

**MUJER, HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EDAD FÉRTIL  
LA PARTICIPACIÓN DE LOS ANDRÓGENOS EN ESTE COMPLEJO PROBLEMA**

\*Antonio Franco \*\*Ramón Téllez-Méndez

**RESUMEN**

La hipertensión arterial es el resultado de una compleja interacción de factores ambientales y fisiopatológicos que afectan múltiples sistemas fisiológicos, siendo la predisposición genética y las diferencias entre géneros algunos de los aspectos determinantes del control de la presión arterial. La hipertensión arterial en la mujer en edad fértil representa un reto por su alta prevalencia, complejidad de mecanismos involucrados, la participación de los andrógenos como estímulo hipertensivo y por otro lado la presencia del síndrome de ovarios poliquísticos como vía final de este desbalance hormonal. Se realiza la siguiente revisión para describir los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de la hipertensión arterial en la mujer en edad fértil.

**Palabras clave:** mujeres, hipertensión, andrógenos, período fértil, prevalencia

**WOMAN, HYPERTENSION AND CHILDBEARING AGE  
THE ROLE OF ANDROGENS IN THIS COMPLEX PROBLEM**

**ABSTRACT**

Hypertension is the result of a complex interplay of environmental and pathophysiological factors that affect multiple physiological systems, being genetic predisposition and sexual differences some of the fundamental determinants of blood pressure control. Hypertension in woman of childbearing age represents a challenge due to its high prevalence, complex mechanism, androgens participation and the presence of polycystic ovary syndrome in some clinical situations as a final way of this hormonal unbalance. The following review describes the physiopathological mechanisms involved in the development of hypertension in women of child bearing age.

**Key words:** women, hypertension, androgens, fertile period, prevalence

\*Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, Decanato de Ciencias de la Salud, Barquisimeto, Venezuela. [correo electrónico del autor principal: Antonio.Franco13@hotmail.com](mailto:correo_electrónico_del_autor_principal: Antonio.Franco13@hotmail.com)

\*\*Unidad de Estudio de Hipertensión Arterial, Clínica Nueva Esparta, Isla de Margarita, Venezuela.

Recibido: 14/06/2021  
Aceptado: 30/06/2021



[Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

## INTRODUCCIÓN

Está bien establecido que, desde el comienzo de la adolescencia, los hombres tienen la presión arterial (PA) más alta que las mujeres y este patrón persiste durante seis décadas de vida. Las diferencias sexuales en hipertensión arterial (HTA) van más allá de solamente las lecturas. Hay también diferencias de relación entre elevaciones de la PA y riesgo cardiovascular total<sup>(1)</sup>.

Datos del grupo de estadísticas en nutrición y salud nacional (NHANES) entre 1999 y el 2004, reportaron que mujeres con HTA tenían más probabilidad de tomar la medicación que los hombres, y aun solamente el 45% cumplieron las metas versus un 51% de los hombres tratados<sup>(1,2)</sup>. A la luz de estos hallazgos se hizo un llamado sobre el tener una mayor comprensión de los mecanismos que regulan la PA y determinar, de los regímenes actuales, cual es el más eficaz en la mujer<sup>(1)</sup>.

Los resultados de trabajos clínicos realizados por separado para cada sexo demuestran que los hombres exhiben mayores descensos en la presión arterial sistólica (PAS) ambulatoria con el uso de los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA); en cambio, en las mujeres los descensos de la PA fueron mayores con diuréticos, bloqueantes del receptor de angiotensina (BRA) y antagonistas de calcio<sup>(1)</sup>. Se habla entonces de tratamientos específicos dependiendo del género y de aprender más acerca de los mecanismos moleculares que regulan la PA<sup>(1,2)</sup>.

Por otro lado, descensos comparables de la PA en hombres y mujeres no ofrecen el mismo grado de beneficio en ambos sexos. Umbrales de PA de 135/85 mmHg fueron óptimos en reducir eventos cardiovasculares de la misma forma al equivalente en mujeres de 125/85 mmHg. Estos datos se corresponden con reportes de mujeres con HTA que tiene una relación muy estrecha entre PAS y riesgo

cardiovascular (RCV); una disminución de una desviación estándar en las mujeres fue más efectiva en la disminución de riesgo para futuros eventos cardiovasculares que en los hombres<sup>(1,2)</sup>.

Bateman y colaboradores<sup>(3)</sup>, con datos del NHANES de 1999 al 2008, identificaron 5521 mujeres en edad reproductiva (entre 20 y 44 años) siendo la prevalencia estimada de HTA en este grupo de 7,7% y la prevalencia de terapia farmacológica antihipertensiva de 4,2%. Los factores de riesgo significantes e independientes asociados con HTA fueron la edad, raza negra no hispánica, diabetes mellitus (DM), enfermedad renal crónica terminal y obesidad que afecta al 30% de mujeres jóvenes de Estados Unidos y aumenta en más de 4 veces el riesgo de HTA. Los medicamentos más comúnmente utilizados en este grupo de pacientes incluyeron los diuréticos, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA) y beta bloqueantes<sup>(3)</sup>. Hipotéticamente, el aumento en la incidencia de HTA en mujeres jóvenes es quizás debido al aumento en la prevalencia de síndrome metabólico (SM), obesidad y dislipidemia en el mundo<sup>(3)</sup> y es probable que estas pacientes estarán haciendo uso de un medicamento con efectos teratogénicos<sup>(4,5,6)</sup>.

Es frecuente que las mujeres intenten la maternidad entre los 20 y 35 años, sin embargo la maternidad tardía es una tendencia global que modifica la curva tradicional de la maternidad temprana. La visión actual en el tratamiento de la HTA en estas pacientes debe ser modificada ante el incremento de mujeres con embarazos tardíos y la evidencia de drogas potencialmente teratogénicas en edad fértil. En pacientes hipertensas, medicamentos como los antagonistas de calcio probablemente deban ser utilizados por no tener efectos teratogénicos cuando se usan en el primer trimestre del embarazo, ni tener influencias sobre el flujo uterino cuando se compara con los IECA, bloqueantes del receptor de angiotensina (BRA), beta bloqueantes (BB) y diuréticos<sup>(6)</sup>.

La PA está determinada por varios parámetros del sistema cardiovascular que incluyen el volumen sanguíneo y el gasto cardíaco (la cantidad de sangre bombeada por el corazón por minuto), así como también el balance del tono arterial que es afectado por el volumen intravascular y sistemas neurohormonales<sup>(1,7)</sup>. El mantenimiento de niveles fisiológicos de PA envuelve una compleja interacción de varios elementos de un sistema neurohormonal integrado por el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), péptido atrial natriurético, el endotelio y el sistema inmune<sup>(1,7)</sup>, cada uno de ellos con particularidades en la mujer hipertensa.

El sodio es un regulador crucial del volumen sanguíneo. Altas concentraciones de sodio promueven retención de agua, aumento del volumen sanguíneo y de la PA. Cuando hay incrementos de sodio en la dieta de individuos normotensos, ocurren cambios hemodinámicos compensadores para mantener la PA constante como reducción en la resistencia vascular sistémica (RVS) y renal con subsecuente producción de óxido nítrico (ON) del endotelio. Sin embargo, si el efecto vasodilatador del ON está dañado o ausente, ocurrirá un aumento subsiguiente en la PA<sup>(7)</sup>.

El endotelio es el mayor regulador de tono vascular y un contribuyente mayor a la sensibilidad de la sal a través del ON. Las células endoteliales producen una multitud de sustancias vasoactivas de las cuales el ON es el más importante en la regulación de la PA. Esta molécula es continuamente liberada por células endoteliales en respuesta al flujo inducido por estrés de roce, llevando a relajación de la musculatura vascular lisa a través de la activación de la guanilato ciclasa y generación de GMP cíclico intracelular. La interrupción de la producción de ON por inhibición de la sintasa que se expresa en forma constitutiva en el endotelio (SONe) causa HTA<sup>(1,7)</sup>.

Las mujeres hipertensas tienen mayor relajación dependiente del endotelio y por ende niveles elevados de ON con menores cantidades de angiotensina II (AII) y ácido hidroxieicosatetranoico (HETE); los niveles de dimetil arginina asimétrica (DAAM), un inhibidor endógeno de la síntesis de ON, están aumentados mientras que las concentraciones de tetrahidrobiopterina (BH4) están disminuidas en este grupo de pacientes<sup>(1)</sup>. En mujeres saludables se ha demostrado que hay menor cantidad de receptores alfa adrenérgicos, así como mayor cantidad de receptores beta adrenérgicos involucrados con la vasodilatación.

Recientes evidencias han sugerido que la activación simpática está ligada al ciclo menstrual, con los estrógenos actuando como simpatoinhibidores y la progesterona como simpatoexcitatorio. De hecho, receptores estrogénicos, específicamente el receptor de estrógeno beta, localizados en el núcleo paraventricular y médula rostroventrolateral, han sido señalados como mediadores en la acción protectora de los estrógenos en atenuar la HTA inducida por aldosterona/sal alta en ratones por bloqueo de la activación simpática<sup>(8)</sup>.

En hombres jóvenes, la actividad nerviosa muscular simpática se correlaciona con la resistencia vascular sistémica (RVS) y está inversamente relacionada con el GC. Estas relaciones no existen en mujeres jóvenes, demostrándose diferencias relacionadas con el género en los mecanismos que regulan la PA<sup>(8)</sup>. El aumento del flujo simpático ha sido implicado en el desarrollo de HTA de ratas machos con restricción de su crecimiento intrauterino mientras que las ratas hembras con restricción de su crecimiento intrauterino eran normotensas después de la pubertad, pero desarrollaron HTA con la edad y ésta se correlacionó con aumentos de leptina circulante e incrementos en la adiposidad total y visceral<sup>(8)</sup>.

La disfunción endotelial es un factor de riesgo para el desarrollo de HTA sensible a la sal. Esta puede ser definida como una marcada elevación de la PA seguida de una carga de sodio mayor o igual a 5 gramos, y es caracterizada por un aumento de la presión arterial sistólica de al menos 10 mmHg a las pocas horas de la ingesta<sup>(7)</sup>.

Los individuos hipertensos sensibles a la sal tienen disfunción endotelial por influencias genéticas y ambientales. Hay una sobreproducción del factor transformador de crecimiento beta (TGF- $\beta$ ), el cual incrementa el riesgo de fibrosis y estrés oxidativo, con limitada biodisponibilidad de ON<sup>(7)</sup>. La ingestión crónica y elevada de sal puede resultar en disfunción endotelial aún en individuos no sensibles a la sal, con afectación de la microbiota intestinal y el resultante aumento de la PA. En ratones con alta ingesta de sal se evidenció una depleción de *Lactobacillus murinus* en la microbiota intestinal. En base a estos hallazgos, se realizó un estudio piloto en humanos con una dieta moderadamente alta en sal que redujo la sobrevivencia del *Lactobacillus spp*, incrementó el número de células T helper (Th17) y elevó la PA. De esta manera, la microbiota intestinal parece contribuir a la sensibilidad de la sal sobre la PA y en la patogénesis de la HTA. La alta ingesta de sal también parece exacerbar la autoinmunidad por inducción de células Th17<sup>(1,7)</sup>.

En formas crónicas de HTA el estrés oxidativo activa varios mecanismos enzimáticos entre los que se encuentran el de la NADPH oxidasa, xantina oxidasa y ciclooxigenasa, así como también la disminución en la actividad de la superóxido dismutasa con generación de especies reactivas de oxígeno<sup>(1,7)</sup>. El exceso de aniones superóxido bloquean el ON, disminuyen su biodisponibilidad y generan el oxidante proinflamatorio peroxinitrito. Esta disminución en la biodisponibilidad del ON es el factor central que vincula el estrés oxidativo a la disfunción endotelial e HTA.

En la homeostasis del calcio, la molécula 1 de interacción estromal y la expresión de la proteína Orai-1 contribuyen a la disfunción vascular en HTA; se cree que estas señales pudiesen estar atenuadas en la mujer hipertensa<sup>(1)</sup>. La función renal está más reducida en la mujer y las investigaciones en ratas hipertensas espontáneas han demostrado que las diferencias sexuales en parámetros extrarenales son más críticos en determinar diferencias sexuales en la PA que factores renales y factores circulantes como determinantes que influyen la PA.

Los cardiomiocitos de ratones hembras son resistentes a la apoptosis inducida por peróxido de hidrógeno y bajos niveles de estrés en el retículo endoplásmico, en donde se acumulan un grupo de proteínas de plegamiento que disparan una proteína desplegada (UPR) que restaura la homeostasis. Esta activación extendida de la UPR es denominada estrés del retículo endoplásmico y está relacionada con el desarrollo de HTA<sup>(1)</sup>.

El estrés del retículo endoplásmico en el órgano subfornical precede el desarrollo de aumentos inducidos de AII en ratones machos y se ha demostrado que el estradiol inhibe el estrés del retículo endoplásmico inducido por dextrosa en células endoteliales cultivadas, aumentando la posibilidad de disminuir este mecanismo presor y el estrés oxidativo<sup>(1)</sup>.

El sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) tiene un amplio rango de efectos sobre la regulación de la PA, mediando retención de sodio y agua, natriuresis por presión, sensibilidad a la sal, vasoconstricción, disfunción endotelial e injuria vascular<sup>(1,7)</sup>. El SRAA está presente a nivel celular en muchos órganos, pero su papel más crucial radica en ayudar a la regulación del equilibrio presión-volumen en el riñón.

La renina y su precursor prorenina son sintetizados y almacenados en las células yuxtglomerulares del riñón y son liberados en

respuesta a varios estímulos. La principal función de la renina es clivar el angiotensinógeno a la forma de angiotensina I. La enzima convertidora de angiotensina (ECA) convierte la angiotensina I a la forma de angiotensina II (AII), centro del papel patogénico del SRAA en HTA. La AII está también asociada con disfunción endotelial y con efectos profibróticos y proinflamatorios, mediados en gran parte por incremento del estrés oxidativo que resulta en injuria vascular, renal y cardíaca.

La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA<sub>2</sub>) surge como un importante modulador en la fisiopatología de la HTA, enfermedad cardiovascular (ECV) y enfermedad renal, debido a su papel en metabolizar AII en Angiotensina. La angiotensina induce vasodilatación regional y sistémica, diuresis y natriuresis con efectos antiproliferativos y anticrecimiento en células musculares lisas vasculares, cardiomiocitos y fibroblastos, así como también sobre las células glomerulares y del túbulo proximal. La angiotensina tiene también efectos protectores cardiorrenales que son mediados por el receptor del proto-oncogen Mas a través de la activación de la vía de señalización que incluyen kinasas de proteínas mitógeno activadas (MAPKs), fosfoinositósido 3-kinasa-RAC serina/treonina-proteín kinasa (P13K-AKT), NADPH oxidasa, TGFβ1, factor de crecimiento epidérmico (FCE) y factor nuclear kappa beta (FN-κβ). Esta vía “no clásica” del SRAA, con la participación de la angiotensina, es la señal que se activa en mujeres con HTA siendo que la expresión de janus kinasa 2 (jak2) y Rho-kinasa se atenúa al haber mayores niveles de angiotensina que antagonizan los efectos de la AII por este vasodilatador, por lo tanto hay menor actividad de ECA<sub>2</sub>, menor estrés oxidativo por AII y disminución de la PA<sup>(4,7)</sup>.

La aldosterona también participa en forma crucial en la HTA. Por unión al receptor mineralocorticoide, induce efectos no

genómicos que incluye activación del canal de sodio sensible al amiloride, también conocido como canal epitelial de sodio (CENa), con resultados en la estimulación de la reabsorción renal en el túbulo colector cortical. Tiene además efectos no epiteliales que contribuyen a la disfunción endotelial, vasoconstricción e HTA. Estos incluyen proliferación de células musculares lisas vasculares, deposición de matriz extracelular, remodelado vascular, fibrosis e incremento del estrés oxidativo<sup>(7)</sup>.

El péptido atrial natriurético (PAN) y el péptido natriurético cerebral (PNC) tienen propiedades natriuréticas y vasodilatadoras capaces de mantener el equilibrio de sodio y PA durante la carga de sodio.

Bajo administración de una carga de sodio, el estiramiento atrial y ventricular llevan a una liberación de PAN y PNC respectivamente, con vasodilatación sistémica y reducción del volumen plasmático (con desviación de fluidos del espacio intravascular al espacio intersticial) y caída de la PA. El PAN aumenta la tasa de filtración glomerular por incremento en el tono de la arteriola eferente en estados de expansión de volumen, inhibe la reabsorción de sodio en forma directa por disminución en la actividad de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa y del cotransportador sodio-glucosa en el túbulo proximal e inhibición de la CENa en la nefrona distal y en forma indirecta por inhibición de renina y liberación de aldosterona<sup>(7)</sup>.

La deficiencia de PAN genera HTA. Corin (también conocida como enzima convertidora del péptido atrial natriurético) es una serina proteasa que es ampliamente expresada en el corazón y convierte los precursores pro PAN y pro PNC del PAN y PNC a sus formas activas. La deficiencia de Corin ha sido asociada con sobrecarga de volumen, insuficiencia cardíaca e HTA sal sensible.

La deficiencia de péptido natriurético también predispone a la insulino-resistencia en diabetes

tipo 2. La obesidad está asociada con deficiencia del péptido natriurético, probablemente por aumento del receptor 3 en tejido adiposo, de aquí que los péptidos natriuréticos tengan potencial terapéutico en el síndrome metabólico.

La inflamación también contribuye en la génesis de la HTA y daño a órgano blanco. La inflamación está asociada con incremento de la permeabilidad vascular y liberación de potentes mediadores, tales como especies reactivas de oxígeno, ON, citokinas y metaloproteinasas. Las citokinas median la formación de neoíntima, disminuyendo de esta manera el diámetro del lumen de los vasos de resistencia además de promover fibrosis vascular, llevando a incrementos en la RVS y rigidez arterial<sup>(4,7)</sup>.

Las citokinas también afectan la función tubular renal por incremento de la síntesis local de angiotensinógeno y AII, así como también retención de sodio y agua en HTA. Las metaloproteinasas de matriz estimulan la degradación de la matriz extracelular, permitiendo infiltración de células inmunes a través de la pared del vaso, dentro del intersticio de los órganos afectados, favoreciendo la síntesis de colágeno y apoptosis de matriz, con subsecuente daño de órgano blanco<sup>(4,7)</sup>. Específicamente las células Th17 contribuyen a este incremento de la PA e injuria siendo que la PA en las mujeres es sensible a la inflamación, con una mayor cantidad de linfocitos T reguladores (Tregs)<sup>(4,7)</sup>.

En ratas hipertensas espontáneas hay disminución de la PA por inmunosupresión del micofenolato de mofetilo y pocas células Th17, hay mayores linfocitos Tregs en el bazo, y hay una correlación entre la PA y niveles de interleukina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y proteína C reactiva (PCR)<sup>(4)</sup>.

La endotelina 1 (ET-1), la más potente sustancia vasoconstrictora identificada hasta la fecha, participa en la generación de estrés

oxidativo, modula los niveles de ON, contribuye a la HTA por AII e induce inflamación. Sus niveles son más bajos en la mujer y actúa por unión a los receptores ETA y ETB. La activación del receptor ETA induce vasoconstricción, proliferación celular, fibrosis y retención de sodio y la activación del receptor ETB promueve vasodilatación y natriuresis; la activación de ON mediada por el receptor ETB es particularmente importante en el control de la PA de la mujer<sup>(4,7)</sup>.

Dos parámetros claves que conducen a las diferencias fenotípicas entre hombres y mujeres son el complemento del cromosoma sexual (XX ó XY) y las hormonas sexuales (estrógenos versus testosterona). Los estrógenos disminuyen el estrés oxidativo así como también la producción de radicales libres, potencian el sistema no clásico del SRAA y antagonizan los aumentos de la PA con incrementos en la producción y actividad de ON<sup>(4)</sup>.

Las mujeres premenopáusicas con síndrome de ovario poliquístico (SOP) tienen niveles elevados de andrógenos circulantes y mayor riesgo de desarrollar HTA. Los eventos cardiovasculares son menos prevalentes en mujeres premenopáusicas y mujeres que reciben reemplazo estrogénico que en mujeres postmenopáusicas u hombres. Los estudios han demostrado que el reemplazo con estrógenos mejora la vasodilatación dependiente del endotelio, con favorable influencia sobre la sensibilidad a la insulina y el perfil lipídico<sup>(9)</sup>.

Entre los desórdenes con RCV alto en mujeres se destaca el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) caracterizado por hiperandrogenismo, disfunción ovulatoria y características morfológicas de ovario poliquístico. El SOP clásico afecta al 6%-10% de mujeres en edad reproductiva, pero la prevalencia puede ser 2 veces o más bajo los criterios ampliados de Rotterdam<sup>(9,10)</sup>. Este complejo desorden poligénico tiene influencias del medio ambiente.

Las anormalidades inherentes a la esteroidogénesis ovárica y desarrollo folicular pueden jugar un papel en el SOP<sup>(10)</sup>.

Este síndrome está también asociado con pulsos persistentemente rápidos de hormona liberadora de gonadotropina (GNRH), un exceso de hormona luteinizante e insuficiente secreción de hormona folículo estimulante (FSH), lo cual contribuye a una excesiva producción androgénica y disfunción ovárica. Muchas mujeres con SOP tienen insulino resistencia (IR) e hiperinsulinemia compensadora que aumenta la producción ovárica y adrenal de andrógenos e incrementa la biodisponibilidad de andrógenos a través de la reducción de niveles de hormonas sexuales unidas a globulinas<sup>(9,10)</sup>.

El SOP está asociado con anormalidades cardiometabólicas y con aumento del RCV. Entre mujeres con este síndrome, 50%-80% son obesas, 30%-35% tienen intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus hasta en 8%-10%. El riesgo de estas condiciones es influenciado por la edad, adiposidad e historia familiar de diabetes. Las mujeres con SOP tienen más bajo el HDL-Colesterol, triglicéridos y LDL-Colesterol más elevados que mujeres sin SOP, además de niveles elevados de la proteína C reactiva (PCR) y el inhibidor del activador del plasminógeno tisular (PAI-1)<sup>(10,11)</sup>.

La enfermedad vascular sub-clínica (disfunción endotelial, incremento del grosor íntima-media, score de calcio coronario elevado) han sido reportados en el SOP y es particularmente independiente de la obesidad<sup>(10)</sup>.

Se ha postulado que la IR puede ser un potencial mecanismo de HTA en SOP y hasta ahora las investigaciones de HTA en SOP son inconsistentes. Los estudios de monitoreo ambulatorio de PA demuestran lecturas más altas al igual que presión arterial sistólica (PAS) diurna para mujeres con SOP cuando se comparó al índice de masa corporal (IMC) en

comparación con los controles. Hubo diferencias en la PA que persistieron después de ajustar adiposidad e IR. El impacto del IMC sobre el riesgo de HTA en SOP no está aclarado. Definir el riesgo de HTA en mujeres en edad reproductiva es importante para sugerir recomendaciones y seguimiento<sup>(12,13)</sup>.

El Australian Longitudinal Study on Women Health (ALSWH) fue un estudio realizado que incluyó 8612 participantes con edades comprendidas entre los 28-33 años cuya principal medida de resultados fue el autoreporte de SOP e HTA. La prevalencia de SOP fue de 5,8%; las mujeres con SOP tuvieron mayor IMC. La prevalencia de HTA fue 5,5% en mujeres que reportaron SOP y 2% en mujeres que no reportaron SOP ( $p < 0,001$ ). La HTA se asoció al IMC ( $p < 0,001$ ) con una tendencia a la asociación con SOP. En los subgrupos de análisis, la HTA no se asoció al IMC en mujeres que reportaron SOP pero si se relacionó en aquellas que no reportaron SOP<sup>(12)</sup>.

Los andrógenos también contribuyen a la HTA en mujeres con SOP. El índice de andrógeno libre o niveles de testosterona total están correlacionados con la PAS y presión arterial diastólica (PAD) y es independiente de la edad, IMC, IR o dislipidemia. Se encontró que la razón de Odds para el índice libre de andrógeno predice un incremento de riesgo en HTA de 3,817, evidencia de su papel en la mediación de HTA de mujeres con SOP<sup>(13)</sup>.

En estudios seriados de mujeres de la cohorte del Rancho Bernardo, los niveles de testosterona sérica fueron bajos en los inicios de la menopausia, pero con el tiempo se elevaron alcanzando niveles premenopáusicos a los 70-80 años de edad. El ovario en la mujer postmenopáusica puede producir andrógenos y contribuyen al aumento de la PA en este grupo de pacientes. Wild y colaboradores<sup>(14)</sup> encontraron que mujeres con antecedentes de SOP 30 años atrás registraron una más alta

prevalencia de HTA y otras enfermedades cardiovasculares en la adultez mayor que en mujeres controles sin SOP.

El aumento de PA inducido por andrógenos no está claro en el SOP. En ratas hipertensas espontáneas, los machos tienen mayor PA que las hembras, sin embargo, los suplementos de andrógenos en ratas hembras hipertensas ooforectomizadas aumentó la PA en forma dosis dependiente. Cuando el SRAA es bloqueado, los suplementos de andrógenos no aumentan la PA; además los andrógenos en ratas machos está asociado con incrementos en la expresión de angiotensinógeno en el riñón. Estos datos soportan el papel del SRAA en los aumentos de la PA mediados por andrógenos<sup>(13)</sup>.

El ovario tiene un SRAA funcional que es importante en la esteroidogénesis y función folicular. En mujeres con SOP, la actividad de renina plasmática se encontró elevada cuando se comparó con un grupo no oligomenorreica de mujeres de la misma edad<sup>(13)</sup>.

La prorenina plasmática también se encuentra más elevada en mujeres con SOP y se correlaciona positivamente con niveles séricos de andrógenos; es posible que éstos puedan elevar la PA en mujeres con SOP por aumentos en la expresión de componentes del SRAA. La expresión de renina y angiotensina se evidenció por método inmunohistoquímico en la capa de células tecaes de mujeres normales. Las células tecaes son las responsables de la producción de andrógenos en los folículos<sup>(13)</sup>.

El otro posible mecanismo tiene que ver con la ET-1, que ha sido encontrada en el fluido folicular humano y como expresión de RNA para ET-1 en tejido ovárico. El subtipo A ha sido encontrado en las células granulosas. Diamanti-Kandarakis<sup>(12,14)</sup> reportaron niveles elevados de ET-1 en mujeres con SOP independiente del IMC, con una correlación positiva entre el índice libre de andrógenos y niveles de ET-1 plasmática. Cuando las mujeres

con SOP fueron tratadas con metformina, los niveles de ET-1 disminuyeron sin afectar el IMC mientras que la hiperandrogenemia fue normalizada<sup>(13,15)</sup>.

Se ha visto que la AII estimula la producción de ET-1 y es posible que los andrógenos puedan estimular directamente la producción de ET-1 ó el SRAA y aumentar los niveles de ET-1 y de esta manera elevar los dos vasoconstrictores más potentes que se conocen en mujeres con SOP.

Son múltiples los mecanismos involucrados en el control de la hipertensión arterial de la mujer en edad fértil, con respuestas fisiopatológicas completamente diferentes en relación al hombre y con variaciones en el RCV. No se descarta en un futuro la creación de pautas e intervenciones por género en el manejo de la HTA.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zimmerman M, Sullivan J. Hypertension: What's Sex Got to do With it? *Physiol* 2013; 28: 234-244.
2. Ahmad. A, Oparil S. Hypertension in Woman. *Recent Advances and Lingering Questions. Hypertension* 2017; 70: 19-26.
3. Bateman B, Shaw K, Kuklina E, Callaghan W, Seely E, Hernández-Díaz S. Hypertension in Women of Reproductive Age in the United States: NHANES 1999–2008. *PLoS ONE* 2012; 7(4): e36171.
4. Moodley J. Potentially increasing of hypertension in woman of childbearing age during pregnancy—be prepared! *Cardiovasc J Afr* 2011; 22(6): 330-334.
5. Yoder S, Thornburg L, Bisognano J. Hypertension in Pregnancy and Women of Childbearing Age. *Am J Med* 2009; 122: 890–895.

6. Téllez-Méndez R, González Y, Salcedo M. Hypertension in women of childbearing age. *J hypertens* 2015; 33(1): e350.
7. Oparil S, Acelajado M, Bakris G, Berlowith D, Cifková R, Dominiczak A, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4:18014.
8. Denton K, Hilliard L, Tare M. Sex-Related Differences in Hypertension. *Hypertension* 2013; 62: 674 – 677.
9. Paradisi G, Steinburg H, Hempfling A, Cronin J, Hook G, Shepard M, et al. Polycystic Ovary Syndrome is Associated With Endothelial Dysfunction. *Circulation* 2001; 103:1410-1415.
10. McCartney C, Marshall J. Polycystic Ovary Syndrome. *NEJM* 2016; 375: 54-64.
11. Carmina E. Cardiovascular risk and events in polycystic ovary syndrome. *Climateric* 2009; 12(1):22 – 25.
12. Joham A, Boyle J, Zoungas S, Teede H. Hypertension in Reproductive – Age women with Polycystic Ovary Syndrome and Association with Obesity. *Am J Hypertens* 2015; 28(7): 847-851.
13. Reckelhoff J. Polycystic Ovary Syndrome. Androgens and Hypertension 2007; 49:1220–1221.
14. Pierpont T, McKeigue P. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 years follow-up study. *Hum Fertil* 2003: 101 – 105.
15. Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Kouli C, Migdalis I. Increase of endothelin – 1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin treatment. *J Clin Endocrin Metab* 2001; 86: 4666 – 4673.