



# *Efecto del bloqueo del receptor AT-1 de la angiotensina II en el control de la presión arterial en mujeres postmenopáusicas. Influencia del tratamiento hormonal sustitutivo*

**F. Fernández Vega**

Servicio de Nefrología. Unidad de HTA. Hospital Central de Asturias. Oviedo.

La hipertensión arterial (HTA) es un problema importante y muy frecuente de salud pública y uno de los principales factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en ambos sexos<sup>1,2</sup>. La enfermedad cardiovascular (ECV) es la primera causa de muerte en los países desarrollados, lo que supone en España el 35% de la totalidad de los fallecimientos. La cardiopatía isquémica en varones y el accidente cerebrovascular en las mujeres, son las principales causas de muerte en nuestro país. En la población femenina española siguen en orden de frecuencia la cardiopatía isquémica, el cáncer de mama y las demencias. Una de cada 6 españolas fallece por accidente cerebrovascular y 1 de cada 25 lo hace por cáncer de mama<sup>3</sup>. De manera que aunque exista una creencia general en sentido opuesto, la ECV produce en la mujer mucha más mortalidad que el cáncer de mama.

La ECV aumenta con la edad en ambos sexos pero en la mujer los problemas comienzan entre una y dos décadas más tarde en clara relación con la postmenopausia. Es evidente que existen una serie de hechos diferenciales ligados al sexo y que hay un antes y un después de la menopausia en lo que respecta a la morbi-mortalidad cardiovascular. Está bien establecido que la ECV es muy baja antes de la menopausia, particularmente en ausencia de otros FRCV, y significativamente inferior a la de los hombres de edad superponible, para posteriormente, cuando sucede el bache estrogénico, igualar e incluso superar el riesgo cardiovascular de los hombres. El hipoestrogenismo secundario al descenso de la función ovárica en la postmenopausia condiciona HTA, obesidad, resistencia a la insulina, dislipemia y alteraciones hemostáticas, lo cual incrementa poderosamente el riesgo de ECV<sup>4-13</sup>.

El riesgo de desarrollar HTA en las mujeres postmenopáusicas es más de dos veces superior al de las premenopáusicas. La fisiopatología es multifac-

torial y complicada, y en ella participan la disfunción endotelial, la hiperactividad simpática, la activación del sistema renina angiotensina (SRA), alteraciones del metabolismo del calcio, etc., constituyendo el eje central del proceso el déficit estrogénico<sup>14-17</sup>.

La participación del SRA en la HTA de la mujer postmenopáusicas, siempre ha sido discutida y no bien entendida. Estudios recientes han aclarado la relación del déficit estrogénico y del tratamiento hormonal sustitutivo (THS) con el SRA. Los estrógenos (E) regulan los diferentes componentes del SRA, así la síntesis hepática de angiotensinógeno está condicionada por ellos. Los niveles plasmáticos de renina y de la ECA son significativamente más altos en mujeres postmenopáusicas que no reciben THS y consecuentemente los niveles circulantes de angiotensina II (A II) están más elevados. Además los E perfilan la expresión de receptores AT-1 en diversos tejidos y atenúan la respuesta vascular a la A II. Por otro lado los E incrementan las acciones fisiológicas del óxido nítrico y disminuyen las acciones de la A II<sup>12,13,18-23</sup>. También se ha demostrado que el THS en mujeres postmenopáusicas normotensas e hipertensas, disminuye la actividad de la ECA y aumenta las concentraciones de bradiquinina plasmática, lo cual puede ser beneficioso para el RCV de estas pacientes<sup>24</sup>. Estos y otros estudios sugieren que la regulación del SRA por los E contribuiría a la protección cardiovascular en la mujer postmenopáusicas y si bien es cierto que el Women's Health Initiative Trial demostró el efecto perjudicial de la asociación estrógenos-progestágenos, el brazo del estudio constituido por E solos, continúa<sup>25,26</sup>.

Por todo lo expuesto es lógico pensar en la efectividad y en el beneficio que se puede obtener en las mujeres hipertensas postmenopáusicas al utilizar bloqueadores del SRA<sup>27,28</sup>.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. World Health Organization: World Health Statistics Annual. Geneva: World Health Organization. 1995.
2. Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Graciani A, Villar F, Herruzo R: Mortality attributable to cardiovascular risk factors in Spain. *Eur J Clin Nutr* 57 (Supl. 1): S18-S21, 2003.
3. Instituto Nacional de Estadística: Causas de mortalidad 1990-2000. INE 2002.
4. Kannel W, Hjortland MC, Mc Namara PM, Gordon T: Menopause and risk of cardiovascular disease: The Framingham Study. *Ann Intern Med* 87: 447-452, 1976.
5. Castelli WP: Cardiovascular disease in women. *Am J Obstet Gynecol* 158: 1553-1560, 1988.
6. Barret Connor E: Sex differences in coronary heart disease. Why are women so superior? *Circulation* 95: 252-264, 1997.
7. Marrugat J, Sala J, Masia R y cols.: Mortality differences between men and women following first myocardial infarction. RESCATE Investigators. *JAMA* 280: 1405-1409, 1998.
8. Vaccarino V, Parsons L, Every NR y cols.: Sex based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. *N Engl J Med* 341: 217-225, 1999.
9. Roquer J, Campello AR, Gomis M: Sex differences in first ever acute stroke. *Stroke* 34: 1581-1585, 2003.
10. Kannel WB, Wilson PW: Risk factors that attenuate the female coronary disease advantage. *Arch Intern Med* 155: 57-61, 1995.
11. Nasr A, Breckwoldt M: Estrogen replacement therapy and cardiovascular protection: lipid mechanisms are the tip of an iceberg. *Gynecol Endocrinol* 12: 43-59, 1998.
12. Shunkert H, Danser AH, Hense HW y cols.: Effects of estrogen replacement therapy on the renin angiotensin system in postmenopausal women. *Circulation* 95: 39-45, 1997.
13. Harvey PJ, Wing LM, Savage J, Molloy D: The effects of different types and doses of oestrogen replacement therapy on clinic and ambulatory blood pressure and the rennin angiotensin system in normotensive postmenopausal women. *J Hypertens* 17: 405-411, 1999.
14. Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R y cols.: The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens* 3: 427-433, 1989.
15. Karas RH, Patterson BL, Mendelsohn ME: Human vascular smooth muscle cells contain functional estrogen receptors. *Circulation* 88: 1943-1950, 1994.
16. Aranda P, Aranda FJ: Hipertensión arterial en la mujer postmenopáusica. Aproximación fisiopatológica y terapéutica. *J Hypertens* (Ed. Esp) 2: 363-369, 1995.
17. Rappelli A: Hipertensión and obesity alter menopause. *J Hypertens* 20 (Supl. 2): S26-S28, 2002.
18. Klett C, Ganten D, Hellmann W, Kaling M y cols.: Regulation of angiotensinogen synthesis and secretion by steroid hormones. *Endocrinology* 130: 3660-3668, 1992.
19. Gallagher PE, Li P, Lenhart JR y cols.: Estrogen regulation of angiotensin converting enzyme mRNA. *Hypertension* 1999, 33: 323-328, 1999.
20. Krishnamurthi K, Verbalis JG, Zheng W y cols.: Estrogen regulates angiotensin AT1 receptor expression via cytosolic proteins that bind to the 5 leader sequence of the receptor mRNA. *Endocrinology* 140: 5431-5434, 1999.
21. Rosenfeld CR, Jackson GM: Estrogen induced refractoriness to the pressor effects of infused angiotensin II. *Am J Obstet Gynecol* 148: 429-435, 1984.
22. Harrison-Bernard LM, Raj L: Postmenopausal hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2000, 2: 202-207.
23. Wu Z, Maric C, Roesch D y cols.: Estrogen regulates adrenal angiotensin AT1 receptors by modulating AT1 receptor translation. *Endocrinology* 144: 3251-3261, 2003.
24. Nogawa N, Sumino H, Ichikawa S y cols.: Effect of long term hormone replacement therapy on angiotensin converting enzyme activity and bradykinin in postmenopausal women with essential hypertension and normotensive postmenopausal women. *Menopause* 8: 210-215, 2001.
25. Mosca L, Manson JE, Sutherland SE y cols.: Cardiovascular disease in women. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation* 96: 2468-2482, 1997.
26. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288: 321-333, 2002.
27. Malmquist K, Kahan T, Dahl M: Angiotensin II type 1 (AT1) receptor blockade in hypertensive women: benefits of candesartan cilexetil versus enalapril or hydrochlorothiazide. *Am J Hypertens* 13: 504-511, 2000.
28. Fernández-Vega F, Abellán J, Vegazo O, García de Vinuesa S, Rodríguez JC, Maceira B, Sanz de Castro S, Robles Nicolás R, Luño J: Angiotensin II type 1 receptor blockade to control blood pressure in postmenopausal women. Influence of hormone replacement therapy. *Kidney International* 62 (Supl. 82): S36-S41, 2002.