema renina angiotensina (SRA)^{10,11}, y del sistema nervioso simpático, sobre todo en situaciones de estrés¹² estarían implicados en estos cambios.

Otro hallazgo frecuente en los registros de MAPA de las mujeres menopáusicas es la presencia de un patrón non-dipper⁷, que, como es bien conocido, se asocia con una mayor morbi-mortalidad cardiovascular. Este patrón non-dipper puede observarse tanto en mujeres menopáusicas hipertensas como normotensas poniéndose en relación con el incremento de la actividad simpática, directamente⁷, o de forma indirecta, como nosotros hemos observado¹³, en aquellas mujeres que desarrollan sensibilidad a la sal tras la menopausia (fig. 1). El elevado número (50-60%) de mujeres que llegan a ser sal sensibles tras la menopausia¹³ hace que, de forma especial en las que desarrollan HTA, este hecho se deba tener en consideración en su enfoque terapéutico habida cuenta su mayor riesgo cardiovascular.

EFFECTOS DEL TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO SOBRE LA PA

El hecho de que un porcentaje (10-15%) de mujeres con terapia hormonal contraceptiva desarrollara HTA y la escasez de estudios clínicos que valoraran los efectos sobre la PA del THS hicieron que durante algún tiempo no pudiera establecerse si el tratamiento sustitutivo con estrógenos solos o asociados a progesterona tenía efectos deletéreos o benéficos sobre la PA.

La evidencia clínica hoy acumulada nos hace aseverar que el THS no tiene ningún efecto perjudicial sobre la PA, ya sea en mujeres normotensas como hipertensas; más aún, sin manifestar un efecto hipotensor franco, tanto estrógenos como su combinación con progesterona producen una tendencia a reducir los niveles de PA y a modificar el perfil non-dipper que muchas de estas mujeres presentan. La tabla III, nos muestra los efectos de las diferentes alternativas terapéuticas de THS sobre la PA tomada de forma casual. Recientes estudios^{14,15} han mostrado en MAPA efectos neutros o incluso una tendencia a disminuir la Paa en mujeres bajo THS ya sean con estrógenos o asociados a progesterona.

Nuestra experiencia personal en el seguimiento de los efectos de la THS sobre la PA con MAPA en un grupo de 20 mujeres normotensas durante 3 años (resultados no publicados) tampoco nos indicaron cambio significativo alguno en la PA durante 24 horas; sin embargo, sí pudimos observar en algunas pacientes un descenso de la variabilidad intrínseca así como la corrección del perfil non-dipper. Estos hallazgos no hicieron plantear un estudio¹⁶ cuyos resultados nos muestran, como previamente indicamos, que las mujeres menopáusicas sal sensibles, más proclives al desarrollo de un perfil non-dipper¹³, responden al tratamiento estrogénico reduciendo su PA nocturna y disminuyendo su variabilidad intrínseca (fig. 2). Una mejoría de la función endotelial⁹ y disminución de la actividad simpática¹⁷ parecen ser los factores responsables de estos cambios favorables en el perfil de PA de estas mujeres.

En conclusión, aunque son necesarios más estudios con MAPA que valoren los cambios de la PA tras la menopausia y los efectos, especialmente a largo plazo del THS, nuestros hallazgos apoyan la idea de que la menopausia produce modificaciones negativas sobre el perfil 24 horas de la PA que pueden verse mejorados con el tratamiento hormonal sustitutivo.

Tabla III. Efectos del tratamiento hormonal sustitutivo sobre la presión arterial

THS	Efecto sobre PA
Estrógenos	Neutro o ligero descenso
Estrógenos + Progestágenos	Neutro o ligero descenso
Premarin	Moderado aumento
Raloxifeno	Neutro

BIBLIOGRAFÍA

- Villar F, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Rey Calero J: Mortalidad cardiovascular en España y sus comunidades autónomas. *Med Clin* 1998; 110: 321-327, 1998.
- Aranda P, Aranda FJ, Aranda PJ: Riesgo cardiovascular diferencial. En «Salud y Medicina de la Mujer» (ed. S. Palacios) Harcourt. Madrid 303-309, 2001.
- Aranda P, Aranda FJ, López-Navales E: Hipertensión arterial y menopausia: Revisión. *Iberoamerican J Hypertens* (Ed. Española) 1-8, 1996.
- Aranda P y Villar J: Estudio Epidemiológico Andaluz sobre Factores de Riesgo Vascular: Estudio Al-Andalus. Consejería de Salud. Servicio- Andaluz de Salud. Sevilla 1993 (Monografía).
- Aranda P, Aranda FJ: Hipertensión Arterial en la mujer postmenopáusica: Perfil fisiopatológico y aproximación terapéutica. En «Hipertensión en Mujeres Postmenopáusicas» (ed. M. Safar, M. Stimpel y A. Zanchetti). Springer Barcelona 83-96, 1995.
- Aranda P, San Juan P, Aranda FJ, Pereiro R: En representación del grupo DRECA. Perfil de riesgo cardiovascular en mujeres pre y postmenopáusicas. Resultados a propósito del Estudio Dreca. *Clin E Invest Arteriosclerosis* (Supl. 1): 40-44, 1994.
- Verdecchia P, Schillaci G, Gatteschi C y cols.: Blunted nocturnal falls in blood pressure in hypertensive women with future cardiovascular morbid events. *Circulation* 88: 986-992, 1993.
- Jiménez Ramírez Z: ¿Existen diferencias en el perfil de riesgo vascular del hipertenso según el sexo? Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga 2001.
- Mendelsohn ME, Karas RH: Estrogen and blood vessel wall. *Curr Op Cardiology* 9: 619-626, 1994.
- Sumino H, Ichikawa S, Kanda T y cols.: Hormone replacement therapy in postmenopausal women with essential hypertension increases circulating plasma levels of bradykinin. *Am J Hypertens* 12: 1044-1047, 1999.
- Nickenig G, Baumer AT, Grohé C y cols.: Estrogen modulates AT1 receptor gene expression *in vitro* and *in vivo*. *Circulation* 97: 2197-2201, 1998.
- Owens JF, Stoney CM, Mathews KA: Menopausal status influences ambulatory blood pressure level changes during mental stress. *Circulation* 88: 2794-2802, 1993.
- Martín Romero R: ¿Modifica la menopausia la sensibilidad a la sal? Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga, 1997.
- Van Iltersum FJ, van Baal Wm, Kenemans P y cols.: Ambulatory, not office blood pressure, decline during hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. *Hypertension* 11: 1147-1152, 1998.
- Seely EW, Walsh BW, Gerhard MD, Williams GH: Estradiol with or without progesterone and ambulatory blood pressure in postmenopausal women. *Hypertension* 33: 1190-1194, 1999.
- Aranda P, Aranda PJ, Aranda FJ, López E: Salt sensitivity deteriorates cardiovascular risk profile of postmenopausal women: a long-term prospective study. *Hypertension* 37: 987 (A), 2001.
- Sudhukr, Esler MD, Jennings GL, Komesaroff PA: Estrogen supplementation decreases norepinephrine induced vasoconstriction and total body norepinephrine spillover in peri-