



Hipertensión y riesgo vascular

www.elsevier.es/hipertension



REVISIÓN

Menopausia: hipertension arterial y enfermedad vascular



J.M. Zilberman ^{a,b,c}

^a Sección Hipertensión Arterial, Departamento de Prevención Cardiovascular, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA), Buenos Aires, Argentina

^b Sección Hipertensión arterial, Servicio de cardiología, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Buenos Aires, Argentina

^c Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cátedra de Fisiología, Universidad de Buenos Aires, UBA, Buenos Aires, Argentina

Recibido el 8 de septiembre de 2017; aceptado el 5 de noviembre de 2017

Disponible en Internet el 1 de febrero de 2018

PALABRAS CLAVE

Menopausia;
Hipertensión arterial;
Daño vascular

Resumen La hipertensión arterial es el mayor factor de riesgo de muerte cardiovascular, afectando al 25% de las mujeres. Los cambios hormonales y la hipertensión arterial tras la menopausia pueden conducir a mayor daño de órgano blanco y enfermedad cardiovascular, como el incremento de la rigidez arterial, la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca crónica y el accidente cerebrovascular.

Los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de la hipertensión arterial y la enfermedad vascular en la mujer menopáusica son controvertidos.

Existen diferencias farmacodinámicas y farmacocinéticas en ambos sexos, la mujer presenta más tos ante los inhibidores de enzima de conversión, más calambres ante los diuréticos tiazídicos y más edema en miembros inferiores con los antagonistas cálcicos.

El objetivo de esta revisión es analizar los posibles mecanismos fisiopatológicos involucrados en la hipertensión arterial después de la menopausia y una mayor comprensión de los efectos biológicos que median el envejecimiento vascular en mujeres con la pérdida de los efectos protectores de los estrógenos sobre el sistema vascular.

© 2017 SEH-LELHA. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Menopause;
Hypertension;
Vascular damage

Menopause: Hypertension and vascular disease

Abstract Hypertension is the main cardiovascular risk factor affecting 25% of women. Hormone changes and hypertension after menopause may lead to higher target organ damage and cardiovascular disease such as increased arterial stiffness, coronary diseases, chronic heart failure and stroke.

Correo electrónico: jzilberman@icba.com.ar

<https://doi.org/10.1016/j.hipert.2017.11.001>

1889-1837/© 2017 SEH-LELHA. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

The physiopathological mechanisms involved in the development of hypertension and cardiovascular diseases in menopausal women are controversial.

There are pharmacokinetic and pharmacodynamic differences in both sexes, the women have more coughing when using the converting-enzyme inhibitors, more cramps when using thiazide diuretics and more oedema in the inferior limbs when using calcium antagonists.

The aim of this review is to analyse possible physiopathological mechanisms involved in hypertension after menopause and to gain a better understanding of the biological effects mediated by vascular ageing in women when the level of oestrogen protective effect decreases over the vascular system.

© 2017 SEH-LELHA. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Desde hace años, el interés sanitario sobre la salud de la mujer se centró en su capacidad reproductiva y se asumió, tácitamente, que las mujeres reaccionaban igual que los hombres al resto de las enfermedades y a los fármacos.

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la primera causa de muerte en la mujer en muchos países incluyendo la Argentina, superando al cáncer ginecológico y con una edad de aparición 10 años más tarde que en los hombres. Este riesgo de ECV que se incrementa en la menopausia (MNP) actualmente no puede ser solo atribuido a los cambios hormonales y está en continua revisión.

La expectativa de vida de la mujer se ha prolongado, se proyecta que para el año 2030 habrá 1.200 millones de mujeres mayores de 50 años; justamente entre los 50 y 65 años de edad, la mujer atraviesa la etapa más crítica respecto a la aparición de factores de riesgo cardiovascular (FRCV), y la posibilidad de enfermarse se asocia al número de estos, y a que no estén adecuadamente controlados. Esta realidad pone de manifiesto la necesidad de implementar estrategias de prevención, así como esquemas terapéuticos adecuados.

Dentro de los FRCV, la hipertensión arterial (HTA) es altamente prevalente (más del 25% de la población femenina mundial la padece), su presencia incrementa el riesgo cardiovascular y puede llegar a equiparar a mujeres y varones de igual edad¹.

Se calcula que la HTA contribuye al 12,8% de las muertes en todo el mundo, con un impacto aún mayor en las mujeres (un 14,3% en mujeres frente a un 11,4% en los hombres).

En Argentina, el Registro Nacional de Hipertensión Arterial Estudio RENATA 2, a diferencia de otros estudios, demostró que la prevalencia de HTA fue mayor en varones que en mujeres independiente de la edad².

Un reporte reciente³ demostró que las mujeres mayores de 65 años tienen mayor prevalencia de HTA que los hombres, sumado a tener peor pronóstico luego de un evento cardiovascular⁴.

Históricamente, las mujeres han estado subrepresentadas en ensayos clínicos, por lo tanto, los beneficios de los resultados clínicos y los perfiles de seguridad de las terapias antihipertensivas fueron menos estudiados en las mujeres.

Las razones de las diferencias sexuales en los niveles de presión arterial (PA) son multifactoriales; diferentes

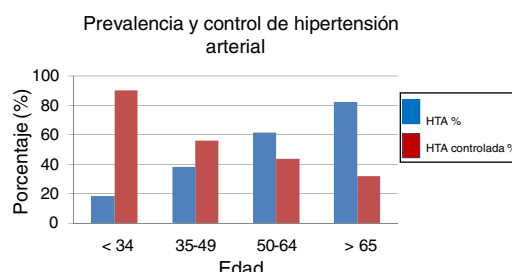


Figura 1 Relación entre la prevalencia de HTA y el control acorde a los grupos por edad. La figura muestra la distribución y prevalencia de HTA y la relación entre las pacientes controladas/tratadas en los diferentes grupos por edad. El 67,8% del total de pacientes con HTA fueron tratadas y el 48,6% fueron tratadas y controladas. Fuente: Zilberman et al.⁵.

funciones de las hormonas sexuales, el sistema renina-angiotensina, la actividad simpática y rigidez arterial están involucrados en este proceso.

En un estudio⁵ realizado en la Provincia de Córdoba, Argentina, con 1.034 participantes mujeres, ≥ 18 años ($47,13 \pm 15,71$; rango 18-87 años), el 48,4% de la muestra eran menopáusicas, se observó que la prevalencia de HTA se incrementó con la edad, y a la inversa, el control de la PA bajó con la edad (fig. 1).

La figura 1 muestra la distribución y prevalencia de HTA y la relación entre las pacientes controladas/tratadas en los diferentes grupos por edad. El 67,8% del total de pacientes con HTA fueron tratadas y el 48,6% fueron tratadas y controladas.

En Italia, el estudio SIMONA⁶ también demostró que la prevalencia de HTA en una población femenina es mayor tras la MNP, con relación a la peri- o premenopausia.

La HTA en la mujer posmenopáusica puede conducir a la progresión de la hipertrofia ventricular izquierda, la disfunción diastólica, el incremento de la rigidez arterial y es el principal factor causante de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca crónica y accidente cerebrovascular⁷.

Potenciales mecanismos responsables de la hipertensión arterial en la posmenopausia

La mayoría de la información que tenemos acerca de la HTA en la mujer menopáusica se ha obtenido de estudios epidemiológicos y tenemos poca información sobre mecanismos y fisiopatología, probablemente por las limitaciones que supone la obtención de datos longitudinales o la necesidad de técnicas invasivas.

Gran parte de los estudios realizados en modelos animales de MNP para estudiar los posibles mecanismos de HTA se han realizado en animales jóvenes, ovariectomizados, que no tienen en cuenta los cambios relacionados con la edad y que sí están presentes en mujeres menopáusicas.

Sumado a lo anterior, aun falta información sobre los mecanismos fisiopatológicos, moleculares, celulares y sistémicos en el desarrollo de la HTA y ECV en la mujer menopáusica.

Los hallazgos sobre protección de ECV encontrados en estudios clínicos epidemiológicos aleatorizados como el Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)⁸ I y II, el estudio Women's Health Initiative (WHI)⁹⁻¹¹, muestran que la terapia hormonal de reemplazo en las mujeres de edad avanzada ni en las jóvenes tiene efectos beneficiosos sobre la ECV.

En el caso de necesitar un tratamiento por fallo ovárico prematuro o insuficiencia ovárica temprana consiste en una TRH en una dosis más alta de la que se les suministra a mujeres con MNP. Este tratamiento se emplea para aliviar los síntomas de la deficiencia de estrógenos, como los sofocos, la sequedad vaginal, y ayudar a prevenir la osteoporosis. Con lo cual se entiende que es un beneficio para la paciente¹².

El incremento de ECV se produce tras la MNP y es un mecanismo complejo. Existen múltiples factores que interactúan y participan en los mecanismos de la ECV en la mujer, como los cambios hormonales, los receptores de estrógeno α y β a nivel de los diferentes sistemas (cardiovascular y renal), las alteraciones metabólicas favoreciendo los fenómenos de aterosclerosis y la disfunción endotelial. Asimismo existe una interacción del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), los estrógenos y la HTA en la mujer.

El objetivo de este artículo es realizar una revisión sobre algunos de los mecanismos fisiopatológicos de la HTA en la MNP y analizar la lesión o daño vascular como mecanismo o consecuencia del envejecimiento.

Papel de los estrógenos en la enfermedad cardiovascular

El estradiol es el más potente esteroide sexual femenino y el principal responsable de la acción estrogénica en la mujer. Los estrógenos tienen efecto cardioprotector, intervienen en el metabolismo del colesterol, actúan sobre la pared vascular, regulan el metabolismo óseo (previniendo la osteoporosis), y modulan la función cerebral modificando el temperamento, la memoria y la cognición¹².

Hay 2 tipos de receptores estrógeno, los α (gen ESR 1) y los β (gen ESR 2), que son receptores nucleares que actúan como factor de transcripción genética cuando se unen al estradiol. Se encuentran ampliamente distribuidos en el organismo, principalmente en los tejidos implicados en la

reproducción, pero también en el sistema cardiovascular (en los miocitos, fibroblastos y en las células endoteliales), favoreciendo los mecanismos de vasodilatación^{13,14}.

También existe el receptor de estrógeno que pertenece a la familia de receptores acoplados a proteínas G, GPR30 (GPER). No obstante, y de forma general, cuando se habla de «receptor de estrógenos» se hace referencia a los α y β , es decir, a los pertenecientes a la familia de los receptores nucleares.

Durante la perimenopausia, existe un aumento de los niveles de andrógenos, que muchas veces altera la relación plasmática de los estrógenos/andrógenos circulantes, siendo esta una fuerte hipótesis del incremento de PA en la MNP.

Esta interacción hormonal llevaría a la activación del SRAA, el aumento del estrés oxidativo, la reabsorción de sodio y la disminución de la natriuresis por presión. Dichos mecanismos conllevan vasoconstricción renal y posterior aumento de las cifras de PA. En conclusión, el incremento de los andrógenos presentes en la mujer posmenopáusica podría ser uno de los mecanismos responsables de la HTA¹⁵ (fig. 2).

Estos cambios hormonales llevan a un incremento de las endotelinas, que actúan principalmente a través del receptor endotelina-A, que a nivel vascular tienen un potente efecto vasoconstrictor, y a nivel renal participan en la regulación del balance hidrosalino, aumentando la reabsorción de sodio y generando una mayor peroxidación lipídica, secundaria al aumento del anión superóxido¹⁶.

De lo anterior se deduce que la acción a nivel vascular dependería de la presencia del estrógeno con sus receptores activados, ya sea por los niveles plasmáticos hormonales o por la transcripción génica, favoreciendo la vasodilatación. Cuando los niveles de estrógenos disminuyen predomina la vasoconstricción y posiblemente el desarrollo de HTA en la MNP.

En la búsqueda de los posibles mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de HTA en la posmenopausia, diversos estudios en diferentes modelos animales de experimentación han estudiado desde la carga genética, las hormonas, el estrés oxidativo, el SRAA, el aumento de peso y la activación simpática¹⁷.

Así, se sugiere que las hormonas sexuales, el estrés oxidativo y la activación de SRAA, desempeñan un papel en la HTA en la MNP, pero los mecanismos implicados no están totalmente dilucidados. Respecto a eso, se ha demostrado que los estrógenos modulan la expresión y actividad de los diferentes componentes del SRAA y de los sistemas antioxidantes. Mediante un efecto genómico, el estradiol aumenta la producción hepática de angiotensinógeno, con un aumento de la ATII, y se ha visto que el estradiol produce una disminución de los receptores AT1, resultando en efectos beneficiosos sobre la función cardiovascular a través de su acción en el riñón, corazón, la vasculatura y el sistema nervioso central^{18,19}.

Diferentes estudios han demostrado que, en el período post-MNP los niveles de colesterol total, sus fracciones (c-HDL, c-LDL) y los triglicéridos se alteran respecto al período pre-MNP. Nosotros también observamos una mayor asociación entre HTA y la dislipidemia⁵.

La dislipidemia aterogénica es un marcador o FRCV, que se evidencia por un incremento de los triglicéridos y

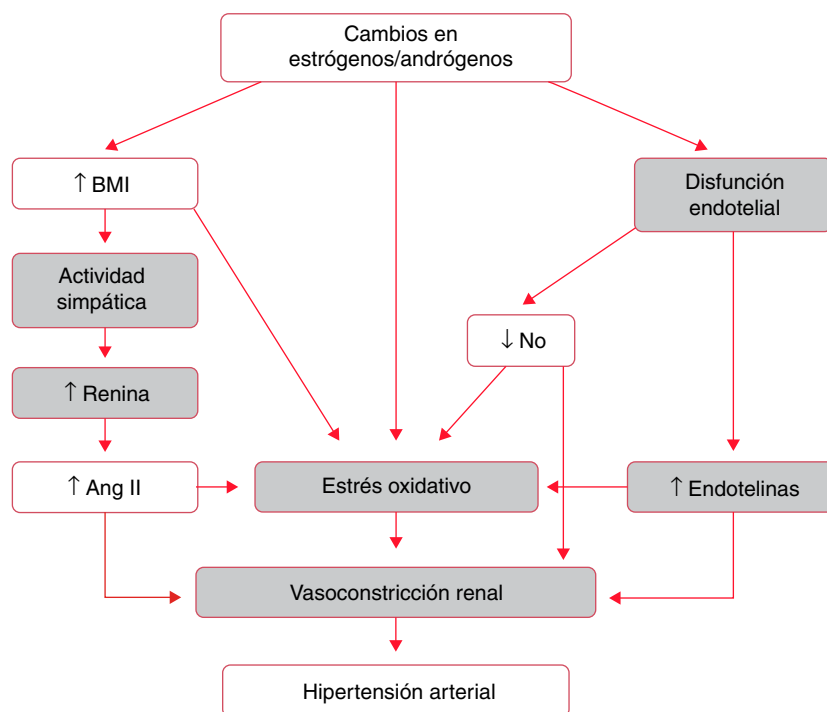


Figura 2 Posibles mecanismos de hipertensión arterial en la posmenopausia. Ang II: angiotensina II; BMI: índice de masa corporal; NO: óxido nítrico.

Adaptado de Coylewright et al.¹⁵.

descenso de los valores plasmáticos de colesterol-HDL. Esta es una condición frecuente en las mujeres a mayor edad, convirtiéndose así en el mejor indicador de riesgo vascular en las mujeres menopáusicas^{20,21}.

Efectos de los estrógenos sobre el riñón

El riñón desempeña un papel importante en la regulación a largo plazo de la PA y es necesario que la función renal sea normal para mantener la normotensión. Existen algunas controversias sobre la prevalencia y el daño renal en hombres y mujeres; así algunos estudios^{22,23} han demostrado que las mujeres premenopáusicas tienen una prevalencia menor de la enfermedad renal en comparación con los hombres de la misma edad, pero esta relación se pierde tras la MNP, independientemente de la presencia de otros factores causales como la HTA, la ingesta de proteínas de la dieta, los niveles de lípidos circulantes, que en la mayoría de los casos están relacionados con la etiología de la enfermedad renal²⁴. Esto es, por ejemplo, lo que ocurre con la nefropatía membranosa, la nefropatía por inmunoglobulina A, y la enfermedad poliquística renal.

En modelos experimentales han demostrado que el progresivo deterioro de la función y morfología renal se incrementa con el envejecimiento en ausencia de estrógenos endógenos. Algunos estudios indican que la terapia hormonal de reemplazo con estrógenos puede ser beneficiosa en limitar el desarrollo y la progresión de la enfermedad renal^{25,26}.

Diversos estudios han confirmado lo anterior, ya que el tratamiento con 17β-estradiol ha demostrado atenuar la glomerulosclerosis y la fibrosis tubulointersticial, que son

características de la enfermedad renal progresiva, a través de la reducción de la síntesis del colágeno tipo I y tipo IV, la disminución de la expresión del factor de crecimiento transformante β, el aumento de la expresión de metaloproteinasas de la matriz, y la inhibición de apoptosis²⁷.

Por otra parte, Gallagher et al.²⁸ demostraron que el 17β-estradiol regula la expresión y la actividad de los sistemas vasoactivos, incluyendo el SRAA y las endotelinas; ambos estimulan el crecimiento celular anormal y de esa manera contribuyen a la disfunción vascular asociada con la enfermedad renal.

Dado que el SRAA desempeña un papel crucial en el control de la PA mediante la regulación de su actividad, el 17β-estradiol podría desempeñar un papel sustancial en el control de la PA. Además, actúa como un vasodilatador aumentando la actividad de la óxido nítrico sintasa y la producción de óxido nítrico.

Por otra parte, es conocido, que los estrógenos afectan y modulan el desarrollo y la progresión de enfermedades renales crónicas no relacionadas como la diabetes²⁹.

La enfermedad vascular en la mujer

El envejecimiento vascular se acelera con la presencia de FRCV que aparecen en la mujer posmenopáusica. El aumento de la rigidez de las grandes arterias elásticas como la pared aórtica podrían contribuir a mayor velocidad de onda de pulso (VOP) en las mujeres. Asimismo algunos autores indican que existen otros factores contribuyentes como la menor estatura y el diámetro arterial más reducido en la mujer que en el hombre³⁰.

Tabla 1 Índice de rigidez basal (SIb), índice de reflexión basal (RIb) y función endotelial (Δ RIb/RIb) en mujeres MNP y no MNP (HTA y NT)

	No MNP/NT N = 111	No MNP/HTA n = 94	MNP/NT n = 130	MNP/HTA n = 163	p
SIb (m/s)	7,2 (5,7; 9)	8,6 (6,4; 10,1)	9,7 (8,4; 11,9)	10,2 (8,6; 13,4)	0,0001
RIb (%)	70 (61; 76)	71 (63; 77)	72 (67; 77)	72 (65; 78)	0,146
Δ RIb/RIb (%)	8,4 (3,3; 20)	7,4 (4,1; 13,8)	7,8 (2,3; 16,3)	3,4 (0; 7,5)	0,0001

HTA: hipertensión arterial; MNP: menopáusica; NT: normotensas.
p < 0,05 prueba de Kruskal-Wallis.

Se sabe que con la edad se producen cambios en las paredes arteriales y se incrementa la rigidez arterial y la presión de pulso. Antes de los 50 años de edad, las mujeres tienen una presión de pulso y el pulso carótido-femoral y VOP menor con relación a los hombres de igual edad. Después de los 60 años de edad aproximadamente, la VOP es mayor en las mujeres que en los hombres³¹.

En la actualidad existe un gran número de métodos no invasivos para el estudio del daño arterial, entre los cuales el análisis de la rigidez arterial es un buen marcador de enfermedad arterial precoz con un buen valor predictivo y pronóstico. El valor de la VOP a nivel del eje aórtico, medido mediante tonometría, es un método de determinación de rigidez arterial, y es un importante marcador pronóstico de riesgo y una buena herramienta para la detección de enfermedad arterial precoz³².

Diversas estrategias, especialmente el control de la HTA, han demostrado que disminuyen el envejecimiento vascular³³.

En análisis ha realizado la medición de la onda de pulso arterial de forma no invasiva mediante el equipo PULSE TRACE, con el objeto de obtener un registro basal de la PA, frecuencia cardíaca, índice de rigidez expresado en m/seg (SI) y el índice de reflexión expresado en % de la onda de reflexión sobre la onda sistólica (RI) tras la inhalación de 400 mcg de salbutamol; todas las evaluaciones se realizaron en forma conjunta con la toma de la PA³⁴.

Se considera que la función endotelial es adecuada cuando el porcentaje de variación del índice de reflexión tras salbutamol es $\geq 10\%$.

Observamos que las mujeres menopáusicas tenían un aumento de la PA sistólica y un incremento del índice de rigidez y reflexión a nivel basal. La pregunta que surge es si la hipertensión causa aumento de rigidez vascular o a la inversa.

A su vez, las pacientes menopáusicas y con HTA presentaron además del índice de rigidez aumentado, mayor daño endotelial que las normotensas. El índice de rigidez fue significativamente menor en las más jóvenes normotensas comparado con las que tenían HTA. Se puede inferir entonces que la HTA aumenta la rigidez vascular (tabla 1).

Analizando nuestros resultados podemos decir que la HTA es un factor de riesgo que aumenta el índice de rigidez vascular y que la MNP también lo es.

La ECV es un problema que atañe en la salud pública de las mujeres, y el envejecimiento vascular es un importante factor de riesgo implicado en la etiología de las enfermedades cardiovasculares.

En las mujeres, la transición de la MNP puede ser un evento de activación que conduce a una mayor vulnerabilidad vascular y el envejecimiento vascular acelerado debido a cambios en el entorno hormonal. Por lo tanto, se necesita una mayor comprensión de los defectos biológicos que median envejecimiento vascular en mujeres mientras hacen la transición a la MNP y pierden los efectos protectores de los estrógenos sobre el sistema vascular.

La disfunción endotelial es un proceso precoz y se correlaciona con eventos cardiovasculares, por consiguiente su detección temprana y preferentemente con métodos no invasivos es de gran interés.

El hecho de que el aumento de rigidez preceda a la HTA brinda la oportunidad de cambiar el paradigma de tratamiento en el control de la presión, por uno que controle la rigidez arterial³⁵.

Muchos otros factores pueden influir en la función endotelial, diferentes estudios han demostrado disparidades del comportamiento entre hombres y mujeres en el endotelio³⁶.

Asimismo, el síndrome metabólico aumenta el riesgo de la aterosclerosis coronaria y vascular en mujeres posmenopáusicas. El aumento de la rigidez arterial puede explicar en parte un incremento del riesgo de la aterosclerosis coronaria en mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico³⁷.

Con el fin de mejorar las estrategias de tratamiento, es importante el conocimiento de las causas del envejecimiento vascular y la disminución de respuesta del sistema vascular en las mujeres luego de la MNP.

Control y tratamiento antihipertensivo

El tratamiento antihipertensivo no siempre tiene éxito en el control de la PA. La falta de control sigue siendo un factor de riesgo crucial para la morbilidad cardiovascular y, en las mujeres, podría estar relacionado con factores específicos del sexo.

Históricamente, las mujeres han estado subrepresentadas en ensayos clínicos; por lo tanto, los beneficios de los resultados clínicos y los perfiles de seguridad de las terapias antihipertensivas se han estudiado menos en las mujeres. Las razones de las diferencias sexuales en los niveles de PA son multifactoriales.

Un estudio canadiense confirmó que la HTA se controla menos en las mujeres que en los hombres (el 30% de las mujeres no controla vs. el 17% los varones) incluso cuando se corrige por edad, condiciones socioeconómicas, comorbilidades, clases de fármacos, diferencias antropométricas y otros correlatos de la PA^{38,39}.

Si bien no existen tratamientos específicos por sexo y/o género, en particular las mujeres hipertensas usan más diuréticos y antagonistas de los receptores de angiotensina II que los hombres, mientras que los hombres hipertensos más a menudo reciben betabloqueantes, antagonistas de los canales de calcio e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina⁴⁰.

Estas diferencias en el tratamiento entre ambos sexos no han recibido explicaciones exhaustivas, solo que es variable según la distribución geográfica que se estudie.

Pero si es claro que existen diferencias farmacodinámicas y farmacocinéticas en ambos sexos, en la mujer va a depender de la fase menstrual, el embarazo, la lactancia y la MNP. También la mujer presenta más efectos adversos que los hombres a algunos fármacos como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, calambres por el uso de los diuréticos tiazídicos y edema en miembros inferiores con los antagonistas del calcio.

En este contexto, es importante recordar que en la mujer hipertensa el sistema nervioso simpático, el SRAA y el sistema de las endotelinas son sexualmente divergentes; por lo tanto, la aparición de las diferencias dependientes del sexo es plausible⁴⁰.

Desde el punto de vista fisiopatológico, tras la MNP se incrementa la activación del SRAA por lo cual se sugiere indicar inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina II. El uso de diuréticos tiazídicos pueden beneficiar disminuyendo el riesgo de fracturas en las mujeres más allá del control de la PA y no es aconsejable en caso de tener alteraciones metabólicas.

El amlodipino tiene un valor ligeramente superior de biodisponibilidad en las mujeres que en los hombres, pero esta diferencia probablemente sea debido al menor peso corporal que tienen las mujeres.

No existen estudios que demuestren diferencias significativas en el tratamiento antihipertensivo con respecto al descenso de la PA en comparación con los hombres³⁹.

Conclusiones

Estos datos pueden ayudar a sentar las bases para futuras investigaciones para determinar las estrategias terapéuticas específicas de sexo eficaces para la preservación de la función vascular en las mujeres MNP.

Una amplia comprensión de los mecanismos moleculares, celulares y sistémicos involucrados en los efectos del estrógeno, relacionados a nivel cardiovascular para prevenir la HTA, será esencial para el desarrollo de posibles terapias específicas, en ambos sexos para tratar la HTA crónica y otras enfermedades relacionadas en los seres humanos.

Conflicto de intereses

No tengo conflicto de intereses.

Bibliografía

- Engberding N, Wenger NK. Management of hypertension in women. *Hypertens Res*. 2012;35:251–60.
- Delucchi AM, Majul CR, Vicario A, Cerezo GH, Fábregues G. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Características epidemiológicas de la hipertensión arterial en Argentina. Estudio RENATA 2. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2017;46. ISSN: 1666-5694.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics–2015 update: A report from the American heart association. *Circulation*. 2015;131:e29–322.
- Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK. Sex/gender differences in cardiovascular disease prevention: what a difference a decade makes. *Circulation*. 2011;124:2145–54. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA>
- Zilberman JM, Cerezo GH, del Sueldo M, Fernandez-Perez C, Martell-Claros N, Vicario A. Association between hypertension, menopause, and cognition in women. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17:970–6.
- Zanchetti A, Facchetti R, Casana GC, Modena MG, Sega R, On Behalf of SIMONA participants. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: The SIMONA epidemiological study. *J Hypertens*. 2005;23:2269–76.
- Palatini P, Mos L, Santonastaso M, Saladini F, Benettiz E, Mormino P, et al. Premenopausal women have increased risk of hypertensive target organ damage compared with men of similar age. *J Women Health*. 2011;20:1175–81.
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998;280:605–13.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, La Croix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al., 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*. 2002;288:321–33.
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al., Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1701–12.
- Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002;288:49–57.
- Bassuk SS, Manson JE. Menopausal hormone therapy and cardiovascular disease risk: Utility of biomarkers and clinical factors for risk stratification. *Clin Chem*. 2014;60:68–77.
- Barton M, Meyer MR. Postmenopausal hypertension: Mechanisms and therapy. *Hypertension*. 2009;54:11–8.
- Zilberman JM, Villamil A, Sanchez A, Zilberman JM, Villamil A, Sanchez A. Hipertensión arterial en la mujer. Sección 7: Hipertensión arterial de la investigación a la práctica clínica. Capítulo 2. 1.ª ed. Buenos Aires: Ediciones-Ediciones Medicas; p. 447-55. ISBN 978-98728711-0-9.
- Coylewright M, Reckelhoff JF, Ouyang P. Menopause and hypertension: An age-old debate. *Hypertension*. 2008;51:952–9.
- Yanes LL, Lima R, Moulana M, Romero DG, Yuan K, Ryan MJ, et al. Postmenopausal hypertension: Role of 20-HETE. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011;300:1543–8.
- Ashraf MS, Vongpatanasin W. Estrogen and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2006;8:368–76.
- Sandberg K, Hong J. Sex differences in primary hypertension. *Biol Sex Differ*. 2012;3:7.
- Reverte V, Tapia A, Baile G, Gambini J, Gíménez I, Llinas MT, et al. Role of angiotensin II in arterial pressure and renal hemodynamics in rats with altered renal development: Age- and

- sex-dependent differences. *Am J Physiol Renal Physiol*. January 2013;304:33–40.
20. Stachowiak G, Pertyniński T, Pertyniska-Marczewska M. Metabolic disorders in menopause. *Prz Menopauzalny*. 2015;14:59–64.
 21. Collins P, Webb CM, de Villiers TJ, Stevenson JC, Panay N, Baber RJ. Cardiovascular risk assessment in women - an update. *Climacteric*. 2016;19:329–36.
 22. Neugarten J. Gender and the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:2807–9.
 23. Silbiger SR, Neugarten J. The role of gender in the progression of renal disease. *Adv Ren Replace Ther*. 2003;10:3–14.
 24. Silbiger SR, Neugarten J. Gender and human chronic renal disease. *Gend Med*. 2008;5 Suppl A:S3–10.
 25. Maric C, Sandberg K, Hinojosa-Laborde C. Glomerulosclerosis and tubule interstitial fibrosis are attenuated with 17beta-estradiol in the aging Dahl salt-sensitive rat. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1546–56.
 26. Cohen JA, Lindsey SH, Pirro NT, Brosnihan KB, Gallagher PE, Chappell MC. Influence of estrogen depletion and salt loading on renal angiotensinogen expression in the mRen(2). Lewis strain. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010;299:F35–42.
 27. Mankhey R, Wells CC, Bhatti F, Maric C. 17-beta estradiol supplementation reduces tubulointerstitial fibrosis by increasing MMP activity in the diabetic kidney. *Am J Physiol Reg Integr Comp Physiol*. 2006;292:769–77.
 28. Gallagher PE, Li P, Lenhart JR, Chappell MC, Brosnihan KB. Estrogen regulation of angiotensin-converting enzyme mRNA. *Hypertension*. 1999;33 1 Pt 2:323–8.
 29. Iliescu R, Reckelhoff JF. Sex and the kidney. *Hypertension*. 2008;51:1000–1.
 30. Colomar Jiménez J, Pinto Pla C, Ortiz Sidera M, Ruiz Hernández A, Cacheiro Pérez J, Solaz Moreno E, et al. Influencia del sexo en la relación entre la amplificación de la presión de pulso y la velocidad de la onda de pulso. *Rev Clin Esp*. 2015;215(Espec Congr):1276.
 31. Segers P, Rietzschel ER, de Buyzere ML, Vermeersch SJ, de Bacquer D, van Bortel LM, et al. Noninvasive (input) impedance, pulse wave velocity, and wave reflection in healthy middle-aged men and women. *Hypertension*. 2007;49:1248–55.
 32. Estadella C, Vazquez S, Oliveras A. Rigidez arterial y riesgo cardiovascular. *Hipertensión*. 2010;27:203–10.
 33. Izzo JL Jr, Shykoff BE. Arterial stiffness: Clinical relevance, measurement, and treatment. *Rev Cardiovasc Med*. 2001;2:37–40.
 34. Gunaratne A, Patel JV, Hughes EA, Lip GY. Measurement of stiffness index by digital volume pulse analysis technique: Clinical utility in cardiovascular disease risk stratification. *Am J Hypertens*. 2008;21:866–72.
 35. Mitchell GT. Arterial stiffness insights from Framingham and Iceland. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24:1–7.
 36. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: Regulation and function. *Eur Heart J*. 2012;33:829–37.
 37. Yun BH, Chon SJ, Lee YJ, Han EJ, Cho S, Choi YS, et al. Association of metabolic syndrome with coronary atherosclerosis in non-diabetic postmenopausal women. *Climacteric*. 2015;18:284–9.
 38. Wilkins K, Gee M, Campbell N. The difference in hypertension control between older men and women. *Health Rep*. 2012;23:33–40.
 39. Cadeddu C, Franconi F, Cassisa L, Campesi I, Pepe A, Cugusi L, et al., Working Group of Gender Medicine of Italian Society of Cardiology. Arterial hypertension in the female world: Pathophysiology and therapy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016;17:229–36.
 40. Franconi F, Campesi I. Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: Interaction with biological differences between men and women. *Br J Pharmacol*. 2014;171:580–94.