

HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y MENOPAUSIA

EPIDEMIOLOGÍA, MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS Y TRATAMIENTO

DR. CARLOS GRANT D.
DEPARTAMENTO MEDICINA.
FACULTAD DE MEDICINA.
UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN.
carlosgrantdelrio@gmail.com

DR. EDUARDO FASCE H.
DEPARTAMENTO EDUCACIÓN MÉDICA.
FACULTAD DE MEDICINA.
UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN.

DR. FABRIZIO FASCE V.
HOSPITAL CLÍNICO GUILLERMO GRANT BENAVENTE.
CONCEPCIÓN.

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en las mujeres mayores de 50 años, edad en que se inicia el periodo de la menopausia. A pesar de la controversia existente del aumento de la prevalencia de hipertensión en mujeres post menopausia, existe evidencia de que en este estadio de la mujer se genera un ambiente pro hipertensivo. La hipertensión es considerada como uno de los principales factores de riesgos cardiovasculares. Aunque la hipertensión arterial es un problema médico mayor, su diagnóstico oportuno y tratamiento eficaz se alcanza en la minoría de las mujeres. Es necesario un tratamiento integral de los diferentes factores de riesgo cardiovasculares para lograr disminuir la mortalidad en este grupo de pacientes.

SUMMARY

Cardiovascular diseases are the first cause of dead in women older than 50 years, age where menopause period begins.

Although the increase of hypertension in postmenopausal women is controversial, there exists strong evidence that this state generate a pro hypertensive environment. Hypertension is considered one of the main cardiovascular risk factors. Although high blood pressure is a major medical problem, the minority of women have a proper diagnose and effective treatment. It is necessary an integral treatment of the different cardiovascular risk factors to diminish the mortality of this group of patients.

Key words: Menopause, hypertension, cardiovascular diseases, treatment

INTRODUCCIÓN

El reconocimiento de que la mortalidad de origen cardiovascular es mayor en las mujeres que en los hombres (1) ha determinado que se preste una especial atención a los cambios experimentados por los factores

ARTÍCULO RECIBIDO: 02-12-08

ARTÍCULO APROBADO PARA PUBLICACIÓN: 20-12-08

de riesgo cardiovascular durante la menopausia. Desde el punto de vista epidemiológico, tanto la prevalencia de los factores de riesgo vascular, como los niveles de los distintos parámetros bioquímicos que conforman el perfil de riesgo cardiovascular en la mujer son más bajos durante el periodo premenopáusico que tras el inicio de la menopausia. La hipertensión arterial es uno de los principales factores de riesgo modificable y el que más contribuye al desarrollo y aparición de complicaciones cardiovasculares en este periodo de la mujer.

EPIDEMIOLOGÍA

Existen diferencias en el comportamiento de las cifras de presión arterial tanto raciales como de género a lo largo de la vida. La presión arterial sistólica (PAS), aumenta progresivamente con la edad, mientras que la presión arterial diastólica (PAD), aumenta sólo hasta los 50 años. La PAS es significativamente más frecuente en el sexo femenino.

En las sociedades occidentales la prevalencia de hipertensión antes de los 55 años es mayor en los hombres, relación que se invierte más tarde, pasando a ser mayor en las mujeres (2, 3).

Dado que estos cambios ocurren en un período de la vida cercano a la menopausia, se ha postulado a la disminución de la producción de estrógenos como eventual mecanismo causal. Sin embargo, la concurrencia de otros factores que también se asocian a la hipertensión, como son la edad y el incremento de la adiposidad visceral, han generado confusión, abriendo interrogantes que aún no están bien dilucidadas. Aun cuando existen numerosas evidencias que vinculan a los estrógenos con mecanismos relacionados directa e indirectamente con la regulación de la presión arterial, los resultados de los estudios poblacionales han sido contradictorios.

En algunos estudios transversales (4, 5) como prospectivos (6-8), se ha demostrado una asociación positiva entre menopausia e hipertensión. Entre ellos destacan los trabajos de Staessen y cols. (5, 6), el primero de los cuales comprobó que tras ajuste para variables como edad, índice de masa corporal y terapia de reemplazo hormonal, existía una relación entre menopausia y presión sistólica y diastólica, demostrando que el riesgo de padecer hipertensión arterial en la mujer postmenopáusica es 2,2 superior en relación a la mujer premenopáusica. En el segundo, de corte prospectivo, hubo un aumento significativo de 5 mm Hg de presión sistólica en las mujeres postmenopáusicas durante los 5 años de seguimiento, hecho que no ocurrió en el grupo premenopáusico y en una población de hombres pareados por edad e índice de masa corporal.

En apoyo de la hipótesis estrogénica, se sumó la comprobación que la terapia de sustitución hormonal atenúa significativamente el incremento de presión, en comparación con mujeres no usuarias de terapia sustitutiva, al cabo de 5 años de control (9).

Al contrario, en otros estudios prospectivos no se encontró relación

significativa entre menopausia y presión arterial (10-17), ya sea porque ésta sólo ocurrió en los grupos etáreos más jóvenes (10), fue dependientes de la edad (16) o del índice de masa corporal (17).

Los dispares resultados obtenidos a través de la investigación epidemiológica sólo ponen de manifiesto las dificultades que enfrenta este tipo de estudios poblacionales cuando se conjugan una diversidad de variables interrelacionadas. Se suma a lo anterior las diferencias dependientes de las metodologías utilizadas, como son la magnitud y la composición de los universos muestrales, y, muy especialmente, los criterios utilizados para definir la menopausia.

Es así como en dos recientes trabajos, publicados en 2008, se alcanzan conclusiones por completo disímiles: el primero descarta la participación del índice de masa corporal y establece a la edad como determinante de las diferencias de presión (16), aspecto que merece reparos por cuanto el aumento de la tasa de prevalencia de hipertensión a través de los años de vida no indica necesariamente una relación causal, más aún cuando la condición no se establece para todos los individuos y no ocurre en poblaciones aborígenes que están libres de factores ambientales propios de sociedades occidentales (18).

El segundo artículo, en cambio, llega a conclusiones opuestas (17). Además, en este estudio los criterios de inclusión admitieron pacientes hipertensas y con terapia antihipertensiva, variables que influyen en forma directa los resultados.

Del análisis de la literatura se puede concluir que el estudio epidemiológico, dada la diversidad de variables que influyen los indicadores motivo de análisis, no constituye el mejor método para dar respuestas válidas sobre la relación entre presión arterial y menopausia.

MECANISMOS CAUSALES DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN MUJERES POST MENOPÁUSICAS

La dificultad de disponer de modelos animales que simulen el proceso fisiológico de la menopausia en el contexto de la hipertensión arterial y la inclusión de mujeres con menopausia quirúrgica en los estudios epidemiológicos y de intervención, ha hecho complejo la interpretación de los resultados.

Los factores fisiopatológicos, que contribuyen al desarrollo de la hipertensión arterial tras la menopausia son la deficiencia estrogénica, factores genéticos y medioambientales, los cuales de forma combinada, van a ser responsable de las siguientes alteraciones:

1. Disfunción endotelial y stress oxidativo.
2. Hipertonía simpática. Hiperactividad del Sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA).
3. Aumento del contenido intracelular de calcio iónico.
4. Aumento de la sensibilidad a la sal.
5. Obesidad. Insulinorresistencia.

ALTERACIONES CAUSALES DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN MUJERES POST MENOPÁUSICAS (MPM)

Disfunción endotelial y stress oxidativo

La disfunción endotelial traduce un trastorno de las funciones constitutivas del endotelio, de tal forma, que se altera, entre otros procesos, el control adecuado del tono vascular y del flujo sanguíneo, predominando la vasoconstricción y el aumento de las resistencias vasculares periféricas (19). Esta condición se ha ligado con múltiples factores de riesgo cardiovascular como diabetes mellitus, dislipidemia, aterosclerosis, tabaquismo e hipertensión arterial, entre otros. Si bien se ha establecido una asociación con esta última, no se ha logrado establecer una clara relación de causalidad entre ambos (20).

Existe evidencia sobre la relación existente entre deficiencia estrogénica y disfunción endotelial, con disminución de la síntesis de óxido nítrico (NO) y prostaciclina (PGI₂) y aumento de la liberación de endotelina, cambios que generarían un desequilibrio entre vasodilatación y vasoconstricción, así como una disminución de la natriuresis (21, 22).

La presencia de disfunción endotelial en el período post menopáusico ha sido bien documentada. En 1996, Taddei et al, demostró la existencia de esta asociación en un estudio realizado en población normotensa e hipertensa, comparando hombres con mujeres pre y post menopáusicas. En los hombres hipertensos, se logró demostrar una respuesta vasodilatadora disminuida a acetilcolina a nivel de arteria humeral. No se logró pesquisar disfunción endotelial en la población femenina normotensa hasta alcanzada la menopausia; posterior a lo cual, la alteración de la relajación vascular se correlacionó en forma inversa con el incremento de la edad. Por otro lado, en la población de mujeres hipertensas se demostró la presencia de disfunción endotelial; en las mujeres pre menopáusicas la correlación de la alteración de la vasodilatación con el incremento de la edad fue menos marcada que en la población masculina hipertensa, sin embargo, esta correlación se equiparó en la población de MPM (23).

Después de este estudio se han publicado muchos artículos que han continuado estudiando esta asociación.

Las conclusiones más relevantes de estos estudios son:

- a) la presencia de disfunción endotelial en las MPM sanas aumenta el riesgo de desarrollar hipertensión arterial en mediano plazo (24);
- b) el tratamiento anti hipertensivo en MPM con disfunción endotelial logra mejorar la función del endotelio en un 62,5% de los casos y ese grupo de pacientes presentó una tasa significativamente menor de eventos cardiovasculares versus el grupo que no mejoró (25);
- c) la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos provoca mejoría de la vasodilatación mediada por endotelio en MPM normotensas e hipertensas, el beneficio fue mayor para las mujeres hipertensas (26);
- d) la terapia de reemplazo hormonal provoca mejoría a 6 meses de la

función endotelial, este efecto es mayor en el subgrupo de hipercolesterolémicas versus las no hipercolesterolémicas (27).

El stress oxidativo corresponde a un desbalance entre la producción de especies reactivas del oxígeno (ERO) y la capacidad de neutralizar estas moléculas. Se ha asociado el stress oxidativo con la existencia de disfunción endotelial. Hay varias ERO, siendo el más importante el anión superóxido (O₂⁻). La principal producción de esta molécula está dada por la actividad de la enzima NAD(P)H oxidasa, enzima que está presente en fagocitos, células endoteliales, células musculares lisas vasculares y fibroblastos. La actividad de esta enzima puede verse aumentada en presencia de algunas citocinas y de angiotensina II. La estimulación patológica de esta enzima induce un aumento de la producción de superóxidos, los que a su vez provocan oxidación de cofactores críticos (tetrahidrobiopterina) de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS). Esta oxidación produce un desacoplamiento de la eNOS, favoreciendo la formación de superóxido por sobre la formación de NO. De esta forma, se disminuye la disponibilidad de NO a nivel vascular, perdiendo la capacidad de regulación del tono y del flujo sanguíneo (19, 20). Existen algunos estudios que demuestran que las MPM tienen menor biodisponibilidad de óxido nítrico que las mujeres pre menopáusicas (27). Además, hay experiencias in vitro y en animales, que han demostrado modulación estrogénica de la expresión de NAD(P)H oxidasa y NOS inhibiendo la producción de ERO (29). De esta forma, en la mujer post menopáusica se favorece la aparición de stress oxidativo.

CAMBIOS HORMONALES, SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA (SRAA), SENSIBILIDAD A LA SAL, ENDOTELINA

Durante la menopausia se produce una disminución de estrógenos asociada a un aumento relativo de los andrógenos. El predominio androgénico favorece el aumento del índice de masa corporal y el depósito de grasa abdominal provocando un aumento de la actividad simpática y, por lo tanto, del SRAA (30). La estimulación del SRAA es de vital importancia, puesto que deja establecido un vínculo tanto con hipertensión arterial como con disfunción endotelial y stress oxidativo.

Los estrógenos confieren protección cardiovascular mediante el aumento de los niveles de angiotensinógeno (20), disminución de la expresión y del número de receptores AT1 en los vasos y en el riñón (31) y por reducción de la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (32).

A pesar del conocimiento que se tiene del SRAA, sobre la regulación de la presión arterial, en estudio controlado con placebo, la terapia con estrógeno no demostró correlación entre presión arterial y actividad renina plasmática (ARP). El efecto de la terapia de reemplazo hormonal sobre ARP ha sido contradictorio. En algunos de ellos se ha demostrado aumento (33, 34) y en otros disminución de la ARP con terapia oral (35).

La endotelina es un potente vasoconstrictor. Su administración crónica puede inducir hipertensión arterial, además de stress oxidativo, aumen-

tando la actividad NAD(P)H oxidasa. El estradiol inhibe la síntesis de endotelina, efecto que se pierde en la post menopausia. Además, la testosterona, también puede aumentar los niveles de endotelina plasmática (36).

En mujeres post menopáusicas se ha descrito un aumento de sensibilidad a la sal (38, 39, 40) lo que también ocurre en mujeres con menopausia quirúrgica (31). En mujeres sanas postmenopausicas sin terapia estrogénica, la sensibilidad a la sal estaría condicionada a disfunción endotelial, hiperactividad simpática, e hiperinsulinemia en caso de sobrepeso. El déficit de NO y la sobrerregulación de la síntesis de endotelina (ET), dan lugar a vasoconstricción renal y disminución de excreción renal de sodio con desviación de la curva presión natriuresis hacia la derecha y elevación de la presión arterial (41).

AUMENTO DEL CONTENIDO DE CALCIO INTRACELULAR

En la menopausia, se ha descrito una relación inversa entre contenido mineral óseo e hipertensión arterial. En este periodo existe un aumento en la resorción ósea con el consiguiente escape renal de calcio y aumento de la calciuria. El aumento de la calciuria induciría a un descenso del calcio iónico plasmático, lo que estimularía hormonas calcitropicas, como la vitamina D, hormona paratiroidea. A la liberación de calcio inducidas por estas hormonas, las células responderían incorporando calcio intracelular, y aumentando por esta vía la reactividad vascular y la presión arterial.

OBESIDAD

La prevalencia de síndrome metabólico aumenta en las mujeres en periodo de menopausia. La obesidad abdominal (central) que se asocia con un incremento de mediadores inflamatorios y stress oxidativo, constituye un factor de riesgo muy importante para el desarrollo de hipertensión arterial. Existe una relación inversa entre sensibilidad a la insulina y presión arterial.

La insulina ejerce un efecto estimulador del sistema nervioso simpático. Esta condición aumenta la liberación de renina, formación de angiotensina II, y por consiguiente la producción de aldosterona por la glándula suprarrenal, con lo que se induce una mayor reabsorción de sodio por el tubo proximal, y a la expansión de volumen. Por el contrario, la sensibilidad a la insulina está reducida en el endotelio vascular, sobre el que la insulina ejerce una acción vasodilatadora liberando óxido nítrico endotelial, por lo que la resistencia a la insulina podría aumentar la resistencia periférica y por consiguiente favorecer la hipertensión arterial

TRATAMIENTO

A pesar que la morbimortalidad cardiovascular es la primera causa de muerte en este grupo de pacientes, existen escasos estudios adecuados en los que se evalúe la efectividad antihipertensiva en mujeres menopáusicas.

No existe un tratamiento específico de la hipertensión arterial en el periodo de la menopausia, de forma que las indicaciones deben ser las mismas que para cualquier mujer hipertensa. En guías internacionales no se diferencian los esquemas de tratamiento entre géneros, ni por estado hormonal.

Un inadecuado reconocimiento y tratamiento de la hipertensión en este periodo constituye el principal obstáculo en lograr reducir los eventos cardiovasculares en las mujeres. En el estudio WHI-OS (42), un tercio de las pacientes que ingresaron al estudio desconocían su condición de hipertensa, y sólo un 50% de las pacientes hipertensas recibieron terapia antihipertensiva, alcanzado los objetivos de cifras tensionales el 36% de las mujeres.

Se deberá insistir en todas las medidas no farmacológicas, las que deberán tener un enfoque integral para corregir también los otros factores cardiovasculares coincidentes. Se deberá indicar de forma especial una restricción de sal, por la mayor sensibilidad a la sal presente en mujeres menopáusicas.

Para lograr objetivos de normotensión se deberá utilizar en la mayoría de las mujeres tratamiento farmacológico combinado (42). En relación a éste, se pueden utilizar todos los grupos de fármacos, seleccionando de forma individualizada la terapia. En la elección del fármaco se debe tener presente ciertos hechos, tales como:

- Cualquier antihipertensivo puede ser utilizado concomitantemente con terapia hormonal de reemplazo.
- Los diuréticos tiazídicos tienen un favorable efecto en el metabolismo del calcio, disminuyen la calciuria, y por lo tanto también pueden contribuir a la mejoría de la alteración del metabolismo óseo.
- Los betabloqueadores en mujeres son menos efectivos que en hombres. Deben ser considerados como segunda alternativa por los efectos deletéreos en el metabolismo lipídico y glucídico. Preferir los de tercera generación, carvedilol y nebivolol, por sus acciones vasodilatadoras y favorecedoras de la función endotelial.
- Los antagonistas de calcio dihidropiridínicos pueden aumentar la sintomatología climatérica por su efecto vasodilatador. La elevada prevalencia de insuficiencia venosa periférica en estas mujeres limitan su uso.
- La elevada activación del sistema renina angiotensina tisular presente en la menopausia, aconseja el uso tanto de los inhibidores de la enzima convertidora, como de los antagonistas de los receptores AT1 de angiotensina II (ARAI). Estos fármacos tendrían efectos beneficiosos sobre el metabolismo óseo, al inhibir la reabsorción ósea.
- En pacientes con obesidad visceral, quienes cursan con aumento de la actividad simpática y activación del eje renina, es recomendable

la utilización de bloqueadores de este último y/o betabloqueadores de tercera generación.

En relación a los efectos de la terapia estrogénica sobre la presión arterial son contradictorios. Inicialmente los estudios demostraron una relación causal entre el uso de estrógeno conjugado equino (CEE) e hipertensión, sin embargo, posteriores estudios controlados no muestran aumento, sino que incluso una leve disminución de la presión arterial (43). Luotola (44) en su estudio demuestra una disminución significativa de la presión arterial, tanto en mujeres normotensas como hipertensas tratadas con estradiol, en comparación a grupo control. Se ha sugerido que el tipo de estrógeno determina la respuesta presora, de tal manera que los estrógenos nativos (estrone o estradiol), serían fármacos que inducirían disminución de la presión arterial, a diferencia de CEE que no modificarían o incluso aumentarían levemente la presión arterial. Se ha postulado que el aumento de la presión arterial inducida por los estrógenos sería más bien una respuesta idiosincrática en relación al estímulo del sistema renina angiotensina. Los estrógenos tendrían un efecto favorable sobre la presión arterial, al facilitar la liberación de óxido nítrico, aumentar el flujo, inhibir la proliferación de células musculares (44), e inhibir la actividad del la enzima convertidora de angiotensina (45).

Lip y col. (47) en su metaanálisis señala un efecto neutro de los estrógenos sobre la presión arterial, dependiendo los resultados de los estudios de variables tales como el tipo de estrógeno utilizado, la dosis, la vía de administración, así como la respuesta individual de cada paciente.

Aunque los múltiples estudios básicos demuestran que los estrógenos tendrían diferentes mecanismos cardioprotectores, los estudios clínicos randomizados utilizando estrógeno han fallado en mostrar protección cardiovascular, la explicación a esta falta de concordancia entre la ciencia básica y la clínica, estaría dada por diferentes parámetros clínicos, que incluye la edad, índice de masa corporal, preexistencia de enfermedad aterosclerótica y presencia de otros factores cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization Statistical Information System, 2007. www.who.int/whosis (último acceso, septiembre 2008).
2. Ong K, Cheung B, Man Y, Lau C, Lam K. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999 – 2004. *Hypertension* 2007;49:69-75.
3. Fasce E, Campos I, Ibáñez P, Flores M, Zárate L, Román O, Fasce F. "Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in urban communities in Chile". *J Hypertens* 2007; 25:1807-1811.
4. Weiss N. Relationship of menopause to serum cholesterol and arterial blood pressure: The United States' Health Examination Survey of adults. *Am J Epidemiol* 1972; 96:237-241.
5. Staessen J, Bulpitt C, Fagard R, Lijnen P, Amery A. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens* 1989;3:427-433.
6. Staessen J, Ginocchio G, Thijs L, Fagard R. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. *J Hum Hypertens* 1997, 11:507-514.
7. Poehlman E, Toth M, Ades P, Rosen C. Menopause-associated changes in plasma lipids, insulin-like growth factor 1 and blood pressure: a longitudinal study. *Eur J Clin Invest* 1997;27:322-326.
8. Izumi Y, Matsumoto K, Osawa Y, Kasamaki Y, Shinndo A, Ohta M, et al. Effect of age at menopause on blood pressure in postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2007;20:1045-1050.
9. Scuteri A, Bos A, Brant I, Talbot L, Lakatta E, Fleg J. Hormone replacement therapy and longitudinal changes in blood pressure in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 2001, 135:229-238.
10. Luoto R, Sharrett A, Schreiner P, Sorlie P, Arnett D, Ephross S. Blood pressure and menopausal transition: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *J Hypertens* 2000;18:27-33.
11. Wu Z, Wu X, Zhong Y. Rship of menopausal status and sex hormones to serum lipids and blood pressure. *Int J Epidemiol* 1990;19:297-302.
12. Hjortland M, McNamara P, Kannel W. Some atherogenic concomitants of menopause: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1976;103:304-311.
13. Lindquist O, Bengtsson C. Serum lipids, arterial blood pressure and body weight in relation to the menopause: results from a population study of women in Göteborg, Sweden. *Scand J Clin Invest* 1980;40:629-636.
14. Van Beresteyn E, van Hott M, De Waard H. Contributions of ovarian failure and aging to blood pressure in normotensive perimenopausal women: a mixed longitudinal study. *Am J Epidemiol* 1989;129:947-955.
15. Zanchetti A, Fecchetti R, Cesana G, Modena M, Pirrelli A, Sega R. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: the SIMONA epidemiological study. *J Hypertens* 2005;23:2269-2276.
16. Casiglia E, Tikhonoff V, Caffi S, Bascelli A, Schiavon L, Guidotti F, et al. Menopause does not affect blood pressure and risk profile, and menopausal women do not become similar to men. *J Hypertens* 2008;26:1983-1992.

17. Cifkova R, Pitha J, Lejskova M, Lanska V, Zecova S. *J Hypertens* 2008; 26:1976-1982.
18. En Swales J. *Textbook of Hypertension. Part 1: Epidemiology*. P. 22-35. Blackwell Scientific Publications, London, 1994.
19. Konigsberg, Mina. *Radicales libres y estrés oxidativo. Aplicaciones médicas. Manual Moderno*. 2008.
20. Izzo J, Sica D, Black H. *Hypertension Primer. Fourth edition*. Lippincott Williams & Wilkins. 2008.
21. Mendelshon ME y Karas RH. Estrogen and the blood vessel wall. *Curr. Op. cardiology* 1994;9:619-626.
22. Schiffrin E y Thibault G. Plasma endothelin in human essential hypertension. *A. M. Hypertens*. 1991;4:303-308.
23. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Mattei P, Sudano I, Bernini G, Pinto S, Salvetti A. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension*. 1996;28:576-582.
24. Rossi R, Chiurlia E, Nuzzo A, Cioni E, Origliani G, Modena M. Flow-Mediated vasodilation and the risk of developing hipertensión in healthy post menopausal women. *J Am Coll Cardiol*. 2004;Vol 44(8):1636-1640.
25. Modena M, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R. Prognostic role or reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol*. 2002; Vol 40(3):505-510.
26. Higashi Y, Sanada M, Sasaki S, Nakagawa K, Goto C, Matsuura H, Ohama K, Chayama K, Oshima T. Effect of estrogen replacement therapy on endothelial function in peripheral resistance arteries in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Hypertension*. 2001;37:651-657.
27. Sanada M, Higashi Y, Nakagawa K, Tsuda M, Kodama I, Kimura M, Chayama K, Ohama K. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:4634-4641.
28. Virdis A, Ghiadoni L, Pinto S, Lombardo M, Petraglia F, Gennazzani A, Buralli S, Taddei S, Salvetti A. Mechanisms responsible for endothelial dysfunction associated with acute estrogen deprivation in normotensive women. *Circulation*. 2000;101:2258-2263.
29. Gragasin F, Xu Y, Arenas IA, Kainth N, Davidge ST. Estrogen reduces angiotensin II induced nitric oxide synthase and NAD(P)H oxidase expression in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:38-44.
30. Coylewright M, Reckelhoff J, Ouyang P. Menopause and hypertension. *Hypertension*. 2008;52:952-959.
31. Harrison-Bernard L, Hernandez I, Raji L. Postovariectomy hypertension is linked to increased renal AT 1 receptor and salt sensitivity. *Hypertension*. 2003;42:1157-1163.
32. Dubey RK, Oparil S, Imthurn B, Jackson EK. Sex hormones and hypertension. *Cardiovasc Res*. 2002;53:688-708.
33. Hassager C, Riis BJ, Strom V, Guyene TT, Christiansen C. The long-term effect of oral and percutaneous estradiol on plasma rennin substrate and blood pressure. *Circulation* 1987;76:753-758.
34. De Lignieres B, Basdevant A, Thomas G, Thalabard JC, Mercier-Bodard C, Conard J, Guyene TT, Mairon N, Corvol P, Guy-Grand. Biological effects of estradiol-17 beta in postmenopausal women: oral versus percutaneous administration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;62:536-541.
35. Proudler AJ, Ahmed AI, Crook D, Fogelman I, Rymer JM, Stevenson JC. Hormone replacement therapy and serum angiotensin-converting-enzyme activity in postmenopausal women. *Lancet*. 1995;356:89-90
36. Reckelhoff J, Fortepiani L. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. *Hypertension*. 2004;43:918-923.
37. Schulman IH, Aranda P, Raji L, Veronesi M, Aranda F, Martin R. Surgical menopause increases salt sensitivity of blood pressure. *Hypertension*. 2006;47:1168-1174.
38. Nestel PJ, et al Enhanced blood pressure response to dietary salt in elderly women, specially dose with small waist:hip ratio. *J Hypertens* 1993;11:1378-94.
39. Murakami K, Kojima S, Kimura G, Sanai T, Yoshida K, Imanishi M et al. The association between salt sensibility of blood pressure and family history of hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1992;20:61-63
40. Tominaga T, Suzuki H, Ogata Y, Matsukawa S, Saruta T. The role of sex hormones and sodium intake in postmenopausal hypertension. *J Human Hypertens* 1991;5:495-500.
41. Pechere-Bertshi A, Burnier M. Female sex hormones, salt and blood pressure regulation. *Am. J. Hypertens* 2004;17994-1001
42. Oparil S. Women and hypertension. What did we learn from the Women's Health Initiative. *Cardiol Rev*. 2006;14:267-275
43. Lobo R. What is the effect of estrogen on blood pressure after menopause? *Menopause*. 2006; 3:331-333
44. Luotola H. Blood pressure and hemodynamics in postmenopausal women during estradiol-17 beta substitution. *Ann Clin Res* 1983;15:9-13

45. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effect of estrogen on the cardiovascular system. N Engl J Med 1999;340:1801-1811.

46. Gallagher PE, Li P, Lenhart JR, Chapell MC, Broshihan KB. Estrogen regulation of angiotensin-converting enzyme mRNA. Hypertension 1999;33:323-328.

47. Lip GYH, Beevers M, Churchill D, Beevers DG. Hormone replacement therapy and blood pressure in hypertensive women. J Human Hypertens 1994;8:491-494.

LOS AUTORES DECLARAN NO TENER CONFLICTOS DE INTERÉS CON LOS LABORATORIOS.