

Introducción

Desde hace 25 años, la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA) tiene entre sus compromisos la formación médica y actualización permanente de los miembros de la sociedad.

En el afán de brindar materiales educativos que permitan el mayor conocimiento y control de la hipertensión arterial (HTA), desde el 2014 surgen las “tomas de posición” sobre diferentes temas de interés en la temática de la HTA, un material desarrollado por expertos en cada uno de los temas.

La HTA es el mayor factor de riesgo de muerte cardiovascular (CV) y afecta al 25%-30% de las mujeres en general. En esta oportunidad se realizó una revisión minuciosa sobre HTA en la mujer desde la juventud hasta la posmenopausia.

Este documento está dividido en ocho temas coordinados cada uno de ellos por distinguidos profesionales de nuestra Sociedad e invitados extranjeros de la Sociedad Española de HTA. Han participado en total 35 especialistas que revisaron en profundidad los temas asignados para generar conclusiones útiles para la práctica médica diaria.

Se destacan las diferencias de sexo y género, en las cuales están presentes desde factores biológicos, hormonales y vasculares a diversos mecanismos fisiopatológicos involucrados en la génesis de la HTA en la mujer.

La HTA durante el embarazo es la primera causa de muerte materna y de morbilidad perinatal en nuestro país y en el mundo. Por ello, a este tópico se le ha dado un espacio mayor dentro del documento.

Finalmente, un grupo de expertos y ex-presidentes de nuestra Sociedad actuaron como revisores del documento final, antes de su publicación.

Esperamos que esta toma de posición le sea útil a la comunidad médica en su práctica cotidiana.

1. ¿Existen diferencias de sexo y género en la hipertensión arterial? ¿Cuál es la evidencia?

Coordinación:

Dra. Jessica Barochiner

Participantes:

Dra. Daniela Cianfagna,

Dra. Evangelina Martínez Marissi,

Dra. Rocío Martínez,

Dr. Gonzalo Miranda.

como la exposición a influencias ambientales específicas, diferencias nutricionales o actitudes frente a los tratamientos y la prevención. Mientras que las diferencias de sexo pueden generalmente reproducirse en modelos animales, las diferencias de género son exclusivas del ser humano y difícilmente reproducibles.³ La concepción actual acepta que hay una compleja interdependencia de sexo y género y que la interacción de ambos es constante en todas las etapas de la vida de la persona (figura 1).

La medicina de género estudia cómo las enfermedades difieren entre mujeres y hombres en términos de prevención, presentación clínica, estrategias terapéuticas, pronóstico e impacto psicosocial. Desde hace más de una década, este concepto viene ganando terreno y la HTA no es ajena a este cambio de paradigma.^{1,2}

Las diferencias entre hombres y mujeres pueden atribuirse, por un lado, a diferencias biológicas que emanan de la expresión génica de los cromosomas sexuales, lo que se conoce como diferencia de sexo y, por otro lado, a procesos socioculturales,

En el campo de la HTA, las diferencias de sexo y género se deben a factores biológicos (sistema inmunológico, hormonas sexuales, información cromosómica, sistema renina-angiotensina aldosterona -SRAA- y sistema nervioso simpático), cuya evidencia surge en muchos casos de modelos animales, existiendo también evidencia epidemiológica de estudios observacionales en humanos a favor de dichas diferencias.^{4,5}

Respecto del sistema inmune, por ejemplo, los perfiles de células T en ratas espontáneamente hipertensas son específicos según el sexo. Las



Figura 1. Compleja interdependencia sexo y género.

Adaptado de: Regitz-Zagrosek V. Why do We need Gender Medicine? Sex and gender aspects in clinical medicine. Oertelt-Prigione S, Regitz-Zagrosek V. Springer Science & Business Media; Berlin, Germany. 2011. Cap.1 pág. 15.

hembras tienen más células T circulantes, incluida la variante CD4 y poblaciones proinflamatorias CD3 y CD4.⁶ Así, los estímulos hipertensivos pueden tener efectos específicos de sexo en la activación de las células T y su diferenciación en HTA. Los machos tienen mayor aumento de presión arterial (PA) al estímulo de la angiotensina II que las hembras. Las células T de las hembras podrían ser resistentes a los efectos proinflamatorios de la angiotensina II.⁷

Existe evidencia de que los estrógenos pueden atenuar la actividad simpática, y también la actividad del SRAA, disminuyendo el receptor AT1⁸ y la expresión de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) con la consecuente disminución de la angiotensina II. En tanto, los andrógenos han demostrado incrementar la reabsorción de sodio en el túbulo proximal vía receptores de andrógenos y receptor AT1. Los estrógenos estimulan la producción de óxido nítrico (NO), por lo que atenúan la vasoconstricción renal directamente y disminuyen el estrés oxidativo. Si bien los andrógenos en agudo causan vasodilatación, en forma crónica causan vasoconstricción por un mecanismo que aún sigue en revisión.⁹

El uso de terapia de reemplazo hormonal y los moduladores de estrógenos no mostraron beneficios en prevención CV, tampoco en el desarrollo de HTA en mujeres normotensas al inicio de la menopausia, ni en reducir la PA en aquellas que ya son hipertensas.¹⁰

Más allá de las diferencias fisiopatológicas, muchos estudios epidemiológicos muestran interesantes diferencias de sexo y género. Globalmente, más del 25% de la población adulta femenina es hipertensa. La prevalencia aumenta con la edad siendo mayor en los hombres con respecto a las mujeres hasta la edad media, en donde esta relación se iguala y más adelante se invierte, predominando más en las mujeres.¹¹ Es decir, en la población añosa, la HTA es más prevalente en mujeres, llegando casi al 80% en mujeres mayores de 70 años. En forma diferencial, la presión arterial sistólica (PAS) en la mujer premenopáusica es menor que la del hombre, pero sube y casi se iguala a la de éste en la posmenopausia. En cambio, la presión arterial diastólica (PAD), tanto en pre como en posmenopausia, es siempre menor en la mujer. Esto hace que la presión de pulso de la mujer sea mayor después de los 50 años.¹¹ A este hecho se agrega que en la posmenopausia, la HTA

está subdiagnosticada, pero además está también subtratada comparada con los hombres.¹²

Cabe destacar que, utilizando los mismos métodos diagnósticos en varones y mujeres, éstas últimas presentan mayor proporción de HTA de guardapolvo blanco mientras que los hombres, de HTA enmascarada.³ El porqué de estas diferencias aún no está esclarecido, pero sin duda es donde el género tiene su impacto.

Otra diferencia a destacar es que las mujeres suelen ser más sensibles a la sal en comparación con varones de la misma edad, probablemente debido a una insensibilidad de la respuesta de la renina a los cambios salinos en las mujeres posmenopáusicas.¹³

Cuando relacionamos HTA y daño de órgano blanco (DOB) en la mujer, la hipertrofia ventricular izquierda hipertensiva es más difícil de tratar en las mujeres, siendo mayor la hipertrofia residual con respecto a los varones, a pesar del tratamiento antihipertensivo que reciba.¹⁴

Se demostró que las mujeres tienen más receptores de estrógenos en la arteria aorta que los hombres. Algunos estudios midieron la rigidez antes y después de la pubertad, o durante las diferentes fases del ciclo menstrual, describiéndose un aumento de la misma después de la menopausia.^{15, 16} Esta diferencia en el DOB podría ser el sustrato fisiopatológico para el mayor desarrollo de accidente cerebrovascular (ACV) e insuficiencia cardíaca congestiva observado en las mujeres hipertensas.^{17, 18}

Es importante tener en cuenta al momento del tratamiento en ambos sexos, que los objetivos del mismo y los fármacos utilizados no difieren. Es primordial señalar, sin embargo, que existen claras diferencias farmacocinéticas y de biodisponibilidad sexo-específica, esto se debe a cantidad y distribución de la grasa corporal, la absorción, unión a proteínas, el metabolismo por citocromos sexo-específico y excreción urinaria de la droga, entre otros factores. Además, las dosis de los antihipertensivos no suelen adaptarse al menor tamaño corporal, al mayor contenido de grasa o al menor filtrado glomerular observado en las mujeres, especialmente si son añosas.¹⁹ Más aún, algunas drogas deberían usarse con precaución en la población femenina debido a que se observan más efectos adversos, por ejemplo, edema por calcio-antagonistas, tos con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA) y calambres

con diuréticos.²⁰ Éste no es un tema menor, ya que los diuréticos tiazídicos, podrían tener una especial utilidad en las mujeres al aumentar la reabsorción de calcio, ayudando a prevenir la osteoporosis, y siendo particularmente eficaces en la reducción del riesgo de ACV en mujeres mayores, que, como se ha dicho, es más frecuente que en los hombres.

En conclusión, existen diferencias de sexo y género en HTA, tanto en el plano fisiopatológico como epidemiológico, las cuales deberían tenerse en cuenta a la hora de planear estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento.

Bibliografía

1. Baggio G, Corsini A, Floreani A, Giannini S, Zagonel V. Gender medicine: a task for the third millennium. *Clin Chem Lab Med*. 2013; 51(4):713-27.
2. Zilberman J, Del Sueldo M. Hipertensión arterial en la mujer ¿Sólo cuestión de género? *Rev. Fed. Arg. Cardiol*. 2016 (2º suplemento de HTA: "Hipertensión arterial: poblaciones especiales". ISSN: 1666-5694).
3. Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, Franconi F, Gerds E, Foryst-Ludwig A, et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J*. 2016; 37(1):24-34.
4. Sandberg K, Ji H. Sex differences in primary hypertension. *Biol Sex Differ*. 2012; 3(1):7.
5. Vitale C, Fini M, Speziale G, Chierchia S. Gender differences in the cardiovascular effects of sex hormones. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010; 24(6): 675-685.
6. Tipton A.J, Baban B, Sullivan JC. Female spontaneously hypertensive rats have greater renal anti-inflammatory T lymphocyte infiltration than males. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012; 303(4):359-367.
7. Ryan Crislip G, Sullivan JC. T-cell involvement in sex differences in blood pressure control. *Clin Sci (Lond)*. 2016; 130(10):773-783.
8. Sartori-Valinotti JC, Iliescu R, Fortepiani LA, Yanes LL, Reckelhoff JF. Sex differences in oxidative stress and the impact on blood pressure control and cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007; 34(9):938-945.
9. Maranon R, Reckelhoff JF. Sex and gender differences in control of blood pressure. *Clin Sci*

- (Lond). 2013; 125(7):311-318.
10. Barton M, Meyer MR. Postmenopausal hypertension: mechanisms and therapy. *Hypertension*. 2009; 54(1):11-18.
11. Cutler JA, Sorlie PD, Wolz M, Thom T, Fields LE, Roccella EJ. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988-1994 and 1999-2004. *Hypertension*. 2008; 52(5):818-827.
12. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(20): 2037-114.
13. Weinberger MH, Fineberg NS. Sodium and volume sensitivity of blood pressure. Age and pressure change over time. *Hypertension*. 1991; 18(1):67-71.
14. Gerds E, Okin PM, de Simone G, Cramariuc D, Wachtell K, Boman K, et al. Gender differences in left ventricular structure and function during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension*. 2008; 51(4): 1109-1114.
15. Cadeddu C, Franconi F, Cassisa L, Campesi I, Pepe A, Cugusi L, et al. Arterial hypertension in the female world: pathophysiology and therapy. *J Cardiovasc Med*. 2016; 17(4):229-236.
16. Gompel A, Boutouyrie P, Joannides R, Christin-Maitre S, Kearny-Schwartz A, Kunz K, et al. Association of menopause and hormone replacement therapy with large artery remodeling. *Fertil Steril*. 2011; 96(6):1445-1450.
17. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996; 275(20): 1557-1562.
18. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women. *Stroke*. 2014; 45(5):1545-1588.
19. Labbé L, Sirois C, Pilote S, Arseneault M, Robitaille NM, Turgeon J, et al. Effect of gender, sex hormones, time variables and physiological urinary pH on apparent CYP2D6 activity as assessed by metabolic ratios of marker substrates. *Pharmacogenetics*. 2000; 10(5): 425-438.
20. Ahmad A, Oparil S. Hypertension in Women: Recent Advances and Lingering Questions. *Hypertension*. 2017; 70(1):19-26.

2. En una mujer hipertensa joven ¿Qué causas de HTA secundaria tenemos que descartar?

Coordinación:

Dra. Laura Brandani

Participantes:

Dra. María Baiche,

Dra. Alicia Díaz,

Dr. José Pizzorno,

Dr. Nicolás Renna,

Dra. Rosa Simsolo,

Dr. Diego Stisman.

La prevalencia general de HTA es ligeramente mayor entre los hombres que entre las mujeres, pero esto varía con la edad. El registro RENATA-2, llevado a cabo en nuestro país, demostró una prevalencia de HTA en mujeres y hombres del 6,9% y 18,5% antes de los 35 años, 19,5% y 37,9%, entre 35 y 45 años y sin diferencia entre los 45 a 64 años, con un 79,4% y un 80%, respectivamente.¹

La HTA secundaria es más frecuente en la mujer, está subdiagnosticada y su verdadera prevalencia es incierta, pero se calcula que está entre 5 a 10%.² Las causas más frecuentes son, en orden de prevalencia: el uso de anticonceptivos orales (ACO), la enfermedad renal crónica (ERC), el hiperaldosteronismo primario (HAP) y la HTA renovascular.^{3,4}

Hipertensión y uso de anticonceptivos

Los ACO demostraron incrementar en 5 a 6 mmHg la PA,⁵ sobre todo en pacientes con historia familiar de HTA o con HTA durante embarazos previos. Generalmente, no es severa, rara vez se presenta como emergencia hipertensiva y desciende al suspender los ACO en un lapso variable no mayor a los 3 meses. La Drospirenona, nuevo progestágeno de cuarta generación, tiene efecto diurético antiminerlocorticoide, disminuye entre 1 a 4 mmHg la PA cuando se lo administra combinado con estrógeno, y desciende el peso entre 0,8 a 1,7

kg, comparado con otros progestágenos.⁶ Siendo más beneficiosos en mujeres con HTA, sobre todo en mujeres perimenopáusicas.

Los mecanismos involucrados son el SRAA, con los estrógenos estimulando la producción hepática de angiotensinógeno, la activación del sistema nervioso simpático y el aumento de la reabsorción de sodio por los túbulos renales.^{7,8}

El Centers for Disease Control and Prevention⁹ sugiere evitarlos en:

- HTA conocida, incluso controlada
 - Cardiopatía isquémica conocida o miocardiopatías
 - Antecedentes de ACV
 - Fumadoras mayores de 35 años
 - Historia de trombosis venosa profunda o embolia de pulmón
- La OMS agrega:
- Nefropatía, retinopatía y neuropatía
 - Otra enfermedad vascular o diabetes de más de 20 años de evolución

Enfermedad renal crónica e hipertensión arterial

La ERC parenquimatosa se debe sospechar en presencia de nocturia, edema de miembros inferiores, aumento de creatinina, proteinuria, hematuria y/o sedimento urinario patológico. Las mujeres muestran una mayor prevalencia de HTA secundaria a ERC, secundaria a la mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes.⁴

La progresión de la ERC se ve enlentecida en la mujer en comparación con el hombre, por diferentes mecanismos como la menor sensibilidad a la angiotensina II, el menor estrés oxidativo y el efecto de los esteroides gonadales.¹⁰

Hiperaldosteronismo primario e hipertensión arterial

Su diagnóstico y tratamiento oportuno, no sólo conducen a la curación de la HTA, sino a

prevenir o revertir DOB secundario a los niveles elevados de aldosterona. La prevalencia de HAP es similar para ambos sexos, pero la diferencia radica en las dificultades diagnósticas en la mujer, por la interferencia de los estrógenos y la progesterona con la aldosterona y la actividad de la renina plasmática. Por lo tanto, se deben tener en cuenta el momento de la fase del ciclo menstrual y el uso de drospirenona al momento de hacer el diagnóstico de HAP.

La hipopotasemia espontánea o inducida por diuréticos sólo se observa en el 30% de los casos. El HAP debe ser pesquisado en pacientes con incidentaloma suprarrenal o historia familiar de HTA jóvenes o con ACV en menores de 40 años o familiares de primer grado con HAP.¹¹

Hipertensión renovascular

En mujeres entre 19 y 39 años de edad, la estenosis de las arterias renales causada por displasia fibromuscular es una de las causas más comunes de HTA secundaria. Se debe sospechar en mujeres que debutan con HTA antes de los 40 años, especialmente sin antecedentes familiares de HTA.¹²

Se trata de una enfermedad arterial idiopática, segmentaria, no aterosclerótica y no inflamatoria de la musculatura de las paredes arteriales que conlleva a la estenosis de las arterias renales. La HTA es la presentación clínica más común.

A diferencia de la estenosis arterial renal aterosclerótica, la fibrodisplásica se beneficia con la angioplastia.

Síndrome de ovarios poliquísticos

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una endocrinopatía común que afecta del 6% al 10% de las mujeres en edad reproductiva. Su diagnóstico se realiza con dos de los tres criterios: hiperandrogenismo, disfunción ovulatoria y ovarios poliquísticos.^{13,14}

Está asociado al síndrome metabólico (33%-47%), a diabetes mellitus tipo 2, a dislipemia (70%), obesidad abdominal e HTA.

No queda claro si el SOP tiene mayor incidencia a largo plazo de eventos CV, independientemente de los factores de riesgo asociados.¹⁵

Causas menos frecuentes de HTA en la mujer joven

El hipertiroidismo e hipotiroidismo pueden causar

HTA sistólica o diastólica aislada, respectivamente. El hipertiroidismo aparece en mujeres más jóvenes, mientras que el hipotiroidismo puede aumentar su incidencia con la edad.¹²

El feocromocitoma y el síndrome de Cushing (hipercortisolismo) son raros, por eso no deben incluirse en la evaluación inicial, salvo sospecha clínica por signos o sintomatología.

En una mujer hipertensa joven, ¿qué estudios debemos solicitar?

Primariamente, se debe confirmar el diagnóstico, ya que la HTA de guardapolvo blanco es más frecuente en las mujeres a cualquier edad e incluso en el embarazo pudiéndose presentar hasta en un 30% de las pacientes. La medición de PA ambulatoria es necesaria para confirmación diagnóstica.^{16,17}

La HTA sistólica aislada juvenil, en menores de 30 años, es más común en los hombres. Se debe diferenciar de la HTA espuria con una determinación de PAS central normal, mediante métodos validados.¹⁸

Una vez confirmado el diagnóstico se deben evaluar la existencia de factores de riesgo concomitantes, la presencia de DOB, y la exclusión de causas secundarias de HTA, siempre basado en la sospecha clínica.

¿Cuál es el tratamiento de elección en una mujer HTA joven?

Inicialmente siempre se debe implementar el tratamiento no farmacológico (tabla 1), solo o concomitantemente con el farmacológico, dependiendo del riesgo CV global.

Reducción de peso
Reducción del consumo de sodio
Reducción del consumo de alcohol
Aumento de la actividad física
Aumento del consumo de frutas y verduras o dieta DASH
Disminución del consumo de grasas total y saturada
Cesación tabáquica

Tabla 1. Medidas no farmacológicas de mayor eficacia

La respuesta al tratamiento no farmacológico no es homogénea. La adopción de la dieta DASH disminuye aproximadamente 11,6/5,3 mmHg la PAS

y PAD, respectivamente. Asociada con restricción de sodio, potencia su efecto hipotensor. El ejercicio aeróbico regular reduce 2,3/1,2 mmHg la PAS y la PAD, respectivamente.¹¹

En relación al tratamiento farmacológico, no hay diferencias terapéuticas entre ambos sexos.

Las guías actuales consideran contraindicado el uso de fármacos inhibidores del SRAA en embarazadas y mujeres en edad fértil.^{20, 21}

Se recomiendan los antagonistas cálcicos (AC) dihidropiridínicos, como la nifedipina de liberación prolongada, el labetalol, un betabloqueante (BB) no selectivo, con efecto vasodilatador porque son drogas seguras en caso de embarazo.

Finalmente, los efectos adversos de los antihipertensivos también en mujeres jóvenes son mucho más frecuentes que en el hombre.²³

Bibliografía

- Delucchi A, Majul C, Vicario A, Cerezo G, Fábregues G. Registro Nacional de hipertensión arterial: características epidemiológicas de la hipertensión arterial en Argentina. *Rev Fed Arg Cardiol* 2017; 46(2):91-95.
- Tagle V R., Acevedo M., Valdés G. Hipertensión arterial en la mujer adulta. *Rev. Med de Chile*. 2013; 141(2):237-247.
- Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 2004; 27(3):193-202.
- Noilhan C, Barigou M, Bieler L, Amar J., Chamontin B., Bouhanick B. Causes of secondary hypertension in the young population: A monocentric study. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2016; 65(3):159-164.
- Lim KG, Isles CG, Hodsman GP, Lever AF, Robertson JW. Malignant hypertension in women of childbearing age and its relation to the contraceptive pill. *Br Med J*. 1987; 294(6579):1057-1059.
- Giribela CR, Consolim-Colombo FM, Nisenbaum MG, Moraes TL, Giribela HF, Baracat EC, et al. Effects of a combined oral contraceptive containing 20 mcg of ethinylestradiol and 3 mg of drospirenone on the blood pressure, renin-angiotensin aldosterone system, insulin resistance, and androgenic profile of healthy young women. *Gynecol Endocrinol* 2015; 31(11):912-915.
- Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N, Welter A, Heithecker R. Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(6):1816-1821.
- Harvey RE, Hart EC, Charkoudian N, Curry TB, Carter JR, Fu Q, et al. Oral Contraceptive Use, Muscle Sympathetic Nerve Activity, and Systemic Hemodynamics in Young Women. *Hypertension* 2015; 66(3):590-597.
- Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, Berry-Bibee E, Horton LG, Zapata LB, et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. *MMWR Recomm Rep*. 2016; 65(3):1-103.
- Tomat AL, Salazar FJ. Mechanisms involved in developmental programming of hypertension and renal diseases. Gender differences. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2014; 18(2):63-77.
- Pimenta E. Hypertension in women. *Hypertension Research*. 2012; 35:148-152.
- Viera A., Neutze D. Diagnosis of secondary hypertension: An age-based approach. *Am Fam Physician*. 2010; 82(12):1471-1478.
- Spritzer PM. Polycystic ovary syndrome: reviewing diagnosis and management of metabolic disturbances. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014; 58(2):182-187.
- Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Fertil Steril*. 2012; 97(1):28-38.
- Bairey Merz CN, Shaw LJ, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, et al. Cardiovascular Disease and 10-Year Mortality in Postmenopausal Women with Clinical Features of Polycystic Ovary Syndrome. *J of Women Health* 2016; 25(9):875-881.
- Marin M, et al. Toma de posición de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Medición de la Presión Arterial fuera del consultorio. Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. 2015. Disponible en www.saha.org/pdf/formacion/tomadeposicion-Libro2015.pdf
- Majul C, Marin M, Bendersky M, Rodriguez P, Díaz M, Orías M, et al. Consenso Argentino de Hipertensión Arterial "Dr. Eduardo Braun Menendez". *Rev Argent Cardiol*. 2013; 81 (2):1-72.
- Waisman G. Hipertensión Sistólica Aislada Juvenil. *Rev Fed Arg Cardiol* 2015; 44(1):21-27.
- Os I, Franco V, Kjeldsen SE, Manhem K, Devereux RB, Gerdts E, et al. Effects of losartan in women with hypertension and left ventricular hypertrophy: results from the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension* 2008; 51(4):1103-1108.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison-Himmelfarb C. Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *Hypertension* 2017:1-283.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Bohm M, et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-1357.
- Wenger NK, Ferdinand KC, Bairey Merz CN, Walsh MN, Gulati M, Pepine CJ, et al. Women, hypertension, and the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *Am J Med*. 2016; 129(10):1030-1036.
- August P, Oparil S. Hypertension in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(6):1862-1866.

3. ¿Cuál sería la conducta a seguir con una hipertensa crónica que se embaraza y con una embarazada que se hipertensa?

Coordinación:

Dra. Olga Páez

Participantes:

Dra. María Abad Cardiel,

Dra. Beatriz Álvarez Álvarez,

Dra. Alicia Díaz,

Dr. Martín Ibarrola,

Dra. Mariana Pérez.

La HTA gestacional (HTAG) es producida por alteraciones fisiopatológicas placentarias y factores de predisposición maternos, en cambio la HTA crónica (HTAC) precede al embarazo, siendo la placenta en esta patología un órgano blanco de la misma como el riñón o el cerebro. Sin embargo, la preeclampsia (PE) puede complicar a ambas entidades y la evolución clínica ser similar.

La HTA en el embarazo se diagnostica cuando la PA es ≥ 140 y/o 90 mmHg en dos oportunidades

separadas por al menos 30 minutos. Es importante resaltar que, en cada oportunidad se deben realizar al menos 3 mediciones separadas por 2 minutos cada una.¹ Los registros deben efectuarse con buena técnica, usando manguitos adecuados para el tamaño del brazo, colocado a nivel del corazón. La PA se medirá en decúbito supino, en decúbito lateral izquierdo y en bipedestación. La PAD se registra con el 5º ruido de Korotkoff, en el caso de usar una técnica auscultatoria. Los aparatos de medición automáticos deben ser validados.²

El registro de la PA fuera de consultorio, a través del monitoreo ambulatorio de la presión (MAPA) o monitoreo domiciliario de la PA (MDPA), es útil para el diagnóstico de HTA o efecto de guardapolvo blanco, condiciones frecuentes en el embarazo, caracterizadas por presentar distinta evolución e indicación terapéutica que la HTA sostenida. El MAPA informa también sobre los valores nocturnos de PA, con frecuencia elevados en la HTA en el embarazo. Si bien no hay consenso sobre los valores normales de PA en el MAPA en el embarazo, sugerimos seguir los que figuran en tabla 1.³

PA ambulatoria	S: 9-17	S: 18-22	S: 26-30	S: 31-40
PS/PD 24 hs mmHg	121/73	126/76	128/78	131/82
PS/PD N mmHg	110/64	114/66	117/68	123/72

Tabla 1. Valores superiores de normalidad en el MAPA
PA: presión arterial. PA 24 hs: presión ambulatoria de 24 hs.
PA N: presión arterial ambulatoria nocturna. S: semana de gestación

Criterios diagnósticos

El principal criterio diagnóstico para diferenciar la HTAC de la HTAG es el tiempo de gestación en que aparece la HTA. La HTAC siempre es previa al embarazo.⁴

Si este dato no es conocido por la paciente, el diagnóstico se hará durante las primeras 20 semanas de gestación. Sin embargo, los cambios hemodinámicos que ocurren principalmente en la primera mitad de la gestación, consistentes en disminución de la PA por vasodilatación periférica, pueden enmascarar la HTA previa y diagnosticarse en forma retrospectiva, cuando la HTA persiste 12 semanas posteriores al parto. La HTAC por lo general no presenta proteinuria, pero puede presentarse en pacientes con nefropatías o diabetes. La HTAG se diagnostica cuando la HTA se instala luego de las 20 semanas de gestación y no presenta proteinuria.

El incremento de proteinuria en hipertensas crónicas, o la aparición de novo en estas pacientes o en las con HTAG, al igual que cualquier otro síntoma de DOB como cefalea pertinaz, fallo renal o hepático, alteraciones hematológicas como plaquetopenia, o de disfunción placentaria, indican la presencia de PE que se denomina sobreimpuesta en caso que complique a la HTAC.

Prevención de hipertensión gestacional e hipertensión crónica

Existen condiciones no modificables que predisponen la HTA en el embarazo como la nuliparidad y el síndrome antifosfolípido. Las condiciones modificables son cada vez más frecuentes, y posibles de controlar en forma previa al embarazo, con el fin de prevenir la HTA severa y las complicaciones materno-fetales.⁵

La prevalencia de obesidad en embarazadas en Argentina es de 24% y la edad de las gestantes ha aumentado en las últimas décadas. Estas dos condiciones predisponen a mayor frecuencia de

diabetes mellitus tipo 2.⁶ Con el aumento de la edad se incrementa la posibilidad de patologías crónicas, lo cual puede predisponer a peor evolución de la HTA en el embarazo.

La consulta preconcepcional en mujeres que desean quedar embarazadas es esencial para la detección de estas patologías y su correcto control. El descenso de peso y los cambios en el estilo de vida deben realizarse en forma previa al embarazo, así como el control de la HTA, la diabetes o las alteraciones tiroideas, frecuentes en mujeres de edad fértil.

En hipertensas previas con sospecha de HTA secundaria deben realizarse todos los estudios diagnósticos y el tratamiento adecuado en forma previa al embarazo.

En hipertensas en edad fértil no debe indicarse bloqueantes del SRAA de ningún tipo ya que se ha demostrado su teratogenicidad. En caso de que deban ser usadas por la patología de la paciente, se les deberá advertir que deben cambiar esta medicación según indicación médica, en ocasión de quedar embarazadas.

Estudios a solicitar

La HTA en el embarazo, especialmente en sus formas más severas, produce un compromiso multisistémico, por lo cual el seguimiento seriado de algunos valores de laboratorio en sangre y orina orientan sobre la evolución y el pronóstico de esta patología.⁷ Por lo general son de presentación tardía. Se describen en tabla 2.

Determinación	Valor hallado	Interpretación
Hematocrito	Aumento seriado >30%	Hemoconcentración
Creatinina	>0,8 mg/dl	Deterioro renal
Ácido Úrico	>4,5 mg/dl	Peor pronóstico
Proteinuria	>300mg/24 hs	Peor pronóstico
TGO/TGP	>70 U/l	Deterioro hepático
Plaquetas	<100.000 mm ³	Daño endotelial

Tabla 2. Determinaciones de laboratorio

El tipo de exámenes complementarios y la frecuencia con que deben solicitarse, variará según el riesgo de evolucionar a PE de cada paciente y de su patología de base (especialmente en las con HTAC).⁸ Sugerimos solicitar en la primera consulta en toda paciente con HTA:

- Laboratorio completo: hemograma, glucosa, creatinina, transaminasas hepáticas, TSH y T3, sodio, potasio y calcio séricos, uricemia, orina de 24 horas, incluyendo proteinuria, determinación del filtrado glomerular, sodio y potasio y aclaramiento de ácido úrico, sedimento de orina. En base a estas determinaciones y de ser necesario, se solicitará la interconsulta con el especialista que corresponda, siempre con el acuerdo del obstetra.
- Electrocardiograma: para detectar hipertrofia ventricular izquierda. Si se sospecha hipertrofia, se debe pedir un ecocardiograma.
- En pacientes con HTA mal controlada o con enfermedad cardíaca o renal conocida, se deben considerar otros estudios para evaluar el DOB.
- MAPA en pacientes con mal control de presión o sospecha de HTAG.

Complicaciones

La HTA complica un 3% a 10% de los embarazos. En Argentina, la tasa de mortalidad materna es del 3,9 cada 10.000 nacidos vivos, siendo la HTA responsable del 15,2%.

El mayor número de complicaciones se relacionan con la PE, las que pueden dividirse en maternas o fetales y, según el momento de presentación durante el embarazo, el parto o el puerperio.⁹⁻¹²

También, existe un riesgo CV aumentado a futuro en las pacientes con PE.¹³

La PE presenta mayor riesgo de morbimortalidad materno-fetal, cuando se instala antes de las 34 semanas de gestación. Existen señales de alerta que son síntomas o signos maternos, de laboratorio y del monitoreo fetal que pueden predecir el desarrollo de complicaciones maternas o fetales graves. Se describen en tabla 3.⁸

Órgano	Señales de alerta	Complicaciones severas
Sistema nervioso central	Cefalea/trastornos visuales	Eclampsia-leucoencefalopatía posterior reversible-Desprendimiento de retina-coma-ACV-TIA
Cardiorrespiratorio	Precordialgia/disnea Saturación <97%	HTA severa no controlada (≥160/110)-edema pulmonar-Desaturación de O ₂ -IAM
Hematológico	Leucocitosis/alteración de la coagulación/Trombocitopenia	Trombocitopenia severa (<50.000)-Requerimiento de transfusión
Renal	Aumento de la creatinina y ácido úrico	IRA-Requerimiento de diálisis
Hepático	Náuseas o vómitos/dolor epigástrico/Aumento de GOT, GPT, LDH o bilirrubina	Insuficiencia hepática/ruptura o hematoma hepático- Coagulación intravascular diseminada

Tabla 3. Complicaciones

Eclampsia: aparición de convulsiones tónico-clónicas generalizadas y/o de coma inexplicado en la 2da mitad del embarazo, durante el parto o puerperio, no atribuible a otras patologías.

HELLP: forma específica de PE / eclampsia que se caracteriza por:

- Hemólisis
- Aumento del nivel de enzimas hepáticas
- Plaquetopenia

Las complicaciones fetales de la HTA en el embarazo son:

- Desprendimiento de placenta
- Parto pretérmino y complicaciones relacionadas a la prematuridad
- Retraso de crecimiento intrauterino (RCIU)
- Distress respiratorio-hipoglucemia neonatal
- Mortinato
- Exposición potencial a medicación teratogénica

Las mujeres con HTAC tienen más complicaciones durante el embarazo. Respecto a normotensas se asocian con mayor riesgo de:^{14,15}

- PE sobreimpuesta (20%)
- Parto prematuro (33%)
- Desprendimiento placentario (1-2%)
- Retardo del crecimiento intrauterino (15%)
- Ingreso a la unidad de cuidados neonatales (50%)

Bibliografía

1. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, Von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. J Obstet

- Gynaecol Can 2014; 36(5):416-438.
- Bello N, Woolley J, Cleary K, Falzon L, Alpert BS, Oparil S, et al. Accuracy of Blood Pressure Measurement Devices in Pregnancy. A systematic Review of Validation Studies. Hypertension 2018; 71(2):326-335.
 - Brown MA, Robinson A, Bowyer L, Buddle ML, Martin A, Hargood JL, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy: ¿what is normal? Am J Obstet Gynecol 1998; 178:836-842.
 - Ankumah N, Baha S. Chronic Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Management, and outcomes. Clinical Obstet and Gynecol 2017; 60(1):206-214.
 - Timpka S, Stuart J, Tanz L, Rimm E, Franks P. Lifestyle in progression from hypertensive disorders of pregnancy to chronic hypertension in Nurses' Health Study II: observational cohort study. BMJ 2017; 358:j3024.
 - Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, Corvalán C, Uauy R, Herrings S, et al. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016; 4(12):1025-1036.
 - Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Barry MJ, Davidson KW, Doubeni CA, et al. Screening for Preeclampsia US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2017; 317(16):1661-1667.
 - American College of Obstetricians & Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 125: chronic hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol 2012; 119:396-407.
 - Von Dadelszen P, Magee LA. Preventing deaths due to the hypertensive disorders of pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016; 36: 83-102.
 - Miller EC, Gatollari HJ, Too G, Boehme AK, Leffert L, Marshall RS, et al. Risk Factors for Pregnancy-Associated Stroke in Women with Preeclampsia. Stroke. 2017; 48(7):1752-1759.
 - Hammer ES, Cipolla MJ. Cerebrovascular Dysfunction in Preeclamptic Pregnancies. Curr Hypertens Rep. 2015; 17(8): 64.
 - Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, Von Dadelszen P. hypertensive disorders of pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015; 29(5):643-657.
 - Alvarez-Alvarez B, Martell-Claros N, Abad-Cardiel M, García-Donaire JA. Hypertensive disorders during pregnancy: Cardiovascular long-term outcomes. Hipertens Riesgo Vasc. 2017; 34(2):85-92.
 - Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2014; 348:g2301.
 - Guedes-Martins L. Chronic Hypertension and Pregnancy. Adv Exp Med Biol. 2017; 956:395-407.

4. Hipertensión arterial y embarazo ¿Cuál es el tratamiento adecuado?

Coordinación:

Prof. Dra. Liliana Voto

Participantes:

Dra. Amelia Bernasconi,

Dra. Andrea Corrales Barboza,

Dra. Adriana Iturzaeta,

Dr. José Pizzorno,

Dra. Rosa Simsolo.

La HTA en el embarazo es la primera causa de muerte materna y de morbilidad perinatal en nuestro país y en el mundo. La prevalencia es del 10% de todos los embarazos y los casos severos son el 5% del total.

El objetivo del tratamiento es alcanzar la viabilidad fetal (embarazo mayor de 34 semanas) y evitar un daño severo en la madre. El tratamiento definitivo de la PE es el parto.

La HTA en el embarazo se diagnostica cuando la PA es ≥ 140 y/o 90 mmHg en dos oportunidades

separadas de al menos 30 minutos.

Se define como HTA severa una PAS \geq a 160 mmHg y/o una PAD \geq a 110 mmHg.

No hay consenso con el inicio de tratamiento farmacológico en HTA moderada, aunque en el estudio CHIPS demostraron que el tratamiento precoz disminuye el riesgo de alcanzar el rango de HTA severa. Toda paciente con HTA severa debe estar bajo tratamiento por el riesgo de ACV hemorrágico¹.

La reducción de las cifras tensionales no implica la detención de la enfermedad preecláptica, ya que ésta es una enfermedad del endotelio que no se corrige con la administración de antihipertensivos.

El tratamiento debe tener como objetivo cifras tensionales que no disminuyan la PAS y PAD por debajo de 120/80 mmHg por el riesgo de caída del flujo útero-placentario que seguramente ya está deteriorado por la enfermedad de base.

¿Qué antihipertensivos deben utilizarse durante el embarazo?

Las drogas de mayor utilización y permitidas durante el embarazo son:²⁻³⁻⁴⁻⁵

- Alfametildopa: (agonista alfa adrenérgico central, disminuye la resistencia periférica) 200-500 mg cada 6-8 hs. Dosis máxima: 2 gr por día.
- Labetalol: (bloqueante α_1 y β_1 , agonista β_2 parcial, disminuye la resistencia periférica) Dosis diaria: 100-400 mg vía oral (VO) cada 12 horas. Dosis máxima: 1200 mg por día. Contraindicaciones: Asma bronquial, Bloqueo A-V, insuficiencia cardíaca.
- Nifedipina de acción prolongada: (bloqueante de los canales de calcio, efecto vasodilatador vascular) Dosis diaria: 10-40 mg VO 2 veces por día. Contraindicaciones: (relativas) enfermedad coronaria, edad materna mayor a 45 años, diabetes de más de 10 años de evolución.

Drogas contraindicadas:

IECA, antagonistas de la angiotensina II (ARA II) y los inhibidores de la renina. Estos fármacos se asocian con anomalías renales fetales debido a que la función renal fetal depende SRAA activo y probables malformaciones CV y del sistema nervioso central. En el caso de que una embarazada se encuentre en tratamiento con esas drogas, se deben suspender y rotar la medicación a las permitidas durante la gestación.

Drogas en el tratamiento de la emergencia hipertensiva

Se diagnostica cuando los valores de PA son iguales o superiores a 160 mmHg de PAS y mayores de 110 mmHg de PAD, con signos y síntomas clínicos de daño multiorgánico.

Se considera como respuesta adecuada, la disminución de PAS en 30 mmHg y PAD en 20 mmHg.

Los fármacos indicados en estas situaciones clínicas tienen diferente grado de recomendación de acuerdo a las Guías:⁶⁻⁷

- Labetalol (*Recomendación I-A*): vía endovenosa (EV).
 - Infusión intermitente: 20 mg (1 ampolla) diluida en 100 ml dextrosa 5% EV lento (en 10 min). Control cada 15 min, si no hay respuesta, duplicar la dosis y así sucesivamente hasta conseguir el objetivo deseado con una dosis máxima EV total de 220-300 mg o 80 mg por bolo EV.
 - Infusión continua: 40 ml = 10 ampollas en 160 ml de dextrosa al 5% (200 ml), pasar en 1 a 2 min = 1 - 2 mg/min.
- Nifedipina (*Recomendación I-A*): vía oral, acción prolongada, en paciente consciente. Dosis 10 mg = 1 comprimido vía oral cada 30-40 minutos según respuesta hasta dosis máxima de 40 mg.
- Hidralazina (*Recomendación II-B*): vía EV. 1 amp de 1 ml = 20 mg, diluida en 9 ml de dextrosa 5%, a pasar 2,5 ml = 5 mg endovenoso; luego continuar con 5 a 10 mg EV cada 20 min hasta alcanzar una dosis máxima de 40 mg. Se debe tener precaución en embarazadas añosas porque produce aumento importante de la frecuencia cardíaca y puede precipitar ángor.

Fármacos no recomendados:⁸⁻⁹⁻¹⁰⁻¹¹

Clonidina: ya que tiene efecto hipertensivo por estímulo del receptor postsináptico al discontinuar su infusión.

Diuréticos: por reducción en el flujo útero placentario. Sólo emplearlos en caso de insuficiencia cardíaca materna, edema agudo de pulmón u oligoanuria.

Sulfato de Magnesio: presenta leve efecto antihipertensivo por acción sobre la placa neuromuscular periférica, queda reservado para el tratamiento de la eclampsia.

Drogas antihipertensivas utilizadas en la lactancia

Todos los antihipertensivos pasan a la leche materna (LM) pero en proporciones mínimas, con un riesgo muy bajo (nivel 0) y bajo (nivel 1). Esto ocurre por la alta fijación a las proteínas plasmáticas que hace poco probable su pasaje a LM. Se puede aconsejar a la madre que primero amamante a su bebé y a continuación tome la medicación.

Todos los que se usan durante el embarazo pueden seguir utilizándose en la lactancia, pero se pueden agregar los IECA.

Los lactantes deben ser categorizados como bajo, moderado y alto riesgo según su edad y volumen de LM que reciben: los lactantes de bajo riesgo son aquellos entre 6 y 18 meses de edad, que reciben menor volumen de LM con dosis baja de droga y la pueden metabolizar mejor. Los lactantes de moderado riesgo son los recién nacidos entre 2 semanas y 6 meses. Los lactantes de alto riesgo son los recién nacidos prematuros o con enfermedades agudas o crónicas que afecten la metabolización de la droga.¹²

Un dato útil es la relación entre la concentración de droga en leche materna y la concentración de la droga en el plasma (relación leche materna/plasma = LM/P): Un radio LM/P <0,1 indica excreción nula o insignificante de la droga que pase a la LM.

Las guías NICE y la American Academy of Pediatrics (AAP) recomiendan:

- Los BB son considerados de riesgo muy bajo (nivel 0). Parecen ser una buena opción en el tratamiento de la HTA durante la lactancia, siendo el Propanolol, Labetalol y Metoprolol los preferidos por su alto perfil de seguridad. Se recomienda evaluar al lactante por signos de betabloqueo. Hay datos escasos acerca del Carvedilol.¹³⁻¹⁴
- Los AC (riesgo muy bajo o nivel 0) son los preferidos por su baja concentración en LM.
- La Alfametildopa es considerado un medicamento de riesgo muy bajo (nivel 0) para la lactancia.
- Los IECA y ARA II son catalogados de bajo riesgo (nivel 1) durante la lactancia, excepto en madres que han tenido recién nacidos pretérmino (mayor permeabilidad intestinal), por posibles riesgos CV y renales.
- Los diuréticos son medicamentos compatibles con la lactancia aunque a dosis máximas y con uso prolongado puede disminuir la producción de LM.

Hipertensión en el embarazo y presión arterial en los hijos

Se ha mostrado que las hijas nacidas de embarazos con PE tienen 2-3 veces más probabilidad de desarrollar PE de comienzo temprano en su embarazo.

Múltiples estudios han confirmado la asociación entre enfermedad hipertensiva del embarazo y PA más elevada en los hijos, en la infancia y adolescencia, demostrando que tanto la PAS como la PAD eran más altas en los niños expuestos que en los controles. En un metaanálisis de PE y PA en los hijos se concluyó que los hijos de mujeres con PE tienen la PAS y PAD más elevada que los hijos de mujeres normotensas en el embarazo.¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷

En conclusión, los hijos de madres con enfermedad hipertensiva del embarazo tienen PA elevada desde la infancia. Esto podría deberse a un efecto directo, a la agregación familiar del riesgo o a factores intrauterinos como retardo del crecimiento, bajo peso al nacer, menor edad gestacional. Los efectos epigenéticos de la vida intrauterina restrictiva lleva a la programación fetal a esa situación para sobrevivir, lo que deja una impresión para el futuro adulto. La HTAG es un factor que debe tenerse en cuenta en el desarrollo de HTA en la infancia.

Bibliografía

1. Marianne Vidler, Laura A. Magee, Peter von Dadelszen et al. Women's views and postpartum follow-up in the CHIPS Trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study) European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2016; 206:105-113.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Obstetric Gynecol 2013; 122(5):1122-1131.
3. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Hypertension in pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy. London: NICE; 2010.
4. Magge L, Pels A, Helewa M, Rey E, Von Dadelszen P. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Executive Summary. J Obstet Gynaecol Can 2014; 36(5):416-438.
5. Magee L, Von Dadelszen P. Prevention and treatment of postpartum hypertension. Cochrane

Database Syst Rev 2013; (4):CD004351.

6. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 692: Emergent Therapy for Acute-Onset, Severe Hypertension During Pregnancy and the Postpartum Period. Obstet Gynecol 2017; 129:e90.
7. Webster LM, Myers JE, Nelson-Piercy C, Harding K, Cruickshank JK, Watt-Coote I, et al. Labetalol Versus Nifedipine as Antihypertensive Treatment for Chronic in Pregnancy: A Randomized Controlled Trial. Hypertension 2017; 70(5):915-922.
8. Fitton CA, Steiner MFC, Aucott L, Pell JP, Mackay DF, Fleming M, et al. In-utero exposure to antihypertensive medication and neonatal and child health outcomes: a systematic review. J Hypertens 2017; 35(1):2123-2137.
9. Duan L, Ng A, Chen W, Spencer HT, Nguyen J, Shen AY, et al. β -Blocker Exposure in Pregnancy and Risk of Fetal Cardiac Anomalies. JAMA Intern Med 2017; 177(6):885-887.
10. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Arbogast P, Dudley J, Dyer S, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. N Engl J Med 2006; 354:244-2451.
11. Hecker A, Hasan SH, Neumann F. Disturbances in sexual differentiation of rat fetuses following spironolactone treatment. Acta Endocrinol (Copenh) 1980; 95(4):540-545.
12. Ortiz Martínez R, Rendón C, Gallego C,

Chagüendo J. Hipertensión/pre eclampsia postparto, Recomendaciones de manejo según escenarios clínicos, seguridad en la lactancia materna, una revisión de la literatura. Rev chil obstet ginecol. 2017; 82(2):219-231.

13. Ministerio de Salud Dirección Nacional de Maternidad e Infancia. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión en el Embarazo. Segunda Edición 2010.
14. Umans J, Abalos E, Cunningham G. Antihypertensive treatment. En: Taylor R, Roberts J, Cunningham G, Lindheimer M. Chesley's Hypertensive disorders in pregnancy. El Servier Inc. 4ta edición; 2015; p. 419-438.
15. Øglænda B, Formand MR, Romundstad PR, Nilsen ST, Vatten LJ. Blood pressure in early adolescence in the offspring of preeclamptic and normotensive pregnancies. Journal of Hypertension 2009; 27(10):2051-2054.
16. Ferreira I, Peeterse LL, Stehouwer CD. Preeclampsia and increased blood pressure in the offspring: meta-analysis and critical review of the evidence. Journal of Hypertension 2009; 27(10):1955-1959.
17. Vatten LJ, Romundstad PR, Holmen TL, Hsieh CC, Trichopoulos D, Stuver SO. Intrauterine exposure to preeclampsia and adolescent blood pressure, body size, and age at menarche in female offspring. Obstet Gynecol. 2003; 101(3):529-533.

5. Hipertensión arterial y daño vascular ¿Cuándo comienza el daño vascular en la mujer hipertensa? - ¿Qué rol juegan las hormonas en estos procesos?

Coordinación:

Dra. Carol Kotliar

Participantes:

Dr. Augusto Lavallo Cobo,
Dra. Margarita Morales,
Dra. Jorgelina Presta,
Dr. Diego Stisman,
Dra. Florencia Waisman.

¿Cuándo comienza el daño vascular en la mujer hipertensa? ¿Es primero la HTA o el daño vascular? ¿Qué rol juegan las hormonas en estos procesos?

La interrelación entre HTA y daño vascular es un proceso continuo en el que es complejo poder determinar la causalidad e impacto entre ambos, por lo que es difícil identificar si es primero la HTA o el daño vascular. Podría además existir variación entre individuos en esta relación considerando las influencias multifactoriales por lo que ni en mujeres ni en hombres puede identificarse claramente cuándo una condición precede a la otra.¹

La diferencia de evolución del daño vascular entre géneros puede residir en:

- Características hormonales.
- Características metabólicas (que por otra parte también se vinculan a los cambios hormonales).

En las mujeres, el riesgo de daño vascular se acelera luego de la menopausia, al igual que el riesgo de eventos CV. Esto coincide con cambios biomoleculares como la declinación del estradiol, el cual tiene efecto vasodilatador mediado por NO; aumento de niveles de andrógenos con alteración de la relación estrógenos/andrógenos, generando activación del SRAA y el estrés oxidativo. Los estrógenos modulan moléculas vasoactivas derivadas del endotelio y además éstas actúan directamente sobre el metabolismo de lípidos, con la reducción de la expresión de moléculas proinflamatorias (TNF α e IL1 β). En el período de “transición menopáusica”, este proceso es importante ya que se promueven alteraciones metabólicas que son proinflamatorias y aterogénicas.^{2,3}

Cuando la paciente es hipertensa, la vulnerabilidad de la pared vascular a la injuria de los procesos mencionados es significativamente mayor. Los cambios hemorreológicos y la posible disfunción endotelial crónica de estas mujeres facilitan el desarrollo de aterosclerosis y alteraciones biomecánicas de la pared vascular.

¿Existe un envejecimiento precoz en la mujer?

El envejecimiento vascular es un reflejo fundamental del envejecimiento biológico. Histológicamente, esto se caracteriza por una reducción de la elastina, acompañado de un mayor contenido de colágeno aumentando la rigidez

arterial, con un aumento de la PAS. El estudio de estos procesos ha llevado a la propuesta de una condición llamada envejecimiento vascular temprano (EVA) en pacientes con mayor rigidez arterial para su edad y sexo.^{1,4-6} Esta es una condición que podría aumentar el riesgo CV y se asocia por ejemplo con diversos grados de disfunción cognitiva, así como otras características del envejecimiento biológico.⁷

En mujeres jóvenes hipertensas se observa un incremento de la rigidez de la pared arterial comparada con la de mujeres de similar edad normotensas, que se podría explicar predominantemente por aparición progresiva pero prematura de un proceso de reducción de la elastina y aumento del colágeno de la pared vascular.⁷

Este proceso de envejecimiento prematuro se acelera aún más cuando se suman trastornos metabólicos como la diabetes a través de la glicación proteica y el aumento de la vasa vasorum. En el síndrome de EVA se hallan activados mecanismos inmunes e inflamatorios que se asocian al incremento de la rigidez de la pared arterial, sobre todo en ciertas subpoblaciones de mujeres que tienen asociadas patologías inflamatorias crónicas como las reumáticas, obesidad, sedentarismo, dislipidemia y las que utilizan terapia corticoidea.^{2,7,9}

¿Cuándo sospecharlo?

Un estudio del grupo de Framingham sugiere un efecto diferente en mujeres, la presión del pulso comienza a aumentar 10 años antes que en hombres (a los 40 años). La sospecha de envejecimiento prematuro se asocia a la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FRC), pero la pesquisa más valiosa será justamente en aquellas mujeres en quienes no hay síntomas o signos y cuyo riesgo de eventos no corresponderá a su edad sino a edades superiores, requiriendo un control más intensivo de sus FRC.^{1,3,4,5,6}

La búsqueda de la rigidez arterial en las pacientes con HTA y diabetes resulta esencial, aunque también se puede evaluar a las pacientes jóvenes con trastornos metabólicos previos como el síndrome metabólico, hiperglucemia y resistencia a la insulina. Desde el interrogatorio se pueden detectar situaciones de aumento potencial de riesgo metabólico y de rigidez arterial, como las

alteraciones de los ciclos menstruales, situaciones de infertilidad, sospecha de ovario poliquístico, hiperandrogenismos, uso de anticonceptivos orales, diabetes gestacional o antecedentes familiares de diabetes, y antecedente de bajo peso al nacer, entre otras.

El paradigma de la mujer con EVA será aquella en la que el riesgo pre-test de enfermedad vascular subclínica sea bajo, pero en quien hallemos daño vascular mayor al esperado.

Estrictamente, la definición original de EVA es la de un síndrome que incluye: pérdida de la elasticidad arterial, disfunción endotelial, inflamación vascular, aumento de espesor íntima media, alteración de la regulación capilar, disminución de la actividad de la telomerasa, acortamiento de longitud de los telómeros, alteración del metabolismo de la glucosa, aumento del estrés oxidativo, calcificaciones arteriales difusas, aumento de sustancias de la matriz, degeneración y esclerosis de pequeños vasos en riñón y cerebro, historia de retardo del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer y daño independiente de los FRC tradicionales en órganos blanco como corazón, cerebro y riñón.

¿Cómo diagnosticarlo?

El diagnóstico requiere determinar con una evaluación arterial la elasticidad o rigidez de la arteria con medición de la onda del pulso. Las guías de valores de referencia han sido establecidas en base al valor de distribución de la velocidad de onda de pulso (VOP) en m/seg obtenida con equipamientos y métodos validados.¹¹ Los métodos para estudiar EVA evalúan el estado vascular principalmente mediante la VOP¹², mientras que otra opción es estudiar la longitud telomérica leucocitaria que aportaría datos acerca del envejecimiento biológico sistémico más allá del vascular.^{1,5}

Sin embargo, se podrían considerar para el criterio de aproximación diagnóstica otras determinaciones que aporten datos acerca del proceso aterosclerótico prematuro como el índice tobillo-brazo, la presión de pulso y en algunos casos de hipertensas adolescentes o jóvenes la presión aórtica central que es reconocido, considerando que anatómicamente en la mujer joven se encuentra habitualmente incrementada respecto de la presión braquial. La longitud telomérica leucocitaria representa la edad biológica de un

individuo pero aún no se han obtenido datos de referencia y su especificidad como manifestación de edad CV no ha sido determinada.^{1,5}

¿El compromiso cognitivo está relacionado con la edad vascular y/o la HTA?

Numerosos estudios^{1,7-10} reportaron relación significativa entre incremento de rigidez vascular con deterioro cognitivo y demencia tanto en estudios transversales como longitudinales. Esto se ha observado para todas las funciones cognitivas como memoria, funciones ejecutivas y rapidez de procesamiento, y han sido independientes de los FRC convencionales sugiriendo una asociación directa fisiopatológica entre las grandes arterias y el deterioro cognitivo.

El biomarcador de mayor eficacia es la VOP según estudios y seguimientos como el realizado por el grupo de Malmo, Suecia.¹

Se ha demostrado la asociación entre HTA y riesgo de demencia, alteraciones cognitivas y Alzheimer. Datos de estudios clínicos como los aportados por el seguimiento de la población de Framingham fundamentan una relación inversa entre los niveles de PA y las puntuaciones obtenidas en las pruebas de función cognitiva. Por otro lado se demostró el rol del estradiol, tanto en el desarrollo de las funciones cognitivas como en su declinación con el envejecimiento. La caída de niveles hormonales parece contribuir a la declinación en funciones como la capacidad de aprendizaje y memoria.⁷⁻⁹

Hay evidencia que muestra que el estradiol modula la función cognitiva en animales y humanos. Esta acción comienza en el útero y, con el correr de los años, los niveles de estrógenos circulantes disminuyen y parece contribuir al declive relacionado con la edad en el aprendizaje y la memoria. La asociación de HTA y menopausia parece tener un impacto negativo en las funciones corticales, mostrando la necesidad de más estudios prospectivos sobre la relación entre la HTA, menopausia y el deterioro mencionado.

El cerebro es un órgano blanco para la HTA, existiendo un continuo desde la cognición normal hasta la demencia. El aumento de la edad vascular se asocia a pérdida de elasticidad y elevación de la VOP. El aumento en la pulsatilidad impacta sobre pequeñas arterias cerebrales, lo que genera lesión

mecánica en la sustancia blanca, e implica riesgo de enfermedades neurocognitivas.

Bibliografía

1. Nilsson P, Olsen M, Laurent S. Early Vascular Aging: new directions in cardiovascular protection. Londres. Elsevier Inc. 2015. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/book/9780128013878>.
2. Kat A, Gremmels H, Verhaar M, Broekmans F, Yrde F. Early Vascular Damage in Young Women with DM-1 and Its Relation to Anti-Müllerian Hormone: A Cross-Sectional Study. *Int J Endocrinol*. 2016; 2016:1487051.
3. Kunstmann S. Salud Cardiovascular en la mujer. *Rev. Médica Clínica Las Condes* 2007; 18(2):173-175.
4. Luine V. Estradiol and cognitive function: Past, present and future. *Horm Behav*. 2014; 66(4): 602-618.
5. Kotliar C, Esper R, Barontini M. Tratado de Mecánica Vascular e Hipertensión Arterial. 1ra Ed. Buenos Aires, Intermedica 2010.
6. Paneni JF, Diaz Cañestro C, Libby P, Lüscher TF, Camici G. The Aging Cardiovascular System Understanding It at the Cellular and Clinical Levels. *Am Coll Cardiol* 2017; 69(15):1952-1967.
7. Laurent S, Briet M, Boutouyrie P. Large and small artery cross-talk and recent morbidity-mortality trials in hypertension. *Hypertension* 2009; 54(2):388-392.
8. Laurent S, Mousseaux E, Boutouyrie P. Arterial stiffness as an imaging biomarker: are all pathways equal? *Hypertension*. 2013; 62:10-12.
9. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006; 27(21):2588-2605.
10. De Cerchio A, Parras J, Reyes M, Vicario. Deterioro cognitivo y Rigidez arterial. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2015; 44 (Supl.1 HTA):28-32.

6. Hipertensión arterial y menopausia ¿Existen diferentes mecanismos de HTA tras la menopausia?

Coordinación:

Dra. Roxana Mondino

Participantes:

Dra. Daniela Cianfagna,

Dra. Mariana Cruz,

Dr. Martín Koretzky,

Dr. Augusto Lavalle Cobo,

Dra. Jorgelina Presta.

La menopausia presenta cambios complejos a nivel hormonal y vascular asociado a mecanismos vasoconstrictores, disfunción endotelial y sobreproducción de sustancias ahorradoras de

sodio, entre otros, favoreciendo el desarrollo de HTA.¹

La prevalencia de HTA aumenta con la edad, pero a partir de la menopausia la mujer iguala o supera en prevalencia al hombre. En el estudio SIMONA, la prevalencia de HTA en mujeres fue significativamente más elevada en la posmenopausia que en la peri o premenopausia, después de corregir los datos por edad e índice de masa corporal (IMC). No solo se diferencia la HTA sino que las mujeres se ven más afectadas por enfermedad cardiovascular (ECV) que por todas las formas de cáncer, con una edad de aparición 10 años posteriores al hombre.^{1, 2, 3}

¿Existen diferentes mecanismos de HTA tras la menopausia?

Los mecanismos involucrados son complejos,

multifacéticos, incluso discordantes y se ha llegado inclusive a postular en investigación experimental a la HTA en la menopausia como una forma secundaria de HTA.⁴

Se mencionaran algunos de los mecanismos involucrados:

1. Sistema hormonal

El 17 β -estradiol modula el tono arterial, por efecto vasorrelajante, mediante prostaciclina, NO y factor hiperpolarizante de membrana, antagonizando la acción vasoconstrictora de la endotelina y radicales libres que inactivan el efecto vasodilatador del NO, o derivados del ácido araquidónico, como el tromboxano A2 o la prostaglandina H2.^{3, 5, 6}

Los estrógenos son potentes antioxidantes que inhiben la generación de las especies reactivas del oxígeno (ROS) y aumentan la biodisponibilidad del NO.⁷ Sobre los vasos, reducen la actividad plasmática de la ECA y los niveles de angiotensina II, esto se refleja en un mecanismo de vasodilatación y disminución de la PA.⁸

El déficit estrogénico en la menopausia favorece la insulinorresistencia, influyendo en la patogenia de la HTA, estimulando citoquinas proinflamatorias y mayor estrés oxidativo.

El hiperinsulinismo que se genera estimula el sistema simpático, vasoconstricción y retención de sodio por el riñón, especialmente en mujeres con antecedentes familiares de HTA, en obesas y fumadoras.^{9, 10}

La terapia de reemplazo hormonal y los moduladores de receptores de estrógeno no han mostrado beneficios en prevención CV primaria o secundaria.¹¹

Según estudios del grupo de Izumi y col., los niveles elevados de PA en mujeres posmenopáusicas dependen del tiempo transcurrido de la menopausia y no de la edad de las mujeres, sugiriendo que un mayor lapso en déficit o ausencia de estrógenos contribuye al aumento de la PA.¹²

2. Sal sensibilidad

La HTA por sal sensibilidad es más prevalente en la posmenopausia y se asocia con una función anormal de las células endoteliales, hiperlipidemia, microalbuminuria y resistencia a la insulina que se da con mayor frecuencia tras la menopausia.⁷

Los mecanismos descriptos son múltiples:

caída de estrógenos circulantes (las hormonas ováricas se correlacionan en forma inversa con la sal sensibilidad), disminución de la activación del receptor estrogénico vascular, con la consiguiente disregulación del SRAA con aumento de la actividad simpática. Consecuentemente se produce la caída en la producción de NO, como también pérdida del efecto vasodilatador vía receptores calcio/potasio dependientes, y tipo calcio bloqueante, alterando la hemodinamia renal, produciendo desviación de la curva de presión-natriuresis a la derecha.^{4, 13}

La carga de sal en mujeres jóvenes saludables produce un mecanismo prácticamente opuesto, ya que induce vasodilatación renal marcada y disminución de la filtración durante la fase lútea del ciclo menstrual, coincidente con niveles altos de estrógeno.

En las posmenopáusicas normotensas sal sensibles, la exposición a una dieta rica en sal muestra reducción del flujo plasmático renal y aumento de la filtración, sugiriendo que la merma de estrógenos puede reducir la capacidad vasodilatadora renal en respuesta a la sobrecarga de sal.

La relación entre la sal sensibilidad y los niveles de estrógenos en mujeres con menopausia quirúrgica han aportado información sobre la HTA sensible a la sal en mujeres previamente sanas que eran resistentes a la sal. Los estrógenos son importantes moduladores de la hemodinámica sistémica y renal en respuesta a la sal y, por ende, su declinación sería resultante en HTA en posmenopáusicas sal sensibles.⁷

3. Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

El SRAA es un regulador de la PA, volemia y electrolitos. El estradiol tiene efecto protector CV mediante inhibición del SRAA, disminución de la expresión del receptor AT1 en vasos y riñón, y reducción de la ECA.¹⁴

Con el déficit de estrógenos se activan mecanismos vasoconstrictores y sobreproducción de hormonas con aumento de la actividad de la ECA, angiotensina II, y el número y la actividad de los receptores AT1. Este estímulo genera vasoconstricción y aumento de radicales libres a nivel vascular incrementando el estrés oxidativo resultando finalmente en HTA.¹

El grupo de investigaciones de la Dra. Yanes L. estudió el papel del SRAA en ratas hipertensas

(SHR) jóvenes y menopáusicas. Así se cuantificó los componentes del SRAA sistémico e intrarrenal en ambos grupos experimentales. Para ello se administró un antihipertensivo (losartán) durante 25 días, demostrando que el SRAA vía activación del receptor AT1 de la angiotensina es el mecanismo generador de la HTA durante la posmenopausa y posiblemente el regulador más importante de la PA en las ratas jóvenes. La actividad de la renina plasmática y los niveles de angiotensinógeno fueron significativamente más altos en las menopáusicas. Como el tratamiento con losartán no logró normalizar la PA en ratas menopáusicas, surge la hipótesis que otros factores, además del SRAA, contribuyen a la mayor PA en este grupo de ratas cuando se las compara con las jóvenes.¹⁵

4. Disfunción endotelial y factores sexo-específicos

El envejecimiento y el déficit de estrógenos se asocian con disfunción endotelial por reducción en la disponibilidad de NO, sumado a la reducción de la capacidad regenerativa y aumento de apoptosis de las células endoteliales. El inicio tardío y la progresión más rápida de la disfunción endotelial en las mujeres sugieren un efecto biológico de la retirada de estrógenos.¹⁰

Tanto los cromosomas sexuales como las hormonas sexuales modulan los múltiples factores que controlan la HTA. Estudios experimentales mostraron que los cromosomas sexuales pueden contribuir a la HTA, ya que la vía cromosoma X incrementa la adiposidad que puede a su vez activar el sistema nervioso simpático. Los esteroides sexuales modulan los efectos de los cromosomas sexuales y también podría ser diferente en ambos sexos.¹⁶

Estudios experimentales sugieren que las diferencias de sexo en la PA de los adultos podría estar programada en respuesta a una injuria fetal en los animales. Estos datos pueden resultar interesantes al momento de hablar de la programación sexo-específico del SRAA por ejemplo durante la nefrogenesis.⁵

5. Otros factores

Estudios experimentales han demostrado que un factor que podría estar implicado en el incremento de la PA tras la menopausa es el 20-HETE, un metabolito del ácido araquidónico, con

efecto natriurético y vasoconstrictor, que promueve disfunción endotelial y consecuentemente llevaría a la HTA. Si bien es un aporte interesante, son necesarios más estudios para poder extrapolar esta información a la clínica.¹⁷

El aumento de peso, común luego de la menopausa, también juega un papel importante en la aparición de la HTA en las mujeres con mayor peso. La obesidad contribuye a la disfunción endotelial y el déficit de estrógenos al aumento de la grasa abdominal. El tejido adiposo es metabólicamente activo con efecto inflamatorio vascular. La actividad de los adipocitos puede perpetuar un estado inflamatorio crónico en individuos obesos. También se sabe que la obesidad se asocia con factores de riesgo CV, síndrome metabólico y síndrome de apnea del sueño.¹⁰

Conclusiones

Una multiplicidad de mecanismos como desbalance del eje hormonal, sensibilidad, activación del SRAA, disfunción endotelial, aumento del estrés oxidativo, obesidad, edad y factores genéticos, interactuando e interrelacionándose, son los implicados en la patogenia de la HTA que ocurre tras la menopausa. El conocimiento del conjunto de mecanismos mencionados en este capítulo es importante para el diagnóstico y tratamiento de la HTA en la mujer.

Bibliografía

1. Gomez Llambi H, Piskorz D. Hipertensión Arterial, Epidemiología, Fisiología, Diagnóstico y Terapéutica. Ed. 1º. Buenos Aires, Argentina: Editorial Inter-Medica. 2013
2. Tejero ME. Cardiovascular disease in latin american women. *Nutr Metab. Cardiovascular disease* 2010; 20(6):405-411.
3. Zambrana R, Lopez L, Dinwiddie GY, Ray R, Phillips LS, Trevisan M, et al. Prevalence and incident prehypertension and hypertension in postmenopausal hispanic women: results from the Womens health initiative. *Am J Hypertension*. 2014; 27(3):372-381.
4. Tagle R, Acevedo M, Valdés G. Hypertension in women. *Rev Med Chile* 2013; 141(2):237-247.
5. Ojeda NB, Intapad S, Alexander BT. Sex differences in the developmental programming of hypertension. *Acta Physiol (Oxf)*. 2014;

210(2):307-316.

6. Hart E, Charkoudian N. Sympathetic neural regulation of blood pressure: influences of sex and aging. *Physiology*. 2014; 29(1):8-15.
7. Barton M, Meyer M. Postmenopausal Hypertension Mechanisms and Therapy. *Hypertension*. 2009; 54(1):11-18.
8. Turnbull F, Woodward M, Neal B, Barzi F, Ninomiya T, Chalmers J, 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 (21):2669-2680.
9. Maturana M, Irigoyen M, Spritzer P. Menopause, estrogens, and endothelial dysfunction: current concepts. *Clinics*. 2007; 62(1):77-86.
10. Meadows J, Vaughan D. Endothelial biology in the post menopausal obese women. *Maturitas*. 2011; 69(2):120-125.
11. Majul C, Marin M, Bendersky M, Rodriguez P, Díaz M, Orías M, et al. Consenso Argentino de Hipertensión Arterial "Dr. Eduardo Braun Menendez". *Rev Argent Cardiol*. 2013; 81(2): 1-72.

12. Izumi Y, Matsumoto K, Ozawa Y, Kasamaki Y, Shinndo A, Ohta M, et al. Effect of age at menopause on blood pressure in postmenopausal women. *Am J Hypertens*. 2007; 20(10):1045-1050.
13. Wellman G, Bonev A, Nelson M, Brayden J. Gender differences in coronary artery diameter involve estrogen, nitric oxide, and Ca (2)-dependent K channels. *Circ Res*. 1996; 79(5):1024-1030.
14. Coylewright M, Reckelhoff J, Ouyang P. Menopause and hypertension. *An Age-Old Debate*. *Hypertension*. 2008; 51:952-959.
15. Yanes L, Romero D, Radu Iliescu, Zhang H, Davis D, Reckelhoff J. Postmenopausal hypertension: Role of the Renin Angiotensin System. *Hypertension*. 2010; 56(3):359-363.
16. Maranon R, Reckelhoff J. Sex and Gender Differences in Control of Blood Pressure. *Clin Sci (Lond)*, 2013; 125(7):311-318.
17. Yanes L, Lima R, Moulana M, Romero D, Kuichang Y, Ryan M, et al. Postmenopausal hypertension: role of 20-HETE. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011; 300(6):1543-1548.

7. HTA en la mujer y condiciones más frecuentes. ¿Qué implicancia tienen las comorbilidades en la mujer hipertensa?

Coordinación:

Dr. José A. García Donaire

Participantes:

Dra. María Abad Cardiel,

Dra. Beatriz Álvarez Álvarez,

Dra. Evangelina Martínez Marissi.

La HTA es el factor de riesgo aislado con mayor mortalidad para el ser humano.¹ Su prevalencia aumenta con la edad y existen diferencias en relación con el género.² Es más baja en mujeres hasta la 5ª década, aunque posteriormente es mayor con relación a los varones.³ Además, se han

observado diferencias significativas en cuanto a la fisiopatología de la HTA entre hombres y mujeres.⁴

La HTA constituye la primera causa de ACV en mujeres y una de las principales de cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca. También en las mujeres, la ECV es la principal causa de muerte.³

A pesar de que las enfermedades vasculares, y principalmente la cardiopatía isquémica, se siguen considerando una dolencia característica de los varones, el papel de estas enfermedades es diferente según el sexo⁶; así, por ejemplo, el riesgo de insuficiencia cardíaca en relación con la HTA es mayor en mujeres que en varones⁵, y en la actualidad presentan mayor tasa de mortalidad por esta enfermedad que los varones.

El hecho de que muchos médicos sigan

considerando la ECV una enfermedad principalmente de sexo masculino puede deberse a que los FRC están más presentes en ellos y que las mujeres son incluidas con menos frecuencia en los ensayos clínicos.

Las comorbilidades juegan un papel diferente en relación a la posibilidad de desarrollar ECV en el caso de la mujer. No obstante, estos datos son difíciles de obtener en la literatura pues no hay ensayos clínicos aleatorizados con un diseño específico para aclarar este punto, a pesar de los datos previamente señalados.

De hecho, en el estudio SPRINT, ampliamente conocido y referenciado⁷, no hay datos específicos sobre el efecto de un tratamiento más intensivo en relación al descenso de la PA en mujeres que presentan comorbilidades y DOB.⁸

Los escasos datos de los que se disponen no indican una diferencia estadísticamente significativa entre sexos en relación al pronóstico CV de pacientes hipertensos con comorbilidades, como lo demuestra el estudio de Turnbull F. y col. que incluyeron 100.000 hombres y 90.000 mujeres.⁹

Por tanto, a la luz de las evidencias actualmente publicadas, no hay suficiente información para concluir que los FRC asociados a la mujer hipertensa sean más perniciosos en la mujer con HTA. Sin embargo, la contribución hormonal a la homeostasis vascular tiene un rol preferencial como ha quedado expuesto y la respuesta al efecto de la angiotensina II sobre el lecho vascular es claramente distinta. En este sentido, la hemodinámica renal, el manejo del volumen circulante eficaz y el circuito de retroalimentación del sodio a nivel tubular junto con el efecto sobre la mácula densa renal han sido estudiados y existen diferencias entre hombres y mujeres, en especial en la respuesta al efecto de la aldosterona. Hay una respuesta más elevada en cuanto a la secreción de aldosterona tras una infusión exógena de angiotensina II en varones, lo que está asociado a una mayor expansión de volumen extracelular y elevación de la PA, lo que puede modular el deterioro de función renal que existe en hombres y mujeres hipertensas. De esta forma, puede considerarse una diferente respuesta hemodinámica, más desfavorable en pacientes de género masculino.¹⁰

Por último, el control de las cifras de PA es diferente en relación a las comorbilidades en hombres y

mujeres. Algunas evidencias han señalado que el control de la PA mediante monitorización ambulatoria de 24 horas es peor en mujeres al evaluar el período nocturno.¹¹ Esta circunstancia puede estar relacionada con un pronóstico negativo pues existe más daño vascular asociado a la pérdida del ritmo circadiano no conservado o la elevación de la PA en las primeras horas del día.

En conclusión, las mujeres tienen, generalmente, un menor riesgo CV, incluso cuando se presentan comorbilidades. Aun así, es necesario realizar una reflexión mediante ensayos clínicos adecuadamente diseñados para responder esta pregunta y las dudas sobre el control circadiano de la PA, el efecto hormonal pre y posmenopáusico sobre el resto de FRC en la mujer hipertensa, el efecto del tratamiento farmacológico antihipertensivo. En este sentido, el control de la PA suele ser peor en mujeres y la prevalencia de tratamiento con bloqueantes del SRAA es también más bajo en relación a los pacientes hipertensos.¹²

Bibliografía

1. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;383(9932):1899-1911.
2. Wenger NK, Ferdinand KC, Bairey Merz CN, Walsh MN, Gulati M, Pepine CJ. Women, hypertension, and the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *Am J Med*. 2016; 129(10):1030-1036.
3. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das S, Deo R, et al. Heart disease and stroke statistics--2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135:e146-603.
4. Reckelhoff JF. Gender differences in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2018 Feb 5. doi: 10.1097/MNH.0000000000000404.
5. Lidon RM. Cardiovascular disease in women. *Cardiovasc Risk Factors* 2005; 14:112-121.
6. Niiranen TJ, McCabe EL, Larson MG, Henglin M, Lakdawala NK, Vasan RS, et al. Risk for hypertension crosses generations in the community: a multi-generational cohort Study.

Eur Heart J. 2017; 38(29):2300-2308.

7. Wright Jr. JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder J, Sink K, Rocco M, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Eng J Med* 2015; 373:2103-2116.
8. Soliman EZ, Byington RP, Bigger JT, Evans G, Okin PM, Goff DC Jr, et al. Effect of intensive blood pressure lowering on left ventricular hypertrophy in patients with diabetes mellitus: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure Trial. *Hypertension*. 2015; 66(6):1123-1129.
9. Turnbull F, Woodward M, Neal B, Barzi F, Ninomiya T, Chalmers J, 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(21):2669-2680.

10. Toering TJ, Gant CM, Visser FW, van der Graaf AM, Laverman GD, Danser AHJ, et al. Gender Differences in Renin Angiotensin Aldosterone System Affect Extra Cellular Volume in Healthy Subjects. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017:ajprenal001092017.
11. Boggia J, Thijs L, Hansen TW, Li Y, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women. *Hypertension*. 2011; 5(3):397-405.
12. Thoenes M, Neuberger HR, Volpe M, Khan BV, Kirch W, Böhm M. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. *J Hum Hypertens*. 2010; 24(5):336-344.

8. ¿Es apropiado hablar de diferentes tratamientos antihipertensivos? ¿Cuál es la evidencia?

Coordinación:

Dr. Marcos Baroni

Participantes:

Dra. María Laura Baiche,
Dra. Andrea Corrales Barboza,
Dra. Mariana Cruz,
Dr. Martín Koretzky,
Dra. Rocío Martínez,
Dr. Nicolás Renna,
Dra. Florencia Waisman.

El tratamiento farmacológico es el más usado en el cuidado y restauración de la salud. A lo largo de su vida, las mujeres en general usan más drogas que los hombres y esto no solo es debido al tratamiento anticonceptivo.¹

Hoy sabemos que hay sustanciales diferencias entre los sexos y que esto se debe tanto a factores biológicos como genéticos. Así hemos aceptado que la fisiopatología, la forma de presentación, el diagnóstico y el tratamiento de numerosas entidades nosológicas, puede ser diferente y requerir manejos individualizados. También reconocemos que existen diferencias que tienen que ver con el género, como las disparidades en la atención de la salud o el menor control de la HTA en el sexo femenino.¹

La representatividad de la mujer en los estudios clínicos randomizados de la mayoría de los fármacos que hoy se utilizan en la práctica clínica, siempre ha sido muy inferior. Recién a fines del siglo pasado, mediante legislación específica, se ha obligado a su inclusión en porcentaje adecuado.²

Desde el punto de vista estrictamente farmacológico, se pueden describir diferencias importantes, frecuentemente subestimadas, como son la distinta respuesta a algunos fármacos

(farmacodinamia) o las diferencias en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de las drogas (farmacocinética). Por lo tanto, el tratamiento antihipertensivo no solo debe ser individualizado sino adaptado a la evolución de los diferentes cambios a lo largo de la vida en el sexo femenino.³

Farmacodinamia y farmacocinética género específica

Las propiedades farmacocinéticas tales como absorción, distribución, metabolismo y eliminación de las drogas, presentan a menudo diferencias entre el hombre y la mujer, pudiendo ser éstas clínicamente significativas.

En la mujer se han observado diferencias farmacocinéticas en distintos niveles, desde parámetros físicos a moleculares, además de la influencia de los cambios hormonales como la menopausia, el embarazo o las terapias anticonceptivas.⁴

En general, la mujer tiene un menor peso corporal que el hombre y si bien esto es tenido en cuenta en los estudios farmacocinéticos donde se realizan ajustes por peso, en la práctica habitual rara vez se realizan estos tipos de ajustes, pudiendo esto resultar en dosis más altas para la mujer.⁵

La absorción de las drogas por vía oral depende de propiedades físicas y químicas específicas y de factores fisiológicos como el pH del tubo digestivo, la motilidad gastrointestinal, el flujo sanguíneo en el sitio de absorción y la interacción con otras drogas y alimentos. En general, la absorción suele ser menor en la mujer sobre todo por la menor secreción gástrica y menor motilidad intestinal, provocando un aumento en el tiempo de tránsito gastrointestinal, que también se ve afectado por las hormonas sexuales, teniendo por lo tanto fluctuaciones cíclicas.⁶

Otra diferencia importante es el volumen de distribución de los fármacos. En promedio, los hombres tienen mayor peso, con mayor desarrollo de masa muscular y por ende un contenido de agua corporal y un volumen intravascular y de distribución más grande. Las mujeres, en cambio, tienen un mayor contenido de grasa corporal lo que va a generar un mayor volumen de distribución para los agentes liposolubles, pero uno menor para los agentes hidrófilos. Esto va a favorecer la acumulación de los fármacos liposolubles a nivel tisular con una mayor incidencia de efectos adversos.⁷

Las enzimas más comúnmente involucradas

en el metabolismo de las drogas son la familia de citocromo P450 (CYP), uridindifosfato glucuronil transferasa (UGT) y N-acetyl transferasa (NAT). La actividad de estas enzimas varía con el sexo, la etnia y los factores genéticos. La mujer tiene una menor actividad en CYP1A2, CYP2E1 y UGT comparado con el hombre, mientras que la actividad de CYP3A4, CYP2A6 y CYP2B6 es mayor y puede ser afectada por el embarazo, el uso de anticonceptivos o terapia hormonal de reemplazo (tabla 1). La expresión hepática de algunos transportadores como la glicoproteína P (Pgp) también es un 50% menor en mujeres.

Si bien la importancia de estas diferencias es aún especulativa, esto se encuentra en constante estudio y revisión, y en algunas drogas como por ejemplo la warfarina se ha podido comprobar un menor metabolismo en mujeres, lo que se ha traducido en una dosis semanal significativamente menor.⁸

	Mujer en relación al Hombre	ACOS	TRH	EMBARAZO
CYP1A2	↓	↓	↑	↓
CYP2A6	↑	↑	↑	
CYP2B6	↑	↓		?
CYP2C9	=			↑
CYP2C19	=	↓		↓
CYP2D6	↓			↑
CYP2E1	↓			?
CYP3A4	↑			↑
Pgp	↓			
NAT2	=			↓
UGT	↓	↑		↑
Eliminación Renal	↓			↑

Tabla 1. Actividad de diferentes vías metabólicas en la mujer comparada con el hombre y el efecto de fármacos anticonceptivos, terapia hormonal de reemplazo y embarazo.

También existen diferencias en el filtrado y la eliminación renal de los fármacos. El clearance en la mujer es un 10% a 25% menor que en el hombre, aun ajustado por superficie corporal, esto se debe que la tasa de filtración glomerular es menor.⁹

Efectos adversos de los fármacos antihipertensivos

El sexo femenino ha demostrado que desarrolla mayores efectos adversos a los medicamentos en general, teniendo un 50% a 70% más riesgo que el

hombre de sufrirlos. Las razones subyacentes a esta realidad deben ser dilucidadas, pero una explicación podría ser que las dosis no son ajustadas por peso y que los volúmenes de distribución de los fármacos no son iguales, resultando en mayores niveles plasmáticos y exposición a los mismos.⁴

Por ejemplo, los diuréticos presentan en la mujer mayor predisposición al desarrollo de hiponatremia e hipopotasemia.⁶ Los IECA, si bien no muestran diferencias de eficacia entre hombres y mujeres hipertensos, producen tos con mayor frecuencia en la mujer aunque la causa de esta diferencia aún no es clara.⁴⁻⁵

Otro grupo de antihipertensivos a destacar son los AC, que alcanzan en las mujeres mayores concentraciones plasmáticas que los hombres, tienen mayor efecto antihipertensivo y presentan más frecuentemente edema maleolar. Esto puede ser debido al menor peso corporal, a la mayor actividad de CYP3A4 y menor actividad de Pgp en mujeres.⁶⁻⁷

Los BB en general, alcanzan mayores concentraciones plasmáticas en la mujer y ante la misma dosis se ha observado un mayor descenso de la frecuencia cardíaca y PAS comparada con los hombres.⁴

Sugerencias de antihipertensivos según la edad de la mujer

- ¿Existe evidencia científica a la hora de iniciar un tratamiento antihipertensivo en el sexo femenino?
- ¿Cuál es el tratamiento de elección en una mujer joven hipertensa que no tenga posibilidad de embarazo?
- ¿Existe evidencia para sugerir la inhibición del SRAA en una mujer menopáusica?

En las mujeres se han descrito diferencias con respecto al patrón de prescripción y uso de fármacos antihipertensivos, las mujeres son tratadas mayormente con diuréticos y con menor frecuencia con drogas inhibitoras del SRAA y AC, que parecen ser particularmente efectivos en mujeres.³

Esto también se evidenció en el estudio RENATA II, realizado en nuestro país, solo que las drogas más prescritas en mujeres fueron los inhibidores del SRAA y los BB y en menor proporción los diuréticos y AC.¹⁰

Las directrices europeas y americanas actuales no proponen recomendaciones específicas para el tratamiento antihipertensivo en las mujeres, excepto

para el embarazo, en las que está contraindicado el uso de fármacos inhibidores del SRAA,² tal como se explica en el apartado correspondiente de esta Toma de Posición.

En mujeres jóvenes sin posibilidad de embarazo, las consideraciones de tratamiento son iguales que para los hombres según indican las guías, debiendo tener en cuenta el tratamiento que menos efectos adversos le produzca a la mujer como lo hemos mencionado anteriormente.²

En las mujeres posmenopáusicas, debemos contemplar la existencia de comorbilidades que pueden influir en la elección del fármaco antihipertensivo.¹¹

En general se acepta que los diuréticos tiazídicos por su efecto en la reabsorción de calcio son beneficiosos en esta etapa de la vida de la mujer, en donde son frecuentes los trastornos en el metabolismo del calcio y alteraciones de la densidad mineral ósea.¹²

Por otro lado, considerando el incremento de la actividad del SRAA durante la menopausia, la inhibición del mismo puede contribuir a disminuir la PA y el riesgo CV como ha sido demostrado en algunos estudios.¹³⁻¹⁴

Los AC ofrecieron beneficios significativos en la prevención del ACV, comparados con los IECA en las mujeres a edades avanzadas, especialmente con HTA sistólica aislada.^{3-9,11-18}

Las medidas no farmacológicas como pérdida de peso, dieta hiposódica y rica en potasio, actividad física regular se aplican de igual manera para hombres y mujeres, en cualquier etapa de la vida.^{12-14,17-18}

La respuesta hipotensora de los diferentes antihipertensivos es similar entre hombres y mujeres, y no parece existir una diferencia en el impacto clínico según la familia de antihipertensivos utilizados en la reducción de los eventos CV por género. Una excepción a esto fue el estudio LIFE, en el que las hipertensas con hipertrofia ventricular se beneficiaron más que los hombres con losartán que con atenolol en la prevención de ACV.^{3-9,11-20}

Conclusión

Está claro que existen diferencias entre hombres y mujeres también en la farmacología, pero estas aún no se han traducido en cambios específicos en la prescripción de las drogas. Sabemos que la mujer en general presenta más efectos colaterales y que

algunos fármacos se encuentran contraindicados. También hemos mencionado que algunos grupos de fármacos tienen especial indicación según la edad de la mujer o su estatus hormonal, pero aún la evidencia no es del todo concluyente. Esto sin duda obliga a la realización de estudios más exhaustivos con análisis género específicos que permitan adecuar las recomendaciones y guías.

Bibliografía

- Loikas D, Wettermark B, Von Euler M, Bergman U, Schenck-Gustafsson K. Differences in drug utilisation between men and women. *BMJ* 2013; 3(5):e002378.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2013; 31(7):1281-1357.
- Muiesan ML, Salvetti M, Rosei CA, Paini A. Gender Differences In Antihypertensive treatment: Myths or Legends? *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016; 23(2):105-113.
- Calvo Hernández B, Gomez Lopez-Tello P, Ruiz de Alegría Lopez, MD. Diferencias farmacocinéticas entre hombres y mujeres. *FMC*. 2013; 20(6): 351-357.
- Anderson GD. Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? *Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics*. *J Women's Health*. 2005;14(1):19-29.
- Franconi F, Campesi I. Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: interaction with biological differences between men and women. *Br J Pharmacol*. 2014; 171(3): 580-594.
- Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*. 2009; 48(3):143-157.
- Gustafsson KS, Von Euler M. Pharmacotherapy in Women. En: Mass A, Bairey merz C. *Manual of Gynecardiology*. 1ra edición. Springer International Publishing; 2017:212-228.
- Schwartz JB. The current state of knowledge on age, sex, and their interactions on clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther*. 2007 Jul; 82(1):87-9.
- Delucchi A, Majul C, Vicario A, Cerezo G, Fábregues G. Registro Nacional de hipertensión arterial: características epidemiológicas de la hipertensión arterial en Argentina. *Rev Fed Arg Cardiol* 2017;46(2):91-95.
- Nilsson, Peter M. Early vascular ageing as a new model to understand hypertension and arterial disease. *Cardiovascular Endocrinology*: 2016; 5(4):133-136.
- Gillis E, Sullivan J. Sex Differences in Hypertension Recent Advances. *Hypertension*. 2016; 68(6): 1322-1327.
- Komukai K, Mochizuki S, Yoshimura M. Gender and the RAAS Fundamental and Clinical Pharmacology. 2010; 24(6):687-698.
- Van Vark L, Bertrand M, K. Akkerhuis M, Brugts J, Fox K, Mounrad JJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *European Heart Journal*. 2012;33(16):2088-2097.
- Whelton PK, Aronow W, Casey D, Collins K, Dennison Himmerfarb C, DePamla S. 2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Hypertension*. 2018; 71(1).
- Cohen D, Townsend R. What Is the Best Drug to Prescribe for a Young Woman in Her Childbearing Years with Essential Hypertension? *Jour Clin Hyper*. 2008; 10(4):322-323.
- Wenger NK, Ferdinand KC, Bairey Merz CN, Walsh MN, Gulati M, Pepine CJ. Women, hypertension, and the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *Am J Med*. 2016; 129(10): 1030-1036.
- Tagle R, Acevedo M, Valdés G. Hipertensión en la mujer adulta. *Rev Med Chile* 2013; 141:237-247.
- Lima R, Wofford M, Reckelhoff J. Hypertension in Postmenopausal Women. *Curr Hypertension Rep*. 2012 Jun; 14(3):254-260.
- Turnbull F, Woodward M, Neal B, Barzi F, Ninomiya T, Chalmers J, 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(21):2669-2680.

Conclusiones

Durante los últimos 20 años, se han comenzado a hacer visibles datos significativos sobre las diferencias en los procesos de salud y enfermedad entre hombres y mujeres. Pese a esto, resulta sorprendente que estas disimilitudes aún no son suficientemente conocidas e, incluso, muchas veces ignoradas en las ciencias de la salud.

La concepción actual acepta que hay una compleja interdependencia de sexo y género en el ser humano y que la interacción de ambos es constante en todas las etapas de la vida.

La HTA tiene en la mujer aspectos diferenciales que se resumen en los siguientes puntos:

- La mujer tiene formas únicas de HTA asociadas al embarazo, a la menopausia y al uso de hormonas como la terapia de reemplazo hormonal y anticonceptivos.
- No existe actualmente evidencia sobre valores umbrales de PA diferentes para el inicio del tratamiento o el objetivo terapéutico en ambos sexos.
- En la mujer fértil, debemos considerar qué tipo de fármacos utilizar, y durante el embarazo hay drogas que están contraindicadas.

Las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas de sexo y género son conocidas, aunque aún no se traduzcan en indicaciones diferentes. Hay efectos adversos más marcados en algunos antihipertensivos en la mujer, que obliga a tener consideraciones especiales.

La mujer presenta mayor prevalencia de HTA de guardapolvo blanco y si bien aún se desconoce la causa, probablemente las diferencias de género puedan explicarlo.

La mayor sensibilidad de la mujer, la mayor hipertrofia residual o los cambios en la estructura arterial tras la menopausia podrían ser el sustrato fisiopatológico para el mayor desarrollo de ACV y de insuficiencia cardíaca congestiva observado en mujeres hipertensas.

Finalmente, el objetivo fundamental de esta toma de posición es contribuir con la comunidad médica en el conocimiento y comprensión de la HTA en la mujer. Entender las diferencias entre ambos sexos seguramente se traducirá en un diagnóstico y tratamiento individualizado de la mujer a lo largo de su vida.

Agradecemos el apoyo irrestricto de Elea para la publicación y distribución en la comunidad médica de este documento.



FENSARTAN[®]

LOSARTÁN POTÁSICO
LIBERACIÓN CONTROLADA

Cronos

- ▶ Primer losartán de liberación controlada.¹
- ▶ Permite una reducción eficaz de la tensión arterial durante las 24 hs. con una sola toma diaria.¹
- ▶ Disminuye significativamente la velocidad de ascenso matinal de la tensión arterial (momento del día donde ocurren con mayor frecuencia los eventos cardiovasculares).¹



PRESENTACIÓN:

30 comprimidos de liberación controlada (50 mg de losartán potásico de liberación inmediata y 50 mg de losartán potásico de liberación controlada)



Laboratorio Elea Phoenix S.A.
+ Info: 0800-999-2495 / www.elea.com

Referencias: 1_Bendersky M y col. ABPM and duration of the antihypertensive effect: A study with a new formulation of sustained release losartan (Cronos). Revista de la Facultad de Ciencias Medicas 2012; 69(4): 213-218

Cardiometabolismo
La salud, en nuestro corazón

