

Artículo de Revisión

Hipertensión arterial en la mujer postmenopáusica. Rol de los andrógenos

Hypertension in postmenopausal women. Role of androgens.

Rodrigo O. Marañón

Instituto de Fisiología de la Facultad de Medicina, Instituto Superior de Investigaciones Biológicas (INSIBIO) – Universidad Nacional de Tucumán y Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Tucumán, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 21 de Marzo de 2020

Aceptado después de revisión

el 27 de Abril de 2020

www.revistafac.org.ar

El autor declara no tener
conflicto de intereses

Palabras clave:

Hipertensión arterial.

Posmenopausia.

Andrógenos.

RESUMEN

En Argentina una de cada cuatro mujeres muere por enfermedad cardiovascular (28%), siendo responsable del 46% de las muertes de mujeres postmenopáusicas a nivel mundial. La hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo cardiovascular que más se relaciona con la mortalidad en esta población de mujeres. Desde que nacen hasta llegar a la menopausia, las mujeres se encontrarían protegidas de los eventos cardiovasculares comparadas a los hombres de la misma edad. Este hecho se presenta más frecuentemente durante la edad fértil de la mujer en donde los estrógenos jugarían un rol protector importante contra el evento cardiovascular. Posteriormente, durante la postmenopausia, las mujeres igualan y podrían superar la prevalencia de HTA y los eventos cardiovasculares. Sin embargo, la causa de esta diferencia entre hombre y mujeres necesita aún dilucidarse. Diferentes teorías destacan el rol protector de los estrógenos, sin embargo, los andrógenos podrían estar contribuyendo al aumento de la presión arterial después de la menopausia. En este periodo, las mujeres aumentarían hasta cuatro veces los niveles de andrógenos, mientras que reducirían los niveles de estrógenos. El desbalance entre andrógenos y estrógenos, induciría cambios funcionales y estructurales vascular, renales, cardíacos y cerebrales, que contribuirían con lo mencionado anteriormente. La presente revisión, destaca el rol de los andrógenos como posible factor causal de la hipertensión posmenopáusica y discute posibles mecanismos que participarían en este proceso.

Hypertension in postmenopausal women. Role of androgens.

ABSTRACT

In Argentina, one in four women dies from cardiovascular disease (28%), being responsible for 46% of postmenopausal women's deaths worldwide. Hypertension (HTN) is the cardiovascular risk factor most related to mortality in this female population. From birth to menopause, women appear to be protected from cardiovascular events compared to age-matched men. This protection occurs most often during the fertile age of a woman, where estrogen would play an important protective role against cardiovascular events. Subsequently, during post-menopause, women equal and may exceed the prevalence of HTN and cardiovascular events. However, the cause of this difference between men and women still needs to be elucidated. Different theories highlight the protective role of estrogen; however, androgens may contribute to increased blood pressure after menopause. In this period, women would increase androgen levels by up to four-fold while reducing estrogen levels. The imbalance between androgens and estrogens would induce vascular, renal, cardiac, and brain functional and structural changes, which would contribute to the above. This review highlights the role of androgens as a possible causal factor for postmenopausal hypertension and discusses possible mechanisms that would participate in this process.

Keywords:

High blood pressure.

Postmenopausal.

Androgens..

INTRODUCCION

En Argentina una de cada cuatro mujeres muere por enfermedad cardiovascular (28%), siendo responsable del 46% de las muertes de mujeres postmenopáusicas a nivel mundial^{1,2}. Este escenario empeoraría si se tiene en cuenta que diferentes estimaciones pronostican un aumento signifi-

cativo de la población femenina en el futuro. Christensen y colaboradores, estimaron que, en países desarrollados como Estados Unidos y Francia, la esperanza de vida aumentará significativamente. Así, se estima que los individuos nacidos en el año 2000 vivirán aproximadamente 100 años³. Mas aún, un estudio de Barton y Meyer proyectó un

aumento de la población femenina tanto pre como postmenopáusicas. Sin embargo, el aumento sería significativamente mayor para las mujeres postmenopáusicas, especialmente el grupo de edad mayor a 80 años⁴. Como consecuencia, se espera que los eventos cardiovasculares en la población femenina también aumenten.

DIFERENCIA DE SEXO E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial (HTA) constituye el factor de riesgo asociado con más frecuencia en los eventos cardiovasculares⁵. Desde un punto de vista del sexo, desde el nacimiento y a medida que avanza la edad, la prevalencia de HTA aumenta en hombres y mujeres. La presión arterial es mayor en el hombre que en la mujer hasta los 45 años de edad, periodo de la vida que está marcado en la mujer por la aparición de la menopausia. A partir de allí, la prevalencia de HTA es similar entre hombres y mujeres hasta los 50-55 años de edad. Llegado ese tiempo (edad postmenopáusica en la mujer), la presión arterial es mayor en las mujeres que en los hombres, especialmente en mayores de 75 años^{6,7}. Sin embargo, los mecanismos por el cual la presión arterial cambia con la edad en ambos sexos no están completamente dilucidados.

Existen diferentes teorías sobre el mecanismo de la diferencia de sexo en la HTA. Una evidencia creciente sugiere que la disminución de los niveles de estrógenos y el aumento de los niveles de andrógenos (relación estrógenos/andrógenos) después de la menopausia juegan un rol importante en este proceso⁸. Estudios experimentales y clínicos sugieren que los estrógenos contribuyen con la protección de la HTA en el periodo fértil de la mujer⁹. El estradiol tendría efectos genómicos (modificación en la síntesis de proteínas y de la expresión de genes) y no genómicos (vasodilatación por activación de la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS)), que podrían prevenir la aparición de la HTA y la enfermedad cardiovascular durante este período¹⁰. Sin embargo, durante la menopausia y postmenopausia, esta protección desaparece gradualmente, dejando expuesta a la mujer a factores de riesgo cardiovascular que llevan como destino final al infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca y al stroke¹¹.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LA MUJER POSTMENOPÁUSICA

En la década pasada, diferentes estudios observacionales y ensayos clínicos a gran escala abordaron el efecto de la terapia de reemplazo hormonal en mujeres postmenopáusicas. Por ejemplo, Grady y colegas presentaron un meta-análisis donde mostraron que la TRH se asoció con un tercio menos de casos fatales de enfermedad cardíaca congestiva¹². Además, el Estudio de Salud de las Enfermeras (NHS), realizado en mujeres entre los 30 y 55 años de edad, mostró una reducción en el riesgo general de enfermedad cardíaca congestiva en las mujeres bajo tratamiento hor-

monal¹³. El mismo estudio sugirió que el uso a corto plazo presenta un mayor beneficio coronario que el tratamiento a largo plazo¹³.

Contrariamente, los estudios HERS I y II mostraron que la terapia de reemplazo hormonal no presenta ningún beneficio cardiovascular en mujeres postmenopáusicas, especialmente para reducir o prevenir la HTA^{14,15}. De la misma manera, otros estudios, incluyendo la Iniciativa para la Salud de la Mujer (WHI) mostraron que el TRH no solo no tuvo ningún beneficio, sino que incluso aumenta la incidencia de trombosis y enfermedades cardiovasculares^{16,17,18}. Actualmente, los estudios más recientes están mostrando cierta eficacia para controlar algunos factores cardiometabólicos. Así, a pesar de los progresos actuales, el rol de la terapia de reemplazo hormonal sobre la HTA y los factores de riesgos CV todavía está sujeto a más investigación.

En edad postmenopáusica, debido al desbalance entre estrógenos y andrógenos, la mujer presenta un exceso relativo de andrógenos con efectos deletéreos sobre la presión arterial durante la vejez (*Marañón RO, et al. 2013*). Desde un punto de vista fisiológico, el estradiol y la testosterona disminuyen después de la menopausia, pero la testosterona aumenta progresivamente hasta los 70 años de edad, cuando la producción de andrógenos es similar a niveles del periodo premenopáusico¹⁹. Así, el origen del exceso relativo de andrógenos en la mujer postmenopáusica y su rol sobre la presión arterial es discutido.

En el periodo postmenopáusico, la mujer sufre un incremento de andrógenos de hasta cuatro veces los niveles normales lo que va acompañado de una reducción en los niveles de estrógenos. A esta edad, los órganos que producen andrógenos en la mujer son las glándulas suprarrenales y los ovarios²⁰. La evidencia disponible muestra que los andrógenos adrenales comienzan a disminuir sus niveles alrededor de los 30 años de edad. Al llegar a la postmenopausia, sus niveles son la mitad que en el periodo fértil (premenopausia)²¹. Estudios sobre el efecto del sulfato de dehidroepiandrosterona (uno de los principales andrógenos adrenales), muestran que bajas concentraciones de este metabolito está asociado con alta mortalidad en mujeres postmenopáusicas (*Davison SL, et al. 2005*).

Por su parte, los andrógenos ováricos comienzan a disminuir después que los andrógenos adrenales (alrededor de los 40 años), llegando a una reducción del 30% en la edad postmenopáusica (*Labrie F, et al. 1997*). A pesar de esta reducción, los andrógenos han sido propuestos como un mecanismo alternativo para desarrollar hipertensión arterial en mujeres postmenopáusicas o con hiperandrogenemia por otra causa (*Hulley S, et al. 1998, 2002*). Algunos autores hipotetizaron que, ante la pérdida del efecto contrarregulador de los estrógenos, los andrógenos estarían libres para ejercer sus efectos cardiovasculares deletéreos con mayor facilidad.

Existen diferentes teorías sobre la acción de los andrógenos en la mujer postmenopáusica que contribuyen con la hipertensión durante la vejez. El aumento de andróge-

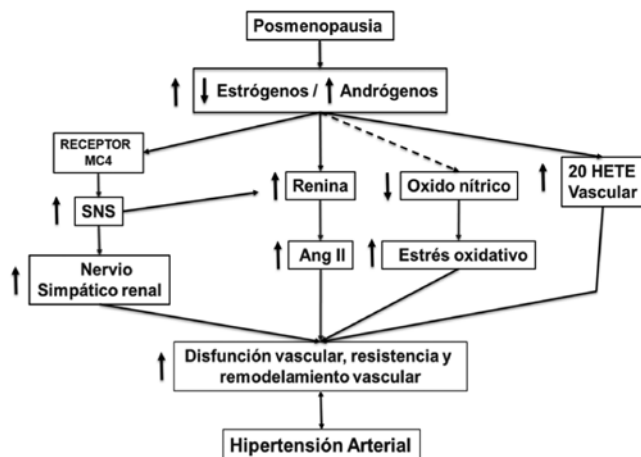


FIGURA 1.
HTA-PM: Hipótesis

nos estimularía distintos sistemas que contribuirían al desarrollo y/o mantenimiento de la hipertensión postmenopáusica²². Entre los principales mecanismos se destacan el aumento en la regulación del sistema nervioso simpático (SNS), del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), del sistema de la endotelina, cambios en los metabolitos del ácido araquidónico (20-HETE), el aumento del estrés oxidativo y el síndrome metabólico/obesidad^{23,24,25}. Estos sistemas aumentarían su actividad por un aumento tanto de los niveles como de la actividad de los andrógenos.

La mujer postmenopáusica presenta mayor actividad del sistema nervioso autónomo que las premenopáusicas y el hombre de la misma edad²⁶. Durante la menopausia, se observa un mayor aumento de la grasa visceral que induce una conformación corporal masculinizante (Figura 1). La misma se comporta como un órgano endocrino liberando adipocitoquinas como leptina, resistina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e interlequina 6 (IL6).

La leptina, es considerada un factor principal en la activación del sistema nervioso simpático. Esta actuaría activando las neuronas de la proopiomelanocortina las que activarían posteriormente al receptor 3/4 de la melanocortina. A través de estos receptores, se produciría la activación del sistema nervioso simpático acompañado del aumento de la PA²⁷. En animales experimentales se observó que el bloqueo de los receptores adrenérgicos alfa y beta del sistema nervioso simpático disminuye transitoriamente la presión arterial. Igualmente, se observó que la denervación renal en estos animales, reduce parcialmente la presión arterial sin llegar a normalizarla (Maranon RO, et al. 2014). Así, estos resultados sugirieron que la activación del sistema nervioso simpático y especialmente del nervio simpático renal, contribuyen con la hipertensión arterial postmenopáusica.

Algunos estudios han relacionado el rol del sistema simpático renal con el sistema renina angiotensina aldosterona en el aumento de la presión arterial. En un estudio de nuestro grupo, se observó que la combinación de la denervación

renal y el bloqueo del receptor de la angiotensina II en ratas espontáneamente hipertensas postmenopáusicas (SHR), fue insuficiente para reducir la presión arterial por valores debajo de 140/90 mmHg²⁸. Este dato sugiere que en la mujer postmenopáusica estos sistemas actuarían de manera independiente. Por otro lado, el bloqueo del receptor 3/4 de la melanocortina, responsable en parte de la activación del sistema nervioso simpático, sería capaz de reducir la presión arterial solo en los animales experimentales machos (SHR ~18 meses de edad), mientras que no causaría ningún efecto en las hembras hipertensas de la misma edad²⁹. Esto, sumado a que el aumento de la actividad nerviosa simpática tanto en músculos estriados como en músculos lisos, prolonga por más tiempo el estado de vasoconstricción que favorecerían al desarrollo y/o mantenimiento de la hipertensión postmenopáusica. Esta evidencia respalda la posible existencia de una diferencia de sexo en los mecanismos de la regulación de la presión arterial que requiere más investigación.

Interesantemente, una de las hipótesis que se contraponen a la anterior, sugiere que sería la deficiencia de andrógenos, más que la hiperandrogenemia, la que permitiría cambios estructurales en los adipocitos. Este hecho, permitiría un aumento de la grasa visceral debido a una acumulación lipídica aumentada en los adipocitos, lo que, a su vez, causaría muerte celular seguida de activación de macrófagos, producción de citoquinas y disfunción endotelial³⁰. La vía de señalización del NF- κ B posiblemente esté jugando un importante rol en el agrandamiento del adipocito visceral³¹. Así, la deficiencia de andrógenos, sería uno de los principales determinantes del aumento de la prevalencia de HTA en los hombres añosos y en las mujeres postmenopáusicas. Esto se produciría cuando el rol protector de los estrógenos sobre la grasa llega a su fin³².

Otra alternativa que los andrógenos pueden contribuir con la elevación de la presión arterial es vía el ácido 20-Hidroxyeicosatetraenoico (20-HETE)³³. En este caso, los elevados niveles de andrógenos producirían un aumento del 20-HETE vascular lo que a su vez produciría mayor inflamación y estrés oxidativo. Como consecuencia habría un aumento de la resistencia vascular renal e hipertensión arterial. En un modelo animal de hiperandrogenemia por síndrome de ovario poliquístico, se observó que el 20-HETE, a través de la enzima CYP4A2, contribuye al aumento de la presión arterial (Dalmasso C, et al. 2016).

Del mismo modo, en condiciones de hiperandrogenemia, las mujeres desarrollan síndrome metabólico, con activación del sistema nervioso simpático, aumento de la actividad renina angiotensina y elevación de la presión arterial. Llamativamente, la denervación renal en estas mujeres reduce la presión arterial, sin embargo y en concordancia con otros estudios, este procedimiento no la normaliza^{34,35}. Por lo tanto, futuros estudios clínicos son necesarios para determinar los mecanismos por los que los andrógenos contribuyen con la hipertensión postmenopáusica.

CONCLUSIONES

El estudio de la HTA en la mujer esta subestimado por diferentes razones. Una de las más importantes es el hecho de que en el pasado las investigaciones básicas y en muchos ensayos clínicos, el estudio se llevaba a cabo en la población masculina o bien su análisis se limitaba a la población en general sin discriminar por sexo. Por esta razón son necesarias mayores investigaciones que permitan dilucidar los posibles mecanismos que contribuyan con la HTA postmenopáusica, ya que a la fecha no existen datos suficientes para realizar un tratamiento personalizado de acuerdo a edad y sexo de los pacientes. Más aun, no se dispone de ninguna guía de hipertensión arterial, ya sea americana o europea, que proponga tratamientos personalizados según la edad de la mujer.

BIBLIOGRAFÍA

- Organización Mundial de la Salud, Salud de la Mujer. Disponible en <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/women-s-health>. Ultimo acceso 3/2/2020
- Ministerio de Salud de la Nación Argentina, Instituto Nacional del Cáncer, estadísticas y mortalidad. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/mortalidad>. Ultimo acceso 3/2/2020.
- Christensen K, Doblhammer G, Rau R, et al. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet* **2009**; 374: 1196-208.
- Barton M, Meyer MR. Postmenopausal Hypertension. Mechanisms and Therapy. *Hypertension* **2009**; 54:11-18.
- Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Underlying Cause of Death 1999-2017 on CDC WONDER Online Database, released December 2018. Data are from the Multiple Cause of Death Files, 1999-2017, as compiled from data provided by the 57 vital statistics jurisdictions through the Vital Statistics Cooperative Program. Disponible en <https://www.cdc.gov/> Ultimo acceso 3/2/2020.
- Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* **2001**; 345: 1291-97.
- Ong KL, Tso AW, Lam KS, Cheung BM. Gender difference in blood pressure control and cardiovascular risk factors in Americans with diagnosed hypertension. *Hypertension* **2008**; 51: 1142-48.
- Maranon RO, Reckelhoff JF. Sex and Gender Differences in Control of Blood Pressure. *Clin Sci (Lond)* **2013**; 125: 311-18.
- Xing D, Nozell S, Chen YF, et al. Estrogen and mechanisms of vascular protection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **2009**; 29:289-95.
- Khalil RA. Sex Hormones as Potential Modulators of Vascular Function in Hypertension. *Hypertension* **2005**; 46: 249-54.
- Laughlin GA, Barrett-Connor E. Sexual dimorphism in the influence of advanced aging on adrenal hormone levels: the rancho Bernardo study. *J Clin Endocrinol Metab* **2000**; 85: 3561-68.
- Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* **1992**; 117: 1016-37.
- Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* **2000**; 133: 933-41.
- Hulley S, Grady D, Bush T, et al. for the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* **1998**; 280:605-13.
- Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al. for the HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *J Am Med Assoc* **2002**; 288: 58-66.
- Simon JA, Hsia J, Cauley JA, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* **2001**; 103: 638-42.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al for the Writing Group for the Women's Health Initiative. 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.
- Dubey RK, Imthurn B, Zacharia LC, et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: what went wrong and where do we go from here? *Hypertension* **2004**; 44: 789-95.
- Labrie F, Bélanger A, Cusan L, et al. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *JCEM* **1997**; 82: 2386-92.
- Davison SL, Bell R, Donath S, et al. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* **2005**; 90: 3847-53.
- Piltonen T, Koivunen R, Ruokonen A, et al. Ovarian age related responsiveness to human chorionic gonadotropin. *JCEM* **2003**; 88: 3327-32.
- Lima R, Wofford M, Reckelhoff JF. Hypertension in postmenopausal women. *Curr Hypertens Rep* **2012**; 14: 254-60.
- Maranon RO, Lima R, Mathbout M, et al. Postmenopausal hypertension: role of the sympathetic nervous system in an animal model. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp Physiol.* **2014**; 306: R248-R256.
- Yanes LL, Romero DG, Cucchiarelli VE, et al. Role of endothelin in mediating postmenopausal hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **2005**; 288: R229-R233.
- Dalmasso C, Maranon R, Patil C, et al. 20-HETE and CYP4A2 ω -hydroxylase contribute to the elevated blood pressure in hyperandrogenemic female rats. *Am J Physiol Renal Physiol* **2016**; 311: F71-F77.
- Reckelhoff JF, Fortepiani LA. Novel Mechanisms Responsible for Postmenopausal Hypertension. *Hypertension* **2004**; 43: 918-23.
- Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, et al. Obesity-induced Hypertension: Role of Sympathetic Nervous System, Leptin, and Melanocortins. *J Biol Chem* **2010**; 285: 17271-76.
- Maranon RO, Reckelhoff JF. Mechanisms responsible for postmenopausal hypertension in a rat model: Roles of the renal sympathetic nervous system and the renin-angiotensin system. *Physiol Rep* **2016**; 4: e12669.
- Da Silva AA, do Carmo JM, Kanyicska B, et al. Endogenous melanocortin system activity contributes to the elevated arterial pressure in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* **2008**; 51: 884-90.
- Fitzgerald SJ, Janorkar AV, Barnes A, et al. A new approach to study the sex differences in adipose tissue. *J Biomed Sci* **2018**; 25: 89. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0488-3>
- Berg AH, Lin Y, Lisanti MP, Scherer PE. Adipocyte differentiation induces dynamic changes in NF-kappaB expression and activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* **2004**; 287: E1178-E1188.
- Moretti C, Lanzolla G, MorettiM, et al. Androgens and hypertension in men and women: a unifying view. *Curr Hypertens Rep.* **2017**; 19: 44.
- Wu CC, Schwartzman ML. The role of 20-HETE in androgen-mediated hypertension. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* **2011**; 96: 45-53.
- Lansdown A, Rees DA. The sympathetic nervous system in polycystic ovary syndrome: a novel therapeutic target? *Clin Endocrinol (Oxf)* **2012**; 77: 791-801.
- Schlaich MP, Straznicky N, Grima M, et al. Renal denervation: a potential new treatment modality for polycystic ovary syndrome? *J Hypertens* **2011**; 29: 991-96.