



Hipertensión arterial en la mujer

Arterial hypertension in women

ANTONIO MOLINA MIGUEL-ACADÉMICO DE NÚMERO DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE VALLADOLID. ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA.

Dr. D. Antonio Molina Miguel. C/ Jorge Guillen, 3. C.P: 47003 Valladolid.

amolnam@senefro.org

ORCID: <https://orcid.org/xxx>.

Cómo citar /How to cite: Molina Miguel, Antonio (2020). *Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid*, 56: 270-301. DOI: <https://doi.org/10.24197/aramcv.56.2020.270-301>

Artículo de acceso abierto distribuido bajo una [Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional \(CC-BY 4.0\)](#). / Open access article under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License \(CC-BY 4.0\)](#).

Resumen: La enfermedad cardiovascular es uno de los problemas de salud más importantes en las mujeres en todo el mundo y la hipertensión arterial (HTA) se encuentra entre los principales factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad (Hage FG, et al. 2013), representando 1 de cada 5 muertes de mujeres en los Estados Unidos (Wenger NK, et al. 2018). Sin embargo, su tratamiento y control no es óptimo en las mujeres, por lo que la hipertensión es probablemente el factor de riesgo cardiovascular más descuidado.

Los datos del Instituto Nacional de Estadística, referidos al año 2018 (Instituto Nacional de Estadística, 2019) muestran que la enfermedad cardiovascular seguía siendo la 1ª causa de muerte en España, 230,5 muertes por cada 100.000 habitantes; Un 6% más de mujeres mueren cada año que los hombres por enfermedades cardiovasculares. En Castilla y León el número de defunciones fue de 199,8 por cada 100.000 habitantes.

Palabras clave: Cardiovascular, hipertensión, riesgos, mujeres.

Abstract: Cardiovascular disease is one of the most important health problems in women worldwide and arterial hypertension (AHT) is among the main risk factors for developing this disease (Hage FG, et al. 2013), accounting for 1 of every 5 deaths of women in the USA (Wenger NK, et al. 2018). However, its treatment and control is not optimal in women, so hypertension is probably the most neglected cardiovascular risk factor.

Data from the National Institute of Statistics, referring to the year 2018 (National Institute of Statistics, 2019) show that cardiovascular disease was still the 1st cause of death in Spain, 230.5 deaths per 100,000 inhabitants; 6% more women died each year than men from cardiovascular disease. In Castilla y León the number of deaths was 199.8 per 100,000 inhabitants. Include here a summary in English (around 100 words). When making the electronic delivery of the article, the abstract should also be included in the corresponding box.

Keywords: Cardiovascular, hypertension, risks, women.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular es uno de los problemas sanitarios más importantes en las mujeres a nivel mundial y la hipertensión arterial (HTA) está entre los principales factores de riesgo para desarrollar dicha enfermedad (Hage FG, et al. 2013), dando cuenta de 1 de cada 5 muertes de mujeres en USA (Wenger NK, et al. 2018). Sin embargo, el tratamiento y control de la misma no es el óptimo en las mujeres, por lo que la HTA es, probablemente, el factor de riesgo cardiovascular más descuidado (Gudmundsdottir H, et al. 2012).

En USA, en las estadísticas de las NHANES de los años 2011-2014 (Yoon SS, et al. 2015), 85.7 millones de adultos, con edad ≥ 20 años, tenían HTA; esto representaba un 31% de adultos. Más de la mitad eran mujeres (Abramson BL, et al. 2018). La HTA se incrementaba con la edad en ambos sexos. Sin embargo, la tasa de HTA tendía a ser más baja en mujeres antes de la menopausia, comparada con hombres de la misma edad. Durante la menopausia se doblaba el riesgo de padecer HTA, con una prevalencia del 75% en mujeres en esa edad. Los datos de las NHANES 2011-2014 indicaban que en las mujeres con una edad ≥ 75 años, el 81.2% tenía HTA; para los hombres esta cifra era del 73.4%. Esta diferencia pudiera deberse a verdaderas diferencias biológicas (Ramirez LA and Sullivan J., 2018), pero, también a diferencias en el acceso a los cuidados socio-sanitarios.

Las mujeres hipertensas desarrollan a una edad más avanzada, y más frecuentemente que los hombres hipertensos, rigidez arterial, fallo cardíaco, fibrilación auricular y demencia. Dado que ellas también tienen un diámetro más pequeño de su sistema arterial y los aneurismas aórticos tienden a la ruptura con un tamaño más pequeño, el umbral de PA normal debería ser más bajo en mujeres que en hombres, pero este importante asunto permanece aún en estudio.

Las guías USA sobre HTA de 2017 (Whelton PK, et al. 2017) son exhaustivas en cuanto a la HTA en general, pero limitadas en cuanto a la discusión por diferencias de sexo. Tras la publicación de las referidas guías, apareció un trabajo en el que se estudiaba su impacto sobre la población en USA (Muntner P, et al. 2018); aproximadamente el 46 % de los adultos americanos ≥ 18 años tendrían HTA (PAS ≥ 130 mmHg o PAD ≥ 80 mmHg); esto significaba que habría más de 103 millones de americanos con HTA, de los cuales a 82 millones se les recomendaría

medicación antihipertensiva, aproximadamente un 55% serían mujeres y un 52% hombres. Estas cifras serían mayores entre afroamericanos, americanos de origen asiático, e hispanos. En general, las tasas de control de la HTA son mejores en la mujer que en hombre; sin embargo, cuando se superan los 60 años, el control de la HTA es peor en mujeres que en hombres (Benjamin EJ, et al. 2018).

Y en Europa, ¿qué pasa? Las guías europeas de HTA del año 2018 (Williams B, et al. 2018) nos dicen que, en base a las lecturas de la PA en consulta, en el año 2015, 1130 millones de personas tendrían HTA. Dado que las poblaciones van envejeciendo y adoptando estilos de vida más sedentarios, se estima que la prevalencia de la HTA siga aumentando, de tal forma que el número de personas con HTA se incremente un 15-20% en el año 2025, alcanzando cifras próximas a 1500 millones en todo el mundo. En Europa, la prevalencia global de la HTA en adultos en el año 2015 estaría en el entorno del 30-45%, algo más alto en hombres que en mujeres. La HTA se hace más común según avanza la edad, con una prevalencia del 60% en personas mayores de 60 años.

Y en España, ¿qué ocurre? En un trabajo publicado hace unos años (Mazón P, Bertomeu V. 2008) y en el que se revisan diversos registros (VIIDA, VALYCOR, VALOR, KORAL-CARDIO, CAROL, REFRACVAS, CLYDIA, PAMISCA), se señala que el perfil de riesgo cardiovascular es más desfavorable en las mujeres hipertensas que en los hombres hipertensos. También aprecia un enfoque diagnóstico y terapéutico diferente, que podría justificar el peor pronóstico de la enfermedad cardiovascular en las mujeres.

El estudio Di@bet.es es un estudio español diseñado con el objetivo de estimar la prevalencia de diabetes mellitus y otros factores de riesgo cardiovascular en la población adulta española (Menéndez E, et al. 2016). En dicho estudio se definió HTA cuando la PAS era ≥ 140 mmHg y/o la PAD era ≥ 90 mmHg y/o se recibía tratamiento antihipertensivo. Se pudo mostrar que el 42.6% de la población adulta española ≥ 18 años era hipertensa, porcentaje superior en hombres (49.9%) que en mujeres (37.1%).

Datos del Instituto Nacional de Estadística, referentes al año 2018 (Instituto Nacional de Estadística, 2019) muestran que la enfermedad cardiovascular seguía siendo la 1ª causa de muerte en España, 230.5 fallecimientos por cada 100.000 habitantes; morían al año un 6% más mujeres que hombres por enfermedad cardiovascular. En Castilla y León la cifra de fallecimientos era de 199.8 por cada 100.000 habitantes.

1. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA MUJER

La enfermedad cardiovascular incluye 4 **áreas principales**:

1. Enfermedad coronaria (manifestada como infarto de miocardio, angina, fallo cardíaco, y muerte por enfermedad coronaria).
2. Enfermedad cerebrovascular (manifestada por ictus y ataque isquémico transitorio).
3. Enfermedad arterial periférica (manifestada como claudicación intermitente).
4. Aterosclerosis aórtica y aneurisma torácico o abdominal.

Los **factores de riesgo cardiovascular primarios en mujeres** son (Douglas PS, Poppas A. 2019):

1. Historia personal de cardiopatía coronaria u otra enfermedad vascular aterosclerótica (arterial periférica, cerebrovascular y enfermedad aórtica)
2. Edad > 55 años
3. Historia familiar de cardiopatía coronaria precoz (pariente masculino de primer grado < 50 años, o pariente femenino de primer grado < 60 años)
4. HTA
5. Dislipemia: LDL alto y/o HDL bajo
6. Diabetes Mellitus
7. Síndrome metabólico (Obesidad central + triglicéridos elevados + HTA + intolerancia a la glucosa + HDL bajo)
8. Enfermedad renal crónica
9. Fumar
10. Postmenopausia
11. Estrés psicológico (ej. depresión, estrés postraumático)
12. Enfermedades inflamatorias/reumáticas
13. Complicaciones relacionadas al embarazo

La hipertrigliceridemia, la obesidad y el estilo de vida sedentario están asociados con riesgo coronario.

Hay un número de **factores de riesgo vascular que son únicos de la mujer**:

1. Menarquía precoz
2. Menopausia precoz

3. Síndrome premenstrual, básicamente por la posibilidad de asociarse a HTA
4. Contraceptivos orales
5. Síndrome del ovario poliquístico, aunque no está bien establecido
6. Complicaciones del embarazo.
 - a. HTA y diabetes mellitus. Los desórdenes hipertensivos en el embarazo, pre-eclampsia en particular, han sido reconocidos como importantes factores de riesgo en la mujer, llevando a doblar el riesgo de enfermedad cardíaca isquémica y elevar 4 veces el riesgo de HTA. A pesar de la mención de este factor de riesgo específico en varias guías clínicas en el transcurso de los años, sigue siendo infrutilizado como un indicador de riesgo en la práctica clínica y por ello es una oportunidad perdida para reconocer a tiempo y tratar la HTA.
 - b. Pérdida espontánea del embarazo. El Women's Health Initiative (WHI) (<https://www.whi.org>) (Halls PS et al. 2019) encontró que el aborto recurrente se asoció con un riesgo más alto de HTA.
 - c. Nacimiento pre-término
 - d. Abruption placentae

Aunque la estimulación ovárica en mujeres infértiles activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona, no hay indicio, en el momento actual, de que las mujeres que reciben tratamiento por infertilidad estén con un riesgo mayor de padecer HTA (Farland LV, et al. 2015).

Hay también factores de riesgo vascular en la mujer que son comunes con el hombre; son:

1. Edad
2. Historia familiar de cardiopatía coronaria en un pariente de primer grado < 55 años en hombre y < 65 años en mujeres. La presencia de HTA en los padres multiplica por 3 el riesgo de HTA en los adolescentes
3. HTA
4. Dislipemia (especialmente HDL bajo, lipoprotein(a).
5. Diabetes Mellitus
6. Enfermedad Renal Crónica
7. Síndrome metabólico
8. Estilo de vida (fumar, dieta, obesidad, excesiva ingesta de alcohol, estilo de vida sedentario, factores psicosociales)

9. Marcadores inflamatorios
 10. Otros factores [albuminuria moderadamente incrementada, factores de coagulación (hiperfibrinogenemia), hiperhomocisteinemia]
 11. Migraña. La migraña premenstrual está presente en el 15% de las adolescentes y la migraña ocurre 3-4 veces más a menudo en mujeres que en hombres. Está relacionada con un riesgo familiar más alto de enfermedad cardiovascular, una mayor susceptibilidad para la inflamación y el desarrollo de HTA precoz (Mass AHEM. 2019)
- Se pueden añadir cuantos epígrafes sean necesarios.

2. PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA HTA EN LA MUJER

Como acabamos de señalar, existen una serie de factores de riesgo específicos de la mujer para los que no existen intervenciones terapéuticas específicas, excepto el evitar tomar contraceptivos. Por este motivo, a la mujer se la debe animar a realizar cambios en su estilo de vida para disminuir su riesgo cardiovascular. La prevención primaria de la HTA en la mujer pasa por una serie de hechos (Molina A. 2019), que resumimos brevemente:

2.1. Restricción de sal

El ensayo DASH (Sacks FM, et al. 2001) mostró un pronunciado efecto antihipertensivo en mujeres con la restricción del sodio en la dieta. Las guías europeas de HTA del 2018 (Williams B, et al. 2018) aconsejan una ingesta de sal menor a 5 gr/día.

2.2. Pérdida de peso

La pérdida de peso se asocia directamente con una reducción de factores de riesgo cardiovascular, incluyendo la HTA. Se recomienda en individuos no hipertensos y con menos de 60 años mantener un IMC de 20-25 kg/m²; esta cifra puede ser un poco más alta en personas más mayores. También se recomienda mantener una circunferencia de la cintura <94 cm en hombres y <80 cm en mujeres.

2.3. Actividad física

La inactividad física se asocia con un riesgo doble de enfermedad cardiovascular. La actividad aeróbica regular, suave a moderada, se asocia en mujeres con una reducción de 5-8 mmHg en la PA, independientemente de la pérdida de peso. Conviene recordar aquí que los efectos de la menopausia sobre la rigidez arterial y la PA pueden revertir con un incremento de la actividad física (Son WM, et al. 2017).

2.4. Estado físico cardiovascular

Ha sido bien establecido su papel en mejorar la hemodinámica y los resultados cardiovasculares a largo plazo. Ejercicios combinados de resistencia y aeróbicos reducen la rigidez arterial y la PA en la mujer postmenopáusica.

2.5. Cese del tabaco

Es una medida fundamental para la prevención de la enfermedad cardiovascular (Pardell H, et al. 2003).

2.6. Consumo de alcohol

La ingesta de unos 40 gr/día de alcohol ó 3 bebidas se asocia con una elevación de la PA. Hay estudios que demuestran que una menor ingesta de alcohol se asocia con un descenso de la PA, independientemente de la pérdida de peso (Roerecke M, et al. 2017). La guía USA de 2017 (Whelton PK, et al. 2017) recomienda no tomar más de una bebida alcohólica estándar al día en mujeres. Una bebida estándar en USA contiene aproximadamente 14 gramos de alcohol puro (\approx 300 ml de cerveza, 150 ml de vino). Se llega a un riesgo mínimo cuando se consume en torno a 100 gr de alcohol por semana (Wood AM, et al. 2018). Para calcular el consumo de alcohol de forma sencilla se puede aplicar la siguiente fórmula:

Gramos de alcohol = $0.8 \times$ [alcohol consumido (ml) \times graduación (º) del alcohol consumido] /100.

El uso de contraceptivos y el embarazo son situaciones especiales que se desarrollarán en otro momento.

Resumiendo, una combinación de factores de riesgo vascular probablemente conduzca al desarrollo de HTA. Estos datos soportan una aproximación múltiple del manejo de la HTA en mujeres, incluyendo el esfuerzo de conseguir un IMC normal, a través de una dieta rica en frutas y verduras, restringiendo la sal, haciendo ejercicio físico regularmente, no fumando, y limitando el alcohol.

En la práctica clínica utilizamos diversas herramientas para el cálculo del riesgo cardiovascular (Molina A. 2019).

3. DIFERENCIAS POR SEXO EN LA DETECCIÓN, EVALUACIÓN Y MANEJO DE LA HTA

Los datos sobre los niveles de PA se han basado tradicionalmente en medidas obtenidas en la consulta. Sin embargo, hasta el 30% de los pacientes pueden ser incorrectamente diagnosticados de HTA basados en estas medidas (Ahmad A, Oparil S. 2017). Las guías actuales sobre el manejo de la HTA recomiendan la MAPA y la AMPA, suplementando con ellas el registro de la PA efectuado en la consulta. Los fenotipos anormales de la MAPA son (Molina A. 2019):

1. PA nocturna elevada. Normalmente la PA es más alta durante el día y decrece más de un 10% durante el sueño, fenómeno conocido como “dipping”. Las personas con una caída menor se les denomina “nondippers”. Sufren de más problemas cardiovasculares. Un subtipo especial es el de los “reverse-dippers” en los que, incluso, su PA aumenta en la noche.
2. Hipertensión de bata blanca. Se define como la presencia de PA alta en la consulta ($\geq 140/90$ mmHg) y cifras normales diurnas de PA en la MAPA ($< 135/85$ mmHg). Si esta situación se une con otros factores de riesgo, los resultados cardiovasculares son peores.
3. Hipertensión enmascarada. Se define como una PA normal en consulta, pero elevada en la MAPA (PA diurna $> 140/90$ mmHg). Su riesgo cardiovascular también está aumentado.

Las mujeres peri-menopáusicas y menopáusicas pueden tener más variabilidad en las medidas ambulatorias de la PA. Incluso, las mujeres post-menopáusicas exhiben con más probabilidad un patrón “non-dipping” de PA (caída nocturna de la PA $< 10\%$). Como ha sido mencionado, existe

evidencia de que este tipo de patrón produce peores resultados cardiovasculares, sobre todo en mujeres más mayores, comparadas con hombres. Sobre esto asienta la necesidad de una exploración con criterios diagnósticos sexo-específicos para la HTA, lo cual puede ayudar a mejorar la detección, el manejo y el pronóstico de la HTA entre las mujeres.

Los resultados del BPLTTC (Blood Pressure Lowering Treatment Trialist Collaboration) (*Turnbull F, Woodward M, Anna V. 2010*), que incluyó a 87349 mujeres, sugirieron un porcentaje mayor de ictus entre mujeres hipertensas, a la vez que un porcentaje mayor de cardiopatía coronaria y fallo cardíaco en hombres. Sin embargo, los resultados evolutivos peores entre las mujeres se debieron a una subestimación del riesgo cardiovascular y a una terapia subóptima en ellas. Comparando los datos de la NHANES I y NHANES III (*Ford E. 2011*), se sugiere que la mejoría en la mortalidad entre los hombres hipertensos es mucho mayor que la que se ve entre las mujeres hipertensas. Esta disparidad soporta la necesidad de estrategias sexo-específicas en el manejo de la HTA.

Las dianas terapéuticas tampoco son sexo-específicas (*Turnbull F, et al. 2008*). Las guías USA de 2017 (*Whelton PK, et al. 2017*) recomiendan un tratamiento más intensivo de la HTA que las guías previas, con el fin de alcanzar cifras de PAS <130 mmHg, en base a grandes ensayos clínicos como el SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) (*Wright JT, et al. 2015*). En dicho estudio las mujeres supusieron un 36% de los participantes; dado el tamaño del subgrupo femenino en el SPRINT, el beneficio del tratamiento intensivo se aplicó a ambos sexos. Es más, hay una fuerte evidencia para soportar dicho tratamiento en mujeres hipertensas más mayores, como demuestra el ensayo HYVET (Hypertension in the Very Elderly) (*Becket NS, et al. 2009*), que reclutó un 60% de mujeres, incluyendo 2326 mujeres con edades mayores de 80 años, mostró una reducción significativa en ictus fatal y no fatal, fallo cardíaco, mortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas en el grupo de tratamiento activo comparado a placebo. No hubo diferencias en resultados cardiovasculares cuando se ajustaba por el sexo.

4. HTA EN MUJERES ADOLESCENTES Y ADULTAS JÓVENES

La HTA del adulto puede tener antecedentes durante la infancia y adolescencia, contribuyendo al desarrollo precoz de enfermedad cardiovascular, por lo que existe una creciente atención en la detección de HTA en individuos jóvenes (*Flynn JT, et al. 2017*). Mientras que la HTA

puede ser asintomática en pacientes ancianos, en pacientes más jóvenes puede producir muchos síntomas. En el Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study (WISE) (*Gierach GL, et al. 2006*), la HTA aparecía en el 55% de mujeres a las que se solicitó una angiografía coronaria por dolor torácico. También se refieren otros síntomas tales como: alteraciones del sueño, palpitaciones, taquicardias paroxísticas o fibrilación auricular, mareos, retención de fluidos, cansancio extremo y pérdida de energía.

La prevalencia de la HTA en niños y adolescentes, usando definiciones antiguas, es del 1-5%, y la prevalencia de la HTA estadio 1, en niños de 10-17 años, es de aproximadamente el 16%. Los factores de riesgo para la HTA en niños son la obesidad y la historia familiar. En general, cuanto menor es la edad de presentación más probable es que haya una causa secundaria de HTA, incluyendo factores relacionados con los padres (obesidad, HTA, fumador en estrecha proximidad), ganancia extrema de peso postnatal, comportamiento sedentario y apnea obstructiva del sueño. Ésta última también se ha asociado en niños con PA más alta y falta del descenso nocturno de la misma.

Es prudente evaluar causas secundarias de HTA en adolescentes y adultos jóvenes con HTA, con el fin de prevenir complicaciones a largo plazo (*Orte LM, Álcazar de la Ossa JM. 2018*). Mencionaremos las causas comunes de la HTA secundaria (*Textor S. 2019*):

- Enfermedad renovascular
- Enfermedad renal primaria
- Enfermedad renal secundaria (vasculitis)
- Aldosteronismo primario
- Síndrome de apnea del sueño
- Contraceptivos orales
- Feocromocitoma
- Síndrome de Cushing
- Coartación de aorta
- Otros desórdenes endocrinos (hipotiroidismo, hiperparatiroidismo primario)
- Quimioterapia (ej. inhibidores de la tirosinkinasa, bloqueo de VEGF)
- Otros fármacos (esteroides anabólicos, AINEs, estimulantes - cocaína, metilfenidato-, inhibidores de la calcineurina - ciclosporina-, antidepresivos -venlafaxina-).

- Síndrome de Turner

Es importante estar atentos a los datos clínicos que sugieren el diagnóstico de HTA secundaria, como son:

- HTA resistente
- Aumento agudo de la PA
- Edad menor de 30 años
- HTA maligna
- Elevación aguda de la creatinina sérica tras tomar IECAs, BRA, o un inhibidor directo de la renina
- HTA severa en paciente con riñón atrófico, o con asimetría en el tamaño renal
- Episodios recurrentes de edema agudo de pulmón
- Soplo sistólico-diafistólico abdominal (sugestivo de HTA renovascular)

En niños, aproximadamente el 85% tienen una causa identificable de HTA, a menudo una enfermedad renal parenquimatosa.

En mujeres adolescentes una causa secundaria frecuente es la obstrucción de la arteria renal por displasia fibromuscular. La displasia fibromuscular ocurre en aproximadamente un 3.3% de la población, pero más del 90% de los que la padecen son mujeres. Para su diagnóstico utilizamos la ecografía Duplex- Doppler renal, que es eficiente y no produce radiaciones, pero es muy dependiente del operador y menos sensible que la angioTAC o la angioRNM, aunque éstas carguen con el coste de la irradiación o del contraste empleado. La imagen típica es la “imagen en rosario” en más del 80% de casos.

El aldosteronismo primario debería sospecharse si hay HTA, hipopotasemia, (habiendo descartado previamente la ingesta de diuréticos) y alcalosis metabólica.

Igualmente, el feocromocitoma debería sospecharse si existe una HTA episódica, que puede estar asociada con cefaleas, palpitaciones y sudoración.

La enfermedad cardíaca congénita (ej. coartación aórtica) con síndrome de Turner, la arteritis de Takayasu, el lupus eritematoso sistémico y las enfermedades reumatológicas son más comunes en mujeres más jóvenes. El síndrome de Turner (*Backeljauw P. 2019*) y sus variantes son la anomalía genética más común en mujeres jóvenes y se asocian con riesgo aumentado de problemas cardiovasculares, cerebrales y renales, teniendo la HTA un importante papel patofisiológico.

Las mujeres más jóvenes con un balance inadecuado de estrógenos y condiciones tales como la insuficiencia ovárica precoz, ovario poliquístico e infertilidad, pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar HTA.

Los contraceptivos hormonales combinados (estrógenos y progesterona) pueden estar asociados con pequeños pero significativos incrementos de la PA. Contribuyen a elevar la PA en forma dosis-dependiente. No se conocen totalmente los mecanismos responsables de este efecto hipertensivo; el sistema renina-angiotensina podría estar involucrado ya que los estrógenos estimulan la producción hepática de angiotensinógeno. Así mismo, el sistema nervioso simpático podría estar activado (*Basile J, Bloch MJ. 2018*). También podría intervenir la retención de sodio y el aumento en la rigidez arterial (Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica de Anticoncepción Hormonal e Intrauterina. 2019). Entre las mujeres jóvenes que tomaban contraceptivos (*Hickson SS, et al. 2011*) se comprobó que la PAS, la presión del pulso, el gasto cardíaco, el volumen sistólico y la velocidad de la onda del pulso arterial fueron más altas que las que no los tomaban. La HTA que se desarrolla con el uso de los contraceptivos es habitualmente moderada y se resuelve con la suspensión de dicha terapia, pero también hay casos de HTA grave (*González O, et al. 2006*). El riesgo de desarrollar HTA relacionada con estos fármacos se incrementa con la edad, con el uso de tabaco, la obesidad, y la duración del uso de dichos fármacos. La elevación de la PA se ha asociado con la concentración de etinilestradiol en los contraceptivos orales y los fármacos más actuales de este tipo, que contienen estrógeno/progesterona, contienen también menos etinilestradiol y se asocian con menores efectos sobre la PA. La drospirenona es una hormona sintética con actividad progestagénica; es un derivado de la espirolactona que minimiza los efectos hipertensivos de los estrógenos. Los contraceptivos hormonales combinados se consideran relativamente contraindicados en mujeres con HTA previa, aunque el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos acepta un ensayo a dosis bajas de contraceptivos combinados en mujeres con HTA bien controlada. Aquellas sin control de su PA que desean contraceptivos se las recomienda contraceptivos sólo con progestina (*Roberts JM, et al. 2013*). Conviene destacar que los contraceptivos hormonales combinados pueden producir niveles más altos de metoprolol en plasma (*Rosano GMC, et al. 2015*; Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica de Anticoncepción Hormonal e Intrauterina. 2019).

Raza y etnicidad se asocian con HTA en mujeres jóvenes, pero no se identifican fácilmente dado que la mayoría de estudios se hacen en adultos. Las mujeres jóvenes afroamericanas tienen tasas más altas de morbilidad cardiovascular, incluyendo infarto de miocardio, ictus y pérdida de la caída nocturna de la PA. Esto ocurre a una edad muy joven y se acelera durante la adolescencia. Las mujeres negras no hispanas son más proclives a tener HTA si quedan embarazadas; incluso si inicialmente no están hipertensas, tienen una incidencia más alta de HTA durante el embarazo.

Es difícil valorar los factores socioeconómicos que inducen a la HTA en gente joven. Los más jóvenes, sin acceso a los cuidados de salud, o por debajo del nivel de pobreza, son más proclives a disminuir o abandonar los fármacos prescritos, con los resultados que fácilmente se pueden prever.

5. MENOPAUSIA E HTA

Los datos epidemiológicos confirman un aumento en la prevalencia de la HTA coincidiendo con el envejecimiento. El hallazgo de una PA más baja en mujeres pre-menopáusicas frente a hombres de su edad, y tasas más altas de HTA en mujeres más mayores frente a hombres, sugieren que el sexo y/o las hormonas sexuales juegan un papel importante en la HTA. Varios estudios muestran una relación positiva entre menopausia e HTA, sobre todo con la PAS; quizá el descenso en la elasticidad arterial que se produce con la edad es la responsable de este hecho, aunque otros estudios también valoran otros factores como el IMC.

Los **factores que influyen en la HTA en la menopausia** son:

Estudios en mujeres post-menopáusicas (*Lalouel JM. 2003*) sugieren que los factores genéticos dan cuenta del 30-50% de la variabilidad interindividual en la PA. La HTA es, probablemente, un desorden multigenético, y cada gen contribuiría sólo modestamente a la elevación de la PA. En mujeres, el polimorfismo en el receptor adrenérgico-1 y en el receptor adrenérgico-2A contribuye a elevar la PA. En hombres el polimorfismo del receptor adrenérgico-2 y el angiotensinógeno se asocia con una PA alta. También se han mostrado interacciones gen-medio ambiente (IMC, ingesta de sal, etc.) (*Kuznetsova T, et al. 2006*).

Los estrógenos juegan su papel a través de su acción sobre receptores vasculares, cardiomiocitos y cerebro. Los estrógenos causan vasodilatación endotelial vía sobrerregulación de la ruta del NO e inhibición o infra-regulación del sistema simpático, del sistema renina-

angiotensina, y de la producción de endotelina. Los estrógenos reducen el estrés oxidativo a través de disminuir la generación de especies reactivas de oxígeno y de incrementar la producción antioxidante; también reducen la inflamación vía inhibición de los genes profibróticos, estimulando la neoangiogénesis. Por todo ello, el descenso de los niveles de estrógeno tras la menopausia puede explicar el descenso de la elasticidad arterial y el incremento del riesgo de HTA en mujeres menopáusicas. Los estrógenos también pueden proteger contra el aumento de la PA inducido por la sal al incrementar la natriuresis de presión y aumentar la excreción renal de sodio (*Hage GF, et al. 2013*). Durante la menopausia hay reducción de estradiol y del cociente estrógeno/progesterona, asociado con disfunción endotelial, junto con incrementos en el IMC, diabetes mellitus tipo 2, activación simpática y liberación de renina-angiotensina 2. Esto último decrece la biodisponibilidad del NO e incrementa la endotelina, contribuyendo los dos a la sensibilidad a la sal y al incremento del tono vascular renal. Es bien conocido que la disfunción endotelial se asocia con aterosclerosis e HTA.

La menopausia y los cambios en las hormonas sexuales no parecen ser los únicos responsables de la HTA en estas mujeres, ya que la alteración de la función endotelial relacionada con la edad ocurre tras la menopausia incluso en mujeres con PA normal.

6. HTA EN MUJERES ANCIANAS

6.1. Epidemiología de la HTA relacionada con el sexo y el envejecimiento

Como ya ha sido señalado, comenzando aproximadamente a los 60 años, la prevalencia de la HTA en mujeres es mayor que en hombres, de tal forma que el segmento poblacional que más rápido crece, también tiene la prevalencia más alta de HTA y la mayoría de la población más anciana hipertensa son mujeres. La prevalencia de la HTA aumenta marcadamente con la edad, sobrepasando el 90% en la población con ≥ 80 años, siendo la mayoría mujeres.

Las mujeres mayores también sufren una HTA más severa y peor controlada, en comparación con mujeres de mediana edad y más jóvenes. No se conoce si esto es debido a factores biológicos, intensidad inadecuada del tratamiento (por inercia terapéutica, o por falta de adherencia

terapéutica) o elección inadecuada de fármacos. La HTA comporta el riesgo más alto de mortalidad cardiovascular y de alteración cognitiva. Entre los factores de riesgo modificables, el manejo de la HTA debería ser una prioridad sanitaria clave para todas las mujeres, especialmente las más ancianas.

6.2. HTA en mujeres más mayores

Dado que los riesgos adversos relacionados con la PA comienzan a crecer con cifras de aproximadamente 115/75 mmHg, una PAS entre 120-139 mmHg ó una PAD entre 80-89 mmHg identifica a aquellas personas que pueden beneficiarse de una reducción precoz de la PA, con el fin de limitar la progresión de la enfermedad y reducir los riesgos de múltiples condiciones (ej. ictus, fallo cardíaco, diabetes mellitus, deterioro cognitivo, muerte, etc.). El deterioro cognitivo es particularmente prevalente entre mujeres más mayores, y la HTA comporta el riesgo poblacional más alto de demencia. Casi un tercio de casos de demencia podrían ser prevenidos a través de un óptimo manejo de factores de riesgo cardiovascular. Una PAS de 102-139 mmHg a la edad de 50 años predice una cognición reducida una década más tarde y las mujeres con PAS \geq 140 mmHg y no tratadas tienen peor memoria en comparación con las mujeres con PAS de 120-139 mmHg. Reduciendo la PA en la mediana edad, incluso a estos niveles más bajos, podría hacer disminuir el declive cognitivo en mujeres de edad madura y más mayores (*Chen KHM, et al. 2015*).

6.3. Mecanismos responsables del ascenso de la PA con la edad

Durante la vida de la mujer, hay una serie de eventos (ej. menarquía, ciclo menstrual, uso de contraceptivos orales, embarazo, menopausia, terapia de reemplazamiento hormonal, etc.), que tienen el potencial de alterar su sistema cardiovascular. Hay un incremento en la PA y un descenso en las tasas del control de la HTA entre mujeres que van envejeciendo. Esto está ligado al declive de la función endotelial que ocurre tardíamente en la vida de las mujeres, comparadas a los hombres, en parte relacionado al fallo de la estimulación estrogénica endógena de la síntesis del NO hasta la menopausia. La relevancia funcional de la vasodilatación alterada en las personas mayores es particularmente

evidente durante el ejercicio, induciendo incrementos exagerados de la PA (*Steward KJ, et al. 2004*).

7. BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HTA

En general, no se aconseja un tratamiento antihipertensivo uniforme, pues depende de la persona concreta. Para las mujeres en general y particularmente para las mujeres más mayores, no son concluyentes una serie de cuestiones como el nivel de PA para iniciar el tratamiento medicamentoso, los objetivos de PA, y qué fármacos o combinación de fármacos son más efectivos para reducir los eventos cardiovasculares. Sin embargo, según las guías clínicas ACC/AHA 2017 (*Whelton PK et al. 2017*), no hay evidencia de que en estos temas difieran mujeres y hombres.

Recordemos que los grupos farmacológicos antihipertensivos actuales de primera línea son: diuréticos, IECAs, BRA y calcioantagonistas; los betabloqueantes se reservan a pacientes con una indicación específica. Una combinación de 2-3 fármacos en dosis moderadas es a menudo tan efectiva en mujeres, con menores efectos colaterales, que la monoterapia a dosis altas. Entre los múltiples agentes y estrategias, ninguno ha probado claramente un superior beneficio para las mujeres más ancianas, excepto los diuréticos tiazídicos, probablemente porque reducen la calciuria y pudieran tener un efecto positivo sobre la protección de la pérdida ósea y la osteoporosis (*Puttnam R, et al. 2017*). Un metaanálisis sugiere que los calcioantagonistas pueden ser más beneficiosos en mujeres que los IECAs para la prevención del ictus (*Turnbull F, et al. 2008*). Los participantes del estudio SPRINT, que fueron pacientes frágiles y con ERC, se beneficiaron del descenso intensivo de la PAS en la misma extensión que lo hicieron los que no tenían fragilidad ni ERC (*Williamson JD, et al. 2016*). Pero, ¿existen subgrupos de mujeres más mayores, frágiles, con comorbilidades, en quienes el tratamiento aconsejado de la HTA pueda no ser beneficioso? El subgrupo SPRINT (*Foy CG, et al. 2018*) concluyó que en adultos con HTA y sin diabetes mellitus, el tratamiento para conseguir una PAS <120 mmHg frente a una PAS <140 mmHg, no mostró diferencias entre hombres y mujeres en lo que se refiere a complicaciones cardiovasculares, renales o tasas de eventos adversos graves.

Las mujeres pueden también experimentar más efectos colaterales que los hombres con la medicación (*Turnbull F, et al. 2008*), y esto podría

impactar en la elección del tratamiento y en la adherencia al mismo. Sin embargo, no parece haber diferencias entre hombres y mujeres en lo que se refiere a la adherencia a la terapia antihipertensiva (*Holt E, et al. 2013*).

A pesar de los ensayos que demuestran los beneficios de bajar la PA entre individuos más mayores, el tratamiento y las tasas de control están por debajo del nivel óptimo y es particularmente difícil en mujeres más mayores. Tanto el Framingham Heart Study (*Vasan RS, et al. 2002*) como el *Women's Health Initiative* (*Wassertheil-Smoller S, et al. 200*) expusieron que las tasas de control de la PA declinaron en mujeres más ancianas según van envejeciendo.

8. TEMAS RELACIONADOS CON LA MEDICACIÓN EN MUJERES HIPERTENSAS

8.1. Diferencias relacionadas con el sexo en farmacocinética y farmacodinámica

Las diferencias entre mujeres y hombres en farmacocinética y farmacodinámica de los fármacos antihipertensivos son debidas a la diferencia en los transportadores de dichas drogas que afectan la absorción (ej. P-glicoproteína, P-gp) o enzimas que afectan el metabolismo y/o el aclaramiento (citocromo P450, CYP450). Las hormonas sexuales interactúan con enzimas que metabolizan los fármacos, con lo que surgen diferencias en su exposición, eliminación, eficacia y efectos adversos (*Rosano GMC, et al. 2015*). Ilustra estos hechos el metoprolol, metabolizado por el CYP2D6; en voluntarios sanos, las mujeres tienen una mayor exposición al fármaco que los hombres (más alta concentración para el mismo tiempo de exposición); sin embargo, no hay diferencias en la vida media de eliminación, frecuencia cardíaca o respuesta de la PA. En mujeres hipertensas no controladas, se observó un mayor descenso de la PA con metoprolol que en hombres, lo que indica un perfil farmacocinético sexo-específico para el metoprolol, de tal forma que se sugiere que una dosis de 50 mg en mujeres adultas ofrece similar exposición al metoprolol que una dosis de 100 mg en hombre adultos (*Eugene AR. 2016*). Los efectos adversos de los betabloqueantes metabolizados por el CYP2D6 (metoprolol, carvedilol, nebivolol, y propanolol) frente a betabloqueantes no metabolizados por el CYP2D6 (sotalol, bisoprolol, y atenolol) fueron mayores en mujeres que usaban los primeros en comparación con los hombres. No había diferencias entre hombres y mujeres si se utilizaban los

segundos. Una revisión de diferencias relacionadas con el sexo en la farmacocinética/farmacodinámica de fármacos antihipertensivos concluyó (*Ueno K, Sato H. 2012*) con la existencia de una evidencia creciente que sugiere diferencias de sexo en los perfiles cinéticos de varias clases de fármacos antihipertensivos. Sin embargo, las disparidades sexo-específicas en la farmacocinética no necesariamente corresponden con diferencias clínicas significativas en la respuesta terapéutica. De todas formas, hay datos conflictivos en este tema por lo que se precisan investigaciones adicionales para aclarar interacciones entre hormonas sexuales, transportadores, enzimas metabolizantes y respuestas de la PA, así como eventos adversos, resultados cardiovasculares adversos a largo plazo y fármacos antihipertensivos. También se han visto diferencias en la farmacocinética de los calcioantagonistas, con un aclaramiento aumentado en mujeres con el verapamil y amlodipino. El amlodipino tiene un mayor efecto antihipertensivo, pero en ensayos clínicos de HTA con calcioantagonistas no se han observado diferencias sexo-específicas en los resultados. Las mujeres, especialmente las mujeres negras, tienen un incremento (tres veces más) en la tos inducida por los IECAs (*Os I, et al. 2004*). Las mujeres mayores son población predominante y que sufre especialmente de osteopenia y osteoporosis (*Puttnam R, et al. 2017*), de tal forma que las tiazidas podrían ser beneficiosas en lo que se refiere a la pérdida ósea.

8.2. Diferencias relacionadas con el sexo en el control de la PA

El control de la PA es más bajo entre las mujeres con más de 65 años y en las minorías étnicas en comparación con mujeres blancas. Un análisis transversal de Atención Primaria en USA encontró que las mujeres de 65-80 años tuvieron peor controlada su PA frente a los hombres, persistiendo tras el ajuste por otras variables (*Keyhani S, et al. 2008*).

8.3. Adherencia a la medicación

Se han identificado muchas estrategias para mejorar el nivel de adherencia a los fármacos antihipertensivos, incluyendo una simplificación del régimen, una reducción del coste de la medicación, la utilización de los farmacéuticos en la educación del paciente y la automedida de la PA. Hay factores asociados con la no adherencia entre

las mujeres (pero no en hombres), que incluye insatisfacción con su médico y síntomas depresivos. Un metaanálisis comprobó que la intervención más prometedora es la modificación de los hábitos, incluyendo la automedida de la PA, el uso de caja de píldoras y otros envases, y la intervención motivacional. Las intervenciones parecen ser más efectivas entre mujeres, especialmente mayores y con moderados-altos ingresos (*Conn VS, et al. 2016*).

8.4. Efectos adversos y tolerabilidad de la medicación antihipertensiva según el sexo

Aunque ya se ha mencionado, conviene repetir que las mujeres tienen más efectos adversos que los hombres (1.5-1.7 veces más), y tienden a ser más serios. Las mujeres son más proclives a desarrollar hiponatremia, hipopotasemia, o arritmias con el uso de diuréticos, comparadas con los hombres, que desarrollan más a menudo gota. El edema periférico debido a los calcioantagonistas se presenta más a menudo en las mujeres que en los hombres. Con dosis equivalentes de verapamil, las mujeres tienen más altos los niveles en plasma que los hombres debido a una actividad más baja de la P-glicoproteína en mujeres. Aunque el amlodipino exhibe mayor efecto antihipertensivo y mayor incidencia de edema en mujeres frente a hombres, los ensayos clínicos mayores referidos a la HTA y calcioantagonistas, no encontraron diferencias significativas en los resultados por sexo. La disfunción sexual en la mujer, como resultado del uso de betabloqueantes, es bien conocida; sin embargo, también puede aparecer en mujeres al emplear no solo betabloqueantes sino tiazidas y agentes centrales antihipertensivos.

9. TEMAS DE RAZA Y ETNICIDAD

Las mujeres afroamericanas tienen la prevalencia más alta de HTA de todos los grupos minoritarios, incluyendo mujeres y hombres. Las mujeres negras tienen una expectativa de vida más corta que las mujeres blancas no hispanas y mujeres hispanas, fundamentalmente por la mortalidad relacionada con la HTA.

Actualmente, la población hispana/latina, un subgrupo heterogéneo y creciente, es la minoría más grande de USA. Los adultos hispanos tienen tasas de HTA no diferentes de los adultos blancos no hispanos. En el estudio de Sorlie (*Sorlie PD, et al. 2014*), la prevalencia global ajustada a

la edad de la HTA para mujeres hispanas fue de aproximadamente de un 25%.

Las tecnologías de la información en salud y las historias clínicas electrónicas tienen un importante papel en la reducción de barreras institucionales en la equidad en el cuidado. Un ejemplo es el programa a gran escala de HTA por The Kaiser Permanente Northern California (*Jaffe MG, et al. 2013*). Este programa demostró tasas altas de control de la HTA con más del 80% de mejoría, la cual disminuyó, aunque no eliminó, diferencias en las tasas de control entre adultos negros y blancos.

Las mujeres negras en la población ALLHAT (ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 2002), que estaban en alto riesgo, tuvieron peores resultados -especialmente ictus- con lisinopril comparado con amlodipino y clortalidona. Para el amlodipino, los eventos cardiovasculares en conjunto fueron similares, excepto para el fallo cardíaco de nuevo comienzo en mujeres. Igualmente, basados en el estudio ALLHAT y otros ensayos, los grupos hispanos y otros grupos raciales/étnicos parecen no tener diferencias o respuestas específicas a la farmacoterapia. Algo semejante que con el estudio ALLHAT ocurrió con el estudio VALUE, en el que se comparó valsartán con amlodipino (*Zanchetti, et al. 2006*).

10. LA MUJER EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE HTA

Las guías clínicas para el tratamiento de la HTA son similares para mujeres y hombres, pero pocas incluyen el riesgo estratificado por sexo.

Modificando solamente el estilo de vida, el control de la PA es peor en la mujer que en el hombre, a pesar de que el ensayo DASH (*Sacks FM, et al. 2001*) mostró un pronunciado efecto antihipertensivo en mujeres con la restricción del sodio en la dieta. Es más, el *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration* comparó el tratamiento con fármacos por sexo y no encontró mayores diferencias (*Turnbull F, et al. 2008*).

En contraste, hay ensayos clínicos que muestran que algunos antihipertensivos tienen perfiles adversos sexo-específicos. En general, las mujeres tienen más frecuentemente que los hombres edema con los calcioantagonistas y tos con los IECAs (*Os I, et al. 1994*). La hiponatremia y la hipopotasemia se asocian más frecuentemente con los diuréticos entre las mujeres (*Puttnam R, et al. 2017; August P, et al. 1999*).

A continuación se exponen algunos **ensayos clínicos específicos**:

1. El estudio LIFE sugirió que los BRA (losartán) + tiazida eran superiores a un betabloqueante (atenolol) + diurético en la prevención de resultados cardiovasculares en mujeres hipertensas con hipertrofia ventricular izquierda (Os I, et al. 2008). Es importante recalcar que los IECAs, los BRA y los inhibidores directos de la renina están contraindicados en el embarazo debido a su potencial efecto teratogénico y deberían usarse con precaución en mujeres que pudieran quedar embarazadas; en este caso son preferibles los betabloqueantes. En contraste, fue observado un efecto superior de un IECA comparado con hidroclorotiazida en la prevención de infarto de miocardio en hombres hipertensos pero no en mujeres, sugiriendo diferencias de sexo en la respuesta a los IECAs vs diuréticos (Wing LM, et al. 2003).
2. Otros grandes ensayos de tratamientos antihipertensivos (estudio NORDIL, estudio HOT) no han demostrado diferencias de sexo significativas (Kjeldsen SE, et al 2002; Kjeldsen SE, et al. 2000).
3. En los estudios LIFE y TOMHS las mujeres mostraron efectos colaterales más a menudo que los hombres (Turnbull F, et al. 2008; Os I et al. 2008; Neaton JD et al. 1993). Como ya se expuso previamente, las mujeres desarrollan tos con el uso de IECAs tres veces más a menudo que los hombres (Os I, et al. 1994), y son más proclives a la hiponatremia e hipopotasemia con los diuréticos (Puttnam R, et al. 2017; August P, et al. 1999). La disfunción sexual producida por la terapia antihipertensiva ocurre por igual en hombre y mujeres (GrimmRH, et al. 1997).
4. El riesgo más bajo de ictus observado en el estudio ACCORD-BP entre los asignados a una cifra más baja de PA, a expensas de más efectos colaterales, es importante para las mujeres (Margolis KL, et al. 2014), dado que el ictus es la 3ª causa de muerte entre las mujeres y la diabetes mellitus es altamente prevalente entre ellas. Cada año 55000 mujeres sobrepasan a los hombres en sufrir un ictus. Dado que, en general, las mujeres viven más que los hombres, el ictus tendrá un mayor impacto negativo en sus vidas. Muchas mujeres vivirán solas cuando tengan un ictus, será más probable que vivan en residencias asistidas tras un ictus y tendrán peor recuperación que los hombres. Cada año, el ictus mata dos veces lo que mata el cáncer de mama, y, sin embargo, la HTA no

es generalmente reconocible como el mayor factor de riesgo a combatir.

5. El ya referido ensayo *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (SPRINT) intentó clarificar el manejo óptimo de la PA en ambos sexos. Mientras que se confirmaba que una PA más baja era generalmente mejor, las diferencias en mujeres no fueron significativas, porque las mujeres representaban sólo el 36% y las tasas de eventos eran bajas y el seguimiento terminó precozmente. Por todo ello, algunos autores creen que la PA óptima en la mujer no ha sido establecida con el más alto nivel de evidencia (*Wenger NK, et al. 2016*). Esta preocupación también es reconocida en las guías americanas de HTA de 2017 (*Whelton PK, et al. 2017*).

11. RESUMEN. LO MÁS DESTACADO SOBRE HTA Y MUJER

(Abramson BL, 2018. Revisado en octubre 2019).

11.1. Fisiopatología

1. Efectos protectores vasculares de estrógenos; sobre-regulación de la ruta del NO e infra-regulación de la ruta simpática, sistema renina-angiotensina y producción de endotelina
 - a. Menopausia. Cambios en los niveles de estrógenos
 - b. Riesgos vasculares relacionados al embarazo, tales como la preeclampsia y la hipertensión gestacional
 - c. Estados de desbalance estrogénico tales como el desorden del ovario poliquístico
2. Datos sin concluir sobre la progesterona

11.2. Epidemiología

1. Tasas de HTA más bajas en las mujeres pre-menopáusicas
2. El riesgo de HTA se dobla en la menopausia
3. Aproximadamente el 80% de mujeres ≥ 75 años tienen HTA

11.3. Cribado y diagnóstico

1. Las mujeres hipertensas tienen más factores de riesgo cardiovascular no tradicionales
2. Las mujeres peri-menopáusicas y menopáusicas tienen más variabilidad en las medidas ambulatorias de la PA

3. Las mujeres post-menopáusicas exhiben con más frecuencia un patrón non-dipping de PA

11.4. Tratamiento farmacológico

1. La terapia diurética puede ser más beneficiosa en mujeres post-menopáusicas con osteoporosis
2. Los calcioantagonistas pueden ser más beneficiosos en mujeres para la prevención del ictus
3. Las mujeres pueden experimentar más efectos colaterales con los antihipertensivos

11.5. Tratamiento no farmacológico

1. La restricción de sal puede beneficiar a las mujeres, dada su posible sobrerregulación del sistema renina-angiotensina tras la menopausia
2. Pérdida de peso, después de la ganancia de peso de la madurez
3. La dieta mediterránea, junto con la pérdida de peso, pueden tener beneficios sumatorios sobre la reducción de la PA
4. No tomar más de una bebida alcohólica estándar al día (\approx 14 gr. alcohol)
5. Los ejercicios combinados aeróbico y de resistencia reducen la rigidez arterial y la PA en mujeres post-menopáusicas

BIBLIOGRAFÍA

Abramson BL, Srivaratharajab K, Davis LL, Parapid B. Women and Hypertension: Beyond the 2017 Guideline for Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. American College of Cardiology. Expert Analysis. Jul 27, 2018. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/07/27/09/02/women-andhypertension> (revisado en octubre 2019).

Ahmad A, Oparil S. Hypertension in women. Recent Advances and Lingering Questions. Hypertension 2017;70:19-26.

ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288(23):2981-2997.

August P, Oparil S. Hypertension in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1862-1866.

Backeljauw P. Clinical manifestations and diagnosis of Turner syndrome. UpToDate. Revisado en Enero de 2020.

Basile J, Bloch MJ. Effect of hormonal contraceptives and postmenopausal hormone therapy on blood pressure. UpToDate. Nov 01, 2018. Revisado Feb 2020.

Becket NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2009;358:1887-1898.

Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart Disease And Stroke Statistics-2018 Update. *Circulation* 2018;137:367-3492.

Chen KHM, Henderson VW, Stolwyk RJ, et al. Prehypertension in midlife is associated with worse cognition a decade later in middle-aged and older women. *Age Ageing* 2015;44:439-445.

Conn VS, Ruppert TM, Enriquez M, Cooper PS. Patient-Centered Outcomes of Medication Adherence Interventions: Systematic Review and Meta-Analysis. *Value Health* 2016;19(2):277-285.

Douglas PS, Poppas A. Overview of cardiovascular risk factors in women. UpToDate Nov 22, 2019. Revisado en Feb. 2020.

Eugene AR. Metoprolol dose equivalence in adult men and women based on gender differences: pharmacokinetic modeling and simulations. *Med Sci* 2016;4:18-26.

- Farland LV, Grodstein F, Srouji SS, et al. Infertility, fertility treatment, and risk of hypertension. *Fertil Steril* 2015;104:391-397
- Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2017;140(3):e20171904
- Ford E. Trends in mortality from all causes and cardiovascular disease among hypertensive and nonhypertensive adults in the United States. *Circulation* 2011;123:1737-1744.
- Foy CG, Lovato LC, Vitolins MZ, et al. Gender, blood pressure, and cardiovascular and renal outcomes in adults with hypertension from the Systolic Blood Pressure Interventional Trial. *J Hypertension* 2018;36(4):904-915.
- Gierach GL, Johnson BD, Bairey Merz CN, et al.; WISE Study Group. Hypertension, menopause, and coronary artery disease risk in the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study ((WISE). *J Am Coll Cardiol* 2006;47:S50-58.
- González O, Mozo F, Ugarte I et al. Hipertensión arterial acelerada por anovulatorios transdérmicos. *Nefrología* 2006;26(5):633-634.
- Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ, et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertensive Study (TOMHS). *Hypertension* 1997;29:8-14.
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica de Anticoncepción Hormonal e Intrauterina. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2019. Guías de Práctica Clínica en el SNS.
- Gudmundsdottir H, Hoiieggen A, Stenehjem A, et al. Hypertension in women: Latest findings and clinical implications. *Ther Adv Chronic Dis* 2012;3(3):137-146

- Hage FG, Mansur SJ, Xing D, et al. Hypertension in women. *Kidney International Supplements* 2013;3:352-356
- Halls PS, Nah G, Vittinghoff E, et al. Relation of pregnancy loss to risk of cardiovascular disease in parous postmenopausal women (From the Women's Health Initiative). *Am J Cardiol* 2019;123(10):1620-1625.
- Hickson SS, Miles KL, McDonnell BJ, et al. Use of the oral contraceptive pill is associated with increased artery stiffness in young women: the ENIGMA study. *J Hypertens* 2011;29(6):1155-1159.
- Holt E, Joyce C, Dornelles A, et al. Sex differences in barriers to antihypertensive treatment medication adherence: findings from the cohort study of medication adherence among older adults. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:558-564.
- Instituto Nacional de Estadística. Notas de prensa. 19 de diciembre de 2019. Defunciones según la causa de la muerte. Consultado en Enero de 2020.
- Jaffe MG, Lee GA, Young JD, et al. Improved blood pressure control associated with a large-scale hypertension program. *JAMA* 2013;310(7):699-705.
- Keyhani S, Scobie JV, Herbert PL, et al. Gender disparities in blood pressure control and cardiovascular care in a national sample of ambulatory care visits. *Hypertension* 2008;51:1149-1155.
- Kjeldsen SE, Hedner T, Syvertsen JO, et al. Influence of age, sex and blood pressure on the principal endpoints of Nordic Diltiazem (NORDIL) Study. *J Hypertens* 2002;20:1231-1237.
- Kjeldsen SE, Warnold I, Hansson L. Influence of gender on prevention of myocardial infarction by antihypertensives and acetylsalicylic acid: the HOT study. *J Gend Specif Med* 2000;3:35-38.
- Kuznetsova T, Staessen JA, Brand E, et al. Sodium excretion as a modulator of genetic associations with cardiovascular phenotypes in

- the European Project on Genes in Hypertension. *Journal of Hypertension* 2006;24:235-242.
- Lalouel JM. Large-scale search for genes predisposing to essential hypertension. *Am J Hypert* 2003;16(2):163-166.
- Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM, et al. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care* 2014;37(6):1721-1728.
- Mass AHM. Hypertension in women: no "silent" lady-killer. *e-Journal of Cardiology Practice*, 2019;17(21). <http://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-17/hypertension-in-womwn-no-silent-lady-killer> (revisado en Diciembre de 2019).
- Mazón P, Bertemeu V. Hipertensión arterial en la mujer en España: análisis de los registros de la Sección de Hipertensión Arterial de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2008;8:30D-37D
- Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, et al. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio *Di@bet.es*. *Rev Esp Cardiol* 2016;69(6):572-578.
- Molina A. Visión actual de la hipertensión arterial en adultos. Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid. 26 de Abril de 2019. Cargraf Artes Gráficas. Valladolid.
- Muntner P, Carey RM, Gidding S, et al. Potencial U.S. Population Impact of the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(2):109-118.
- Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, et al. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group (TOMHS). *JAMA* 1993;270:713-724.

- Orte LM, Alcázar de la Ossa JM. Hipertensión arterial secundaria. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds) Nefrología al Día. <http://dev.nefro.elsevier.es/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-hipertensin-arterial-secundaria-24>.
- Os I, Bratland B, Dahlof B, et al. Female preponderance for lisinopril-induced cough in hypertension. *Am J Hypertens* 1994;7:1012-1015.
- Os I, Oparil S, Gerdtz E, Hoiegggen A. Essential hypertension in women. *Blood Press* 2004;13:272-278.
- Os I, Franco V, Kjeldsen SE, et al. Effects of losartan in women with hypertension and left ventricular hypertrophy: results from Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension* 2008;51:1103-1108.
- Pardell H, Armario P, Hernández del Rey R. Tabaco, presión arterial y riesgo cardiovascular. *Hipertensión y riesgo cardiovascular*, 2003; 20(5):226-233.
- Puttnam R, Davis BR, Pressel SL, et al. Association of 3 different antihypertensive medications with hip and pelvis fracture risk in older adults: secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2017;177:67-76.
- Ramirez LA, Sullivan J. Sex Differences in Hypertension: Where We Have Been and Where We Are Going. *Am J Hypertension* 2018;31(12):1247-1254.
- Roberts JM, August PA, Bakris G, et al. Report of the American College of Obstetrician and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122-1131.
- Roerecke M, Kaczorowski J, Tobe SW, et al. The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2017;2:e108-120.

- Rosano GMC, Lewis B, Agewall S et al. Gender differences in the effect of cardiovascular drugs: a position document of the Working Group on Pharmacology and Drug Therapy of the ESC. *Eur Heart J* 2015;36:2677-2680.
- Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;344(1):3-10.
- Son WM, Sung KD, Cho JM, et al. Combined exercise reduces arterial stiffness, blood pressure, and blood markers for cardiovascular risk in postmenopausal women with hypertension. *Menopause* 2017;24:262-268.
- Sorlie PD, Allison MA, Avilés-Santa ML, et al. Prevalence of hypertension, awareness, treatment, and control in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Am J Hypertension* 2014;27(6):793-800.
- Steward KJ, Sung J, Silber HA, et al. Exaggerated exercise blood pressure is related to impaired endothelial vasodilator function. *Am J Hypertens* 2004;17:314-320.
- Textor S. Evaluation of secondary hypertension. UpToDate. Revisado en Enero de 2020.
- Turnbull F, Woodward M, Neal B, et al. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J* 2008;29:2669-2680.
- Turnbull F, Woodward M, Anna V. Effectiveness of blood pressure lowering: evidence-based comparisons between men and women. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8(2):199-209.
- Ueno K, Sato H. Sex-related differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-hypertensive drugs. *Hypertens Res* 2012;35:245-250.

- Vasan RS, Massaro JM, Wilson PW, et al. Antecedent Blood Pressure and Risk of Cardiovascular Disease. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2002;105:48-53.
- Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, et al. Hypertension and Its Treatment in Postmenopausal Women. Baseline Data from the Women's Health Initiative. *Hypertension* 2000;36:780-789.
- Wenger NK, Arnold A, Bairey Merz CN, et al. Hypertension Across a Woman's Life Cycle. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(16):1797-1813.
- Wenger NK, Ferdinand KC, Bairey Merz CN, et al. Women, Hypertension, and the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *Am J Med* 2016;129:1030-1036.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGC/ A Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of cardiology/American Heart association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71:1269-1324.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal* 2018;39: 3021–3104.
- Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315(24):2673-2682.
- Wing LM, Reid CM, Ryan P et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583-592.

Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-2116.

Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet* 2018;391:1513-1523.

Yoon SS, Carroll MD, Fryar CD. Hypertension Prevalence and Control Among Adults: United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief* 2015; N°220:1-8.

Zanchetti A, Julius S, Kjeldsen S, et al. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: An analysis of findings from the VALUE trial. *J Hypertens* 2006;24(11):2163-2168.

ABREVIATURAS UTILIZADAS

AMPA	Automedida de la PA
Angio-RNM	Angio-resonancia
Angio-TAC	Angio-TAC
BRA	Bloqueadores de los receptores de la angiotensina 2
ERC	Enfermedad renal crónica
HDL	Lipoproteína de alta densidad
HTA	Hipertensión arterial
IECAs	Inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina
IMC	Índice de masa corporal
LDL	Lipoproteína de baja densidad
MAPA	Monitorización ambulatoria de la PA
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NO	Óxido nítrico
PA	Presión arterial

PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
RNM	Resonancia nuclear magnética
TAC	Tomografía axial computarizada
USA	Estados Unidos de América