Indexada en:
PubMed/MEDLINE, Scopus/SciVerse

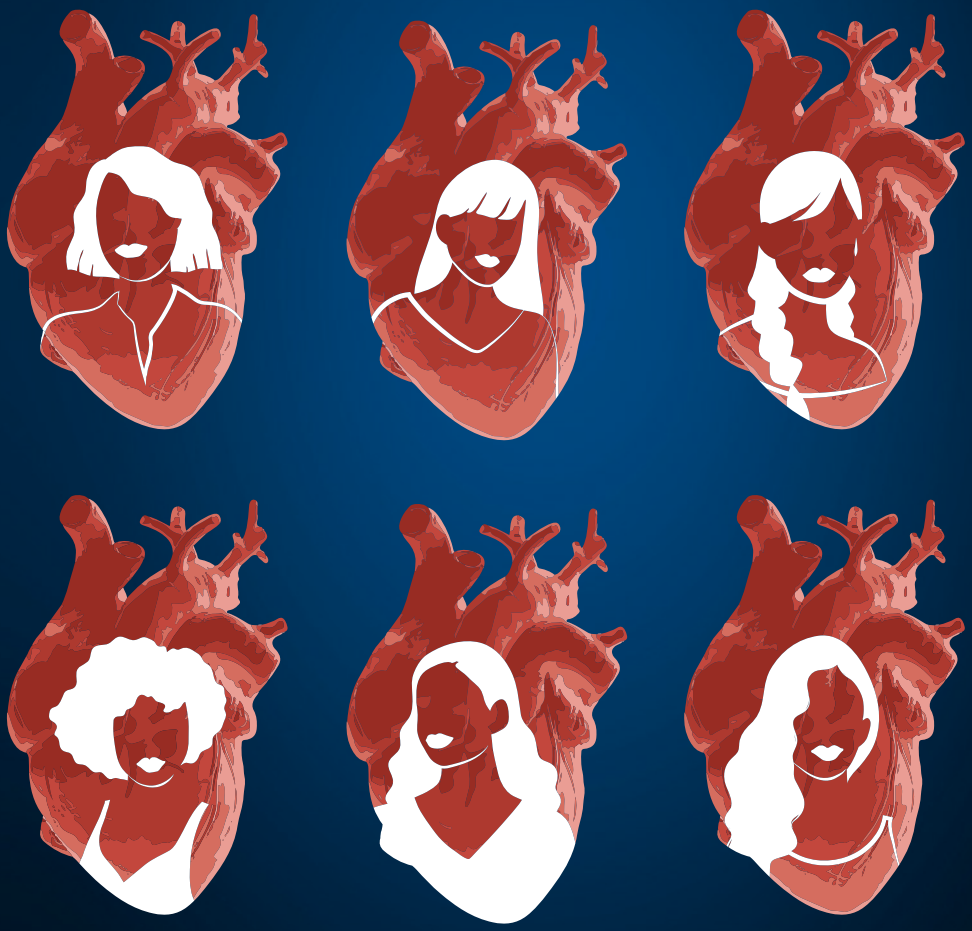
ISSN 1405-9940 • eISSN: 1665-1731
Vol. 92 • Suplemento • Junio 2022

Sociedad Interamericana de Cardiología SIAC

SIAC CONSEJO DE CARDIOPATÍAS EN LA MUJER

Archivos de Cardiología de México

Guía de práctica clínica de la Sociedad Interamericana de Cardiología sobre prevención primaria de Enfermedad Cardiovascular en la Mujer



AMOR·SCIENTIA·QVE·INSERVIANT·CORDI
MEXICO
INSTITVTO·NACIONAL·DE CARDIOLOGIA IGNACIO·CHAVEZ

SOCIEDAD MEXICANA DE CARDIOLOGIA
PLUS EST EN TOI

Disponible en:
www.archivosdecardiologia.com

PERMANYER
www.permanyer.com

Conflicto de interés: Las guías de prevención de enfermedad cardiovascular en la mujer de la Sociedad Interamericana de Cardiologia son patrocinadas por Bayer SA. Bayer SA no tuvo acceso a la construcción y desarrollo de estas guías, hasta que las mismas fueron publicadas en Archivos de Cardiologia de México.

Archivos de Cardiología de México

Órgano Oficial del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, de la Sociedad Mexicana de Cardiología y de SIBIC-Internacional

www.archivoscardiologia.com

VOLUMEN 92 - Supl. 2 / Junio 2022 – ISSN: 1405-9940
eISSN: 1665-1731

COMITÉ EDITORIAL

Ignacio Chávez†
Editor Fundador

Alfonso Buendía Hernández
(INC, CDMX, México)
Editor en jefe

Solange Gabriela Koretzky
(INC, CDMX, México)
Editora Ejecutiva

Cecilia Zazueta Mendizábal
(INC, CDMX, México)
Coeditora

Juan Verdejo París
(INC, CDMX, México)
Coeditor

Carlos Jerjes Sánchez
(Hosp. Zambrano Hellion, NL, México)
Coeditor

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
Jorge Gaspar Hernández
Director General

Gilberto Vargas Alarcón
Director de Investigación

Sociedad Mexicana de Cardiología
Marco Antonio Alcocer Gamba
Jorge Cossio Aranda
Manuel Odin de los Ríos Ibarra

CONSEJEROS

Rafael Moreno Sánchez *(INC, CDMX, México)*
Jesús Antonio González Hermosillo *(INC, CDMX, México)*
José Fernando Guadalajara Boo *(INC, CDMX, México)*
Guillermo Fernández de la Reguera *(INC, CDMX, México)*
Carlos Zabal Cerdeira *(INC, CDMX, México)*
Jesús Vargas Barrón *(INC, CDMX, México)*
Manlio Márquez Murillo *(INC, CDMX, México)*

CARDIÓLOGOS EN FORMACIÓN

Rodrigo Gopar Nieto *(INC, CDMX, México)*

EDITORES ASOCIADOS (Nacional)

Sandra Antúnez Sánchez *(CMN 20 de Noviembre ISSSTE, CDMX, México)*
Gabriela Borrayo Sánchez *(CMN Siglo XXI, CDMX, México)*
Nilda Espinola Zavaleta *(INC, CDMX, México)*
Karla Guadalupe Carvajal Aguilera *(INP, CDMX, México)*
Verónica Guarner Lans *(INC, CDMX, México)*
María del Carmen Lacy Niebla *(INC, CDMX, México)*
Aurora de la Peña *(INC, CDMX, México)*
Aloha Meave González *(INC, CDMX, México)*
Adriana Puente Barragán *(CMN 20 de Nov, CDMX, México)*
Lilia Mercedes Sierra Galán *(Hospital ABC, CDMX, México)*
Margarita Tamayo *(INC, CDMX, México)*
Zuilma Yurith Vásquez Ortiz *(INCMyNSZ, CDMX, México)*
Clara Andrea Vázquez Antona *(INC, CDMX, México)*
Arturo Abundes Velazco *(INC, CDMX, México)*
Carlos Alberto Aguilar Salinas *(INCMNSZ, CDMX, México)*
José Benito Alvarez Mosquera *(Hospital Español, CDMX, México)*
Diego Araiza Garaygordobil *(INC, CDMX, México)*
José Antonio Arias Godínez *(INC, CDMX, México)*
Francisco Azar Manzur *(INC, CDMX, México)*
Francisco Martín Baranda Tovar *(INC, CDMX, México)*
Miguel Beltrán Gámez *(Hospital Ángeles, Tijuana, México)*
Juan Calderón Colmenero *(INC, CDMX, México)*
Jorge Luis Cervantes Salazar *(INC, CDMX, México)*
Felipe Gerardo Chio Deanda *(UMAE, IMSS, Monterrey)*
Eduardo Chuquiure Valenzuela *(INC, CDMX, México)*
Luis T. Córdova Alvelais *(Cardiología Clín., Saltillo, Coahuila, México)*
José Luis Criales Cortes *(Grupo C.T. Scanner, CDMX, México)*
Sergio Criales Vega *(INC, CDMX, México)*
Erasmo de la Peña Almaguer *(Inst. Cardiovascular, Monterrey, México)*
Jesús de Rubens Figueroa *(INP, CDMX, México)*
Guering Eid Lidt *(INC, CDMX, México)*
Luis Eng Ceceña *(Hosp. Fátima de Los Mochis, Sinaloa, México)*
Julio Erdmenger Orellana *(HIM, CDMX, México)*
Xavier Escudero Cañedo *(Médica Sur, CDMX, México)*
Gerardo García *(Tecnológico Monterrey, Mty, México)*
Jaime F. García Guerra *(CM. Zambrano Hellion, Monterrey, N.L., México)*
Sergio González Romero *(Hosp. Cardiovascular, Durango, México)*
Milton E. Guevara Valdivia *(CM La Raza, CDMX, México)*
Pedro Gutiérrez Fajardo *(Instituto Cardiovascular, Gdl, México)*
José Enrique Hernández López *(Hospital Español, CDMX, México)*
Hermes Ilarraza Lomelí *(INC, CDMX, México)*
Pedro Iturralde Torres *(INC, CDMX, México)*
Raúl Izaguirre Ávila *(INC, CDMX, México)*
Eric Kimura Hayama *(Grupo C.T. Scanner, CDMX, México)*
Cristo Kusulas Zerón *(CMN Siglo XXI, CDMX, México)*
José Luis Leyva Pons *(Hospital Central Dr. Morones Prieto, SLP, México)*
Mauricio López Meneses *(INC, CDMX, México)*
José Antonio Magaña Serrano *(CMN Siglo XXI, CDMX, México)*
Humberto J. Martínez Hernández *(INC, CDMX, México)*
Arturo Martínez Sánchez *(CMN Siglo XXI, CDMX, México)*
Javier Molina Méndez *(INC,CDMX, México)*
Juan Carlos Necoechea Alva *(Hospital Ángeles, CDMX, México)*
Marco Antonio Peña Duque *(INC, CDMX, México)*
Héctor Pérez Grovas *(INC, CDMX, México)*
Tomas Pulido Zamudio *(INC, CDMX, México)*
Eduardo Martín Rojas Pérez *(INC, CDMX, México)*
Francisco J. Roldán Gómez *(INC, CDMX, México)*
Francisco Javier Molina Méndez *(INC, CDMX, México)*
Eugenio Ruesga Zamora *(Hospital Ángeles, CDMX, México)*
Juan Pablo Sandoval Jones *(INC, CDMX, México)*
Luis Efrén Santos Martínez *(CMN Siglo XXI, CDMX, México)*
Carlos Sierra Fernández *(INC, CDMX, México)*
Enrique Vallejo Venegas *(ABC, CDMX, México)*

EDITORES ASOCIADOS (Internacional)

Daniel Aguirre Nava
(Hosp. Roberto del Río, Santiago, Chile)
John Jairo Araujo
(Vall d'Hebron-Sant Pau, España)
Juan José Badimon
(Inst. Cardiovascular, New York, EUA)
Jorge Catrip Torres
(USCL, California, EUA)
Diego Delgado
(Hosp. General de Toronto, Canadá)
Wistremundo Dones
(Hosp. Humacao, Puerto Rico)
Héctor Lucas Luciardi
(Hosp. Central de Salud, Argentina)
Ismael Guzmán Melgar
(Hospital Roosevelt, Guatemala)
Daniel Piñeiro
(Hosp. Clinicas, Bs. Aires, Argentina)
Gustavo Restrepo
(Clínica Medellin,Colombia)
Samuel Ramírez Marroquín
(Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala)
Juan Ramírez Taveras
(Corazones CIBAO, Rep.Dominicana)
Jorge Trejo
(Mayo Clinic, EUA)
Fernando Wyss
(Cardiosolutions, Guatemala)

CONSEJO CONSULTIVO

Fernando Alfonso
España
Mario Delmar
Estados Unidos
Valentín Fuster
Estados Unidos
Manlio Márquez Murillo
México
José Jalife
Estados Unidos
Carlos Zabal Cerdeira
México

EQUIPO EDITORIAL

David Quintana Rangel
Vicente Romero Ferrer

COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL

Alicia Manceira
(Hospital La Fe, España)
Adolfo Vera Delgado
(Sociedad Médica del Pacífico, Colombia)
Alfredo Ramírez
(Hospital Clínico Universidad de Chile, Chile)
Antonio Bayés de Luna
(Hospital Quironsalud, España)
Cándido Martín Luengo
(Hospital Universitario de Salamanca, España)
Carlos Macaya
(Hospital Clínico San Carlos, España)
Conrad Simpfendorfer
(Cleveland Clinic, EUA)
Eduardo Sosa
(Instituto del Corazón-InCor, Brasil)
Ernest García
(Emory Nuclear Cardiology R&D Laboratory, EUA)
Expedito E. Ribeiro da Silva
(Instituto del Corazón del Hc FMUSP, Brasil)
Félix Malpartida de Torres
(Servicio Andaluz de Salud, Málaga, España)
Francisco López Jiménez
(Mayo Clinic, EUA)
Francisco Navarro López
(Hospital Clínico, España)
Françoise Hidden Lucet
(Hôpital La Pitié Salpêtrière, Francia)
Ginés Sanz Romero
(Centro Nac. Invest. Cardiovasculares, España)
Horacio Faella
(Sanatorio Finochietto, Argentina)
Joelci Tonet
(Hôpital La Pitié Salpêtrière, Francia)
José Luis López Sendón
(Hospital Universitario La Paz, España)
José Luis Zamorano
(Hospital Clínico San Carlos, España)
Juan Antonio Muntaner
(Instituto de Cardiología Tucumán, Argentina)
Juan Carlos Kaski
(Hospital St. George´s, España)
Julio E. Pérez
(Washington Univ. Sch. Med, St. Louis, EUA)
Leonardo Rodríguez
(Cleveland Clinic, EUA)
Leopoldo Pérez de Isla
(Hospital Clínico San Carlos, España)
Marcelo Di Carli
(Brigham and Women's Hospital, EUA)
Max Amor
(Clinique Louis Pasteur, Francia)
Miguel Ángel Gómez Sánchez
(Eborasalud, España)
Natesa Pandian
(Tufts Medical Center, EUA)
Paul Friedman
(Mayo Clinic, EUA)
Pedro Brugada
(Hospiten Estepona, Málaga, España)
Robert Frank
(Multicare Puyallup Int. Med. Clinic, Francia)
Sam Asirvatham
(Mayo Clinic, EUA)
Sergio Perrone
(Sanatorio de la Trinidad Mitre, Argentina)

COMITÉ EDITORIAL NACIONAL

Victoria Chagoya Hazas
(Instituto de Fisiología Celular UNAM, CDMX, México)
Martha Franco Guevara
(INC, CDMX, México)
Emilia Patiño Bahena
(INC, CDMX, México)
Lydia Rodríguez Hernández
(Hospital Ángeles Pedregal, CDMX, México)
Marco Antonio Alcocer Gamba
(Hospital Ángeles, Querétaro, México)
Rodolfo Barragán García
(Hospital Médica Sur, CDMX, México)
Rafael Bojalil Parra
(INC, CDMX, México)
Jesús Canale Huerta
(Hospital CIMA, Hermosillo, Sonora, México)
Manuel de la Llata Romero
(CMN Siglo XXI, CDMX, México)
Mauro Echavarría Pinto
(Hospital Star Medica, Querétaro, México)
Emilio Exaire Murad
(Hospital Médica Sur, CDMX, México)
Adolfo García Sainz
(Instituto de Fisiología Celular UNAM, CDMX, México)
Jorge R. Gómez Flores
(INC, CDMX, México)
Valentín Herrera Alarcón
(INC, CDMX, México)
Enrique Hong Chon
(INP-CINVESTAV, CDMX, México)
Guillermo Llamas Esperón
(Hospital Cardiológica de Aguascalientes, México)
Luís Llorente Peter
(INCMNSZ, CDMX, México)
Jorge Luna Guerra
(Hospital Ángeles, Tijuana, México)
Pastor Luna Ortiz
(INC, CDMX, México)
Manuel Martínez Lavín
(INC, CDMX, México)
Jesús Martínez Reding
(INC, CDMX, México)
Carlos Martínez Sánchez
(INC, CDMX, México)
Jesús Martínez Sánchez
(Medica Sur, CDMX, México)
Santiago Nava Townsend
(INC, CDMX, México)
Gerardo Rodríguez Díez
(Centro Médico ABC, CDMX, México)
Erick Alexánderson Rosas
(INC, CDMX, México)
Guillermo Torre Amione
(CM. Zambrano Hellion, Monterrey, N.L., México)
Daniel Zavaleta López
(Consultas privadas, Tuxtla Gutiérrez, México)

Archivos de Cardiología de México

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO ESPECIAL

Guía de práctica clínica de la Sociedad Interamericana de Cardiología sobre prevención primaria de enfermedad cardiovascular en la mujer

Clinical practice guideline of the Interamerican Society of Cardiology on primary prevention of cardiovascular disease in women

Mildren A. del-Sueldo[1], María A. Mendonça-Rivera[2], Martha B. Sánchez-Zambrano[3], Judith Zilberman[1], Ana G. Múnera-Echeverri[4], María Paniagua[5], Lourdes Campos-Alcántara[6], Claudia Almonte[7], Amalia Paix-Gonzales[8], Claudia V. Anchique-Santos[4], Claudine J. Coronel[5], Gabriela Castillo[9], María G. Parra-Machuca[10], Ivanna Duro[11], Paola Varletta[12], Patricia Delgado[13], Verónica I. Volberg[14], Adriana C. Puente-Barragán[10], Adriana Rodríguez[11], Aida Rotta-Rotta[6], Anabela Fernández[11], Ana C. Izeta-Gutiérrez[10], Ana E. Ancona-Vadillo[10], Analía Aquieri[14], Andrea Corrales[1], Andrea Simeone[11], Bibiana Rubilar[14], Carolina Artucio[11], Carolina Pimentel-Fernández[6], Celi Marques-Santos[2], Clara Saldarriaga[4], Christian Chávez[5], Cristina Cáceres[5], Dahiana Ibarrola[5], Daniela Barranco[11], Edison Muñoz-Ortiz[4], Edith D. Ruiz-Gastelum[10], Eduardo Bianco[11], Elena Murguía[11], Enrique Soto[11], Fabiola Rodríguez-Caballero[5], Fanny Otiniano-Costa[6], Giovanna Valentino[12], Iris B. Rodríguez-Cermeño[15], Ivan R. Rivera[2], Jairo A. Gándara-Ricardo[4], Jesús A. Velásquez-Penagos[4], Judith Torales[5], Karina Scavenius[5], Karen Dueñas-Criado[4], Laura García[5], Laura Roballo[11], Lucía R. Kazelian[14], Macarena Coussirat-Liendo[1], María C. Costa-Almeida[2], Mariana Drever[11], Mariela Lujambio[11], Marildes L. Castro[2], Maritza Rodríguez-Sifuentes[6], Mónica Acevedo[12], Mónica Giambruno[11], Mónica Ramírez[1], Nancy Gómez[5], Narcisa Gutiérrez-Castillo[1], Onelia Greatty[3], Paola Harwicz[14], Patricia Notaro[11], Rocío Falcón[5], Rosario López[12], Sady Montefilpo[5], Sara Ramírez-Flores[6], Silvina Verdugo[14], Soledad Murguía[11], Sonia Constantini[1], Thais C. Vieira[2], Virginia Michelis[11] y César M. Serra[1†]

[1]*Federación Argentina de Cardiología, Buenos Aires, Argentina;* [2]*Sociedad Brasileña de Cardiología, Río de Janeiro, Brasil;* [3]*Sociedad Venezolana de Cardiología, Caracas, Venezuela;* [4]*Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Medellín, Colombia;* [5]*Sociedad Paraguaya de Cardiología, Asunción, Paraguay;* [6]*Sociedad Peruana de Cardiología, San Isidro, Perú;* [7]*Sociedad Dominicana de Cardiología, Santo Domingo, República Dominicana;* [8]*Sociedad Cubana de Cardiología, La Habana, Cuba;* [9]*Asociación Costarricense de Cardiología, San José, Costa Rica;* [10]*Asociación Nacional de Cardiólogos de México, Ciudad de México, México;* [11]*Sociedad Uruguaya de Cardiología, Montevideo, Uruguay;* [12]*Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Santiago, Chile;* [13]*Sociedad Ecuatoriana de Cardiología, Quito, Ecuador;* [14]*Sociedad Argentina de Cardiología, Buenos Aires, Argentina;* [15]*Asociación Guatemalteca de Cardiología, ciudad de Guatemala, Guatemala*

Correspondencia:
*Mildren A. del-Sueldo
E-mail: mildrendelsueldo@gmail.com

Fecha de recepción: 25-02-2022
Fecha de aceptación: 20-04-2022
DOI: 10.24875/ACM.22000071

Disponible en internet: 03-06-2022
Arch Cardiol Mex. 2022;92(Supl):1-68
www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2022 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Índice

1 Introducción
2 Metodología
3 Grados de recomendación y niveles de evidencia
4 Epidemiologia de la enfermedad cardiovascular en la mujer en América
4.1 Conclusiones
5 Factores de riesgo cardiovascular
5.1 Factores de riesgo tradicionales
5.1.1 Factores no modificables (edad, antecedente familiar)
5.1.1.1 Edad
5.1.1.1.1 Conclusiones
5.1.1.2 Historia familiar
5.1.1.2.1 Conclusiones
5.1.2 Dislipidemias
5.1.2.1 Tratamiento
5.1.2.1.1 Pasos para el tratamiento de las dislipidemias en mujeres
5.1.2.1.2 Tratamiento no farmacológico
5.1.2.1.3 Tratamiento farmacológico
5.1.2.1.3.1 Estatinas
5.1.2.1.3.1.1 Embarazo y estatinas
5.1.2.1.3.2 Ezetimibe
5.1.2.1.3.3 Inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9
5.1.2.2 Conclusiones
5.1.3 Diabetes *mellitus*
5.1.3.1 Estrategias específicas en el manejo de la mujer diabética
5.1.3.2 Conclusiones
5.1.4 Sobrepeso-obesidad
5.1.4.1 Estrategias para el manejo de la obesidad
5.1.4.2 Conclusiones
5.1.5 Síndrome metabólico
5.1.5.1 Tratamiento del síndrome metabólico
5.1.5.2 Conclusiones
5.1.6 Inactividad física-sedentarismo
5.1.6.1 Recomendaciones de actividad física
5.1.6.1.1 Niñas y adolescentes
5.1.6.1.2 Mujer embarazada
5.1.6.1.3 Mujer adulta sana
5.1.6.1.4 Mujer adulta mayor
5.1.6.1.5 Mujer con enfermedad cardiovascular
5.1.6.1.6 Conclusiones
5.1.7 Tabaquismo
5.1.7.1 Efectos del tabaquismo activo y pasivo
5.1.7.2 Abordaje terapéutico
5.1.7.3 Farmacoterapia del tabaquismo
5.1.7.4 Conclusiones
5.1.8 Hipertensión arterial
5.1.8.1 Tratamiento
5.1.8.1.1 Tratamiento no farmacológico
5.1.8.1.2 Tratamiento farmacológico
5.1.8.1.3 Conclusiones

5.2 Factores de riesgo emergentes
5.2.1 Factores psicosociales
5.2.1.1 Vulnerabilidad de la mujer ante los factores psicosociales
5.2.2 Estrés
5.2.2.1 Tratamiento
5.2.3 Depresión
5.2.3.1 Mecanismos que conectan la depresión y la enfermedad cardiovascular
5.2.3.2 Diagnóstico
5.2.3.3 Tratamiento
5.2.3.4 Conclusiones
5.2.4 Enfermedades autoinmunes
5.2.4.1 Conclusiones
5.2.5 Cardio-oncología. Prevención
5.2.5.1 Prevención cardiovascular en la paciente con cáncer
5.2.5.2 Prevención de toxicidad cardiovascular del tratamiento oncológico
5.2.5.2.1 Hipertensión arterial
5.2.5.2.2 Cardiopatía isquémica
5.2.5.2.3 Disfunción ventricular
5.2.5.2.4 Estrategia para minimizar cardiotoxicidad
5.2.5.2.5 Enfermedad valvular
5.2.5.2.6 Enfermedad del sistema de conducción y del ritmo cardiaco
5.2.5.2.7 Conclusiones
5.3 Factores de riesgo únicos o específicos de género
5.3.1 Menarquia
5.3.1.1 Conclusiones
5.3.2 Menopausia
5.3.2.1 Conclusiones
5.3.3 Insuficiencia ovárica prematura
5.3.3.1 Conclusiones
5.3.4 Terapia hormonal
5.3.4.1 Anticonceptivos
5.3.4.1.1 Conclusiones
5.3.4.2 Terapia hormonal de la menopausia
5.3.4.2.1 Conclusiones
5.3.5 Síndrome de ovario poliquístico
5.3.5.1 Síndrome de ovario poliquístico y riesgo cardiovascular
5.3.5.2 Conclusiones
5.3.6 Trastornos hipertensivos asociados al embarazo
5.3.6.1 Prevención de la preeclampsia
5.3.6.2 Manejo del riesgo cardiovascular en mujeres con antecedente de preeclampsia
5.3.6.3 Conclusión
5.3.7 Diabetes *mellitus* gestacional
5.3.7.1 Metabolismo normal de la glucosa durante el embarazo
5.3.7.2 Factores de riesgo para diabetes mellitus gestacional, criterios diagnósticos y tamizaje
5.3.7.3 Recomendaciones para el diagnóstico
5.3.7.4 Diabetes mellitus gestacional y riesgo cardiovascular futuro
5.3.7.5 Conclusiones
5.3.8 Parto pretérmino
5.3.8.1 Riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres con parto pretérmino
5.3.8.2 Mecanismos fisiopatológicos relacionados
5.3.8.3 Conclusiones

6 Estimación del riesgo cardiovascular en la mujer
6.1 Algoritmo para la estimación del riesgo cardiovascular en la mujer
7 Recomendaciones terapéuticas en prevención primaria
7.1 Medidas de prevención no farmacológicas
7.2 Medidas de prevención farmacológicas: tratamiento con ácido acetilsalicílico
7.3 Otros tratamientos y suplementos en prevención primaria
8 Algoritmo de manejo específico de género de la mujer en prevención primaria
9 Conclusiones finales
10 Financiación
11 Conflictos de interés
12 Agradecimientos
13 Bibliografía
14 Anexos. Recomendaciones

Abreviaturas

AAS	ácido acetilsalicílico
ACC	*American College of Cardiology*
ACD	Asociación Canadiense de Diabetes
ACOG	*American College of Obstetricians and Gynecologists*
ACOS	anticonceptivos orales
ACV	accidente cerebrovascular
AF	actividad física
AHA	*American Heart Association*
AHF	antecedentes heredofamiliares
ALAD	Asociación Latinoamericana de Diabetes
AOC	anticonceptivos combinados
ApoB	apolipoproteína B
AR	artritis reumatoidea
ARAII	antagonistas de los receptores de angiotensina II
ASA	*American Stroke Association*
ASCEND	Efectos del AAS en prevención primaria en pacientes diabéticos
ASCVD	*atherosclerotic cardiovascular disease*
ASPREE	Efecto del AAS en la mortalidad por todas las causas en paciente mayor sano
BNP	péptido natriurético tipo B
CARMELA	*Cardiovascular Risk Factor Múltiple Evaluation in Latin América*
CB	cirugía bariátrica
c-HDL	colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad
CI	cardiopatía isquémica
c-LDL	colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad
CMCT	Convenio Marco para el Control del Tabaco
CPD	cigarrillos por día
CR	clase de recomendación
CT	colesterol total
CV	cardiovasculares
c-VLDL	colesterol vinculado a lipoproteínas de muy alta intensidad
DIPSI	*Diabetes in Pregnancy Study Group India*
DLP	dislipidemia
DM	diabetes *mellitus*
DM1	diabetes *mellitus* tipo 1
DM2	diabetes *mellitus* tipo 2
DMG	diabetes *mellitus* gestacional
Ds	depresión
DSVI	disfunción sistólica ventricular izquierda
EAI	enfermedades autoinmunes
EC	enfermedad coronaria
ECA	estudios clínicos aleatorizados
ECG	electrocardiograma
ECV	enfermedad cardiovascular
EEC	estrógenos equinos conjugados
ENT	enfermedades no transmisibles
ER	receptor de estrógeno
ERC	enfermedad renal crónica
Es	estrés
ESC	*European Society of Cardiology*
ESH	*European Society of Hypertension*
ESPT	estrés postraumático
ETT	ecocardiograma transtorácico
EVN	expectativa de vida al nacer
FA	fibrilación auricular
FC	frecuencia cardiaca
FEVI	fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FIG	figura
FPS	factor psicosocial
FR	factor de riesgo
FRCV	factor de riesgo cardiovascular
GAA	glucemia alterada en ayunas
GLP-1	péptido similar al glucagón tipo 1
GPC	guía de práctica clínica
GUSTO IIb	*The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndrome*
HAPO	*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*
HbA1c	hemoglobina glucosilada
HERS	*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*
HF	hipercolesterolemia familiar
HFECP	historia familiar de enfermedad cardiaca prematura
HHS	hipotálamo-hipófisis-suprarrenal
HR	*hazard ratio* (cociente de riesgo)
HTA	hipertensión arterial
IADPSG	*Internacional Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*
IAM	infarto agudo de miocardio

IC	insuficiencia cardiaca
IC 95%	intervalo del confianza del 95%
IC 99%	intervalo del confianza del 99%
IECA	inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IF	inactividad física
IG	intolerancia a la glucosa
IL	interleucina
IMAO	inhibidores de la monoaminooxidasa
IMC	índice de masa corporal
IMIE	isquemia miocárdica inducida por estrés
IMPROVE-IT	*Ezetimibe added to Statin after Acute Coronary Syndrome*
IOP	insuficiencia ovárica prematura
iPCSK9	inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9
iSGLT-2	inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa
ISSHP	*International Society for the study of Hypertension in Pregnancy*
LA	Latinoamérica
LASO	*Latín American Consortium of Studies in Obesity*
LES	lupus eritematoso sistémico
Lp (a)	lipoproteína a
LTR	*lifetime risk*
MNP	menopausia
NAMS	Guía de la Sociedad Norteamericana de Menopausia
NANHES	*National Health and Nutrition Examination Survey*
NE	nivel educativo
NE	nivel de evidencia
NHS	*Nurse's Health Study*
NICE	*National Institute for Health and Care Excellence*
NSE	nivel socioeconómico
NVOG	*Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie*
OB	obesidad
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONU	Organización de las Naciones Unidas
OR	*odds ratio* (tasa de probabilidad)
PA	presión arterial
PC	perímetro de cintura
PCR	proteína C reactiva
PHQ	*Patient Health Questionnaire*
post-MNP	posmenopausia
PPT	parto pretérmino
pre-DM	prediabetes
pre-MNP	premenopausia
PTOG	prueba de tolerancia oral a la glucosa
PURE	*Prospective Urban Rural Epidemiology*
RC	rehabilitación cardiaca
RCV	riesgo cardiovascular
RI	resistencia a la insulina
RN	recién nacido
RR	riesgo relativo
RT	radioterapia
SAOS	síndrome de apnea obstructiva del sueño
SIAC	Sociedad Interamericana de Cardiología
SIH	Sociedad Internacional de Hipertensión
SLG	*strain* longitudinal global
SM	síndrome metabólico
SNC	sistema nervioso central
SOMANZ	*Society of Obstetric Medicine Australia and New Zealand*
SOPQ	síndrome de ovario poliquístico
SP	sobrepeso
SR	*sustained release* (liberación sostenida)
SRAA	sistema renina-angiotensina-aldosterona
SVM	síntomas vasomotores
TAB	tabaquismo
TCCI	terapia cognitivo-conductual individual
TEV	tromboembolia venosa
TF	tratamiento farmacológico
TG	triglicéridos
THAE	trastornos hipertensivos asociados al embarazo
THM	terapia hormonal de la menopausia
TNF-α	factor de necrosis tumoral alfa
Tn-I	troponina I
TO	tratamiento oncológico
TRH	terapia de reemplazo hormonal
TRN	terapia de reemplazo de nicotina
VitD	vitamina D
WHI	*Women's Health Initiative*
WHS	*Women's Health Study*
WISE	*Women's Ischemia Syndrome Evaluation*

Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en el mundo, ocasionando cerca de 15.2 millones de defunciones anuales, según la Organización Mundial de la Salud (OMS)[1]. Esto es igual tanto en hombres como en mujeres, incluso en algunos países desarrollados mueren más mujeres que hombres por ECV. Sin embargo, existe un gran desconocimiento de esta realidad tanto en la comunidad médica como en la población en general, las mujeres no perciben que su principal problema de salud es la ECV.

En las dos últimas décadas se han realizado avances en el conocimiento de la ECV en la mujer, lo que ha permitido el desarrollo de guías específicas de género. Las primeras recomendaciones para la prevención de ECV fueron realizadas por la *American Heart Association* (AHA) en 1997 con formato de Toma de Posición[2]. Dos años más tarde fue publicada la primera guía de prevención de ECV en la mujer elaborada de manera conjunta entre la AHA y el ACC (*American College of Cardiology*)[3] con recomendaciones generales. En el año 2004 se publica la primera guía americana, con clases de recomendación y niveles de evidencia[4], con actualizaciones en el 2007 y en el 2011[5,6]. El Comité de la Mujer del ACC en 2020 publica un resumen de recomendaciones para la prevención primaria de la ECV en la mujer[7].

Adicionalmente, están disponibles guías con tópicos específicos o con enfoques definidos, como la guía americana para la prevención del accidente cerebrovascular (ACV) en la mujer en 2014 y de infarto agudo de miocardio (IAM) en 2016[8,9].

Actualmente existen consensos conjuntos con sociedades científicas como las de ginecología y obstetricia para el manejo de situaciones únicas como la transición menopaúsica, las complicaciones del embarazo y el riesgo cardiovascular (RCV) a futuro[10-13].

En Latinoamérica hasta el momento de la elaboración de la presente guía de práctica clínica (GPC), no existen publicaciones de guías específicas de género en prevención de ECV en la mujer. Nuestros países tienen etnias y condiciones sociodemográficas, económicas y culturales muy diversas, que pueden llevar a la necesidad de enfoques distintos del problema. El estudio INTERHEART, como otros con inclusión de población latinoamericana, demostró que las mujeres latinoamericanas tienen un mayor riesgo atribuible para IAM que las del resto del mundo[14,15].

Es por esta razón que, si bien las directrices norteamericanas, canadienses o europeas sirven para guiar conductas en nuestra población, el análisis específico teniendo en cuenta las diferentes realidades de nuestro vasto continente es necesario. Uno de los principales retos para nuestras sociedades científicas es justamente generar nuestras propias guías, basadas en evidencia actualizada, luego difundirlas y aplicarlas para ser probadas en nuestra población y fundados en nuestra propia experiencia reformular esas recomendaciones.

Por otro lado, los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) pueden ser diferentes entre hombres y mujeres, tanto en la prevalencia como en su impacto y tratamiento. A su vez, hay factores que son específicos de género, puestos en evidencia en los últimos años, que ayudan a explicar diferencias en el perfil de riesgo entre hombres y mujeres. Hoy, el enfoque individualizado y específico de género se impone, en pos de lograr un mejor diagnóstico y tratamiento en el sexo femenino.

El objetivo de las GPC del Consejo de ECV en la Mujer de la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC) es desarrollar el primer conjunto de directrices basadas en evidencia para la prevención de la ECV en mujeres adultas latinoamericanas.

Metodología

Se solicitó a las representantes de los Consejos Científicos de ECV en la mujer de cada país miembro de la SIAC que designaran a especialistas reconocidos en prevención de ECV en la mujer, constituyéndose un panel de expertos dispuestos a revisar la evidencia disponible. Este panel examinó las recomendaciones publicadas hasta el momento en prevención de ECV y debatió sobre la temática que abordar, con el objetivo de elaborar el índice medular de esta guía. Se generaron recomendaciones para la búsqueda sistemática de literatura por medio de un conjunto de preguntas, para identificar evidencia existente en formato de guías, toma de posición o directrices sobre los temas seleccionados.

La búsqueda bibliográfica se realizó en todos los casos en las siguientes tres bases de datos públicas y gratuitas sugeridas: Medline/PubMed, Embase/Elsevier y Cochrane Library. Adicionalmente, se consideró ampliar la búsqueda, utilizando las siguientes fuentes o cualquier otra fuente que incluyera artículos publicados con revisión de pares fiable: Scielo, Lilacs y Bireme. También se seleccionó literatura médica no indexada, publicaciones oficiales y publicaciones de organizaciones internacionales si el comité de dirección consideraba adecuada la metodología utilizada para su elaboración.

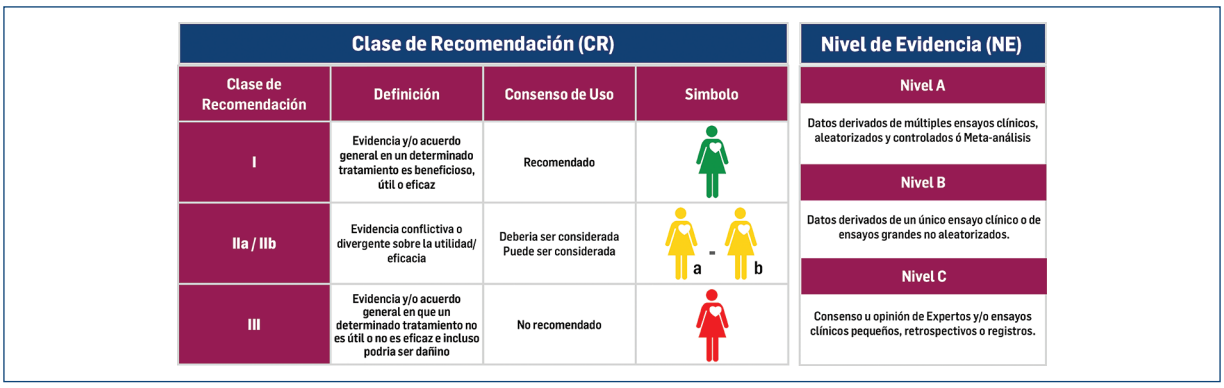


Figura 1. Clases de recomendación y nivel de evidencia.

Grados de recomendación y niveles de evidencia

Las declaraciones de consenso se basan en evidencia y derivan principalmente de datos publicados. En esta guía seguimos el formato europeo actual, tratando de simplificar el uso práctico de las recomendaciones con su nivel de evidencia, sintetizado en la figura 1.

A cada clase de recomendación se le asignó adicionalmente un símbolo:

- Clase I (símbolo verde). Significa que existe evidencia y/o acuerdo general en que un procedimiento o tratamiento es beneficioso, útil y eficaz. De este modo, se recomienda y está indicado.
- Clase II (símbolo amarillo). Significa que existe evidencia contradictoria y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del procedimiento o tratamiento. Se subdivide en:
  - Clase IIa: el peso de la evidencia/opinión está a favor de su utilidad/evidencia. Se debe considerar su uso (símbolo amarillo «a»).
  - Clase IIb: el peso de la evidencia/opinión indica que su utilidad/eficacia está menos establecida. Se puede recomendar (símbolo amarillo «b»).
- Clase III (símbolo rojo). Significa que existe evidencia y/o acuerdo general acerca de que el procedimiento o tratamiento no es útil/eficaz y en algunos casos puede llegar a ser perjudicial. No es recomendable.

Asimismo, se hace referencia al nivel de evidencia sobre el cual se ha basado la recomendación consensuada, empleando el siguiente esquema de clasificación:

- Nivel de evidencia A: evidencia proveniente de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis. Múltiples grupos de poblaciones en riesgo evaluados.
- Nivel de evidencia B: evidencia derivada de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados. Limitados grupos de poblaciones en riesgo evaluadas.
- Nivel de evidencia C: consenso de opinión de expertos y/o estudios pequeños, estudios retrospectivos o registros.

Epidemiologia de la enfermedad cardiovascular en la mujer en América

En cifras globales, de acuerdo con datos de la Organización de las Naciones Unidas (ONU), actualmente la población mundial es de al menos 7,700 millones de personas, con un 49.5% de mujeres (3,811 millones). En la región de las Américas, con sus ocho subregiones, la población es de 1,014 millones y las mujeres representan el 50.7% de la población, lo que supone 511 millones[16].

Por otro lado, la expectativa de vida al nacer (EVN) ha aumentado a nivel global, siendo esta siempre mayor en la mujer. En la Región de las Américas la EVN es de 76.8 años (79.8 en mujeres y 73.8 en hombres)[17]. Este dato es de gran relevancia en la mujer, que va a sobrevivir más y se enfrentará con el flagelo de enfermedades prevalentes a edad avanzada que pueden ser discapacitantes y deteriorar la calidad de vida.

De acuerdo con reportes de la OMS, en 2016 se registraron ≃ 57 millones de defunciones en el mundo, de las cuales, 41 millones fueron debidas a enfermedades no transmisibles (ENT), representando el 71.3% del total de los decesos, ocurriendo un 52% en hombres (21,134,516) y un 48% en mujeres (19,410,660), permaneciendo como las principales causas de mortalidad durante los últimos 15 años[18].

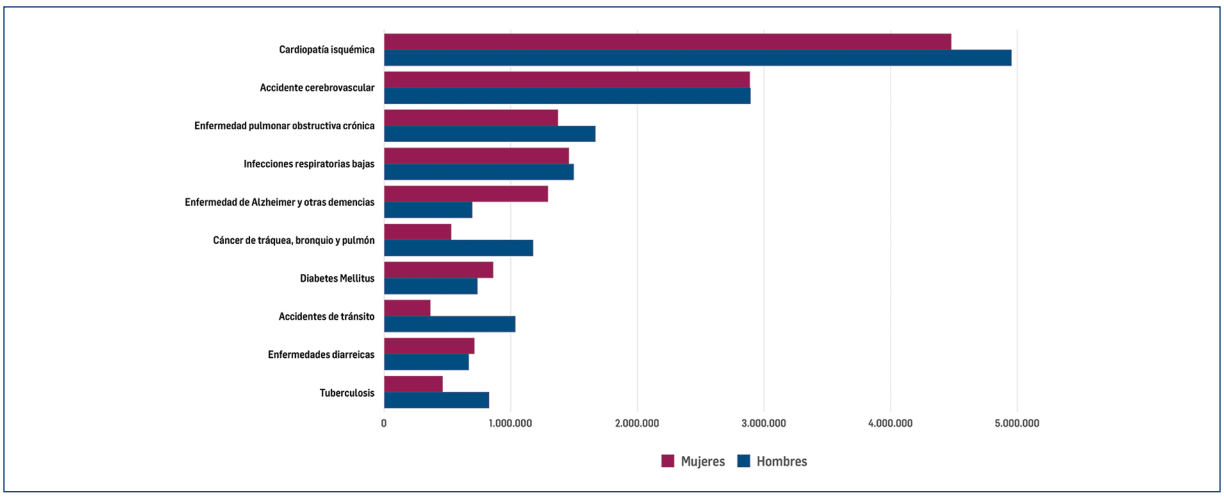


Figura 2. Mortalidad global por causa y sexo (*datos extraídos de The Global Health Observatory, Organización Mundial de la Salud*).

La mayoría de las muertes por ENT son causadas por cuatro entidades: ECV 44%, cáncer 22%, enfermedad respiratoria crónica 9% y diabetes *mellitus* (DM) 4%. La cifra de muertes por DM en el año 2000 era inferior a 1 millón, mientras que en 2016 alcanzó 1.6 millones, ubicándola como la quinta causa mundial de muerte. En el grupo etario ≥ 70 años las ENT causan el 86.7% de las muertes (12 millones de mujeres y 11 millones de hombres), siendo su principal exponente las ECV. Especial mención en este grupo es la enfermedad de Alzheimer, ubicada dentro de las primeras cinco causas de mortalidad en mujeres a nivel global, cobrándose la vida de aproximadamente 1.2 millones de mujeres y de 600,000 hombres[19].

En la Región de las Américas se evidencia una transición epidemiológica, donde las ENT representaron el 77.4% de todas las muertes en el año 2000, llegando al 80.7% en el 2016. En mujeres, las ENT ocurren en un 85% y en los hombres en el 77.1%[17].

El nivel socioeconómico (NSE) de los países influye en las causas de morbimortalidad. Así, en países con ingresos medianos bajos, medianos altos y altos la primera causa de mortalidad es la ECV con sus dos principales exponentes, la cardiopatía isquémica (CI) y el ACV, mientras que en los de bajos ingresos ocupa el tercer lugar, superada por infecciones respiratorias y de tipo diarreico (Fig. 2)[1].

Las cinco principales causas de mortalidad en la mujer por ENT se muestran en la (Fig. 3), evidenciándose la misma tendencia, primera causa CI, seguida por ACV. Esto se presenta a partir del grupo etario 30-49 años. El 31% de los decesos en la mujer corresponden a CI, ACV y DM. De los decesos por cáncer, el de mama ocurre en un 15%, posicionándolo como la primera causa de fallecimiento por cáncer en la mujer. Por cada 7.7 mujeres que fallecen por CI hay una que fallece por cáncer de mama[1].

La mortalidad por ECV en EE.UU. disminuyó en hombres y mujeres desde 1980 hasta 2010, a partir de ese año se ha incrementado nuevamente, ocurriendo aproximadamente en una de cada tres muertes tanto en hombres como en mujeres[21].

El estudio *The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes* (GUSTO IIb), realizado hace 20 años, registró diferencias de género tanto en los FRCV como en la presentación del síndrome coronario agudo: las mujeres eran mayores que los hombres, más hipertensas, diabéticas, con niveles de colesterol más elevados y antecedentes de angina, insuficiencia cardiaca (IC) y enfermedad cerebrovascular[22]. Hallazgos similares se obtuvieron en análisis realizados posteriormente, haciendo evidente la necesidad de la inclusión de la mujer en estudios clínicos y evitar la extrapolación de lo realizado en los hombres. Recientemente, el estudio *INTERHEART* mostró que las mujeres experimentaron su primer IAM, en promedio, nueve años más tarde que los hombres[14].

Dentro de las ECV, el ACV es la segunda causa de mortalidad en ambos sexos y predomina en la mujer. Presenta un drástico aumento a partir de los 30 años, que puede estar en relación principalmente con el tabaquismo (TAB) y el uso de anticonceptivos orales

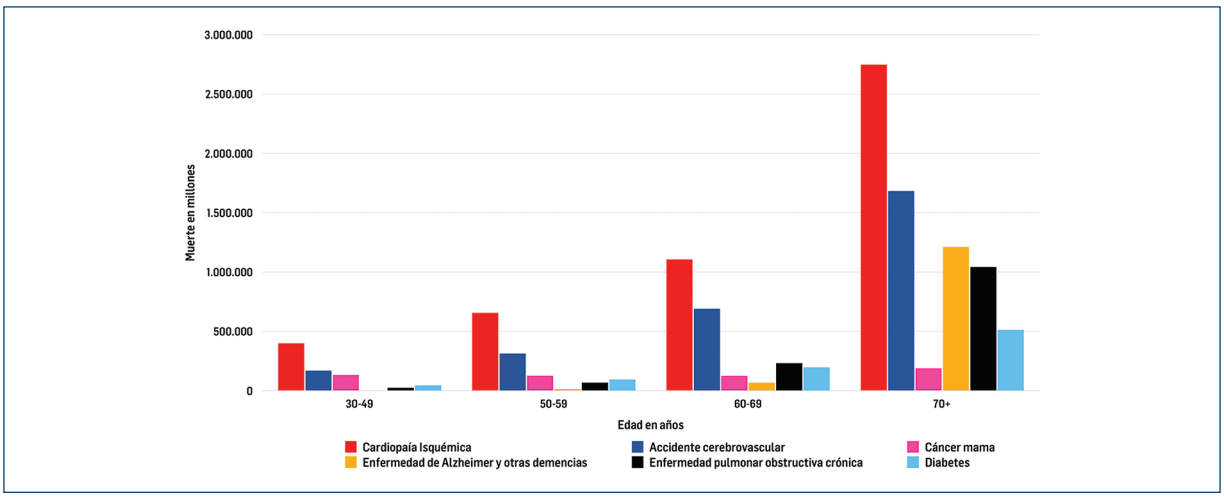


Figura 3. Causas de mortalidad mundial en mujeres por enfermedades no transmisibles (*datos extraídos de The Global Health Observatory, Organización Mundial de la Salud*).

(ACOS) hormonales[18]. La mujer tiene más complicaciones después de un ACV y adicionalmente debe ser considerado el problema social y familiar que conlleva la discapacidad funcional, el deterioro cognitivo, la fragilidad y la mayor tendencia a la institucionalización[8].

Es evidente que existe una disociación con esta realidad, ya que en general las pautas de prevención de la salud femenina históricamente se han dirigido hacia el cáncer de mama, cuello uterino y ovarios, la llamada prevención en «bikini»[23]. Esta situación ha implicado que tanto calidad como equidad de la salud cardiovascular (CV) en la mujer se vean comprometidas en relación con la práctica clínica en prevención, diagnóstico y tratamiento de la ECV.

Sin duda también esto ha llevado a que hoy la enfermedad más temida por la mujer sea justamente el cáncer. La AHA realizó encuestas para evaluar la concienciación y percepción de la ECV en mujeres desde 1997 a 2012. En ese último año, el 56% de las mujeres reconocen el riesgo de la ECV en comparación con el 30% que lo hacía en 1997 ($p < 0.05$)[24]. En algunos países de Latinoamérica se han realizado encuestas con igual objetivo y menos del 20% de las mujeres percibe a la ECV como su principal causa de muerte[25-27].

Conclusiones

Los datos presentados demuestran la magnitud del problema que representa la ECV en la mujer. Prevenir la ECV es la piedra angular en la salud femenina, no sin olvidar la prevención del cáncer, en particular del de mama. El significativo aumento en términos de concienciación y percepción de la ECV en la mujer, en EE.UU., demuestra la existencia de una excelente oportunidad para aplicar planes de prevención de ECV en los países latinoamericanos. Es necesario lograr equidad y calidad en la salud CV en la mujer.

Factores de riesgo cardiovascular

Hoy sabemos que existen diferencias en los procesos de salud y enfermedad entre el hombre y la mujer. Estas surgen por un lado de las diferencias biológicas, ligadas al sexo y por otro de las diferencias ligadas al género. Sexo y género se utilizan a menudo como si fueran términos que pueden sustituirse uno al otro. Sin embargo, el *Institute of Medicine's Committee on Understanding the Biology of Sex and Gender Differences,* definió el sexo como la clasificación de los seres vivos, de acuerdo con sus órganos y sus funciones reproductoras determinadas por su complemento cromosómico, algo inmutable, que no puede cambiarse; en tanto que el género se definió como la concepción subjetiva de una persona como hombre o mujer, se utiliza para señalar las características socialmente construidas que constituyen la definición de lo masculino y lo femenino en distintas culturas, y podría entenderse como la red de rasgos de personalidad, actitudes, sentimientos, valores y conductas que distingue a los hombres de las mujeres. Las diferencias

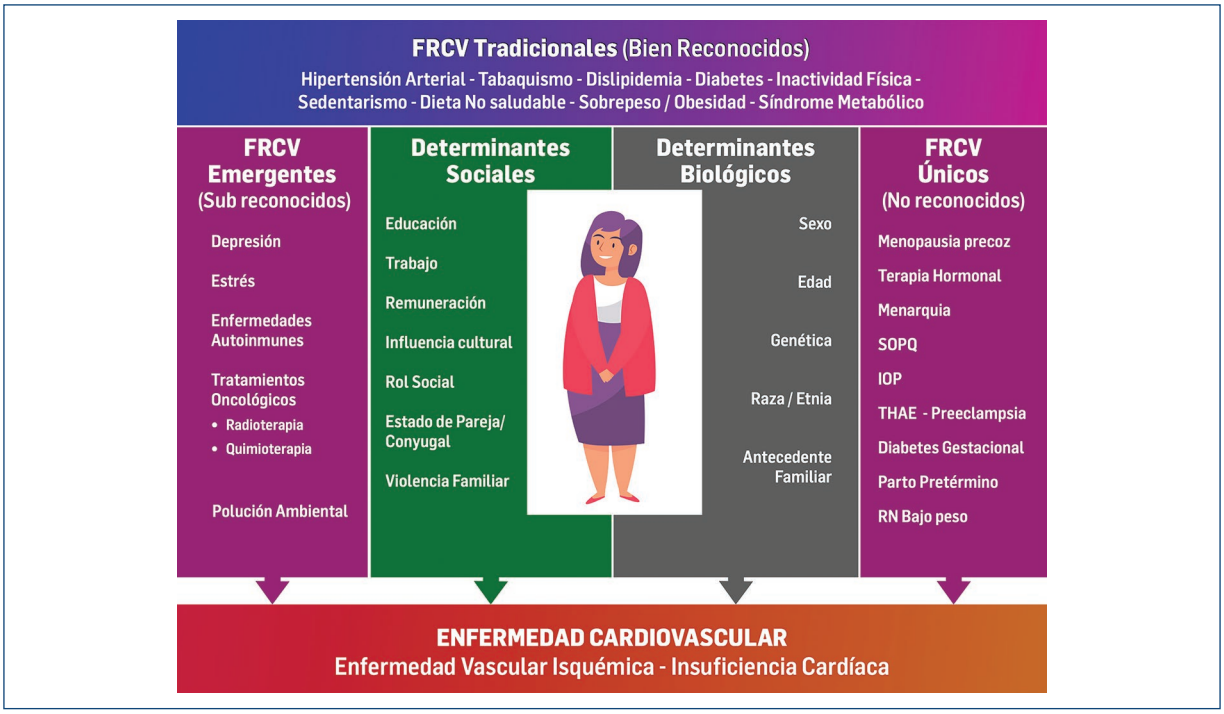


Figura 4. Ilustración central.
FRCV: factores de riesgo cardiovascular; IOP: insuficiencia ovárica prematura; RN: recién nacido; SOPQ: síndrome de ovario poliquístico.

sexuales son frecuentemente reproducibles en modelos animales. En contraste, las diferencias genéricas son únicas del ser humano, ya que surgen de los procesos socioculturales, tales como diferentes comportamientos, exposición específica a influencias ambientales, nutricionales, estilo de vida o actitudes hacia medidas preventivas o tratamientos[28]. La concepción actual acepta que hay una compleja interdependencia de sexo y género en el ser humano, y la interacción de ambos es constante en todas las etapas de la vida[29,30].

Para la clasificación de los FRCV adoptada en esta GPC, hemos tenido en cuenta tanto los determinantes sociales, ligados al género, como los biológicos, ligados al sexo (Fig. 4).

Los FRCV tradicionales o convencionales están bien establecidos, son comunes para toda la población. Aunque hombres y mujeres comparten factores de riesgo (FR) similares, algunos son más preponderantes o suponen mayor riesgo en las mujeres[31]. Los FRCV tradicionales incluyen, hipertensión arterial sistémica (HTA), dislipidemia (DLP), sobrepeso (SP) y obesidad (OB), DM, TAB, inactividad física (IF)-sedentarismo y síndrome metabólico (SM).

Por otro lado, están los FRCV no convencionales o emergentes, en ellos incluimos aquellos factores que tienen un comportamiento diferente en la mujer, como son la depresión (Ds), el estrés (Es), las enfermedades autoinmunes (EAI) y el tratamiento oncológico (TO).

Finalmente, están los FRCV únicos en la mujer, como son la edad de inicio de menarca, el síndrome de ovarios poliquístico (SOPQ), la insuficiencia ovárica prematura (IOP), la menopausia (MNP), los tratamientos hormonales: ACOS, terapia de reemplazo hormonal (TRH) o terapia hormonal de la menopausia (THM) y las complicaciones del embarazo: trastornos hipertensivos asociados al embarazo (THAE), diabetes *mellitus* gestacional (DMG), parto pretérmino (PPT) y recién nacido (RN) de bajo peso[5].

La evaluación de los FRCV en la mujer involucra un universo multifactorial en ocasiones con características comunes para ambos sexos y otras con niveles de asociación diferente o propia del sexo femenino, destacando la importancia del conocimiento de estos, la alerta temprana y las medidas de cambio de estilo de vida o terapéutica oportuna.

Factores de riesgo tradicionales

Factores no modificables

Edad

La edad es un determinante biológico y un factor de riesgo (FR) principal para desarrollar ECV, tanto en hombres como en mujeres, además es el factor que más incide en la determinación del riesgo cardiovascular (RCV). La prevalencia de ECV en hombres (10.4%) es mayor que en las mujeres (8.1%) y se incrementa con la edad en ambos. En los grupos etarios de 40-59, 60-79 y mayores de 80 años fue mayor en hombres que en mujeres (8.6, 27.1 y 42.9% vs. 8.4-18.2 y 31.3%, respectivamente), pero con valores similares en la prevalencia en el grupo de 40-59 años[32].

Lo mismo ocurre con la mortalidad por ECV, se incrementa con la edad, en ambos sexos, manteniendo registros mayores en hombres.

Se ha observado disminución de las cifras de muerte por ECV, pero no en todos los grupos demográficos. En el grupo de mujeres < 55 años la declinación es menor comparada con la drástica reducción en su contraparte masculina[33]. Adicionalmente, la letalidad del IAM en mujeres jóvenes es notablemente mayor, siendo en el grupo de < 50 años más del doble respecto a la tasa en hombres. Esta diferencia en las tasas disminuye con el aumento de la edad y deja de ser significativa después de los 74 años ($p < 0.001$)[34,35].

Las mujeres que experimentan un primer evento de IAM tienen más edad que los hombres. El estudio *INTERHEART,* realizado en 52 países, mostró diferencia en la edad de presentación de un primer evento de aproximadamente nueve años mayor en mujeres que en hombres, edad promedio 65 años y 56 años respectivamente ($p < 0.0001$), en todas las regiones del mundo[36,37]. Del mismo estudio, en las regiones de Sudamérica y México, el primer evento de IAM en el hombre se presentó a la edad promedio de 59 años y en la mujer 65 años, con una diferencia en la edad de presentación promedio de seis años, menor que la evidenciada en el promedio de los países a nivel mundial que participaron en el estudio.

Conclusiones

La edad es un determinante biológico que impacta en el riesgo de desarrollar ECV. Se ha observado una declinación de la mortalidad por ECV en ambos sexos, pero esta ha sido notablemente inferior en las mujeres menores de 55 años. La mujer en general experimenta un evento coronario 10 años más tarde que el hombre, pero en LA esta diferencia es menor. La letalidad por IAM en mujeres jóvenes es considerablemente mayor que en el hombre.

Historia familiar

La historia familiar de enfermedad cardiaca prematura (HFECP) es reconocida como un FRCV tradicional no modificable[38], siendo definida por la ocurrencia de ECV en familiares de primer grado antes de los 65 años en mujeres y antes de los 55 años en hombres[6].

Estudios transversales y retrospectivos han demostrado que la asociación entre HFECP y CI puede ocurrir con una *odds ratio* (OR) que va de 1.4 a 5.9 y que los individuos con HFECP tienen de 1.7 (mujeres) a 2 (hombres) veces más probabilidades de desarrollarla, en comparación con los que no tienen esta misma historia[39,40]. Un estudio reciente, longitudinal prospectivo, con un seguimiento de 10 años, demostró una OR de 1.3, sin diferencias según sexo o raza[41].

A pesar de no estar incluida en las puntuaciones para el cálculo del riesgo de desarrollar CI, las guías de prevención CV mencionan la importancia de su investigación y valorización en las estrategias de prevención primaria. El uso de HFECP para estratificar el riesgo de desarrollar CI es especialmente importante en aquellos individuos evaluados por las puntuaciones como de riesgo intermedio, por lo que la presencia de HFECP reclasifica a estos individuos al grupo de mayor riesgo[7,42-44].

Obtener esta información en la anamnesis es fácil, y sirve para optimizar las intervenciones, para que sean más intensivas en aquellos pacientes con antecedentes familiares positivos.

Varios estudios recientes de asociación del genoma han identificado genes candidatos asociados con CI. En este contexto, el cribado genético y el asesoramiento se consideran efectivos en algunas afecciones, como la hipercolesterolemia familiar (HF); sin embargo, actualmente no se recomienda el uso de marcadores genéticos para la predicción de ECV[43].

Conclusiones

La HFECP, definida como la ocurrencia de ECV en familiar de 1.er grado antes de los 55 años en el hombre

Recomendaciones Historia familiar de enfermedad cardíaca prematura (Ref: 7,42 a 44)	CR	NE
En adultos con riesgo bajo o intermedio en la estratificación del RCV, es razonable utilizar la presencia de HFECP para recategorizar o reestratificar el riesgo y orientar las decisiones sobre las intervenciones terapéuticas	a	B

Recomendación 1. Historia familiar de enfermedad cardiaca prematura.
CR: clase de recomendación; HFECP: historia familiar de enfermedad cardiaca prematura; NE: nivel de evidencia; RCV: riesgo cardiovascular.

y de 65 años en la mujer, es un determinante biológico que impacta en el riesgo de desarrollar ECV. Es importante recabar este dato en toda mujer sometida a evaluación, ya que debe ser tenida en cuenta como un potenciador y reclasificador del RCV (Recomendación 1).

Dislipidemias

Es uno de los principales FR para ECV aterosclerótica[32]. Imparte mayor riesgo ajustado a la población en mujeres luego de la MNP, con un 47.1%, comparado con otros FRCV[37]. Con respecto al impacto en el RCV, existe una correlación directa entre los niveles de colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y el RCV y una inversa con los niveles de colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) en ambos sexos. Un metaanálisis de 17 estudios prospectivos evidenció mayor riesgo en la mujer con un riesgo relativo (RR) de 1.76 comparado con 1.32 en el hombre, y esta diferencia persistió luego del ajuste por niveles de c-HDL, triglicéridos (TG) y otros confundidores[7,44].

La prevalencia de DLP reportada por *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) para adultos > 20 años en hombres vs. mujeres respectivamente es: colesterol total (CT) > 240 mg/dl: 10.5 vs. 12.1%, CT > 200 mg/dl 35.3 vs. 40.4%, c-LDL > 130 mg/dl, 30.1 vs. 27.6% y c-HDL < 40 mg/dl en hombres, 26.6% y < 50 mg/dl en mujeres, 8.5%. TG > 150 mg/dl, 22.2%, sin informe específico por género[32,45].

En Latinoamérica, la prevalencia reportada del estudio *Latín American Consortium of Studies in Obesity* (LASO) fue de CT > 240 mg/dl en hombres 8.2% y mujeres 9.6%, c-LDL > 130 mg/dl 7.6% en hombres y 9.3% en mujeres, c-HDL < 40 mg/dl en hombres 32.8% y c-HDL < 50 mg/dl en mujeres 76.9%, TG > 150 mg/dl 29.9% hombres y 23.3% en mujeres[46]. El estudio *Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America* (CARMELA) mostró una prevalencia de CT > 240 mg/dl en un rango entre 4.5 y 21.6% en hombres, 6.5 y 18.8% en mujeres[47]. En los estudios mencionados se evidencia la mayor prevalencia en la mujer de CT y c-LDL elevados.

Durante las diferentes etapas de la vida en la mujer se van a presentar cambios en los niveles de los lípidos y lipoproteínas (Fig. 5). En la pubertad, mientras que el c-HDL disminuye en los niños, en las niñas no cambia en cuanto a cantidad, pero el tamaño de las partículas es mayor, aun después de corregir por los niveles de c-HDL. Las partículas de c-LDL también son más grandes que en los varones, mientras que el c-VLDL (colesterol vinculado a lipoproteínas de muy baja densidad) son más pequeñas[48]. En la mujer en edad fértil, el CT y el c-LDL son en promedio menores a los de los hombres. En la transición menopáusica hay variaciones en el perfil lipídico, con aumento de un 10-15% de los niveles de c-LDL y TG, y cambios en la composición de las partículas c-LDL, con mayores niveles de partículas pequeñas y densas, que son consideradas más aterogénicas[12,49]. Con respecto al c-HDL, se han observado cambios en su metabolismo: en las mujeres posmenopáusicas aumenta el c-HDL-3 (fracción más pequeña) y disminuyen los niveles de c-HDL-2 (fracción más larga), alterándose la relación c-HDL2/c-HDL3, lo que se asocia con un mayor RCV[50,51].

En pacientes, fundamentalmente post-MNP, con diagnóstico de DLP es conveniente evaluar la función tiroidea y descartar hipotiroidismo (clínico o subclínico), ya que su presencia puede alterar el perfil lipídico, especialmente el CT y el c-LDL. El hipotiroidismo se asocia a disminución de la expresión de receptores de c-LDL hepáticos. El c-HDL se encuentra habitualmente dentro de parámetros normales[49].

En la gestación normalmente aumentan los niveles séricos de CT y TG sin provocar complicaciones, disminuyendo después del parto, igualmente ocurre en mujeres con HF, por lo cual se debe hacer seguimiento, idealmente previo al embarazo[52]. Los niveles de TG se elevan progresivamente cada trimestre durante la gestación, pueden llegar a duplicar su valor en la mujer gestante sin provocar complicaciones. Aquellas mujeres

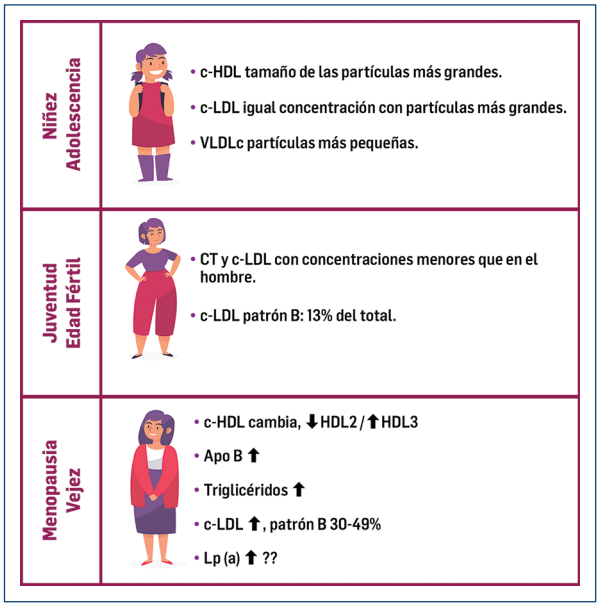


Figura 5. Cambios en la composición lipídica en las diferentes etapas de la vida de la mujer con respecto al hombre. ApoB: apolipoproteína B; c-HDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad; c-VLDL: colesterol vinculado a lipoproteínas de muy alta intensidad; CT: colesterol total; Lp(a): lipoproteína a.

que al inicio del embarazo tienen valores > 500 mg/dl pueden desarrollar hipertrigliceridemia grave si superan los 1.000 mg/dl, aumenta el riesgo de pancreatitis[12,45]. Se recomienda manejo con cambios nutricionales, AF de acuerdo con la condición de embarazo, control de comorbilidades como DM, hipotiroidismo y evitar medicaciones que eleven los niveles de TG[52].

Tratamiento

Pasos para el tratamiento de las dislipidemias en mujeres[7,52-54]**:**

- Determinación de pruebas de lípidos y lipoproteínas séricas: no existen recomendaciones específicas por género para el cribado en las GCP actuales, siendo iguales en ambos sexos[52-54].
- Determinación de RCV individual en mujeres, con alguno de los *scores* señalados en el apartado de Determinación de riesgo cardiovascular de la presente guía.
- Determinar los objetivos y metas para la prevención de ECV de acuerdo con el riesgo determinado, no existiendo diferencias por sexo en estos.

Tratamiento no farmacológico

Debe ser basado en medidas generales de cambio de estilo de vida (ver Recomendaciones de tratamiento no farmacológico de la presente GPC).

Tratamiento farmacológico

Estatinas

Se recomienda terapia con estatinas como tratamiento principal para cuatro grupos de pacientes: 1) ECV aterosclerótica clínica; 2) hipercolesterolemia grave (c-LDL > 190 mg/dl); 3) DM en adultos (edad entre 40 a 75 años), y 4) prevención primaria en adultos entre 40 y 75 años con alto riesgo y algunos adultos con riesgo intermedio o riesgo intermedio/alto, basado en la presencia de potenciadores de riesgo, y/o la presencia de calcio arterial coronario elevado si este es determinado[7,52,53].

La terapia con estatinas es eficaz para la prevención de eventos CV mayores, tanto en hombres como en mujeres con un riesgo equivalente de ECV, y con efectividad similar[55]. Sin embargo, las mujeres elegibles para terapia con estatinas tienen menos probabilidades que los hombres de ser tratadas con cualquier estatina o con la intensidad recomendada por las guías, ya sea porque se las indica menos, por rechazo al tratamiento o por discontinuación de este[56].

Existen condiciones asociadas con mayor riesgo de ECV que deben ser especialmente consideradas en la mujer, como son MNP precoz (< 40 años) y antecedentes de THAE, preeclampsia, DMG, bajo peso gestacional y PPT. En estos casos además de plantear intervenciones como cambio del estilo de vida se debe determinar el potencial beneficio de uso de estatinas, determinando riesgo-beneficio del tratamiento[52-54].

Embarazo y estatinas[53-56]*:*

- Las mujeres en edad fértil en tratamiento con estatinas deben usar un método anticonceptivo.
- Las mujeres que planean un embarazo deben suspender las estatinas uno a dos meses previos, luego intentar embarazo; reiniciar tratamiento posterior al embarazo y lactancia.
- Las mujeres con embarazo no planificado deben suspender las estatinas al momento que se descubra el embarazo.
- No obstante, se puede considerar el uso de resinas o quelantes de ácidos biliares como la colestiramina (no son absorbidos) y la aféresis de c-LDL en pacientes con HF grave.

Ezetimibe

La ezetimibe puede ser una alternativa a las estatinas, tiene un efecto modesto pero efectivo como hipolipemiante tanto en hombres como en mujeres, además de ser una opción en intolerancia a estatinas, en particular en la mujer, quien experimenta más mialgias relacionadas con su uso[57]. La ezetimibe adicionada a cualquier estatina es muy eficaz en la reducción del c-LDL y debe ser considerada para alcanzar las metas establecidas (clase I, nivel de evidencia A)[52-57].

El estudio *Ezetimibe added to Statin after Acute Coronary Syndrome* (IMPROVE-IT), en prevención secundaria y con una participación del 24% de mujeres, demostró incluso una tasa en la reducción de eventos mayor que en los hombres[58].

Inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9

Los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) están indicados en prevención secundaria y en prevención primaria de mujeres de alto riesgo en las que no se alcanzan las metas a pesar de tratamiento óptimo con estatinas y ezetimibe[52-54]. Los distintos estudios clínicos aleatorizados (ECA) con iPCSK9, han demostrado beneficios y reducción de eventos CV similares entre hombres y mujeres[59,60].

El tratamiento de la hipertrigliceridemia es similar en hombres y mujeres, para el abordaje terapéutico y se deben implementar recomendaciones de guías actualizadas[53,60,61].

Conclusiones

Hay diferencias en el nivel lipídico entre hombres y mujeres desde la pubertad hasta la senectud, tornándose mas notorias en la transición MNP y en la post-MNP, en donde la DLP se torna más aterogénica.

El RCV atribuible parece ser mayor en la mujer que en el hombre después de la MNP, por lo que es sumamente importante insistir con el cribado de lípidos en edades tempranas de la mujer.

No hay diferencias específicas de género en cuanto al tratamiento, debiendo tener especial cuidado en la mujer gestante (Recomendaciones 2).

Diabetes *mellitus*

Es uno de los mayores causantes de morbimortalidad y discapacidad en el mundo, con mayor impacto en países de Latinoamérica. La Federación Internacional de Diabetes estima que uno de cada 11 adultos tiene DM y la mitad lo desconoce, en tanto que uno de cada tres adultos tienen intolerancia a la glucosa (IG). El 79% de los diabéticos viven en países de bajos y medianos ingresos[19].

La DM tipo 2 (DM2) es la más frecuente, y a ella nos referiremos fundamentalmente en este capítulo.

Podemos hablar de estados de prediabetes (pre-DM) y DM (Tabla 1). Los estados de pre-DM incluyen glucemia alterada en ayunas (GAA) e IG, que requiere la realización de una prueba oral de tolerancia a la glucosa (PTOG)[61-63].

A nivel global la prevalencia de DM es levemente superior en hombres (9.6 vs. 9%), lo que significa que en el mundo existen 17.2 millones más de hombres diabéticos[64]. Esta relación en la prevalencia puede variar según región geográfica, etnia y grupo etario que se considere. Así, en el grupo etario entre 65 y 79 años no hay diferencias en la prevalencia entre hombres y mujeres y en algunos países latinoamericanos incluso la prevalencia es levemente superior en mujeres[32,65].

En el registro NHANES se evidenció que casi la mitad de adultos norteamericanos tienen DM y pre-DM, con un mayor predominio de la prevalencia en hombres que en mujeres (13.6 vs. 11.4%). Ocurre lo mismo con la pre-DM cuando se usa la primera definición sin IG (39.1 vs. 33.8%)[65]. Este punto es importante teniendo en cuenta que los hombres tienen más GAA y las mujeres IG, y su exclusión subestima la prevalencia de pre-DM en las mujeres[66]. Esta respuesta diferente a la carga de glucosa, sin diferencias en la hemoglobina glucosilada (HbA1c), podría ser debida a la acción de las hormonas sexuales. La TRH con estrógenos en la MNP disminuye la GAA pero ocasiona mayor IG[67,68]. También existe diferencia en la resistencia a la insulina (RI). Mujeres sanas tienen menor masa muscular y mayor masa de tejido adiposo, más ácidos grasos libres circulantes como mayor contenido de lípidos intramiocitos en comparación con varones de la misma edad; todos factores que contribuyen a la RI[69]. El mecanismo de estas diferencias no está claro, aunque involucra (en parte) a los estrógenos endógenos[68]. Los estados de pre-DM presentan un efecto perjudicial con cambios metabólicos con un perfil de riesgo vascular adverso que se encuentra más acentuado en la mujer[70,71].

La DM se asocia a otros FRCV como SP, OB, HTA y DLP, lo que aumenta más el riesgo de eventos CV. Por otro lado, la alteración en el metabolismo de la glucosa es uno de los factores que interviene en el SM (ver apartado específico).

Recomendaciones dislipidemias (Ref: 7,43,44,52 a 54,56 a 61)	CR	NE
Control de FRCV asociados y cambios de estilo de vida; dieta saludable, rica en frutas y verduras, cereales, pescado, alimentos con contenido bajo en grasas saturadas, limitar consumo de alcohol, 150 a 300 minutos semanales de AF de intensidad moderada, incluír actividades de fortalecimiento muscular 2 veces por semana, cesación tabáquica.		A
Se recomienda el cribado de lípidos y lipoproteínas establecidos para población general		A
Se recomienda determinación del RCV individual en mujeres. Determinar los objetivos y metas de tratamiento para prevención de ECV de acuerdo con el RCV determinado. Indicar estatinas en mujeres en prevención primaria con alto RCV y considerarlo en aquellas con riesgo intermedio que tengan algún factor potenciador del RCV		A
No se recomienda hipolipemiantes durante el embarazo y la lactancia		A
En pacientes embarazadas y durante el período de lactancia se puede considerar tratamiento con resinas o aféresis de c-LDL en pacientes con HF grave.	a	C

Recomendación 2. Dislipidemias.
AF: actividad física; CR: clase de recomendación; ECV: enfermedad cardiovascular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HF: hipercolesterolemia familiar; NE: nivel de evidencia; RCV: riesgo cardiovascular.

Tabla 1. Valores que definen prediabetes y diabetes

	Valor normal	Prediabetes		Diabetes
		GAA	IG	
Glucemia en ayunas	< 100 mg/dl	100-125 mg/dl	-	≥ 126 mg/dl
Glucemia a las 2 h poscarga (PTOG)	< 140 mg/dl	-	140-199 mg/dl	≥ 200 mg/dl
HbA1c	< 5.7%	5.7-6.4%		≥ 6.5%

GAA: glucemia alterada en ayunas; IG: intolerancia a la glucosa; PTOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa; HbA1c: hemoglobina glucosilada.

En estudios en donde se comparó el riesgo impartido por los FRCV convencionales, fue la DM el factor con mayor riesgo, sobre todo en mujeres jóvenes[72,73]. La HTA se asocia muy frecuentemente a la DM y la concomitancia de ambos factores determina mayor rigidez arterial, evidenciando cambios en la vasculatura tanto en pre-DM como en pre-HTA[74].

En el estudio *Nurse's Health Study* (NHS), el 61% de las enfermeras con DM2 presentaban SP[75,76]. La OB central (determinada por el perímetro de cintura [PC] y relación cintura-cadera) fue predictor de DM independientemente del índice de masa corporal (IMC)[77]. La ganancia de peso desde la juventud y edad media también se relaciona independientemente con desarrollo de DM[78].

Un apartado particular es el SOPQ, las mujeres con esta condición tienen más prevalencia de IG (OR: 2.48, 1.63-3.77), DM2 (OR: 4.43, 4.06-4.82) y SM (OR: 2.88, 2.40-3.45), incluso ajustada a IMC[79,80].

La historia de DM en los padres es un FR significativo para DM, independientemente de edad, género o adiposidad. El antecedente de DM y SP en uno o ambos padres confiere un riesgo mayor en individuos con IMC < 25 kg/m^2 (OR: 7.86) en comparación con aquellos con un IMC ≥ 25 kg/m^2 (OR: 3.87). Curiosamente, la interacción entre IMC e historia familiar de DM es significativa pero negativa (β: –0.03, p = 0.001)[81].

Existe una interacción entre género, posición social y DM. A menor NSE mayor prevalencia de DM y esto es mucho más marcado en la mujer, e incluso en varios estudios solo se observó este comportamiento en mujeres[82-84].

El antecedente de DMG (ver apartado específico) confiere siete veces más riesgo de tener DM en el futuro comparado con controles, aun en mujeres sin SP[85,86].

Las personas diabéticas tienen 2-4 veces más riesgo de mortalidad CV en comparación con aquellas que no lo son, siendo este riesgo mayor en la mujer[87].

Por otro lado, las mujeres diabéticas tienen más probabilidad de sufrir un evento CV fatal que sus pares masculinos, con un 44% más de riesgo relativo (RR)[88,89].

Las mujeres con DM tipo 1 (DM1) también tienen el doble de riesgo de evento vascular fatal y no fatal en comparación con los hombres[90,91]. Un metaanálisis en población latinoamericana (n = 416,821) evidencia un resultado similar para mujeres con DM2, particularmente a edades más jóvenes[92]. Los mecanismos por los que la DM confiere mayor riesgo a la mujer no se conocen cabalmente. La mayor carga de FR que tiene la mujer comparado con el hombre a edades más tempranas puede producir diferencias en su fisiopatología, determinando mayor exposición en el tiempo a estos factores, y por lo tanto mayor riesgo de ECV[88]. Un sesgo de género en el tratamiento en detrimento del sexo femenino puede estar también implicado[93]. Datos recientes de casi dos millones de individuos con DM en el Reino Unido confirman que la mujer diabética recibió menos indicaciones según las guías de tratamiento vigentes[94]. Además, las mujeres con DM e IAM son subtratadas, recibiendo menos betabloqueantes, ácido acetilsalicílico (AAS) y estatinas, como también menos terapia de revascularización y menos acceso a rehabilitación CV[95,96]. También, las mujeres diabéticas presentan mayor mortalidad e incidencia de eventos mayores a corto y largo plazo, luego de intervención endovascular. Luego de revascularización miocárdica quirúrgica presentan más reingresos hospitalarios por IAM o IC con similar supervivencia a cinco años[97,98].

Por otra parte, las pacientes con DM tienen el doble de riesgo de presentar IC en comparación con las no diabéticas, inclusive en estados de pre-DM[99]. En un metaanálisis que incluyó a más de 12 millones de individuos, se observó que tanto la DM1 como la DM2 fueron un FR más fuerte para IC en mujeres[100]. El mayor desarrollo de cardiomiopatía diabética en la mujer podría relacionarse con un peor control glucémico, con una mayor exposición a la hiperglucemia durante el estadio pre-DM y con la coexistencia de otros FRCV[71,101].

Estrategias específicas en el manejo de la mujer diabética

Es fundamental realizar precozmente el diagnóstico de cualquier trastorno glúcido e implementar las medidas de prevención primaria no farmacológicas con un estilo de vida saludable y activo, como también el control de todos los FRCV asociados, en cualquier etapa de la vida.

Sin embargo en la mujer existen situaciones especiales donde se debe identificar el riesgo de DM: a) mujeres jóvenes con SP u OB; b) mujeres con SOPQ, y c) mujeres con complicaciones en el embarazo (DMG, THAE, ganancia de peso excesiva o RN de bajo peso o prematuro). Estas mujeres deben ser introducidas en programas de control de RCV[62,63].

Es muy importante pesquisar las barreras que frecuentemente entorpecen la adherencia al tratamiento en la mujer diabética, ya que este es uno de los motivos principales de su peor pronóstico. Las mujeres frecuentemente no jerarquizan la importancia de realizar ejercicio físico en forma regular, teniendo menor adherencia en comparación con el hombre incluso después de un evento[102].

Una vez confirmado el diagnóstico de DM, se debe determinar el RCV para así establecer los objetivos terapéuticos específicos, considerándose de moderado riesgo a aquellas mujeres jóvenes (DM1 < 35 años de edad o DM2 < 50 años de edad) con una duración de DM < 10 años sin otro FRCV asociado; alto riesgo a aquellas mujeres con DM > 10 años de duración, sin daño en órgano blanco más un FRCV y muy alto riesgo a mujeres diabéticas con ECV establecida o daño en órgano blanco, tres o más FRCV o comienzo temprano de DM1 o de larga duración (> 20 años)[102].

Con respecto al tratamiento farmacológico, no existen diferencias de recomendaciones de género excepto las relacionadas con el embarazo. En mujeres en alto y muy alto RCV es recomendable el uso de fármacos con reducción demostrada del RCV[103,104].

Sin embargo, hay algunas diferencias en cuanto a efectos de los fármacos hipoglucemiantes. Los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) (p. ej., exenatida, liraglutida) tienen mayor control glucémico en el hombre, y mayor pérdida de peso en la mujer[105].

Las tiazolidinedionas o glitazonas (p. ej., rosiglitazona, pioglitazona) son mejores hipoglucemiantes en mujeres obesas que en hombres o en mujeres no obesas. Mientras que los hombres no obesos responden significativamente mejor a las sulfonilureas[106,107].

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa (iSGLT-2) (canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina) han demostrado reducción de la HbA1C, del peso, de la presión arterial (PA) y del riesgo CV, sin diferencias del beneficio por género[108].

Más allá de la elección de la droga hipoglucemiante, es fundamental trabajar en la concienciación de la población en la necesidad de generar cambios en el estilo de vida, adherirse a programas de ejercicio y lograr apoyo familiar y laboral en el tratamiento de la mujer con DM.

Conclusiones

La mortalidad por ECV es mayor en la mujer diabética comparada con el hombre diabético. Las mujeres diabéticas tienen más probabilidades de sufrir IC y CI fatal y no fatal que sus pares masculinos. Los mecanismos que explican este mayor riesgo no se conocen cabalmente, podría atribuirse a una mayor carga de FRCV a edades más tempranas y a un sesgo en el tratamiento en detrimento del sexo femenino. Existe una interacción entre género, NSE y DM, siendo esto mucho más marcado en la mujer.

Con respecto al tratamiento no existen diferencias específicas de género, excepto las relacionadas con el embarazo (Recomendación 3).

Sobrepeso-obesidad

En muchos países de Latinoamérica, como consecuencia de transformaciones económicas, sociales y demográficas, se han producido modificaciones importantes con respecto a ingesta de alimentos y patrones dietéticos. Esto ha llevado a una transición nutricional, en donde el SP y la OB han crecido inexorablemente, alcanzando a nivel mundial dimensiones epidémicas. La prevalencia mundial de OB casi se ha triplicado desde 1975 hasta la fecha. En 2016 aproximadamente 1,900 millones de adultos de 18 años o más tenían SP, de estos, 650 millones eran obesos[110]. En la Región de las Américas para el mismo año, la prevalencia de SP en adultos fue del 62% (60.9% mujeres y 64.1% hombres) y de OB 28.3% (31.0% mujeres y 25.9% hombres). Estas cifras prácticamente duplican la prevalencia mundial, constituyéndose en la región con la mayor prevalencia entre todas las regiones de la OMS[111].

La OB y sus determinantes son FR para tres de las cuatro causas principales de ENT en todo el mundo, incluidas ECV, DM y ciertos cánceres. Además se asocia a aumento de PA, DLP, RI, inflamación sistémica, albuminuria, estados protrombóticos, mayor riesgo de IC, CI, fibrilación auricular (FA) y ACV[111,112]. Con respecto al riesgo que confiere, hay datos que sugieren que similares aumentos en el IMC se asocian con un mayor incremento en la PA sistólica en mujeres[113]. Por otro lado el *Framingham Heart Study* mostró que la OB aumenta el RR para ECV más en la mujer que en el hombre (64 vs. 46%, respectivamente), comparado con individuos con peso normal[114]. Sin embargo, otros estudios prospectivos han demostrado riesgo casi idéntico para hombres y mujeres para CI, mientras que el riesgo para ACV es mayor en los hombres[111,114].

La MNP, tanto espontánea como quirúrgica, impacta en la incidencia de OB. Los mecanismos fisiopatológicos y la evidencia son poco claras. El mecanismo más aceptado es el de la redistribución de la grasa corporal en la post-MNP, favoreciendo el aumento del PC, llevando a la OB abdominal[115].

En 1997 la OMS propuso puntos de corte para identificar personas en riesgo de acuerdo con el PC, estableciendo en mujeres tres categorías: bajo riesgo PC $\leq$ 79 cm, riesgo incrementado PC de 80 a 87 cm y alto riesgo PC $\geq$ 88 cm[116]. El PC es el mejor marcador de adiposidad central. Es difícil establecer el PC que hay que tener en cuenta en una población tan dispar, con variantes étnicas como la latinoamericana. En un estudio realizado en Argentina, tomando como punto de corte PC $\geq$ 88 cm, la prevalencia de OB abdominal en mujeres fue del 68%, con una significativa diferencia según el estatus menopaúsico: 66% en no menopáusicas y 75% en menopáusicas[117].

Estrategias para el manejo de la obesidad

Los cambios del estilo de vida son la base de todo programa de pérdida de peso, el cual debe ser multidisciplinario e individualizarse de acuerdo con la condición de salud de la mujer que tratar. En pacientes con SP y OB se deben establecer metas iniciales de pérdida del 5 al 10% de peso de base en seis meses, con disminución de la ingesta calórica, la cual sería de 1,200-1,500 kcal/día para las mujeres. Todo plan de tratamiento deberá ser complementado con un programa de actividad física (AF). Esta debe ser preferiblemente aeróbica, iniciando con $\geq$ 150 minutos/semana. Niveles más altos de AF con 200 a 300 minutos/semana se recomiendan para mantenimiento del peso o minimizar la recuperación de este después de un año de seguimiento[43,44,118].

El IMC debe ser calculado y el PC medido durante las citas médicas. Se recomienda el monitoreo del peso de forma regular (semanalmente) registrado por la paciente con el fin de observar el comportamiento del peso corporal de forma continua. Se ha demostrado que la reducción del 5-10% del peso inicial (en los primeros seis meses) por medio de la modificación del

Recomendaciones diabetes mellitus (Ref: 7, 62 a 71, 103 a 109)	CR	NE
Control de FRCV asociados y cambios de estilo de vida; dieta saludable, rica en frutas y verduras, cereales, pescado, alimentos con contenido bajo en grasas saturadas, limitar consumo de alcohol, 150 a 300 minutos semanales de AF de intensidad moderada, incluír actividades de fortalecimiento muscular 2 veces por semana, cesación tabáquica. En toda mujer con DM, o con GAA o IG, intensificar cambios en el estilo de vida		A
Todas las mujeres con sobrepeso u obesidad deben ser instruidas y aconsejadas sobre la relación existente entre esta condición y el potencial riesgo de desarrollo de DM2		B
En caso de GAA (110-126 mg/dl), realizar PTGO y en caso de ser negativa repetirla anualmente. Determinar los objetivos y metas de tratamiento para la prevención de ECV de acuerdo con el RCV determinado. HbA1c ≤7% en la mayoría de las mujeres adultas, aunque el objetivo debe individualizarse según la edad, fragilidad y riesgo de hipoglucemias. No hay diferencias en cuanto a las drogas para el tratamiento entre hombres y mujeres.		A
Se recomienda en toda mujer diabética búsqueda de daño de órgano blanco para recategorizar el RCV.		C
Se recomienda una PA <140/90 mmHg, aunque podría considerarse menos en pacientes con DM-1 y en pacientes jóvenes sin fragilidad. Considerar bloqueantes del SRAA como primera línea, especialmente en pacientes con albuminuria, con excepción de la mujer fértil sin adecuado control de la natalidad. En mujeres con SOPQ se debe considerarse evaluación para descartar DM2, como mínimo una vez al año.	a	B
AAS (75-100mg/día) en mujeres diabéticas con alto y muy alto RCV, bajo riesgo de sangrado y ausencia de contraindicaciones.	b	A
En mujeres diabéticas de moderado riesgo no se recomienda el uso de aspirina		B

Recomendación 3. Diabetes *mellitus*.
AAS: ácido acetilsalicílico; AF: actividad física; CR: clase de recomendación; DM: diabetes *mellitus*; DM1: diabetes *mellitus* tipo 1; DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; GAA: glucemia alterada en ayunas; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IG: intolerancia a la glucosa; NE: nivel de evidencia; PA: tensión arterial; pre-DM: prediabetes *mellitus*; PTOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa; RCV: riesgo cardiovascular; SOPQ: síndrome de ovario poliquístico; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

estilo de vida es capaz de mejorar la PA, retrasar la presentación de la DM2, mejorar el control glucémico en pacientes diabéticas, disminuir lípidos circulantes y reducir los eventos CV[43,118,119].

Las terapias farmacológicas y quirúrgicas aprobadas para el tratamiento de la OB deben ser utilizadas como complementos a las intervenciones de cambio de estilo de vida, y no como terapia única, contribuyendo a la reducción de peso en pacientes elegibles.

La farmacoterapia debe ser considerada en pacientes con OB (IMC > 30 kg/m^2) o IMC > 27 kg/m^2 y una comorbilidad relacionada con la OB; no debería ser usada sola o ser una primera línea de tratamiento. No debe indicarse en mujeres susceptibles de embarazo (de ser así, estas deben tener anticoncepción), tampoco durante el embarazo o durante la lactancia[43,118,119].

La cirugía bariátrica (CB) debe ser considerada en pacientes adultas con IMC > 40 kg/m^2 o con IMC > 35 kg/m^2 con comorbilidades relacionadas con la OB, quienes no han logrado la meta de peso con cambios de estilo de vida y farmacoterapia[118,119].

En un metaanálisis que incluyó un 70% de mujeres, de edad promedio 48 años, las pacientes sometidas a CB reducen el riesgo de eventos CV, IAM, ACV y mortalidad, comparados con controles no quirúrgicos[120]. Por los cambios metabólicos secundarios a la cirugía, se recomienda que la mujer espere 12-24 meses para embarazarse[118,119,121]. En un estudio retrospectivo en mujeres embarazadas posterior a la CB se evidenció disminución de incidencia de embarazos macrosómicos, ganancia saludable de peso durante el embarazo, así como disminución de DMG del 17.3 al 11% y disminución de THAE del 23.6 al 11.2%[121].

Conclusiones

La OB es un importante problema de salud pública en la Región de las Américas, con una prevalencia mayor en mujeres. Siendo un importante FRCV para ECV, no es tenida en cuenta en las calculadoras de RCV. Frecuentemente se asocia con otros FRCV, por lo que es muy importante su diagnóstico y tratamiento, sobre todo

en la mujer en la transición MNP y en la post-MNP. Las medidas generales y los tratamientos farmacológicos no difieren entre sexos. Las terapias farmacológicas y quirúrgicas deben ser utilizadas como complementos a las intervenciones de cambio de estilo de vida, y no como terapia única (Recomendación 4).

Síndrome metabólico

El diagnóstico de SM requiere la presencia de tres o más FRCV, que incluyen OB abdominal, RI, alteración del metabolismo de la glucosa, HTA y/o perfil lipídico adverso. La prevalencia se estima en un 41% en hombres y un 38% en mujeres entre 47 a 71 años en Europa[122]. Esta relación se invierte en Latinoamérica y región del Caribe, donde se reporta una mayor prevalencia en mujeres (41.6%) que en hombres (21.7%)[122,123].

El SM puede incrementar o favorecer la aparición de DM. Se ha demostrado que los individuos con SM tienen cinco veces más riesgo de evolucionar hacia DM2[124-126].

El valor del SM como predictor de RCV ha provocado mucho debate, ya que no todos los estudios han sido ajustados por los componentes individuales al reportar el riesgo. Por ello es importante analizar las diferencias de este síndrome por género.

El grupo de Mottillo et al.[127], en un metaanálisis que incluyó 87 estudios y que evaluó el RCV determinado por el SM, demostró que el SM aumentó dos veces el riesgo de eventos CV y 1.5 veces la mortalidad global. El SM en este análisis mantuvo su valor pronóstico, aun en ausencia de DM2. El incremento en el RCV fue consistentemente mayor en las mujeres en comparación con los hombres (RR: 1,86; intervalo del confianza del 95% [IC 95%]: 1.37-2.52 y RR: 1.42; IC 95%: 1.16-1.74, respectivamente).

En un metaanálisis previo, que incluyó 21 estudios que consideraron individuos con SM en comparación con los que no lo tenían y RCV, los pacientes con SM tenían mayor mortalidad por todas las causas (RR: 1.35; IC 95%: 1.17-1.56) y ECV (RR: 1.74; IC 95%: 1.29-2.35); así como una mayor incidencia de ECV (RR: 1.53; IC 95%: 1.26-1.87), CI (RR: 1.52; IC 95%: 1.37-1.69) y ACV (RR: 1.76; IC 95%: 1,37-2.25)[128]. En el análisis desagregado por sexo, el RR de ECV asociada con el SM fue mayor en las mujeres. Cuando utilizaron la definición de la OMS, el riesgo fue más alto en comparación con los que utilizaron la definición del *Adult Treatment Panel III*[124].

Los mecanismos que determinan mayor RCV en mujeres con SM no están claros. Entre los factores que pudieran influir se ha invocado la mayor prevalencia de OB abdominal en mujeres post-MNP, con el consiguiente aumento de inflamación sistémica y disfunción endotelial, mayor agregación plaquetaria y aumento del estrés oxidativo. Otro dato importante es la DLP más aterogénica en esta etapa de la vida de la mujer y la hipertrigliceridemia, confiriendo más riesgo CV en mujeres que en hombres. Sin embargo, no se pueden descartar otros factores que pudieran también estar involucrados, como la presencia en algunas mujeres de SOPQ, en las que se ha demostrado mayor elevación de proteína C reactiva (PCR) como marcador de inflamación, y mayor prevalencia de eventos isquémicos, uso de terapia hormonal y DMG. Las consecuencias de la presencia de estos factores en el SM producen aterogénesis, disfunción diastólica de ventrículo izquierdo, disfunción microvascular, calcificación vascular, hipertrofia ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca[129].

El diagnóstico de SM permite la detección de mujeres con alto riesgo de desarrollar DM a mediano plazo, por lo que es importante su pesquisa.

Tratamiento del síndrome metabólico

El SM y sus componentes deben ser abordados en conjunto, con modificación del estilo de vida, con AF programada y dieta. Con respecto a la farmacoterapia, no existen diferencias importantes según sexo, salvo con respecto a la metformina y las tiazolidinedionas en mujeres con SM y SOPQ. La metformina es un agente insulino-sensibilizador, fundamental para tratar la anovulación en la paciente con SOPQ y SM que es infértil. En ellas, la metformina disminuye los niveles de insulina y altera el efecto, estimulado por insulina, de la síntesis de andrógenos ováricos. Las tiazolidinedionas son otra alternativa para mejorar la RI, atenuar la producción ovárica de andrógenos y producir ovulación[129]. No existe evidencia, sin embargo, que demuestre que el uso de estos fármacos en mujeres con SM reduzca su riesgo de eventos CV.

En el caso de HTA en las mujeres con SM, tras la MNP se sugiere comenzar con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII)[130].

El tratamiento del SM es, en general, semejante en hombres y mujeres, con consideraciones sobre el uso de algunos fármacos en las mujeres en edad fértil (por riesgo de teratogenia) y aquellas que requieren tratamiento hormonal concomitante.

Recomendaciones Sobrepeso - Obesidad (Ref: 43, 116 a 121)	CR	NE
Se recomienda mantener un peso saludable con IMC 18.5-24-9 kg/m2 y PC <88 cm en mujeres. Se recomienda la pérdida de peso en mujeres con sobrepeso u obesidad con el objetivo de mejorar su perfil de RCV. Control de FRCV asociados y cambios de estilo de vida: dieta saludable, rica en frutas y verduras, cereales, pescado, alimentos con bajo contenido en grasas saturadas, limitar consumo de alcohol. Cesación tabáquica. Realizar 150 a 300 minutos semanales de AF de intensidad moderada, incluir 2 veces por semana, actividades de fortalecimiento muscular, en caso de limitaciones físicas personalizar plan de entrenamiento.		A
Se recomiendan las mediciones de IMC para el cribado de sobrepeso y obesidad en toda la población adulta, con los puntos de corte establecidos. Calcular el IMC u otras medidas antropométricas que se consideren pertinentes, en consultas médicas anualmente o más frecuentemente, con el propósito de intervención.		C
Medir el PC para identificar a mujeres con mayor riesgo cardiometabolico, en cada oportunidad que se tenga. En toda mujer con sobrepeso u obesidad debe buscarse y descartar SOPQ e Hígado graso no alcohólico. Se sugiere evaluación psicológica y social para identificar barreras al tratamiento en toda mujer con sobrepeso u obesidad. El manejo con equipo multidisciplinar es el aconsejado. Se sugiere investigar síndrome de apnea del sueño en toda mujer obesa.	a	B
Debe transmitirse en cada oportunidad que se tenga, el aumento del RCV, de DM, mortalidad y disminución de la expectativa de vida que tiene la mujer obesa, empoderando a la mujer con el conocimiento adecuado.		B
Con respecto al tratamiento, se recomienda manejo con equipo multidisciplinario y considerar tratamiento farmacológico o cirugía bariátrica cuando no se logra el objetivo planteado de descenso de peso. La farmacoterapia esta indicada en mujeres con IMC >30 o >27 con la presencia de comorbilidades.		A
Los fármacos para bajar de peso (naltrexona-bupropión, liraglutida, lorcaserina, orlistat y fentermina-topiramato) están contraindicados en el embarazo y lactancia. Se debe tener especial precaución en mujeres en edad fértil.		A

Recomendación 4. Sobrepeso y obesidad.
AF: actividad física; CR: clase de recomendación; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; IMC: índice de masa corporal; NE: nivel de evidencia; PC: perímetro de cintura; RCV: riesgo cardiovascular; SOPQ: síndrome de ovario poliquístico.

Conclusiones

Existe evidencia de que las mujeres con SM tienen un mayor RCV que los hombres, aunque los mecanismos que podrían explicar estas diferencias no están del todo claros. En Latinoamérica y el Caribe la prevalencia de SM es mayor en mujeres. El diagnóstico de SM permite la detección de mujeres con alto riesgo de desarrollar DM2 a mediano plazo, por lo que es muy importante su pesquisa. El tratamiento del SM es en general semejante entre hombres y mujeres, con consideraciones sobre el uso de algunos fármacos en mujeres en edad fértil y en aquellas que requieran tratamiento hormonal concomitante.

Inactividad física-sedentarismo

La IF y el sedentarismo se reconocen como FR independiente para ECV y como FR asociado a varias enfermedades crónicas[131].

El sedentarismo se define teniendo en cuenta dos criterios, intensidad y postura; la intensidad se refiere a actividades menores a 1.5 MET, o que tengan un gasto menor al 10% del gasto en reposo, en tanto la postura hace referencia a la posición sentada o recostada[132].

El estudio observacional *Women's Health Initiative* (WHI) aporta evidencia nueva con respecto al impacto real del sedentarismo sobre la salud de la mujer. Este estudio incluyó a casi 72,000 mujeres de 50 a 79 años, libres de ECV establecida; demostró que la cantidad de horas que una persona permanece sentada impacta negativamente en la salud CV, con independencia del nivel de AF que haga. Esta asociación fue mayor en mujeres con SP y en mayores de 70 años, después de corregir por múltiples factores[133].

La AF se define como cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que resultan en gasto energético, mientras que el ejercicio es una AF planeada, estructurada y repetitiva que mantiene o mejora uno o más componentes de la aptitud física. Su intensidad puede ser leve, moderada o vigorosa. Ejemplos de AF de intensidad leve son caminar despacio (menos de 4 km/h), cocinar y algunas labores del hogar; la AF de intensidad moderada incluye caminar rápidamente (4 a 6 km/h) y la AF vigorosa incluye trotar o correr[134].

El efecto cardioprotector de la AF regular en bajos o altos volúmenes se ha evidenciado en todas las edades, razas y sexos. En una revisión de 174 estudios de Kyu et al. se observó cómo la realización de AF y el aumento de la dosis de esta se asocia con disminución del RR de cinco de las principales enfermedades crónicas en la mujer, como son ECV, enfermedad isquémica cerebral, DM, cáncer de mama y cáncer de colon[135].

El metaanálisis de Ekelund et al., con más de un millón de participantes, demostró que la AF moderada a vigorosa se encuentra inversamente asociada a una menor mortalidad CV, mientras que la mayor cantidad de tiempo sedentario aumenta el riesgo de mortalidad por todas las causas, mortalidad CV, ECV, DM2, cáncer de colon, endometrio y pulmón[136].

La evidencia de los beneficios de la AF ha aumentado, incluyendo también a mujeres embarazadas y a mujeres adultas mayores[137,138]. Es así como la AF tiene un rol preponderante desde la prevención primordial hasta la prevención secundaria en mujeres, a lo largo de todas las etapas de la vida para más de 30 condiciones médicas[139].

A pesar de la evidencia descrita relacionada con la AF, los estudios muestran que la población en general no cumple con los niveles de AF recomendados. Esto fue evidenciado en el estudio global de IF realizado por la OMS en 168 países: el 60% de la población no cumple con los niveles de AF necesarios para obtener beneficios en salud. La IF representa el cuarto FR para mortalidad global y su prevalencia es mayor en mujeres (31.7%) que en hombres (22.4%). Esto comienza desde la infancia, dado que la mayoría de las niñas en 6.º y 7.º grado suspenden la AF; más del 80% de los adolescentes en el mundo no tienen un nivel suficiente de AF, con mayor prevalencia en las adolescentes[131].

Recomendaciones de actividad física

A la hora de prescribir AF en la mujer es importante considerar sus características individuales, tales como su composición corporal, su realidad endocrinológica y diferencias en la respuesta al ejercicio.

Niñas y adolescentes

Entre los 6 y 17 años, se benefician de 60 minutos diarios de AF aeróbica de intensidad moderada a vigorosa, incorporando ejercicios de resistencia y fortalecimiento por lo menos tres días a la semana, así como la realización de varias horas de AF de intensidad leve a lo largo del día. Se deben considerar diferentes actividades acordes a la edad, para mantener la motivación. Se deben limitar los periodos prolongados de estar sentados, y el tiempo recreacional de pantalla debe ser también limitado a un máximo de dos horas al día[131,140].

Mujer embarazada

En mujeres saludables la AF de moderada intensidad durante el embarazo se considera segura, no incrementa el riesgo de PPT o bajo peso al nacer y tiene beneficios relacionados con la disminución del riesgo por el incremento excesivo del peso y de DMG, así como mejoría en el *fitness* cardiorrespiratorio. En posparto la AF también se considera segura, no interviene negativamente con la lactancia y tiene beneficios como son disminución del riesgo de síntomas de Ds posparto, así como mejor control de peso al combinarlo con una alimentación equilibrada. Existe alguna evidencia que sugiere que la AF durante el embarazo reduce el riesgo de algunas complicaciones como la preeclamsia, disminuye el tiempo del trabajo de parto y mejora la recuperación en el posparto[131,140-142]. En ausencia de complicaciones o contraindicaciones obstétricas o médicas, se debe alentar a las embarazadas a continuar o iniciar AF, por lo menos 150 minutos semanales de intensidad moderada, idealmente repartida durante toda la semana. En caso de no poder realizar esta cantidad, se recomienda que se mantenga tan activa como pueda[141].

Después del primer trimestre de embarazo, deben evitar actividades que requieran posiciones en decúbito supino, así como deportes de contacto o con alto riesgo de caída[137].

Las mujeres atletas pueden continuar con entrenamiento intensivo durante el embarazo, aunque es recomendable que no excedan más del 90% de la frecuencia cardiaca (FC) máxima predicha para su edad por el riesgo de bradicardia fetal[143].

Mujer adulta sana

La recomendación para todos los adultos es moverse más y sentarse menos a lo largo del día teniendo en cuenta que un poco de AF siempre es mejor que nada[143,144]. Para obtener los principales beneficios descritos se debe realizar entre 150 a 300 minutos semanales de AF de intensidad moderada o 75 minutos semanales de AF vigorosa a la semana, o combinarlos, además de incluir actividades de fortalecimiento muscular dos veces por semana, que incluyan los grupos musculares mayores. Beneficios adicionales

se pueden obtener incrementando a 300 minutos semanales de AF de intensidad moderada[145].

Mujer adulta mayor

Puede cursar con comorbilidades que deben tenerse en cuenta para la prescripción de la AF. Un porcentaje no despreciable de este grupo etario puede cursar con importante desacondicionamiento físico, disminución de la coordinación y equilibrio y/o criterios de fragilidad. La recomendación de 150 minutos semanales de AF de intensidad moderada debe incluir ejercicios de coordinación, equilibrio y fortalecimiento. La intensidad de la actividad siempre debe tener como punto inicial el nivel y capacidad individual de cada persona. Si no se alcanza a realizar la recomendación de 150 minutos semanales, es importante realizar la cantidad de AF que sea posible. El incremento en la intensidad de AF se debe realizar de manera lenta y gradual, con cambios leves durante semanas o meses[146].

Mujer con enfermedad cardiovascular

Las recomendaciones de prevención secundaria incluyen la participación en programas de rehabilitación cardiaca (RC) y realización de AF, con evidencia de beneficios en términos de disminución de mortalidad CV y por todas las causas, mejor control de FRCV, mejoría en calidad de vida, disminución de nuevos eventos CV y disminución de hospitalizaciones. Los beneficios de los programas de RC son evidentes para ambos sexos, sin embargo, el porcentaje de mujeres remitidas a RC es muy bajo (menor al 20%), al igual que la prescripción de la AF y la adherencia a esta[147]. Las recomendaciones son de 150 a 300 minutos semanales de AF aeróbica de intensidad moderada o 75 minutos semanales de intensidad vigorosa, o la combinación de ambas intensidades; se deben incluir, además, ejercicios de fortalecimiento y resistencia para grupos musculares mayores, dos o más días a la semana[146].

En resumen, la evidencia científica respalda los beneficios de la AF en la mujer a lo largo de toda su vida. Todas las mujeres deben recibir una consejería de rutina promoviendo la AF como estilo de vida saludable, con la evidencia actual es necesario insistir en la prescripción y seguimiento de la AF en las mujeres.

Conclusiones

El sedentarismo y la IF es un problema creciente y con mayor preponderancia en la mujer. El tiempo de IF impacta negativamente en la salud CV, con independencia del nivel de AF que se realice y esta asociación es mayor en mujeres. Por otro lado, la AF regular incrementa la capacidad funcional, mejora el perfil CV y disminuye la mortalidad por cualquier causa. No hay diferencias en el beneficio de la AF o de programas de rehabilitación CV entre los sexos, sin embargo las mujeres son menos derivadas a programas de RC y presentan menor adherencia. Es por lo tanto fundamental identificar estas barreras entre los profesionales y la propia mujer para así lograr los beneficios asociados al cumplimiento de los programas (Recomendación 5).

Tabaquismo

El TAB es la primera causa de enfermedad, discapacidad y muerte evitable en el mundo[148]. Esta pandemia, que alcanzó su pico de consumo en hombres a mediados del siglo XX, cambió su curso a medida que se hicieron evidentes las patologías relacionadas. Pero las curvas de prevalencia de consumo de tabaco no han sido iguales para hombres y mujeres. En hombres la prevalencia ha venido disminuyendo de forma sostenida en los países donde las estrategias del Convenio Marco para el Control del Tabaco (CMCT) de la OMS se han implementado. Mientras tanto, la prevalencia de consumo de tabaco en mujeres se incrementó de manera drástica, impulsada por el incesante *marketing* de la industria del tabaco enfocada en la mujer. En la década de 1930, los cigarrillos se consolidaron como un símbolo de la mujer glamorosa e independiente, acompañando los movimientos de liberación femenina. Desde entonces se incorporaron al mercado cigarrillos *light*, con filtros, delgados o saborizados y marcas diseñadas para la mujer, como la famosa «Virginia Slim», con publicidad engañosa (fumar como herramienta para controlar el peso) alentando el deseo de fumar en adolescentes y jóvenes, sin saber que quedarían atrapadas en una adicción que mata medio millón de mujeres al año[149,150].

Efectos del tabaquismo activo y pasivo

Las enfermedades CV y cerebrovasculares se encuentran dentro de las principales causas de mortalidad en las mujeres fumadoras, superando las muertes por cáncer de mama, con un riesgo en relación directa con el consumo[151]. Pero además del amplio conocimiento acumulado sobre el TAB como FRCV mayor, es fundamental que los médicos incorporen el conocimiento de que el TAB es una enfermedad en sí misma, de carácter

Recomendaciones Actividad física (Ref: 140 a 143, 145 a 147)	CR	NE
Niñas, adolescentes, jóvenes: 60 minutos diarios de AF aeróbica de intensidad moderada a vigorosa, incorporando ejercicios de resistencia y fortalecimiento por lo menos 3 días a la semana, así como realización de varias horas de AF de intensidad leve a lo largo del día.		A
Embarazo: AF de intensidad moderada, por lo menos 150 minutos semanales, idealmente repartida durante toda la semana. En caso de no poder realizar esta cantidad o intensidad, se recomienda que se mantenga tan activa como pueda.		A
Mujer adulta: 150 a 300 minutos semanales de AF de intensidad moderada o 75 minutos semanales de AF vigorosa, o el equivalente al combinar estas dos intensidades, además de incluir actividades de fortalecimiento muscular 2 veces por semana. Para pacientes que han tenido un evento cardiovascular agudo, la actividad física y el ejercicio debe ser inicialmente prescrita a través de un programa de Rehabilitación cardiaca. La mujer debe ser rutinariamente asesorada en cada visita médica sobre las ventajas de realizar AF de manera óptima como parte de un estilo de vida saludable.		A
Mujer adulta mayor: 150 a 300 minutos semanales de AF de intensidad moderada. Ejercicios de coordinación, balance y fortalecimiento. La intensidad de la AF siempre debe tener como punto inicial el nivel y capacidad individual y sus comorbilidades. Si no se alcanza a realizar la recomendación de 150 minutos semanales, es importante realizar la cantidad de AF que sea posible.		A

Recomendación 5. Actividad física.
AF: actividad física; CR: clase de recomendación; NE: nivel de evidencia.

adictivo, con un curso crónico y tendencia a la recaída[152]. Entender la naturaleza adictiva, que involucra la dependencia biológica y complejas modificaciones de los circuitos determinantes de las conductas (condicionamientos automáticos, operativos y emocionales), su curso crónico y la recaída, permite adecuar las estrategias de intervención, particularmente en mujeres. La nicotina presente en el tabaco alcanza rápidamente el sistema nervioso central (SNC) y se une a los receptores nicotínicos del sistema dopaminérgico mesolímbico, desencadenando una señal de placer y modulación de los estados de ánimo, dependiente de la dosis. Se ha demostrado que la adicción a la nicotina luego de haberse expuesto al menos una vez a sus efectos es del 32%, superando en su capacidad adictiva a otras sustancias con fuerte adicción, como la cocaína y la heroína[153]. La dependencia biológica es intensa en la mayoría de los fumadores, lo que determina que poco tiempo después de interrumpir el consumo aparezca un síndrome de abstinencia caracterizado por síntomas físicos y psíquicos que incluyen cansancio, cefaleas, perturbación del estado de ánimo, irritabilidad, agitación, insomnio e intensos deseos de fumar, entre otros. Estos síntomas alcanzan su máxima expresión en los primeros días de la abstinencia, pudiendo persistir en niveles elevados durante dos o cuatro semanas[154]. Los profundos y complejos cambios que ocurren en el SNC del fumador sumado al síndrome de abstinencia hacen que abandonar el consumo de tabaco sea muy difícil y por ello las tasas de éxito de los intentos espontáneos, sin apoyo específico, son muy bajas y rondan el 2-3% con seguimientos al año[155].

En la mujer existen factores claves adicionales que dificultan el abandono, como ser el recurso de fumar como herramienta de control del estado de ánimo, el temor al aumento de peso, la influencia de los cambios hormonales cíclicos y una clara relación entre la Ds y el consumo de tabaco. Los estrógenos estarían involucrados en una más rápida metabolización de la nicotina en las mujeres, con un espectro de condiciones en las que las mujeres en tratamiento con ACOS con estrógenos o estrógenos combinados tendrían un metabolismo más rápido, mientras que las mujeres post-MNP son semejantes a los hombres. Las mujeres que dejan de fumar en la fase estrogénica poseen tasas de recaída significativamente más altas que las que lo logran en la fase lútea. La influencia estrogénica podría estar en la base de una mayor dependencia biológica, en relación con los circuitos de recompensa en las mujeres, con una mayor dependencia ligada a los comportamientos y factores psico-socio-culturales[150].

Enfoque terapéutico

Dejar de fumar es la estrategia más costo-efectiva para la salud CV. A pesar de los contundentes beneficios conocidos, lograr este cambio sin apoyo es muy difícil para el fumador y numerosos estudios han señalado que la mujer tiene incluso mayor dificultad para dejarlo. Las mujeres reportan más síntomas de abstinencia psíquicos, lo cual requiere un manejo diferencial. También las mujeres asignan mayor importancia a la ganancia de peso como consecuencia de dejar de

fumar, siendo este un factor importante en la recaída[156].

El apoyo para lograr la cesación incluye un amplio espectro de modalidades de intervención, desde la intervención mínima de pocos minutos en la consulta médica hasta la intervención especializada en una unidad de TAB. No existe una forma de abordar el TAB única que sea efectiva para todos los fumadores y dependerá del profesional que asista al paciente orientarlo y apoyarlo en función de sus necesidades específicas. Existe evidencia de que cuanto mayor el tiempo y recursos terapéuticos asignado a la intervención, mayor es la eficacia. También existe evidencia que el solo hecho de mover al paciente de su etapa de cambio incrementa la probabilidad de lograr la abstinencia en una próxima intervención.

Existe consenso de acuerdo con la evidencia sobre las siguientes recomendaciones generales[145]:

- Todos los profesionales de la salud deberían realizar una intervención mínima, consistente en las denominadas «5 A», protocolo de intervención breve y estructurado en cinco pasos, que incluye:

1. Averiguar si fuma o no *(Ask)*.
2. Aconsejarle que deje de fumar *(Advise)*.
3. Ampliar el diagnóstico, averiguando si desea o no hacer un intento para dejar de fumar *(Assess)*.
4. Ayudarle, si procede, en el intento de abandono *(Assist)*.
5. Acordar un seguimiento *(Arrange)*.

- El TAB debe ser evaluado como una adicción crónica que requiere elevadas habilidades para el manejo terapéutico crónico. Es deseable que los profesionales de la salud realicen entrenamiento específico para su tratamiento, pues se ha demostrado que cuando reciben este entrenamiento aumenta significativamente el número de pacientes que logran dejar de fumar. En caso de no poseer estas habilidades, considerar la derivación hacia profesionales con estas capacidades. Todo centro asistencial debería contar con equipos entrenados en cesación de TAB. Todos los profesionales de la salud deben investigar el TAB pasivo en sus pacientes y recomendar evitar la exposición al humo de tabaco. Está claramente establecido que la exposición al humo de tabaco de segunda mano causa enfermedad CV y cerebrovascular y puede desencadenar efectos adversos agudos. Incluso exposiciones por breves lapsos de tiempo pueden gatillar los mecanismos para un IAM. Se ha demostrado que las políticas de ambientes libres de humo de tabaco reducen hasta un 22 a 25% el ingreso hospitalario por IAM. Si bien estas políticas se acompañan de mayor conciencia y cambios en los patrones de conducta de los fumadores, el domicilio y los vehículos particulares no están regulados por las políticas de ambientes libres de humo de tabaco y debe ser el profesional quien advierta a los pacientes sobre la importancia de eliminar el humo de tabaco y de los dispositivos electrónicos en estos espacios.
- Tratamiento en el embarazo: constituye una oportunidad muy especial para realizar una intervención terapéutica para alentar el abandono, por los probados efectos deletéreos para el feto y la motivación elevada de la madre por dejar de fumar. Es fundamental en esta población evitar todo enjuiciamiento de la conducta de fumar de la mujer embarazada y centrar la intervención en la mejor ayuda que se pueda brindar para lograr la abstinencia. Idealmente previo al embarazo, cuando este es planificado y lo más precozmente posible si el embarazo está en curso. Una vez ocurrido el nacimiento del bebé se deberá reforzar la abstinencia, pues es frecuente la recaída luego de que el bebé nace. El tratamiento farmacológico de primera línea en esta población son los sustitutos nicotínicos junto a consejo y acompañamiento, cuando la paciente no logra dejar el TAB solo con el consejo.
- Tratamiento durante internación: se debe realizar asesoramiento y consejo intensivo para sostener la abstinencia durante la internación, y continuar el soporte terapéutico con seguimientos acordados durante al menos un mes luego del alta.

Farmacoterapia del tabaquismo[157]

Existen tres tipos de medicamentos aprobados y con eficacia y seguridad comprobadas para el tratamiento para dejar de fumar:

- Terapia de reemplazo de nicotina (TRN).
- Bupropión.
- Vareniclina.

Las dosis habituales y precauciones se reseñan en la tabla 2.

Conclusiones

Debe tenerse presente que la mujer puede beneficiarse más que el hombre del tratamiento cognitivo-conductual asociado a farmacoterapia específica, durante intervalos de tiempo más prolongados. Los

Tabla 2. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la dependencia al tabaco. Modalidades para la prescripción

Tratamiento	Dosis	Precauciones
TRN		
Goma de mascar de 2 o 4 mg de nicotina por unidad	Dosis de inicio: 4 mg si el primer consumo es hasta 30 minutos luego de despertar; 2 mg si el primer consumo es posterior a 30 min luego de despertar; máximo 24 piezas/día. Puede indicarse reglado (anticipando situaciones de consumo tabáquico habituales o previsibles) o a demanda	Puede aparecer dispepsia, evitar comidas o bebidas 15 minutos antes o después y durante el uso de la pieza
Parches de 21, 14 y 7 mg de nicotina por unidad	Dosis de inicio: 21 mg para 10 o más CPD; 14 mg para menos de 10 CPD. Pueden usarse en combinación con la goma de mascar	Puede ocurrir irritación local, evitar aplicar en zonas de piel con heridas. Puede requerir retirar en la noche si causa insomnio u otros disturbios del sueño
TF		
Bupropión 150 mg SR	Dosis de inicio: 150 mg al despertar durante 3 a 5 días. Se continúa con 150 mg de mañana y 150 mg en la tarde (intervalo de separación mínimo de 8 h). Puede usarse en combinación con TRN.	No administrar si hay antecedentes o riesgo de convulsiones o desórdenes alimentarios, administración concomitante de IMAO o inhibidores de la CYP2D6
Vareniclina 0.5 y 1 mg	Dosis de inicio: 0,5 mg de mañana por 3 días, luego 0,5 mg de mañana y de noche hasta el 7º día. Mantenimiento: 1 mg de mañana y de noche.	Son comunes las náuseas, se minimizan administrando con comidas. Requiere ajuste de dosis por insuficiencia renal

TRN: terapia de reemplazo de nicotina; TF: tratamiento farmacológico; SR: *sustained release*, liberación sostenida; CPD: cigarrillos por día; IMAO: inhibidores de la monoaminooxidasa.

programas en grupo y multicomponentes, que permiten el seguimiento una vez alcanzada la abstinencia, pueden aumentar la posibilidad de abstinencia a largo plazo. Un programa ideal para mujeres debería incluir suficiente variedad de opciones para permitir a cada mujer autoidentificarse con la combinación particular que se ajuste a sus necesidades individuales, una farmacoterapia flexible, soporte sin juicios, servicios accesibles y una clara comunicación de las alternativas terapéuticas (Recomendación 6).

Hipertensión arterial

La HTA continúa siendo el principal FRCV prevenible de muerte prematura y discapacidad en todo el mundo. Históricamente, las mujeres han estado subrepresentadas en los estudios clínicos, por lo tanto, la evidencia en general sobre la temática como los beneficios y los perfiles de seguridad del tratamiento antihipertensivo se han estudiado menos en las mujeres[158].

En general se asumió que la HTA era más frecuente en los hombres que en las mujeres, sin embargo la incidencia de HTA y ECV es más elevada en las mujeres, particularmente tras la MNP, periodo en el que aparecen las complicaciones por los cambios hormonales y los procesos de envejecimiento[159].

Los estrógenos confieren un efecto protector en el sexo femenino a nivel vascular mediante la vasodilatación directa y juegan un rol importante en la función endotelial en varios niveles: vascular, en los cardiomiocitos y en los receptores de estrógeno cerebrales[159].

La falta de estrógenos en las mujeres en la post-MNP se asocia a un notable aumento en la prevalencia de HTA. Por otra parte, el incremento en los andrógenos en este periodo eleva la producción de angiotensinógeno, que termina con el aumento de angiotensina II. Además, se incrementa la reabsorción de sodio en el túbulo glomerular proximal a través de los receptores de andrógenos y receptores de angiotensina II tipo 1. Estos y otros mecanismos llevan al aumento de las cifras de PA[160,161].

En el momento de analizar las diferencias causadas por las hormonas en la MNP, se comprueba que se produce la activación de varios sistemas, como el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que incrementan las cifras de PA y también favorecen a los mecanismos que generan rigidez arterial[162]. Por consiguiente, es importante evaluar estos mecanismos fisiopatológicos al momento de elegir el fármaco antihipertensivo en la mujer, en especial en los periodos de transición hormonal y en la MNP.

Recomendaciones Tabaquismo (Ref: 43, 44, 145, 150, 157)	CR	NE
Se debe incluir en la anamnesis de cada consulta médica, el consumo de tabaco o exposición al humo de tabaco y su estado de fumador deberá ser registrado como un signo vital para facilitar las estrategias de cesación.		A
Las mujeres fumadoras deben recibir enfáticamente la recomendación de dejar de fumar, utilizando cada oportunidad que se tenga, para insistir con la importancia del cese tabáquico		B
El tratamiento combinando de estrategias cognitivo conductuales y farmacoterapia debe recomendarse en todas las mujeres fumadoras para maximizar las posibilidades de lograr el cese del tabaquimo.		A
Es recomendable que todo centro asistencial cuente con equipos entrenados en cesación tabáquica	a	B

Recomendación 6. Tabaquismo.
CR: clase de recomendación; NE: nivel de evidencia.

Por ello las razones de las diferencias entre ambos sexos en las cifras de PA son multifactoriales, con la interacción de las hormonas sexuales, el SRAA, la actividad simpática, la disfunción endotelial y la rigidez arterial.

Más mujeres que hombres con HTA desarrollan complicaciones fisiopatológicas, como hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica, IC con fracción de eyección preservada, aumento de la rigidez arterial, DM y enfermedad renal crónica (ERC).

Es preciso tener presente que las causas de HTA secundaria en la mujer joven/premenopáusica se pueden deber a diferentes razones, como el uso de ACOS, SOPQ, HTA renovascular (fibrodisplasia renal, ERC secundaria a EAI), SAOS, hiper/hipotiroidismo, coartación de aorta, MNP precoz (< 40 años) e hiperaldosteronismo primario[162,163].

Tratamiento

Tratamiento no farmacológico

Las indicaciones de tratamiento no farmacológico se realizan en todos los pacientes hipertensos más allá del tratamiento con fármacos. La AF y cambios en el estilo de vida se recomiendan como primera línea de tratamiento.

La evidencia indica que la HTA en adultos tiene antecedentes durante la niñez y la adolescencia que contribuyen al desarrollo temprano de la ECV, por lo que se presta cada vez más atención a la detección de PA elevada en individuos más jóvenes. La edad de la menarquia está determinada por el perfil genético, los niveles hormonales y factores externos como la exposición a sustancias químicas ambientales, la dieta, la AF y el TAB. Se sabe que la edad de la menarquia temprana y tardía son FR asociados con enfermedades de inicio en la edad adulta, incluida la CI y la HTA, y pueden explicar en parte las diferencias de sexo en el riesgo de ECV y que podría ser modificado adoptando un estilo de vida saludable[164].

Varios estudios han demostrado que mujeres post-MNP hipertensas que realizan AF de intensidad moderada, incluso mediante entrenamiento con ejercicios acuáticos, experimentan una reducción en la PA[165,166].

En el estudio de Jarrete et al. observaron que ocho semanas de AF aeróbica se reduce la PA sistólica en un 3.8%, la diastólica en un 5.9% y la FC en el 3.9% respectivamente en mujeres post-MNP hipertensas[167].

Se sabe que el ejercicio aeróbico o de resistencia reduce efectivamente la PA y está asociado con los mecanismos autónomos CV mejorando el estado hipertensivo tras la MNP[168].

Con solo la modificación de cambios en el estilo de vida, el control de la PA es peor en las mujeres que en hombres aunque esto no está respaldado por el estudio DASH, que mostró un marcado efecto antihipertensivo en mujeres con restricción de sodio en la dieta[169,170]. Las pautas basadas en la evidencia para el tratamiento de HTA en los ensayos clínicos son similares para las mujeres y hombres, pero la mayoría no incluye estratificación de riesgo por sexo[171]. Esta situación en consecuencia podría ser diferente, si se tuviera en cuenta en el diagrama de los estudios multicéntricos.

Tratamiento farmacológico

Al hablar de prevención CV en la mujer y específicamente de HTA debemos analizar los diferentes estadios en la mujer joven, pre-MNP, MNP y anciana.

Teniendo en cuenta que la HTA secundaria es la forma más frecuente de HTA en la mujer joven, es prudente evaluar a las adolescentes y adultas jóvenes (pre-MNP) con HTA, descartando causas secundarias para prevenir complicaciones CV a largo plazo e iniciar el tratamiento específico. Las características o manifestaciones clínicas pueden sugerir una etiología específica de hipertensión secundaria.

En la mujer es importante conocer al momento del tratamiento si tiene la posibilidad de embarazo, ya que en esta situación deberá recibir fármacos de primera elección y que no posean efectos teratogénicos como los IECA o ARAII.

En la MNP se debería considerar cuál sería el mejor tratamiento en función de los mecanismos fisiopatológicos de la HTA en ese periodo de la vida.

Un gran metaanálisis de estudios realizados en una población china mostró que tanto el conocimiento como el tratamiento y el control entre los hipertensos, en todos los pacientes tratados, fueron bajos en ambos sexos, pero fueron más favorables en las mujeres[172].

Sin embargo, además del tratamiento específico continúa el debate sobre cuáles son los objetivos óptimos de PA en la mujer y estos aún no han sido establecidos con un nivel más alto de evidencia, particularmente para mujeres mayores[173].

En esta guía proponemos mantener la clasificación actual de HTA, considerando HTA al punto de corte ≥ 140/90 mmHg, adoptada por la Toma de posición de la SIAC[174].

Es importante que cada país o región tenga sus propias guías basadas en evidencia sólida y adaptadas a su realidad. En el caso de Latinoamérica si bien se han logrado consensos y guías para grupos de países[175,176], existen diversos obstáculos para el control de la PA junto con la variabilidad en la epidemiología de la HTA, los recursos, las prioridades de salud regional y el estado socioeconómico de la población[177].

Tadic et al., en un artículo reciente, analizaron las diferencias fisiopatológicas en el desarrollo de la HTA y la necesidad del tratamiento antihipertensivo específico de género. El conocimiento y el control de la PA también son diferentes en ambos sexos y varían a lo largo de la vida[130].

En particular, las mujeres hipertensas usan más diuréticos y ARAII que los hombres, mientras que los hombres hipertensos más a menudo reciben betabloqueantes, antagonistas de los canales de calcio e IECA.

Estas diferencias en el tratamiento entre ambos sexos no han recibido explicaciones exhaustivas, solo que es variable según la geografía en que se estudie.

Pero si es claro que existen diferencias farmacodinámicas y farmacocinéticas (en la mujer dependerá si está en la fase menstrual, el embarazo, la lactancia o la MNP) entre ambos sexos.

Los antagonistas de la aldosterona fueron el único grupo con mayor prevalencia de efectos adversos entre los hombres, mientras que la mujer presenta tos ante los IECA, más calambres ante los diuréticos tiazídicos y más edema en miembros inferiores con los bloqueantes de los canales de calcio. Además, la hiponatremia y la hipopotasemia son más frecuentemente asociados con la terapia diurética entre mujeres[130,178].

Desde el punto de vista fisiopatológico de la HTA en la MNP, se sugiere inhibición del SRAA con bloqueadores de este como IECA o ARAII por el incremento de la activación del SRAA en la post-MNP[179].

Los diuréticos tiazídicos pueden ser beneficiosos, disminuyendo el riesgo de fracturas en las mujeres más allá del control de la PA, pero están contraindicados en caso de tener alteraciones metabólicas. Otro dato para resaltar es que la biodisponibilidad del amlodipino es levemente superior en la mujer con respecto al hombre, dicha diferencia probablemente suceda por el menor peso corporal que tienen las mujeres.

No existen estudios que demuestren diferencias significativas en el tratamiento antihipertensivo con respecto al descenso de la PA en comparación con los hombres[179].

Se sugiere tener en cuenta las siguientes recomendaciones generales:

- Basar el tratamiento en relación con la prevención del RCV global.
- Preferentemente una vez al día y dar la menor dosis en terapia dual (tratamiento combinado) que proporciona control de la PA durante 24 horas, disminuye la presencia de efectos adversos y mejora la adherencia.
- El tratamiento debe ser accesible y/o rentable en relación con otros fármacos[180,181].

Conclusiones

La HTA es el FRCV con mayor mortalidad atribuible en mujeres. Las mujeres hipertensas desarrollan más complicaciones fisiopatológicas, como hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica, IC con fracción de eyección preservada, aumento de la rigidez arterial, DM y ERC.

A pesar de numerosos estudios de investigación, aún falta que tengan en cuenta en la elaboración de las guías la información sobre los mecanismos fisiopatológicos, moleculares, celulares y sistémicos que intervienen en el desarrollo de la HTA y ECV en la mujer. Esta toma de conciencia podría resultar en un mejor conocimiento y control de HTA en la mujer. La implementación de programas inteligentes y verosímiles para la prevención y el control de la HTA en la población debería ser una prioridad de salud pública para todos los países (Recomendación 7).

Factores de riesgo emergentes

Factores psicosociales

Un factor psicosocial (FPS) se define como la relación potencial entre un fenómeno psicológico con el ambiente social y los cambios fisiopatológicos que esto produce[182]. El rol de los FPS en el desarrollo y evolución de las ECV ha sido estudiado desde finales del siglo pasado. Inicialmente se creía que estos factores actuaban por medio de la influencia sobre los FRCV tradicionales (potenciando hábitos no saludables). Sin embargo ya existe suficiente evidencia como para considerarlos FRCV independientes, ya que están asociados con un riesgo elevado para el desarrollo de ECV en la mujer, principalmente de CI[183].

Los factores psicosociales se dividen en tres grupos[184,185]:

- Estados emocionales negativos: Ds, ansiedad, agotamiento, desesperación, Es y enojo reprimido.
- Características de la personalidad: personalidad tipo D (reúne todos los sentimientos negativos) o tipo A (con rasgos hostiles).
- Factores sociales: nivel educativo (NE), aislamiento social, falta de redes de apoyo, Es familiar y NSE.

Vulnerabilidad de la mujer ante los factores psicosociales

Los estados emocionales negativos incrementan el riesgo de CI al provocar desregulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal e incremento de la actividad simpática crónica, con mayor activación plaquetaria, HTA, RI, incremento de la respuesta inflamatoria y aterosclerosis. Los trastornos emocionales, principalmente emociones negativas y las responsabilidades del hogar, la familia y el desempeño de roles múltiples, aumentan el riesgo de CI en la mujer[182,186].

Por otro lado, el NE y nivel de ingreso bajos predicen morbimortalidad CV tras un IAM[187,188] y es más frecuente que la mujer tenga condiciones que determinan una salud más precaria, como un menor NE, menores salarios y mayor trabajo no remunerado, lo que las convierte en un grupo más vulnerable[189,190].

En un metaanálisis de ECA que incluyeron a más de cinco millones de personas con un 38% de mujeres, los FPS se asociaron con un *hazard ratio* (HR) de 1.22 para desenlaces CV en mujeres (IC 95%: 1.12-1.30; p = 0.017)[190]. El estudio INTERHEART concluyó que los FPS son responsables del 32.5% de los casos de IM[191]. En otro gran estudio, el INTERSTROKE, se encontró una OR de 2.2 (IC 99%: 1.78-2.72) para la asociación de FPS con ACV, con un riesgo poblacional atribuible del 17.4% (IC 99%: 13.1-22.6)[192].

Los trastornos de ansiedad como la ansiedad generalizada, la fobia social, la ansiedad fóbica, el trastorno obsesivo-compulsivo y el estrés postraumático (ESPT) se han asociado al desarrollo de CI a más del doble en mujeres potencialmente expuestas (HR: 2.17), IAM (HR: 2.51) y muerte cardiaca (HR: 1.48)[193]. Así mismo, los niveles mayores de enojo y hostilidad en mujeres se asocian a un mayor riesgo de desarrollar CI (HR: 1.19), dicho riesgo es mayor con antecedente de ECV previa (HR: 1.24)[194].

Los trastornos de personalidad tipo A y D han mostrado relación con el desarrollo de ECV principalmente CI[186]. La personalidad tipo D, que combina un estado afectivo negativo con inhibición social, se ha asociado a una relación causal independiente, con incremento de más del doble en el RCV (HR: 2.5), y este tipo de personalidad es más frecuente en la mujer[195].

Se ha observado que un apoyo social insuficiente y un bajo NSE aumentan 1.5 a 2 veces en el riesgo de ECV en mujeres[183,184,187].

El NE y/o el NSE están inversamente relacionados con el RCV. En un estudio poblacional español el bajo NE se asoció con un riesgo incrementado de 1.88 en mujeres y 1.44 en hombres para muerte CV, CI, IC y ACV[187]. En el análisis de 819 mujeres del estudio WISE *(Women's Ischemia Syndrome Evaluation)* el bajo NSE predijo muerte CV e IAM y mayor número de hospitalizaciones (p = 0.0001)[188]. Las mujeres con bajo NE y bajo NSE tienen además mayor número de FRCV tradicionales[196,197]. Son desproporcionadamente afectadas por relaciones abusivas de pareja o intrafamiliar, lo que las lleva al Es crónico y a la Ds. Es más probable que sean madres solteras con poco tiempo para el cuidado personal y el tratamiento preventivo que sus homólogos masculinos[198].

Recomendaciones Hipertensión arterial (Ref: 43, 44, 130, 145, 159, 160, 171 a 181)	CR	NE
Control de FRCV asociados y cambios de estilo de vida; dieta saludable, rica en frutas y verduras, cereales, pescado, alimentos con contenido bajo en grasas saturadas, limitar consumo de alcohol, 150 a 300 minutos semanales de AF de intensidad moderada, o 75 de alta intensidad, cesación tabáquica. Se recomienda restringir la ingesta de sal común a menos de 5gr/día (equivalente a 2gr/día de sodio, considerando una concentración de 400 mg de sodio/gr de sal). Se recomienda control del peso, manteniendo un IMC entre 20-25 kg/m2 y un PC <88cm		A
Mujer hipertensa joven - premenopaúsica: Pesquisar causas de HTA secundaria con elección de fármaco adecuado a hallazgo. Se debe tomar la presión arterial antes de indicar anticonceptivos orales combinados y control cada 6 meses de manera ideal.		A
No utilizar IECA/ARA II (efecto teratogénico ante posibilidad de embarazo), excepto que la condición clínica lo amerite acorde a su estado de salud, comorbilidades y con medidas de anticoncepción seguras		A
Mujer hipertensa menopaúsica y postmenopáusica: Elección del Fármaco: Preferentemente IECA o ARA II, diuréticos tiazídicos, bloqueantes de los canales de calcio Beta-bloqueantes 2da o 3ra generación (enfermedad coronaria, arritmias) Los diuréticos tiazídicos podrían ser útiles en la prevención de la osteoporosis por la reabsorción de calcio, teniendo precaución con los trastornos metabólicos que puedan ocasionar, especialmente en mujeres ancianas.	a	C

Recomendación 7. Hipertensión arterial.
AF: actividad física; ARA II: antagonistas del receptor de angiotensina II; CR: clase de recomendación; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; IMC: índice de masa corporal; NE: nivel de evidencia; PC: perímetro de cintura.

Debido a que los FPS están íntimamente relacionados con el desarrollo de ECV en la mujer, incluirlos en la estratificación de RCV global, permite reestratificar a las pacientes identificando mayores comorbilidades y condiciones que pueden dificultar la adherencia terapéutica[184]. En forma inicial el médico puede identificar áreas problema, mediante cuestionarios sencillos y validados[184,199] y en caso necesario derivar a la paciente para el diagnóstico y tratamiento por profesionales específicos.

Estrés

El Es, tanto en su forma aguda como crónica, activa el sistema nervioso autónomo y el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal provocando arritmias, muerte súbita o síndromes coronarios agudos debido a inflamación y activación aterotrombótica. La evolución genérica de la mujer en las últimas décadas, con el involucramiento creciente en múltiples roles, puede conducir al Es crónico, afectándolas especialmente y demostrando como el género impacta tanto en los procesos de salud como de enfermedad[200].

El impacto del Es sobre la ECV depende de su cronicidad, siendo importante su diferenciación:

- El Es agudo produce un aumento rápido de la PA y la FC por aumento del tono simpático, con disfunción endotelial transitoria y activación aterotrombótica[201]. Se provoca un desequilibrio del flujo coronario con déficit de la perfusión, un fenómeno conocido como isquemia miocárdica inducida por estrés (IMIE)[200]. Como ejemplo están los ataques de ira, emociones intensas o AF extrema. Las mujeres reportan más distrés emocional y trastornos del humor durante la vida diaria, lo que aunado a la mayor prevalencia de disfunción microvascular coronaria podría explicar la mayor frecuencia de IMIE en ellas[200]. En un estudio de pacientes con angina crónica estable, las mujeres jóvenes, menores de 50 años, presentaron dos veces más alteración en la perfusión miocárdica durante el Es mental[203].
- El Es crónico tiene relación directa con la inflamación, puesto que produce elevación de citocinas proinflamatorias (interleucina [IL] 1β y factor de necrosis tumoral alfa [TNF-α]) y PCR, secundarias a la secreción persistente de catecolaminas, cortisol y a la reducción de la actividad parasimpática. Además puede producir alteraciones en la coagulación y asociarse con HTA[189,203].

El impacto del ES psicosocial en la mujer está determinado por aspectos vinculados al género[189,190]. Las responsabilidades familiares y conyugales, sumadas al Es laboral, pueden incrementar en mujeres el RCV[183]. Estas observaciones se evidenciaron en el estudio

INTERHEART, donde las mujeres con niveles de Es crónico en el trabajo, hogar y conyugal tuvieron 2.5 veces más riesgo de IAM[191]. El *Female Coronary Risk Study* resalta la relación causal entre mujeres casadas o con pareja de varios años (Es marital) y el incremento del riesgo de enfermedad coronaria (EC) a cinco años (HR: 4.01)[204].

El maltrato físico y/o psicológico en la mujer, y en particular la violencia de pareja, afecta del 15 al 71% de las mujeres a lo largo de su vida[205]. La violencia de pareja se asocia con una mayor incidencia de ECV por mecanismos fisiológicos directos o indirectos que incluyen trastornos en la salud mental o modificaciones de conductas de salud como fumar o beber en exceso, o no buscar atención médica oportuna[206-208]. Un estudio poblacional también evidenció la asociación entre la violencia de pareja con OB abdominal, c-HDL bajo y aumento de TG[209].

La relación entre ESPT y ECV se ha estudiado principalmente en varones. Las mujeres de una cohorte de Baltimore que tuvieron ≥ 5 síntomas de ESPT elevaron tres veces el riesgo para ECV incidental[210]. En el NHS II, las que reportaban cuatro síntomas de ESPT tuvieron un 60% más riesgo de ECV después de ajustar los factores demográficos y la historia familiar (HR: 1.60; IC 95%: 1.20-2.13)[211].

Tratamiento

Con respecto al tratamiento debemos tener en claro que la salud mental y el bienestar se asocian con efectos benéficos a nivel CV.

En 70,021 mujeres seguidas por ocho años, aquellas con el cuartil más alto de optimismo redujeron el 38% el riesgo de muerte cardiaca y el 39% de muerte por ECV[212].

Las intervenciones psicológicas incluyen la psicoterapia individual o terapia cognitivo-conductual individual (TCCI), psicoterapia de grupo, programas de control del Es, meditación, técnicas de respiración, yoga o relajación muscular, con un efecto positivo en la sintomatología que generan estos trastornos, mejorando fundamentalmente la calidad de vida y la salud CV[184,199]. En pacientes con alto RCV la TCCI mejora la adherencia al tratamiento y la adopción de estilos de vida saludables[186].

La técnica de *mindfulness* es inconclusa en relación con la salud CV. Sus efectos más importantes se logran por la adopción de comportamientos saludables (mejor dieta y patrón de sueño y AF)[213].

En una revisión sistemática se encontró un beneficio potencial de la meditación sobre la reducción de muerte global del 23% o de muerte CV en un 30%, en los pacientes aleatorizados a meditación transcendental, con mayor aceptación a este tipo de terapia en mujeres[214].

Algunas intervenciones farmacológicas en el intento de atenuar la respuesta inflamatoria del ES son la administración de AAS 100 mg, demostrada en un estudio aleatorizado controlado, donde cinco días de AAS redujeron los niveles de IL-6 inducida por Es agudo en personas sanas; o la reducción comprobada de citocinas proinflamatorias con 50 g de chocolate obscuro, también en individuos jóvenes bajo las mismas circunstancias, sin diferencias documentadas entre los géneros[215].

Las intervenciones psicológicas en pacientes con CI abundan en la mejoría de síntomas depresivos, ansiedad y Es (diferencias medias de –0.27, –0.24 y –0.56, respectivamente). Su impacto sobre la mortalidad CV (reducción del 21%; RR: 0.79; IC 95%: 0.63-0.98) se demostró en un metaanálisis que incluyó a 10,703 participantes con seguimiento de 12 meses[216]. En mujeres, el estudio SWITCH mostró también un efecto protector en el grupo de psicoterapia ± antidepresivos (mortalidad del 7 vs. 20% en el grupo control; OR: 0.33; IC 95%: 0.15-0.74; p = 0.007)[217].

El manejo del Es y el ejercicio aeróbico redujo la PA nocturna en un ensayo de 134 mujeres con angina crónica estable. En el mismo grupo de pacientes se demostró el efecto significativo de ambas intervenciones sobre la función ventricular izquierda, dilatación mediada por flujo y variabilidad de la FC, comparados con el tratamiento farmacológico solo[218].

En conclusión, las alternativas terapéuticas van encaminadas a la mejoría de los síntomas psicológicos que redundan en la mejoría de la salud mental y control de FR, con lo que se obtiene un beneficio indirecto en la reducción de RCV. Integrar al tratamiento farmacológico intervenciones específicas sobre el manejo del Es puede tener un efecto benéfico en la mujer sobre el RCV o con ECV establecida, en términos de calidad de vida y reducción de recurrencia de eventos o mortalidad. Estudios futuros deben analizar el rol de la disfunción endotelial y reactividad vasomotora por Es en mujeres jóvenes, abriendo nuevos horizontes terapéuticos tempranos.

Depresión

La Ds una condición que se caracteriza por cambios en la regulación del estado de ánimo, el comportamiento y los afectos. Se considera una condición incapacitante, que a menudo determina altos costos personales, sociales y económicos, por lo que es necesaria una investigación diagnóstica sistemática y un tratamiento adecuado[219].

La prevalencia de Ds a lo largo de la vida, en diferentes regiones geográficas, varía del 1 al 17% y su incidencia es un 70% mayor en mujeres[219].

Afecta a más de 300 millones de personas en el mundo, siendo dos veces más frecuente en mujeres, desde la adolescencia[220]. Tiene inicio más temprano, y tiende a ser más grave en la mujer[221].

La Ds ha sido reconocida como un FR emergente para ECV en ambos sexos, con un mayor impacto negativo en las mujeres[43,221,222]. El riesgo de desarrollar ECV en mujeres diagnosticadas con Ds es un 30 a 50% más alto que en los hombres, especialmente en mujeres jóvenes[221]. Algunos estudios han demostrado que los cambios hormonales, como la transición a la MNP, se han asociado con un mayor riesgo de un episodio depresivo inicial[219].

También, un estudio que incluyó a 93,676 mujeres post-MNP, mostró que la Ds aumenta el riesgo de desarrollar ECV (OR de 1.60 para EAC o ACV)[224].

A pesar de la creciente evidencia de que la Ds es un FRCV independiente para el desarrollo de ECV en hombres y mujeres, con un mayor impacto en las mujeres, solo el 3% de los cardiólogos realizan *screening* para detectarla[225,226].

La Ds también se ha reconocido como un factor de peor pronóstico en pacientes con síndrome isquémico agudo (IAM, angina inestable), ACV y en aquellos con evidencia angiográfica de EC crónica, con mayor frecuencia de eventos durante el seguimiento en mujeres[221,223,227].

Por otro lado la prevalencia de Ds en pacientes con CI es dos a tres veces mayor que en la población general, siendo siempre más frecuente en mujeres que en hombres[220,225].

En un estudio prospectivo de pacientes con IAM, el diagnóstico de Ds fue más frecuente en mujeres que en hombres, y a su vez, las mujeres presentaron una tasa dos veces más alta de complicaciones como nuevo infarto, isquemia recurrente, *shock* cardiogénico, paro cardiorrespiratorio y muerte hospitalaria[228].

En un análisis *post hoc* de un estudio clínico aleatorizado de 15,828 pacientes con enfermedad arterial crónica (19% mujeres), seguidos durante 3.7 años, se observó que las mujeres con Ds tienen un mayor riesgo de eventos como infarto, ACV y muerte CV[229].

En pacientes con ACV, la Ds se asocia con una mayor mortalidad y probabilidad de un nuevo evento. Las mujeres que sufrieron un ACV tienen el doble de probabilidades de experimentar Ds y el inicio temprano del tratamiento tiene un impacto positivo en la recuperación física y cognitiva en estos casos[227].

Además la Ds también contribuye a una menor adherencia al tratamiento y a pautas relacionadas con el autocuidado, a una menor participación y/o permanencia en los programas de rehabilitación, a peor calidad de vida y a reingresos hospitalarios más tempranos, siendo esto más frecuente y de mayor impacto en la mujer[43,221,223,224,229].

Mecanismos que conectan la depresión y la enfermedad cardiovascular

La ECV y la Ds son enfermedades crónicas con evidencia de una relación bidireccional entre ellas, de modo que la Ds es un predictor de ECV y viceversa[230]. En las mujeres, el grado de enfermedad y el pronóstico son más graves cuando ambas enfermedades están presentes que cuando se diagnostican en forma aislada[231].

Ambas enfermedades comparten vías etiológicas relacionadas con el sistema inmunitario y la inflamación, aunque existen pocos estudios sobre esta asociación y cómo las mujeres se ven más afectadas durante las fluctuaciones hormonales relacionadas con los eventos reproductivos (ciclos menstruales, embarazo, MNP)[227,230,231]. El perfil de respuesta inflamatoria en las mujeres varía a lo largo de la vida según la exposición a las hormonas sexuales endógenas (estrógenos y progesterona), especialmente el estradiol, que parece estar más directamente asociado con la supresión de la producción de citocinas inflamatorias (IL-6 y TNF-α) y el aumento de la producción de esas citocinas con acción antiinflamatoria (IL-10). La progesterona tiene efectos predominantemente antiinflamatorios[230]. Por lo tanto, en las mujeres las variaciones hormonales a lo largo de la vida pueden tener un impacto importante en su salud CV y en favorecer la aparición de trastornos del estado de ánimo, de modo que la menarquia, la MNP precoz y la peri-MNP aumentan el riesgo de desarrollar ECV, mientras que el periodo puerperal y la MNP aumentan la posibilidad de que ambos ocurran (ECV y Ds) de manera asociada[230].

Diagnóstico

La investigación de síntomas de Ds en mujeres con o sin ECV establecida debe considerarse como una estrategia para reducir el riesgo futuro de eventos CV.

Todas las guías actuales recomiendan investigar, con distintos instrumentos, la existencia de Ds en pacientes con ECV, llamando la atención sobre las especificidades de la Ds en mujeres[43,44,145,222,223,233].

Si bien existen varios instrumentos para el diagnóstico de Ds, para el posicionamiento actual se recomienda el uso inicial del *Patient Health Questionnaire (PHQ)-2* (con solo dos preguntas sobre el estado depresivo) y en aquellos que presentan un diagnóstico positivo, se debe aplicar el *Patient Health Questionnaire (PHQ)-9* (ampliado a nueve preguntas) para confirmar el diagnóstico.

Ambos cuestionarios son de libre acceso: https://bit.ly/2VvPHIG (PHQ-2) y https://bit.ly/2PY3INz (PHQ-9). Ambos tienen una sensibilidad del 96% y especificidad del 71% (PHQ-2) al 72% (PHQ-9)[234].

Tratamiento

Numerosas intervenciones pueden ser efectivas en el tratamiento de la Ds, habiéndose evaluado en estudios observacionales y ensayos clínicos, de forma aislada y en asociación: psicoterapia, terapia psicodinámica, TCCI, terapias para el control del Es, prescripción de medicamentos antidepresivos y ejercicios[219,221,235]. El beneficio del tratamiento de la Ds es más evidente cuando existe una asociación entre la psicoterapia, especialmente la TCCI, con medicamentos antidepresivos[219,221,235]. Los resultados respaldan la intervención multidisciplinaria y multiprofesional, que puede incluir cardiólogo, psiquiatra, psicólogo y educador físico, entre otros[227].

Hay evidencias de que la AF, especialmente el ejercicio aeróbico, es efectivo en el tratamiento de la Ds y también puede complementar la acción de los fármacos antidepresivos en pacientes con respuesta insuficiente a ellos[221].

Los antidepresivos utilizados actualmente en pacientes con ECV incluyen: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (desvenlafaxina, duloxetina, levomilnaciprán, milnaciprán, venlafaxina) y con nuevos mecanismos de acción (bupropión, mirtazapina, trazodona)[221,234,235].

Los estudios no han logrado demostrar que el tratamiento tenga impacto en la reducción de eventos, hospitalización y mortalidad general o CV. En solo un estudio se observó que el tratamiento resultó en mejor control de los síntomas depresivos en mujeres que en hombres[234].

Es importante mencionar que en pacientes con cáncer de seno, la fluoxetina y la paroxetina no deben usarse, ya que inhiben el efecto del tamoxifeno[233].

Se deben evitar antidepresivos tricíclicos en pacientes con ECV debido a sus efectos sobre la conducción del estímulo cardiaco. Dichos efectos determinan una mayor probabilidad de arritmias ventriculares malignas y muerte cardiaca súbita, principalmente en mujeres y ancianos[221]. Es de destacar que no hay estudios clínicos disponibles que hayan evaluado específicamente las diferencias de género en los resultados CV según el tratamiento antidepresivo instituido[227].

Dada la frecuente asociación de MNP, ECV y Ds, es importante establecer que la terapia hormonal en mujeres en el periodo peri-MNP y en la post-MNP no debe usarse para la prevención primaria y secundaria de la ECV o para el tratamiento de la Ds[219,222,233].

Conclusiones

Los FPS, principalmente las emociones negativas aunadas a las responsabilidades del hogar, la familia y el desempeño de roles múltiples, aumentan el riesgo de CI en la mujer. El nivel educativo y socioeconómico predicen morbimortalidad CV y es más frecuente que la mujer tenga condiciones de salud más precaria en este aspecto, convirtiéndola en un grupo de mayor vulnerabilidad.

Tanto el Es como la Ds deben ser considerados FRCV independientes de ECV en la mujer. La investigación de síntomas de Es y Ds en mujeres con o sin ECV establecida debe considerarse como una estrategia para reducir el RCV (Recomendación 8).

Enfermedades autoinmunes

Las EAI son trastornos inflamatorios sistémicos que afectan múltiples órganos, entre ellos el sistema CV, y aunque no son exclusivas del sexo femenino, son mucho más frecuentes en mujeres. Los estudios epidemiológicos han evidenciado que los pacientes con EAI (artritis reumatoidea [AR], lupus eritematoso sistémico, vasculitis, síndrome antifosfolipídico y psoriasis) presentan mayor RCV que la población general[236].

Recomendaciones FPS, estrés y depresión (Ref: 43,44,145,184 a 188,199, 213,219,221 a 223,233 a 235)	CR	NE
Debe realizarse investigación de FPS, estrés y depresión en mujeres en prevención primaria de ECV para estratificar correctamente el RCV (potenciadores de riesgo). Diagnóstico de FPS específicos (depresión, estrés, personalidad tipo D, estatus socioeconómico, etc) mediante cuestionarios estandarizados, en mujeres de alto riesgo o con ECV manifiesta, para identificar condiciones que disminuyan la adherencia al tratamiento. Pacientes con resultados positivos en test de detección, deben ser remitidas a un profesional calificado para su tratamiento. Realizar intervenciones psicosociales (psicoterapia, TCCI, control de estrés, soporte social) en mujeres con ECV establecida y FPS para mejorar bienestar psicológico y calidad de vida. Prescripción de rehabilitación cardiaca y/o AF como parte del manejo integral en mujeres con estrés y depresión y ECV establecida, para reducción de mortalidad y RCV.		A
Se recomienda la prescripción de antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina / norepinefrina y con nuevos mecanismos de acción) para mujeres con depresión y ECV	b	B
La terapia hormonal en mujeres en el período peri menopausia y en la postmenopausia no debe usarse para el tratamiento de la depresión. Antidepresivos tricíclicos están contraindicados en mujeres con ECV establecida y depresión		A

Recomendación 8. Factores psicosociales (FPS), estrés y depresión.
CR: clase de recomendación; ECV: enfermedad cardiovascular; NE: nivel de evidencia; RCV: riesgo cardiovascular; TCCI: terapia cognitivo-conductual individual.

Estas enfermedades se asocian a ateroesclerosis prematura con el desarrollo de CI a temprana edad. La prevalencia de CI en este contexto se ha incrementado por el aumento en la expectativa de vida de estas pacientes en virtud de los avances terapéuticos[237]. La enfermedad de las arterias coronarias en estos casos puede ser la forma de presentación o aparecer en la evolución de la enfermedad autoinmune ya establecida. La EC prematura es la primera causa de morbimortalidad en los pacientes con enfermedades del tejido conectivo[238,239].

La causa de este proceso de ateroesclerosis acelerado en pacientes con EAI es multifactorial e involucra:

- FR coronario tradicionales.
- Estado de inflamación sistémica crónica.
- Efectos del tratamiento específico y sus dosis.

La presencia de los FRCV tradicionales como TAB, HTA, DM, DLP y OB son importantes para el desarrollo de ECV[240]. En su patogénesis debemos considerar los factores relacionados con la inflamación sistémica, que juega un papel importante, como las citocinas proinflamatorias, la disfunción endotelial y el estrés oxidativo con la alteración de la función del c-HDL. La PCR es un predictor de mortalidad CV en estas pacientes[241].

En cuanto al tratamiento, el control de la inflamación reduce riesgo de eventos CV. Los antiinflamatorios no esteroideos están relacionados con el aumento del RCV en la población general. En un metaanálisis encontraron que incrementa el riesgo durante la primera semana de uso de la droga, especialmente en altas dosis[242]. Está confirmado que el rofecoxib aumentó los eventos CV en pacientes con AR (por lo cual se lo apartó del mercado en 2004), mientras que el celecoxib parece tener el mismo riesgo que los antiinflamatorios no esteroideos tradicionales.

El tratamiento con corticosteroides favorece el desarrollo de ECV y aumenta el riesgo dependiente de la dosis, por lo cual es preferible evitarlos.

Otra posibilidad terapéutica es la utilización de metotrexato, que se comprobó que al controlar la inflamación de la enfermedad de base reduce la mortalidad CV[243], al igual que la sulfasalazina y la hidroxicloroquina[244,245].

Entre los agentes biológicos contamos con los anti-TNF (adalimumab, etanercept, infliximab) y los biológicos no TNF (abatacept, anakinra y rituximab), que disminuyen los eventos CV, en especial en aquellos que tienen buena respuesta al tratamiento para la artritis[246,247].

En las guías de prevención CV se considera a las EAI como «potenciadores de riesgo»[43,44,145]. Esto implica que aquellas mujeres que padecen este tipo de patología autoinmune tienen mayor probabilidad de desarrollar ECV.

Existen diferentes escalas/*scores* para evaluar el riesgo de padecer eventos CV a largo plazo. La mayoría de estas no toma en cuenta el antecedente de EAI, por lo cual se propuso que en las mujeres con riesgo intermedio, la presencia de «condiciones crónicas

inflamatorias» que son potenciadores de riesgo como el lupus eritematoso sistémico, la AR y la psoriasis, ayudan a identificar pacientes con mayor riesgo de ECV y realizar estrategia de tratamiento de prevención primaria[248].

En la AR la recomendación es aplicar un factor de corrección de 1.5 sobre el *score* obtenido con las escales clásicas[44,249].

Conclusiones

Las EAI constituyen un capítulo especial de ECV en la mujer, ya que generan una ateroesclerosis precoz que conlleva un peso muy importante porque termina siendo su primera causa de mortalidad. Hay que estar alerta en este tipo de pacientes a la asociación con el riesgo de ECV y detectarlo precozmente para poder realizar el tratamiento adecuado y así evitar la elevada morbimortalidad CV que presentan habitualmente. Por la tanto, la detección temprana y la sospecha clínica de ECV es clave en la reducción de la morbilidad y la mortalidad de este grupo de pacientes con EAI (Recomendación 9).

Cardio-oncología. Prevención

Los avances en el tratamiento antineoplásico han mejorado el pronóstico y la supervivencia de las pacientes con cáncer, pero han incrementado la morbimortalidad por aparición de efectos colaterales, siendo frecuentes los CV[250].

Los efectos cardiotóxicos del tratamiento antineoplásico varían según el protocolo utilizado.

Los pacientes con mayor riesgo de toxicidad CV son aquellos con[251]:

- Tratamiento con altas dosis de antraciclinas.
- Altas dosis de radioterapia (RT) (cuando el corazón está en el campo del tratamiento).
- Tratamientos potencialmente cardiotóxicos asociado a sexo femenino.
- Edad > 60 años.
- La coexistencia de dos o más FRCV, incluyendo HTA, DM, DLP, TAB, OB y ERC.
- Presencia de patologías cardiacas previas.

Las presentaciones clínicas más frecuentes son: HTA, CI, IC, valvulopatías y arritmias. La tabla 3 enumera las drogas y sus efectos adversos CV más frecuentes.

La prevención en cardio-oncología debe incluir:

- Prevención CV en la paciente con cáncer.
- Prevención de toxicidad CV del TO.

Prevención cardiovascular en la paciente con cáncer

Se plantea que el cáncer y la ECV comparten vías fisiopatológicas comunes, en mecanismos de envejecimiento e inflamación lo que tiene impacto en prevención y tratamiento de los efectos cardiotóxicos[259-261]. También producen modificaciones en el metabolismo lipídico que llevan a aterogénesis precoz y/o rápida progresión de EAC preexistente[250].

Las pacientes deben ser informadas del riesgo aumentado de enfermedad CV al iniciar el TO y se debe aconsejar realizar modificaciones apropiadas del estilo de vida. Estas incluyen: control de FRCV, dieta cardiosaludable, AF, peso adecuado y perfil lipídico con c-LDL objetivo de 100 mg/dl. En caso de tener otros FRCV o ECV conocida, se deben plantear los objetivos según riesgo establecido. Se deben explicar los síntomas de la enfermedad y la importancia de la consulta precoz[250].

Se recomienda seguimiento anual con evaluaciones clínicas y electrocardiográficas (ECG)[251,251,255].

Prevención de toxicidad cardiovascular del tratamiento oncológico

La cardiotoxicidad se define como el conjunto de enfermedades CV derivadas de los TO, utilizando criterios diagnósticos similares a los usados en la población general.

La reversibilidad del daño miocárdico en fases precoces obliga a establecer estrategias de prevención, monitorización y tratamiento precoz.

Los protocolos minimizan la toxicidad CV y evitan suspensiones de tratamiento antitumorales, optimizando resultados en salud con reducción de costos.

Hipertensión arterial

La HTA es la comorbilidad más frecuente en los pacientes con cáncer[255]. Es fundamental diagnosticarla y tratarla adecuadamente, ya que constituye un FR para el desarrollo de IC vinculada a cardiotoxicidad[250,251,256]. La HTA en pacientes tratados con antracíclicos aumenta el riesgo de IC; el desarrollo de HTA ha sido propuesto como uno de los mecanismos causales de disfunción ventricular izquierda en pacientes en tratamiento con agentes angiogénicos[257]. La incidencia de HTA varía con el tipo de tumor, es menor en melanoma, de partes blandas y cáncer de mama y tiene mayor incidencia en el cáncer renal, pulmonar, de ovario, de

Recomendaciones Enfermedades autoinmunes (Ref: 7, 43, 44, 144, 142, 242 a 245)	CR	NE
Las mujeres con enfermedad autoinmune presentan un riesgo de ECV elevado y expectativa de vida reducida por lo que se recomienda evaluación del RCV y control intensivo de FRCV.	b	A
Se recomienda estilo de vida saludable con cesación tabáquica, actividad física regular, dieta saludable, bajo consumo de sal y limitar consumo de alcohol		B
En la AR se recomienda aplicar un factor de corrección de 1.5 sobre el score de riesgo obtenido. En estas pacientes sería razonable buscar aterosclerosis subclínica con los métodos habituales, como parte de su estratificación de RCV.	a	B
Dado que el tratamiento habitual que reciben las mujeres con esta condición puede incrementar la PA, es recomendable un control regular de la misma y definir en caso de ser necesario el tratamiento con las mismas recomendaciones que la población general		B

Recomendación 9. Enfermedades autoinmunes.
AR: artritis reumatoidea; CR: clase de recomendación; ECV: enfermedad cardiovascular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; NE: nivel de evidencia; PA: presión arterial; RCV: riesgo cardiovascular.

Tabla 3. Drogas antineoplásicas y efectos adversos cardiovasculares o toxicidad más frecuentes

Agente	Toxicidad más frecuente
Fluorouracilo	Isquemia e infarto de miocardio
Antraciclinas	Miocardiopatía, miopericarditis, arritmias
Cisplatino	Hipertensión arterial
Ciclofosfamida	Insuficiencia cardiaca, miopericarditis, arritmias
Taxanos	Insuficiencia cardiaca, isquemia, arritmias
Metotrexato	Isquemia, arritmias
Trastuzumab	Insuficiencia cardiaca
Tamoxifeno	Trombosis venosa
Radioterapia	Cardiopatía restrictiva, aterosclerosis acelerada, derrame pericárdico

próstata, colorrectal y gástrico[251,258]. El tratamiento de la HTA debe ser inmediato e intensivo, para evitar daño de órgano blanco y dificultades en el TO.

Se recomienda restricción dietética de sodio y evaluar otras medidas no farmacológicas, como la AF, que pueden estar limitadas por el estado de la paciente.

El tratamiento farmacológico debe ser personalizado, teniendo en cuenta la edad de la paciente, la existencia de comorbilidades y el tipo de TO que usar[259]. Se sugiere educar al paciente en el control de PA en domicilio[251].

Cardiopatía isquémica

La CI puede ser producida por varios tratamientos oncológicos que inducen toxicidad vascular y producen isquemia silente o sintomática, en reposo o demostrable con test de inducción de isquemia. Esto puede cesar una vez suspendido/finalizado el tratamiento. Las drogas más implicadas en la isquemia coronaria son antimetabolitos, anticuerpos monoclonales inhibidores de HER2, inhibidores de diferentes moléculas, factor de crecimiento endotelial, inhibidores TK de moléculas pequeñas, proteosoma, angiogénesis y agentes antimicrotúbulos[250].

Es primordial identificar los pacientes de alto riesgo para tratarlos en consecuencia[250].

El riesgo de desarrollar CI en pacientes que recibieron RT torácica está vinculado a la dosis recibida, se prolonga en el tiempo, es agravado por la coexistencia de FRCV y tiene distribución típica, en sectores proximales de los vasos coronarios, lo que conlleva el riesgo de infarto extenso[260]. Se recomienda controles a partir de cinco años postratamiento y posteriormente, por lo menos quinquenal con estudios de provocación de isquemia miocárdica[250,254,261].

Disfunción ventricular

La disfunción ventricular es provocada por varios TO con toxicidad miocárdica directa que puede conducir a la disfunción sistólica ventricular izquierda (DSVI) e IC[251]. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo

(FEVI) es un potente predictor de la evolución durante la quimioterapia, siendo el ecocardiograma transtorácico (ETT) la técnica más disponible para seguimiento, teniendo en cuenta que el método tridimensional tiene menor variabilidad y es el recomendado para monitorizar el tratamiento.

En pacientes tratados con antraciclinas y trastuzumab, la FEVI pretratamiento entre el 50 y 55% aumenta de forma significativa el riesgo de DSVI, recomendándose utilizar como límite normal de la FEVI un 53%[262]. El *strain* longitudinal global (SLG) detecta daño miocárdico más precozmente y con menor variabilidad que la FEVI. Se recomienda evaluar los cambios relativos en el SLG. El uso combinado de SLG junto con la determinación de troponina I (Tn-I) mejora la estratificación de riesgo para la DSVI. La elevación persistente de Tn-I durante el tratamiento antitumoral identifica pacientes con peor pronóstico. En pacientes con dudas en la valoración por ETT, puede recurrirse a cardiorresonancia, que también caracteriza el daño miocárdico (edema/fibrosis)[262].

Es fundamental aumentar la concienciación sobre los riesgos de DSVI sintomática o no, en pacientes tratados por cáncer.

La DSVI se define si se comprueba:

- Reducción de la FEVI > 5% en quienes tienen una FEVI < 50% o presenten síntomas de IC.
- Caída de la FEVI > 10% a un valor < 50% o una disminución de la FEVI > 20% en quienes tienen una FEVI > 50%.
- Descenso absoluto de SLG > 5% o un descenso relativo del 12%.

Estrategia para minimizar cardiotoxicidad

La estrategia para minimizar la cardiotoxicidad incluye: evaluación inicial pretratamiento que conste de valoración clínica (anamnesis, examen físico), estudios complementarios (ECG, ETT), biomarcadores (Tn-I, péptido natriurético tipo B [BNP]) y optimización del tratamiento de los FRCV o cardiopatía preexistente.

Se recomienda protocolizar el seguimiento del tratamiento mediante evaluación clínica, ECG y biomarcadores antes de cada ciclo del tratamiento. Los plazos dependerán de los establecidos por el riesgo de toxicidad de la paciente, el TO instituido (su potencial cardiotoxicidad) y lo advertido durante el seguimiento[262]. El objetivo es identificar y tratar precozmente las complicaciones.

Los protocolos difieren según la FEVI inicial del paciente, el tipo de droga utilizada y las variaciones de la FEVI, SLG y marcadores humorales, lo cual excede el objetivo de esta guía.

Frente a la presencia de daño subclínico se recomienda tratamiento con IECA, con o sin betabloqueantes. ETT en 2-3 semanas.

En supervivientes de cáncer se recomienda realizar ETT al finalizar el tratamiento antitumoral y planificar el seguimiento[263].

- Bajo riesgo de desarrollar IC (FEVI y el SLG normales, sin FRCV): control cada dos años con ECG y ETT.
- Elevado riesgo de IC (presencia de FR de cardiotoxicidad previo al inicio del tratamiento, tener síntomas cardiacos o antecedentes de cardiotoxicidad, haber recibido antraciclinas > 350 mg/m, tratamiento combinado con antraciclinas y RT o haber recibido RT en etapa premoderna), se recomienda:
  - Con FEVI y SLG alteradas: continuar con tratamiento y control cardiológico semestral, recomendar hábitos de vida saludables, control óptimo de FRCV (prevención primaria o secundaria según corresponda) y valorar (mantener) el uso de fármacos cardioprotectores independientemente de la presencia de síntomas.
  - Con FEVI y SLG normales: revisión anual clínica y dosaje BNP. Si este es normal, ETT cada cinco años. Si presenta síntomas o BNP elevado, realizar ETT y seguimiento cardiológico semestral.

Enfermedad valvular

En relación con la enfermedad valvular debemos saber que el tratamiento con quimioterapia no afecta directamente las válvulas cardiacas, pero estas pueden verse comprometidas por varias razones, que incluyen: lesiones valvulares preexistentes, RT, endocarditis infecciosa y causa secundaria a DSVI.

La enfermedad valvular cardiaca inducida por radiación, al igual que la CI, es dependiente de la dosis, la incidencia aumenta con los años postexposición y afecta hasta al 10% de los pacientes tratados. Incluye fibrosis y calcificación de raíz aórtica, cúspides de la válvula aórtica, anillo de la válvula mitral, así como la base y porción media de sus valvas (a diferencia de la fiebre reumática)[264]. El ETT es el método de evaluación de elección, la ecografía tridimensional puede ser útil, particularmente para la evaluación de comisuras de la válvula mitral[262].

Se recomienda para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad valvular, en todos las pacientes con cáncer tratados con RT: ETT basal y seguimiento según evolución clínica. En pacientes asintomáticos, repetir a los 10 años post-RT y posteriormente cada cinco años[265].

Enfermedad del sistema de conducción y del ritmo cardiaco

Los tratamientos de poliquimioterapia pueden producir enfermedad del sistema de conducción y del ritmo cardiaco. Estas pueden traducirse como arritmias benignas o complejas, determinando en algunas ocasiones la suspensión del tratamiento[263].

No existen datos claros de la incidencia de las arritmias durante el TO, por la ausencia de una sistematización en su registro y falta de ensayos correctamente diseñados para reconocerlas[266].

Los trastornos del ritmo durante el tratamiento con drogas antineoplásicas ocurren frecuentemente por una conjunción de fenómenos, dado que en general son pacientes añosas, con múltiples comorbilidades, esquemas terapéuticos antineoplásicos con múltiples drogas y diferentes mecanismos de acción, alteraciones hidroelectrolíticas, anemia y alteraciones del intervalo QT, así como uso de medicamentos coadyuvantes (metoclopramida, inhibidores de serotonina, inhibidores del receptor H2 de histamina, quinolonas, antifúngicos) potencialmente arritmogénicos.

La arritmia sostenida más frecuente es la FA, la cirugía oncológica suele ser el escenario de presentación, como así también asociada al uso de algunos fármacos[260]. En la mayoría de los casos, las arritmias se caracterizan por ser transitorias y revierten con el tratamiento.

Muchas de las drogas quimioterápicas y coadyuvantes utilizadas alteran la fase III del potencial de acción, particularmente las que afectan los canales del potasio, produciendo modificaciones en la repolarización, por lo que resulta importante conocer el QTc basal y medirlo de manera seriada durante el tratamiento[267].

Se debe considerar la suspensión, o la administración bajo vigilancia hospitalaria, de cualquier fármaco si el QTc es > 500 ms o aumenta más de 60 ms respecto al basal[260].

Las bradiarritmias también se observan durante estos tratamientos, siendo su manejo similar al de los pacientes sin cáncer.

Se debe considerar el implante de marcapasos definitivo ante bradicardias sintomáticas por taxanos o talidomida, si el tratamiento aporta claro beneficio en la supervivencia, permitiendo mantener el tratamiento[268].

Conclusiones

La mortalidad CV en pacientes oncológicos se relaciona con la presencia de FRCV, particularmente si son preexistentes al diagnóstico del cáncer. Por lo tanto es fundamental tratarlos de manera intensiva y temprana. El TO en sí mismo puede desencadenar complicaciones CV, por lo que estas pacientes deben ser estrechamente vigiladas con un equipo de atención multidisciplinario (Recomendación 10).

Factores de riesgo únicos o específicos de género

Menarquia

El inicio de la menarquia durante la pubertad es el resultado de la interacción de factores genéticos y hormonales que interactúan con modificadores externos como el estado nutricional, la adiposidad infantil y los cambios metabólicos y hormonales resultantes[269].

La edad de la menarquia en la pubertad está recibiendo cada vez mayor atención como FRCV. Específicamente la menarquia precoz, en menores de 11 años, o tardía, en mayores de 17 años[270].

Desde el siglo XIX se reconoce que existe un importante componente hereditario para la aparición de la menarquia; la edad de aparición en las madres contribuye en un 50 a 75% en la de las hijas[271]. Además, se han destacado edad, etnia, NSE, nutrición, bajo peso al nacer, estaciones y clima como factores asociados a la edad de menarquia[272]. Otras determinantes, como una vida reproductiva más corta, menor de 30 años, se asocia a mayor riesgo de ECV, comparado con una vida reproductiva más larga, mayor de 42 años, tomando además en cuenta que una menarquia temprana puede llevar a MNP precoz y por consecuencia una vida reproductiva más corta[273].

Se ha evidenciado en múltiples cohortes[274,275] que la menarquia precoz o tardía predisponen a la aparición de ECV, así como de FRCV, y otras patologías no CV (Tabla 4). Hay mayor riesgo de OB, mayor riesgo cardiometabólico e HTA entre quienes tienen una menarquia precoz[274]. Su aparición temprana tiene relación con alteraciones metabólicas como IG, aumento de la adiposidad abdominal y RI[276]. Además, se ha asociado a alteraciones en la densidad mineral ósea, aumentando el riesgo de osteoporosis, fracturas de columna lumbar y cadera[276].

Estudios observacionales han descrito mecanismos genéticos en mujeres con historia de EC e infarto,

Recomendaciones Cardio-oncología (Ref: 250, 251, 254, 259	CR	NE
Se recomienda incluir en la anamnesis los antecedentes oncológicos y el tipo de tratamiento recibido, para evaluar el perfil de riesgo de la paciente. Se recomienda a toda paciente con antecedente de cáncer, estilo de vida saludable con cesación tabáquica, AF, dieta saludable, bajo consumo de sal y limitar consumo de alcohol. Se debe transmitir a la paciente con antecedentes de cáncer, la importancia de controlar los FRCV convencionales para mejorar tanto el pronóstico oncológico como el cardiovascular. Las pacientes bajo tratamiento oncológico, con drogas de probada cardiotoxicidad, deberían realizar consulta cardiológica durante el tratamiento y posterior al mismo.		A
El riesgo de desarrollar EC en las pacientes que recibieron radioterapia torácica, es agravada por la coexistencia de FRCV y puede asociarse a infartos extensos, por lo que se recomienda controles periódicos postratamiento con búsqueda de aterosclerosis subclínica.		B

Recomendación 10. Cardio-oncología.
AF: actividad física; CR: clase de recomendación; EC: enfermedad coronaria; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; NE: nivel de evidencia.

independiente de la adiposidad en estas pacientes, que sugieren relación entre la ECV y otros factores como la menarquia temprana[276]. Además, registros con grandes poblaciones han mostrado un aumento significativo de patologías coronarias y vasculares asociadas a menarquia precoz o tardía. El estudio de mayor tamaño realizado analizó más de un millón de mujeres y encontró una asociación entre menarquia precoz y tardía con CI[275].

Algunos estudios se han enfocado en posibles intervenciones para reducir la ECV en pacientes con antecedentes de menarquia temprana[270]. El IMC desde la niñez hasta la edad adulta puede ser objeto de intervención por la posible relación de la edad de menarquia con la adiposidad, sobre todo en las mujeres con menarquia temprana, aunque aún faltan estudios que expliquen el mecanismo subyacente[277]. Otros estudios sugieren que la intervención preventiva a los 14 años en PC y el IMC en niñas con menarquia temprana haría desaparecer la asociación entre OB y factores metabólicos hasta la adultez, sugiriendo que el efecto de la menarquia temprana y el aumento del RCV está mediado por la composición corporal en la edad adulta[277,278].

Conclusiones

Es importante que los profesionales de la salud indaguen sobre la edad de la menarquia para considerarla en la determinación del RCV y a su vez transmitir a sus pacientes su importancia estimulándolas en la adopción de hábitos de vida saludable (Recomendación 11).

Tabla 4. Consecuencias de la menarquia precoz y tardía

Consecuencias de la menarquia precoz o tardía	
Menarquia precoz	**Menarquia tardía**
Obesidad abdominal	Osteoporosis
Resistencia a la insulina	Depresión en la adolescencia
Intolerancia a la glucosa	Trastorno de ansiedad
Riesgo cardiovascular	
Enfermedad arterial coronaria	
Aumento en la densidad mineral ósea	
Aumento en la mortalidad por cáncer	

Menopausia

Para comprender la etiología y la evolución de la ECV en la mujer es necesario tener en cuenta los cambios hormonales a lo largo de su vida, desde la menarquia hasta la MNP, con eventuales interrupciones por los embarazos. La exposición a los cambios de las hormonas sexuales durante la vida de una mujer puede tener un gran impacto en el riesgo de ECV[279]. Los estudios demuestran que las mujeres, antes de la MNP, y especialmente en ausencia de FRCV tradicionales, como HTA, DM2, OB y TAB, tienen menos morbilidad y mortalidad por ECV que los hombres[280]. Con el envejecimiento, la prevalencia e incidencia de ECV aumentan independientemente del sexo y del origen étnico, sin embargo, en las mujeres, este aumento es mayor a partir de la MNP, especialmente de CI y ACV[280].

Recomendaciones Menarquia (Ref: 269, 272, 275, 278)	CR	NE
Se recomienda indagar sobre la historia ginecológica de las pacientes, incluyendo la edad de menarquia, durante el cribado de FRCV.		A
Se debe identificar la menarquia precoz con el objetivo de reconocer e intervenir tempranamente los FRCV asociados a esta. Las intervenciones en reducción de IMC y PC deben ser consideradas para reducción de eventos CV en pacientes con historia de menarquia precoz.	a	C

Recomendación 11. Menarquia.
CR: clase de recomendación; CV: cardiovascular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; IMC: índice de masa corporal; NE: nivel de evidencia; PC: perímetro de cintura.

La MNP natural se define retrospectivamente como la ausencia de menstruación por un periodo de 12 meses. Generalmente ocurre entre los 45 y 55 años, pero varía entre diferentes etnias, con una edad promedio de 51 años, de esto se deduce que la mujer va a vivir alrededor de un tercio (o más) de su vida después de la MNP[281].

La MNP precoz, que ocurre antes de los 45 años, afecta aproximadamente al 5% de las mujeres. La MNP prematura conocida como IOP es la que acontece antes de los 40 años (es tratada en apartado especial) y ocurre aproximadamente en el 1% de las mujeres. También hay MNP tardía, que sucede a los 55 años o más[279].

Entre el 70 y 80% de las mujeres experimentan síntomas como sofocos moderados a graves, sudoración, rubor, ansiedad o escalofríos, disminución de la calidad del sueño, dificultad para concentrarse, irritabilidad, reducción de la calidad de vida y pérdida ósea, así como síntomas vulvovaginales, incluida la dispareunia[282].

Los síntomas más característicos y limitantes de la MNP sin duda son los síntomas vasomotores (SVM), representados por calores y sudores nocturnos. Pueden comenzar poco antes de que cese la menstruación, volviéndose más intensos durante la transición menopáusica y todavía más graves después de la MNP. No se comprende completamente su fisiología y se cree que son eventos endocrinos y/o termorreguladores, que se explican por una reducción en la zona termorreguladora normal en el hipotálamo provocado por la disminución de las hormonas ováricas, de modo que la vasodilatación y la sudoración se desencadenan a una temperatura más baja[283,284]. Los SVM pueden ocurrir en cualquier momento del día o de la noche y pueden ser espontáneos o desencadenados por una variedad de situaciones comunes como vergüenza, cambio repentino de temperatura ambiental, Es, alcohol, cafeína o una bebida caliente. Los SVM son una respuesta rápida y exagerada a la disipación de calor, que consiste en sudoración profusa, vasodilatación periférica y sensación de calor interno intenso. Tienen una duración promedio de cinco minutos, pero pueden durar hasta una hora. Son muy importantes porque interfieren en la calidad de vida, perturban el sueño y tienen efecto negativo sobre el estado de ánimo[283,284].

La gravedad de los SVM se asocia con una disminución de la respuesta vascular a la dilatación mediada por el endotelio, lo que sugiere una disminución de la función endotelial y una menor distensibilidad vascular[285].

El estudio SWAN y su seguimiento en una cohorte de mujeres mostró que las mujeres con SVM tenían mayores tasas de ECV subclínica, incluidas disfunción endotelial, dilatación mediada por flujo disminuida y mayor calcificación aórtica y grosor de la íntima media que las mujeres sin SVM[286].

El riesgo de ECV aumenta exponencialmente después de la MNP, cuando se reducen los niveles de estrógeno. Esta reducción en la concentración de estrógenos circulantes durante la transición menopáusica se acompaña de cambios desfavorables en los FRCV tradicionales de la ECV como la distribución de grasa corporal, la PA y los niveles de lípidos en la sangre y se considera que desencadena el envejecimiento vascular[287].

Los estudios demuestran que la edad en la MNP es un factor importante en el riesgo y la mortalidad por ECV[288]. Las mujeres con MNP precoz (menores de 45 años) tienen un riesgo un 50% mayor de CI[287,288].

Aunque la incidencia de CI aumenta con el envejecimiento de la población, en las mujeres aparece cerca de diez años después que en los hombres, sugiriendo una protección natural en las mujeres antes de la MNP[284,285]. Al estrógeno se le atribuye ese papel protector en el endotelio vascular[287]. Por eso es necesario comprender las acciones de los estrógenos a través de la diversidad de sus receptores (ER), presentes en vasos sanguíneos, tejidos reproductivos, colon, piel, glándulas salivales, huesos, hígado y cerebro[289]. Las acciones directas del estrógeno en los vasos sanguíneos contribuyen sustancialmente a sus efectos protectores CV por aumentar la vasodilatación e inhibir la respuesta al desarrollo de aterosclerosis, además de las alteraciones inducidas en los lípidos séricos, que representan aproximadamente un tercio de los beneficios clínicos del estrógeno[53,289,290].

Los efectos celulares de los estrógenos están mediados por dos receptores: ERα y ERβ. Un receptor acoplado a la proteína G sensible al estrógeno llamado GPR30 o GPER es considerado por muchos como la fuente de las acciones rápidas del estrógeno[290].

Los estrógenos determinan importantes acciones en los procesos fisiológicos a través de ERα y ERβ, como el mantenimiento de la homeostasis de los lípidos y la glucosa. Regulan de forma centralizada la ingesta de alimentos y el gasto energético por medio de la acción sobre el SNC, y también actúan sobre los tejidos periféricos para mantener la homeostasis energética. Las anormalidades en la señalización de estrógenos conducen a diferentes tipos de afecciones patológicas, como cáncer y enfermedades metabólicas[291].

A los 70 años la incidencia de ECV es igual en hombres y mujeres, lo que sugiere que la deficiencia de estrógenos provoca una aceleración rápida en el riesgo de ECV, aunque existe mucha controversia al definir si los cambios en los vasos sanguíneos secundarios a la MNP ocurren solo debido a los bajos niveles sistémicos de estrógeno, o si se deben al efecto de la edad y su asociación con FR que aparecen o aumentan con el envejecimiento[7,287-289].

El envejecimiento y la aterosclerosis pueden provocar daños en la pared vascular con pérdida de receptores de estrógenos. Además, una disminución en el estrógeno circulante conduce a una reducción en los receptores de estrógeno tanto en el endotelio vascular como en las células lisas vasculares[289]. Por otra parte, el riesgo cardiometabólico durante la MNP puede verse afectado por una disminución en la globulina fijadora de hormonas sexuales y un aumento en los niveles de andrógenos (particularmente testosterona libre)[289,290]. Por lo tanto, la MNP actúa como un desencadenante para la disminución de la función vascular y el aumento de la vulnerabilidad vascular a medida que las mujeres envejecen.

Actualmente, la MNP ha sido reconocida como un FRCV específico para las mujeres, y está incluida en las guías de prevención CV primaria y secundaria[6,8]. Sin embargo, aún no se ha incluido en los puntajes de riesgo utilizados actualmente para calcular el riesgo futuro de tener ECV, aunque sí se advierte sobre la necesidad de una investigación sistemática de los FR específicos de las mujeres en las consultas llevadas a cabo por profesionales de la salud que las cuidan a lo largo de su vida[292,293].

Es importante señalar que los resultados de los ensayos clínicos realizados hasta la fecha demuestran que la THM no reduce el riesgo de eventos CV en el seguimiento de las mujeres en prevención CV primaria o secundaria, por lo que no debe usarse[7,145].

Conclusiones

La MNP es un FRCV para el desarrollo de la ECV. La MNP precoz (antes de los 45 años) y la prematura (antes de los 40 años) aumentan el RCV en un 50% en comparación con la MNP natural. Las mujeres post-MNP presentan riesgo más elevado de alteraciones de lípidos séricos, HTA, DM, SM y Ds, que contribuyen a aumentar el RCV. La THM no reduce el riesgo de eventos CV y está contraindicada en la prevención primaria y secundaria de la ECV.

Insuficiencia ovárica prematura

La IOP se caracteriza por la pérdida de la función ovárica antes de los 40 años, con amenorrea durante cuatro meses o más y disminución de las hormonas sexuales. Se estima que su prevalencia es del 1% de la población general[294].

Para su diagnóstico se necesitan dos determinaciones separadas por cuatro semanas de la hormona folículo estimulante en la fase folicular temprana (entre el 2.º y 5.º día del ciclo), con una concentración ≥ 40 UI/l en mujeres menores de 40 años con amenorrea o algomenorrea.

Las causas de la IOP pueden ser espontáneas (genética, autoinmune, infecciosa, idiopática, ambiental) o

inducidas (RT, quimioterapia, quirúrgica) y en muchos casos la causa permanece poco clara.

Para determinar la etiología es de utilidad el estudio del cariotipo, genotipificación para el gen *FMR-1* (retraso mental frágil), sobre todo cuando existe historia familiar de IOP[295], y estudio de anticuerpos para descartar EAI[296,297]. Es importante el estudio de la posible causa de IOP que pudiera beneficiarse de un tratamiento específico tanto para la paciente como para su posible descendencia[298], aunque el 65% de los casos se consideran idiopáticos.

Entre las manifestaciones de la IOP se encuentran los cambios en el ciclo menstrual, amenorrea y subfertilidad o infertilidad, y el hipoestrogenismo, que se presenta con sofocos, sudores nocturnos, sequedad vaginal, desorden del sueño, trastornos psicológicos y problemas sexuales.

Se ha relacionado la IOP sin tratamiento con un mayor riesgo de osteoporosis, trastornos autoinmunes, infertilidad, trastornos psicológicos, ECV y un mayor riesgo de mortalidad tanto de etiología CV[299-303], como por todas las causas, reduciendo la calidad y expectativa de vida[304,305]. Por este motivo es importante realizar una revisión exhaustiva del historial médico personal y familiar de cada paciente, con especial atención en la cronología de eventos, exposiciones individuales (medicaciones, drogas tóxicas a nivel ovárico), RT y quimioterapia.

Hay evidencia suficiente para considerar a la IOP un FRCV independiente, ya que estas mujeres presentan mayor riesgo de ECV y menor tiempo de supervivencia libre de eventos CV, incluso ajustado a edad y raza. Se encontró que las mujeres con IOP desarrollan disfunción endotelial, disfunción autonómica, RI y SM. También es frecuente encontrar anormalidades del perfil lipídico, con resultados contradictorios con respecto a lipoproteínas afectadas[306]. La caída abrupta de los niveles circulantes de estrógenos y testosterona causan una MNP inmediata, posteriormente los niveles de estradiol descienden y la testosterona progresivamente domina los niveles hormonales, afectando el metabolismo. Estas pacientes presentan con más frecuencia mayor IMC y alteraciones de los lípidos, comparadas con las mujeres en la misma franja etaria, ajustado por IMC.

El efecto de las hormonas sexuales sobre la función autonómica cardiaca ha sido objeto de estudios; varios de ellos reportaron un desequilibrio del control del sistema nervioso autónomo posterior a ooforectomía, con un descenso de la modulación vagal y un aumento de la actividad simpática. Se ha demostrado una disfunción del sistema autonómico cardiaco, incluso en ausencia de síntomas, pudiendo formar parte de la etiopatogenia de la ECV en pacientes con IOP.

La historia clínica de la paciente debería referir la edad de menarca, la frecuencia y características de la menstruación, para poder determinar el inicio del patrón de eventos. Hay que investigar la presencia de endocrinopatías, generalmente las autoinmunes, como la DM1 y con más frecuencia el hipotiroidismo (asociado a tiroiditis de Hashimoto).

Las mujeres con IOP deben recibir asesoramiento acerca de los FRCV, y lo conveniente de mantener un modo de vida saludable con cesación tabáquica, realización de AF regular, dieta saludable y mantenimiento de peso adecuado.

El tratamiento de los síntomas con TRH es indispensable en estas pacientes, sobre todo en aquellas de etiología quirúrgica. Esta terapia se sugiere que sea administrada hasta la edad usual de la MNP y es por eso que se denomina terapia de reemplazo. La TRH en pacientes jóvenes con IOP[306] restaura la fisiología normal y podría tener beneficios a nivel CV, sin embargo, la magnitud de los efectos a largo plazo del tratamiento no está clara, incluyendo la ECV[307,308]. Existe evidencia de que en pacientes con IOP que recibieron TRH en un seguimiento a siete años, presentaron función endotelial normal y modulación autonómica vascular, con vasodilatación similar a grupo control de mujeres sanas.

Los efectos favorables sobre los FRCV de la TRH cuentan con sutiles diferencias respecto a la dosis, modo de administración, monoterapia o combinada con progestágenos y tipo de progestágenos. Tratamiento local con estrógenos también puede ser requerido por los síntomas genitourinarios[309-311].

La dosis de estrógeno indicada debe ser suficiente para alcanzar los niveles de estradiol similares a los encontrados en la fase folicular de mujeres sanas de la misma edad, que usualmente corresponde a dosis más altas que las usadas para el tratamiento sintomático de la MNP. Los progestágenos se agregan al tratamiento de pacientes con IOP que todavía conservan su útero, para prevenir la hiperplasia endometrial y el cáncer. En todos los casos, la decisión de TRH debe ser individualizada, y diseñada de acuerdo con los síntomas, preferencias de la paciente y riesgo de ECV, episodios trombóticos o cáncer de mama, siguiendo con acierto las guías establecidas para ello[309-312]. Son necesarios más estudios de la TRH en estas pacientes con IOP con el fin de determinar la seguridad de los medicamentos y sus consecuencias a corto, mediano

y largo término, y al momento de recomendar, los niveles de evidencia científica siguen siendo bajos.

Conclusiones

Actualmente no existen herramientas validadas para valorar el riesgo de ECV en estas pacientes. La identificación de las mujeres con historia de IOP abre una ventana de oportunidad para la prevención y detección de ECV en pacientes que podrían beneficiarse de la modificación del estilo de vida y la terapia farmacológica, a manera de mejorar la salud CV en los años posteriores a la MNP y prevenir la aparición de ECV.

Terapia hormonal

Anticonceptivos

La anticoncepción hormonal con ACOS de estrógeno y progesterona es una forma de anticoncepción aceptada en todo el mundo y actualmente es el método reversible más utilizado para las mujeres en edad fértil en muchos países[313].

Además de ser un método anticonceptivo eficaz, tienen numerosos efectos beneficiosos, como mejoría de la menorragia, la dismenorrea y los síntomas premenstruales, así como un menor riesgo de cáncer de ovario y endometrio[314]. Sin embargo, tienen como efectos adversos: mayor incidencia de cáncer de cuello uterino y de mama, ACV, IAM y tromboembolia venosa (TEV), reducción de los niveles de c-HDL y elevación del c-LDL, TG y glucemia[313].

Así, desde el inicio de su uso en la década de 1960, los anticonceptivos orales combinados (AOC) se han asociado con un mayor RCV, debido a los efectos secundarios procoagulantes, activación del SRAA, disfunción endotelial y alteraciones en el estrés oxidativo.

Hay cuatro generaciones de AOC, todas con formulaciones sintéticas de etinilestradiol y progestinas; la primera contiene la concentración más alta de estrógeno (150 ucg) y la última, la concentración más baja (20 ucg)[315].

Actualmente, el uso de dosis bajas de etinilestradiol (20 ucg) combinado con diferentes progestinas ha reducido, aunque no eliminado, la frecuencia de eventos CV y los estudios con AOC de nueva generación han reportado resultados contradictorios en cuanto al RCV asociado[315,316].

La vinculación entre el uso de AOC y TEV está bien establecida, con un riesgo estimado de ocurrencia de tres a seis veces más en comparación con las mujeres que no usan estos medicamentos[317]. La presencia de trombofilia u otros FR de TEV lo aumenta aún más. El uso de anticonceptivos intrauterinos o implantes que contienen solo progestágenos no se asocia con un mayor riesgo de TEV, por lo que esta opción se puede considerar en mujeres con un alto riesgo personal o familiar de TEV, después de completo asesoramiento y estratificación del riesgo[316,317].

En cuanto a la trombosis arterial (incluidos IAM y ACV), los estudios muestran que el riesgo es más pronunciado en presencia de otros FRCV como TAB, hipercolesterolemia, HTA y DM[314-316].

Se ha descrito un aumento leve pero significativo de la PA hasta en un 5% de las mujeres que usan ACOS y la suspensión determina el retorno de la PA a los niveles previos a su uso. Así, la prescripción de ACOS se debe acompañar de mediciones periódicas de la PA[318]. No se recomienda el uso de ACOS en mujeres con HTA no controlada, para las que deben estar indicados otros métodos de anticoncepción[314,315,318,319].

El documento Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos de la Organización Mundial de la Salud (OMS-MEC) establece las contraindicaciones para la prescripción de AOC en mujeres con diferentes morbilidades, incluidos FRCV y ECV: mujeres con múltiples FRCV (TAB, DM, HTA y DLP), enfermedad vascular periférica, CI, ACV, valvulopatía complicada, antecedentes previos o actuales de TEV y trombofilias[319].

Conclusiones

El uso de AOC se asocia con un mayor riesgo de TEV, IAM, ACV y elevación de la PA. El uso de dosis bajas del estrógeno (20 ucg de etinilestradiol), combinado con diferentes progestinas, ha reducido, pero no eliminado, el RCV. La prescripción de AOC está contraindicada en mujeres con HTA, múltiples FRCV, ECV manifiesta, valvulopatías complicadas, trombofilias y antecedentes previos o actuales de TEV.

Terapia hormonal de la menopausia

En ausencia de contraindicaciones, la THM con estrógenos sistémicos es actualmente el tratamiento más eficaz disponible para el alivio de los síntomas asociados a la MNP[282,320,321].

Desde el punto de vista CV, los estudios de observación iniciales, realizados hasta la década de 1980, sobre los efectos metabólicos y vasculares del

estrógeno exógeno sugirieron un beneficio potencial para reducir el riesgo de ECV y demencia, así como para la prevención primaria y secundaria de la CI[322].

Sin embargo, estudios como el *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS), desarrollado para evaluar la eficacia y seguridad del estrógeno y la progesterona en la prevención secundaria de CI, y el estudio WHI, considerado el más grande ensayo clínico realizado destinado a proporcionar evidencia sobre el efecto de la THM en prevención primaria de ECV, no mostró que la THM pudiera beneficiar a pacientes con ECV previa o a mujeres sanas en la prevención de eventos CV[323-325]. El estudio WHI, diseñado en 1998, incluyó dos intervenciones: a) uso de 0.625 mg de estrógenos equinos conjugados (EEC) combinados con 2.5 mg de acetato de medroxiprogesterona (grupo TH combinado) y b) uso de 0.625 mg de EEC aislados, en mujeres histerectomizadas. Estos estudios se suspendieron temprano, con un tiempo promedio de 5.6 años y 7.2 años, respectivamente, porque se demostró que las mujeres sanas en uso continuo de THM combinada tenían un riesgo significativamente mayor de un evento coronario después del tratamiento, en los primeros tres años. En cuanto al grupo con EEC aislados, hubo un aumento anual en el riesgo de ACV de 1.1/1,000 mujeres, en comparación con placebo[323,325].

Numerosos ensayos clínicos realizados después de la interrupción del WHI buscaron responder preguntas relacionadas con el uso de la THM y la prevención de ECV, así como otras enfermedades; sin embargo, sus resultados no apoyan actualmente la indicación de THM para la prevención primaria o secundaria de la ECV.

En cuanto a la HTA, no hay evidencia concluyente en la literatura de la asociación directa entre la THM y la incidencia de HTA. En el estudio WHI, en el grupo que usó estrógenos y progesterona combinados hubo un pequeño aumento (1.5 mmHg) en la presión sistólica en comparación con placebo[325]. En el grupo que usó estrógenos aislados hubo una diferencia similar entre los grupos THM y placebo de 1.1 mmHg[323]. Los estrógenos exógenos, en su primer paso a nivel hepático, estimulan la síntesis de angiotensina, que promueve el aumento de la aldosterona plasmática por medio de la activación del SRAA que estimula la reabsorción de sodio a nivel de los riñones. Como alternativa, la ruta transdérmica es una opción de tratamiento[326].

Al combinar datos de varios estudios observacionales y ensayos aleatorios, la Guía de la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) llamó la atención sobre la importancia de la «ventana de oportunidad», que es la tendencia a que ocurra un bajo riesgo de eventos CV en las mujeres que comienzan la THM dentro de los primeros 10 años de la MNP y aumenta el riesgo de aquellas que comienzan a usarla después de este periodo[327].

La Guía brasileña sobre terapéutica hormonal para la menopausia establece que existen numerosos vacíos en el conocimiento con respecto a las hormonas utilizadas en la THM y sus formulaciones, así como sus correlaciones con los efectos CV. Este consenso también enfatiza que no hay ensayos clínicos sobre el RCV con el uso de testosterona u otros andrógenos en asociación con la terapia con estrógenos solos o asociados con progesterona, así como con THM en dosis bajas y con tibolona[321].

En resumen, el uso de THM ha sido ampliamente discutido y aún es controvertido dadas las siguientes consideraciones: a) los estudios de observación iniciales han mostrado beneficios, incluida la reducción de CI y mortalidad CV; b) los ensayos aleatorizados en mujeres mayores de 60 años no han mostrado ningún beneficio y demuestran un mayor RCV además de otros riesgos; c) la reevaluación de los ensayos clínicos en mujeres que comienzan el tratamiento cerca del comienzo de la MNP, mostró beneficios y un bajo riesgo de morbilidad; d) algunos de estos estudios mostraron beneficios solo con estrógenos, pero no con estrógenos y progestágenos asociados, y e) otros estudios han sugerido un posible papel en la prevención primaria de CI para la THM de comienzo temprano[222,328,329].

Las guías de numerosas sociedades médicas, basadas en la mejor evidencia científica disponible actualmente, recomiendan la THM para el alivio de los SVM, dentro de los diez años posteriores al inicio de la MNP y en mujeres con MNP precoz o IOP hasta al menos la mediana edad de la MNP natural, en mujeres sin contraindicación para su uso. En cuanto al beneficio cardiovascular de la THM, aunque algunas guías consideran el posible uso en mujeres post-MNP más jóvenes, ninguna de ellas recomienda la THM para la prevención de ECV[321,327].

Es necesario realizar nuevos ensayos clínicos, con diseños apropiados y resultados CV bien definidos, que especifiquen el tiempo, la dosis, la formulación terapéutica y las vías de administración de la THM, para proporcionar evidencia que pueda garantizar la aplicabilidad clínica y el uso consensuado de la THM en el contexto de la ECV y su prevención.

Conclusiones

La THM es el tratamiento más eficaz para los síntomas de la MNP. Las guías actuales, basadas en la mejor evidencia disponible, recomiendan la THM para el alivio de los síntomas relacionados con la MNP, dentro de los 10 años posteriores al inicio de la MNP (Recomendación 12).

Síndrome de ovario poliquístico

El SOPQ es la alteración endocrinológica más frecuente en mujeres en edad reproductiva[330]. Afecta a un 4-10% de la población femenina en esa franja etaria, pero se ha encontrado ovario poliquístico en el 24% de las niñas entre 3 y 18 años[331].

Su diagnóstico se sospecha ante la presencia de dos de los siguientes criterios: a) ciclos irregulares o anovulatorios, b) hiperandrogenismo y c) fenotipo de SOPQ[330].

Existen varios fenotipos de SOPQ, según los criterios de Rotterdam (2003): OB con hiperandrogenismo y poliquistosis, poliquistosis y OB sin hirsutismo clínico, OB e hirsutismo sin poliquistosis asociada, y finalmente poliquistosis e hiperandrogenismo sin OB[331,332].

Para el diagnóstico se recomienda usar los criterios de Rotterdam, que consiste en la presencia de dos de los siguientes criterios: hiperandrogenismo, ovarios poliquísticos y disfunción ovárica[331].

Existen numerosas comorbilidades asociadas a esta entidad, como pueden ser hígado graso no alcohólico, cambios en el humor, aumento de RCV, aumento del riesgo de cáncer de endometrio, OB y DM[330].

Se asocia también a mayor prevalencia de complicaciones durante el embarazo (PPT, DMG y preeclampsia). Es por esto importante en estas pacientes realizar sistemáticamente consejo preconcepcional, incluyendo PTOG, toma de PA y estimación de IMC[330].

La prevalencia de OB en estas pacientes varía del 30 al 60%. El aumento del tejido graso abdominal está asociado a incremento en la producción de andrógenos y mayor RCV, por ello se recomienda desde la adolescencia cálculo del IMC y medida de PC[333].

El diagnóstico de SOPQ condiciona *per se* un aumento del RR en 5 a 10 veces para desarrollar DM2. Es por esto que se recomienda realizar en estas pacientes PTOG para establecer diagnóstico precoz. El cribado debe realizarse cada tres a cinco años o antes en caso de OB abdominal, aumento de peso o síntomas cardinales de desarrollo de DM[334].

Síndrome de ovario poliquístico y riesgo cardiovascular

De toda la búsqueda bibliográfica realizada, para la escritura de esta sección se seleccionaron siete publicaciones. Se obtuvo una población de 769,462 mujeres, con una prevalencia de SOPQ del 6.6%. Las pacientes con SOPQ presentaron mayor riesgo de desarrollar un evento CV fatal o no fatal y algún tipo de ECV respecto a la población normal (OR: 1.5; IC 95%: 1,1-2). Resultados similares ya fueron publicados en metaanálisis previos[335,336]. En uno de ellos el riesgo de CI y ACV aumentó al doble, en comparación con mujeres sin SOPQ. En otros estudios, cuando se ajustó por IMC, el riesgo aún se incrementó en un 55%, demostrando que el aumento del peso no es la única causa del incremento del RCV en mujeres con SOPQ[337,338].

Conclusiones

Existe una asociación entre la presencia de SOPQ en mujeres y el aumento del riesgo de padecer un evento CV a largo plazo. Es conveniente realizar un *screening* de ECV en mujeres con SOPQ cada tres a cinco años en jóvenes sin FRCV asociados o comorbilidades. Es muy importante el control intensivo de los FRCV (Recomendación 13).

Trastornos hipertensivos asociados al embarazo

Los THAE son la complicación médica más común, afectan al 5-10% de los embarazos en el mundo. Son la principal causa de morbilidad y mortalidad materna, fetal y neonatal. La incidencia de preeclampsia está incrementando con el aumento de la edad materna, OB, DM e HTA en las mujeres en edad reproductiva[339].

- Fisiopatología: en el embarazo, el SRAA está regulado y la resistencia vascular sistémica disminuye. Como resultado, la PA inicialmente disminuye comenzando desde la semana 7 de gestación, luego incrementa en el tercer trimestre[340]. La preeclampsia consiste en dos etapas, la 1.ª etapa incluye el desarrollo anormal de la placenta y la 2.ª etapa consiste en la liberación de citocinas y la respuesta materna sistémica a su liberación. Comprende una serie de cambios que incluyen vasoconstricción, hemoconcentración, isquemia en la placenta y otros órganos maternos, lo cual lleva al daño final de los órganos[340,341].

Recomendaciones Insuficiencia ovárica prematura, menopausia y Terapia hormonal (Ref: 7, 44, 145, 222, 294, 314, 315, 318, 319, 321, 327))	CR	NE
Se recomienda indagar, en la primera consulta, la historia gineco-obstetrica, incluyendo la edad de menopausia, para determinar la presencia de IOP, o menopausia temprana, durante el cribado de FRCV. Se debe explicar y alertar del incremento del riesgo cardiovascular e instruir sobre cambios en el estilo de vida. Se recomienda considerar a las mujeres con IOP o menopausia precoz con riesgo cardiovascular incrementado.		A
Se recomienda una investigación exhaustiva de todos los FRCV, para así establecer el riesgo cardiovascular de la paciente, contemplando a la IOP y a la menopausia precoz como incrementadores de riesgo cardiovascular. Las pacientes con IOP deberían de seguir un tratamiento con expertos en climaterio y endocrinología.		B
Las pacientes con síntomas de hipoestrogenismo tienen indicación de TRH para mejorar su calidad de vida. La TRH de inicio temprano en pacientes con IOP o menopausia precoz, podría ser efectiva para prevención primaria de ECV, osteoporosis y deterioro cognitivo. El tratamiento de TRH debe continuar hasta la edad de menopausia natural. Los FRCV habituales deben ser evaluados anualmente en pacientes con IOP o menopausia precoz.	b	B
Se recomienda controlar la presión arterial antes de comenzar tratamiento con **ACOS** y sugerir controles periódicos de la misma mientras dure el tratamiento. Debe recomendarse enfáticamente la cesación tabáquica en pacientes en tratamiento con ACOS por el aumentado riesgo de infarto y trombosis. Ante la imposibilidad y requerimiento de anticoncepción, optar por tratamientos no hormonales. Antes de prescribir **Terapia hormonal** para el alivio de síntomas asociados a la menopausia, debe realizarse una examen completo buscando FRCV, y otros antecedentes que puedan poner en riesgo a la paciente.		B A
La prescripción de AOC está contraindicada en mujeres con presión arterial elevada, FRCV, ECV, trombofilias y antecedentes previos o actuales de TEV. La terapia hormonal en mujeres en el período perimenopausia y en la postmenopausia no debe usarse para la prevención primaria y secundaria de ECV.		B A

Recomendación 12. Insuficiencia ovárica prematura, menopausia y terapia hormonal.
ACOS: anticonceptivos orales; AOC: anticonceptivos combinados; CR: clase de recomendación; ECV: enfermedad cardiovascular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; NE: nivel de evidencia; TEV: tromboembolia venosa; TRH: terapia de reemplazo hormonal.

– Definición y clasificación: la definición de HTA en la gestante es relativamente unánime y se considera cuando la cifra de PA sistólica es mayor o igual a 140 mmHg y la PA diastólica mayor o igual a 90 mmHg[318,339,342]. Se recomienda la clasificación de los THAE dada por las guías de enfermedad cardiaca y embarazo de la *European Society of Cardiology* (ESC)[339], el *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) y la Sociedad Internacional de Hipertensión (SIH)[180,342].

En la tabla 5 se presenta la clasificación de la HTA durante el embarazo.

– Hipertensión durante el embarazo como factor riesgo cardiovascular: en el estudio realizado por Leslie et al., en donde incluyeron tres revisiones sistemáticas con metaanálisis, representadas por 48 estudios de 20 países con un total de 3,598,601 mujeres, de las cuales 199,122 tuvieron preeclampsia, observaron que esta se asoció con un incremento por tres en el riesgo de desarrollar HTA crónica. Cuando se comparó con mujeres normotensas, aquellas que tenían antecedente de preeclampsia tuvieron el doble de riesgo o más de ECV y mortalidad por ECV[343].

Las mujeres con preeclampsia y PPT (< 37 semanas de gestación) tienen 7. 7 veces mayor probabilidad de desarrollar CI en comparación con mujeres normotensas que tuvieron un parto a término (RR: 7.7; IC 95%: 4.4-13.52)[344]. Cuando la preeclampsia se clasifica como severa encontraron que las mujeres tuvieron 2.86 a 5.36 veces mayor probabilidad de desarrollar ECV que mujeres normotensas durante el embarazo (RR: 5.36, IC 95%: 3.96-7.27 y RR: 2.86, IC 95%: 2.25-3.65, respectivamente)[343-345].

La preeclampsia también se asoció con el doble de riesgo para ACV fatal y no fatal[344-346].

En cuanto a la mortalidad, el riesgo de morir por CI luego de preeclampsia es 2.5 veces mayor en comparación con mujeres sin preeclampsia. El riesgo de morir por CI o IC es 2.3 veces mayor[344]. También tienen 2-3 veces mayor riesgo de morir por enfermedad cerebrovascular[344,345]. En el subanálisis de la mortalidad cerebrovascular, esta fue cinco veces mayor si el nacimiento fue antes de las 37 semanas de gestación (RR: 5.08; IC 95%: 2.09-12.35) vs. luego de las 37 semanas de gestación (RR: 0.98; IC 95%: 0.5-1.92)[345].

Prevención de la preeclampsia

Entre las estrategias para la prevención se encuentran: reconocer a las pacientes con mayor riesgo, realizar un diagnóstico temprano, y controles regulares de PA y laboratorio durante todo el embarazo. Entre los FR maternos para preeclampsia se han descrito: preeclampsia previa, ERC, EAI, DM, HTA crónica,

Recomendaciones Síndrome de ovario poliquístico (Ref: 7, 330, 338)	CR	NE
Las mujeres en edad fértil con sobrepeso u obesidad deben ser sometidas a estudios para descartar SOPQ.	a	A
Las mujeres con SOPQ deben ser alertadas del aumento del RCV y recibir recomendaciones para detección y control de FRCV.		A
Recomendaciones para cambios de estilo de vida: dieta saludable, rica en frutas y verduras, cereales, pescado, alimentos con bajo contenido en grasas saturadas, limitar consumo de alcohol, 150 a 300 minutos semanales de AF de intensidad moderada, incluír actividades de fortalecimiento muscular 2 veces por semana, cesación tabáquica. En mujeres con SOPQ es fundamental el control del peso (IMC<25 kg/m2) y la evaluación periódica para descartar DM o preDM.		B
En mujeres con SOPQ y sobrepeso u obesidad que no logren el objetivo de reducción del peso con modificaciones del estilo de vida, deberá considerarse la asociación de terapia farmacológica para el tratamiento de la obesidad, la RI, y la intolerancia a la glucosa.		A
Se recomienda descartar la presencia de hígado graso no alocohólico y/o esteato-hepatitis en estas pacientes.	a	B

Recomendación 13. Síndrome de ovario poliquístico.
CR: clase de recomendación; DM: diabetes *mellitus*; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; NE: nivel de evidencia; pre-DM: prediabetes *mellitus*; RCV: riesgo cardiovascular; SOPQ: síndrome de ovario poliquístico.

embarazo múltiple, primiparidad, edad igual o mayor de 40 años, OB e historia familiar de preeclampsia entre otros[347-349].

El AAS en dosis de 81-150 mg iniciando entre la semana 11-14 y manteniendo hasta la semana 36-37 se recomienda en pacientes con un FR alto para preeclampsia o dos FR moderado[339,342,350].

La administración de calcio (1.5-2.0 g/día) puede ser útil en prevenir la preeclampsia según el resultado de una revisión sistemática que incluyó 13 estudios de alta calidad en su metaanálisis, en población con baja ingesta de calcio[180,351].

Manejo del riesgo cardiovascular en mujeres con antecedente de preeclampsia

Existe un incremento exponencial del riesgo de desarrollar ECV luego de un embarazo con preeclampsia. Cuando al riesgo se le añade la historia de preeclampsia, el impacto en la mujer aumenta con la edad. Así, una mujer de 20 años de edad con riesgo basal del 0.6% pasa al 1.2%, una paciente de 40 años pasa de un riesgo del 5.6 al 11.2%[180].

En las guías del año 2011 para la prevención de ECV en mujeres[6], la AHA consideró que la historia previa de preeclampsia o DMG son FR mayores. Las mujeres con historia de preeclampsia están por lo menos en la categoría «en riesgo» de ECV[353]. El

Tabla 5. Clasificación de la hipertensión arterial (HTA) durante el embarazo

Hipertensión antes del embarazo (crónica)	Precede el embarazo o aparece antes de la semana 20 de gestación y persiste más 6 semanas en posparto
Hipertensión gestacional	Detectada luego de la semana 20 de gestación en ausencia de manifestaciones de preeclampsia y resuelve en menos de 6 semanas el posparto
Preeclampsia	HTA luego de la semana 20 de gestación con proteinuria. En ausencia de proteinuria se diagnostica por la presencia de HTA asociada a daño de órgano blanco
Preeclampsia asociada a HTA crónica	Mujeres con HTA conocida, pero desarrollan empeoramiento de la HTA en combinación con proteinuria, nueva disfunción de órgano o disfunción útero-placentaria

Instituto Nacional de Excelencia Clínica del Reino Unido recomienda evaluación posnatal 6 a 8 semanas luego de un embarazo con preeclampsia, en este momento las mujeres pueden ser informadas de las implicaciones en futuros embarazos y educarlas sobre el incremento del riesgo de ECV[354].

En la tabla 6 se resumen las recomendaciones de seguimiento CV en el tiempo.

Las guías de hipercolesterolemia del *American College of Cardiology y de la American Heart Association*

(ACC/AHA) publicadas en el 2018 y las de prevención primaria (ACC/AHA) del 2019, consideran a la preeclampsia, MNP temprana y EAI como potenciadores del riesgo; si están presentes recomiendan la iniciación de terapia con estatinas en pacientes con riesgo intermedio o limítrofe: recomendación clase IIa (nivel de evidencia B)[52,145].

En las guías europeas recomiendan: mujeres con historia de preeclampsia y/o HTA inducida por el embarazo, considerar evaluaciones periódicas para HTA y DM. Recomendación clase IIa (nivel de evidencia B)[43,44].

Aunque existe evidencia de que los THAE durante el embarazo aumentan el riesgo de ECV a 10 años, cuando se incorporan a puntajes de riesgo establecidos no mejoran la discriminación en poblaciones de bajo riesgo[355,356].

Conclusión

La preeclampsia se asocia con aumento en el riesgo de HTA crónica, ECV, ACV y muerte. Los suplementos de calcio y dosis bajas de AAS durante el embarazo en poblaciones especiales de riesgo son soportados por la literatura. La estratificación del riesgo durante y luego del embarazo pueden disminuir las complicaciones cardiovasculares en mujeres con antecedente de preeclampsia (Recomendación 14).

Tabla 6. Guías y recomendaciones: seguimiento cardiovascular en pacientes con antecedente de preeclampsia

Guía	Año	Recomendación
NICE	2017	Evaluar riesgo cardiovascular 6-8 semanas luego del parto con proveedor atención médica
ASA	2014	Evaluar y tratar a todas las mujeres con historia de preeclampsia y factores de riesgo como HTA, obesidad, fumar, dislipidemia, iniciando 6 meses a 1 año posparto
ESC/ESH	2018	Evaluación anual de presión arterial y factores metabólicos por médico atención primaria
SOMANZ	2014	Evaluación riesgo cardiovascular cada 5 años
AHA	2011/2018	En posparto el obstetra debe remitir a médico atención primaria o cardiólogo para evaluación y control de factores de riesgo cardiovascular. Considerar terapia con estatinas en mujeres con riesgo ASCVD 5-7.5%
NVOG	2014	Evaluación riesgo cardiovascular a los 50 años

AHA: *American Heart Association*; ASA: *American Stroke Association*; ASCVD: *atherosclerotic cardiovascular disease*; ESC: *European Society of Cardiology*; ESH: *European Society of Hypertension*; HTA: *hipertensión arterial*; ISSHP: *International Society for the study of Hypertension in Pregnancy*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; NVOG: *Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie*; SOMANZ: *Society of Obstetric Medicine Australia and New Zealand*.

Diabetes mellitus gestacional

La DMG, cuyo inicio o reconocimiento se da durante el embarazo, principalmente durante el segundo o tercer trimestre, ha sido una entidad de difícil definición desde la aparición del concepto en 1964. A pesar de que existen todavía diferencias en los criterios diagnósticos y su forma de tamizaje, es universal que su presencia identifica a personas en riesgo futuro de desarrollar DM2, SM y ECV[357]. Los riesgos específicos de la DMG mal controlada incluyen aborto espontáneo, anormalidades fetales, HTA, preeclampsia, fallecimiento fetal, macrosomía, hipoglucemia neonatal, infecciones del tracto urinario, hidramnios, aumento de las intervenciones quirúrgicas e hiperbilirrubinemia neonatal, entre otras.

Existe evidencia consistente de ECA de alta calidad en las últimas décadas que demuestra que el tratamiento apropiado es efectivo para asegurar una adecuada evolución del embarazo y mejorar el pronóstico a largo plazo de la mujer con DMG[358].

Incluso, a pesar de que la tolerancia a la glucosa se recupera en el posparto inmediato, las mujeres con DMG tienen un riesgo que va desde el 20 al 70% de progresar a DM2 en la primera década después del embarazo. Por lo tanto, la DMG es un predictor claro de riesgo de DM en el futuro[359]. También se ha observado que este riesgo aumentado de DM lo presentan sus hijos (dos generaciones en riesgo)[360].

A nivel mundial la prevalencia de la DMG se ha reportado entre el 1 y 28% y la *International Diabetes Federation* estima que uno de cada seis nacimientos vivos se ha complicado por algún grado de hiperglucemia durante el embarazo, y de estos solo un 16% se le puede atribuir a DM preexistente, mientras que la mayoría se relacionan con DMG[357].

Metabolismo normal de la glucosa durante el embarazo

El embarazo de una mujer sin alteraciones del metabolismo de la glucosa se caracteriza por niveles de

Recomendaciones: Trastornos relacionados con el Embarazo	CR	NE
Se recomienda indagar en la primera consulta antecedentes de trastornos relacionados al embarazo para evaluar el perfil de riesgo de la paciente y considerarlos como potenciadores de riesgo. Se recomienda alertar a aquellas mujeres con trastornos relacionados con el embarazo del aumento del riesgo cardiovascular futuro, sugiriendo consultas médicas periódicas, mantenimiento de estilo de vida saludable y control intensivo de FRCV si estuviesen presentes.		A
Recomendaciones Trastornos hipertensivos asociados al embarazo (ref: 43,44,51,144)		
Considerar la HTA durante el embarazo como un futuro factor de riesgo cardiovascular. Se debe empoderar a la mujer con THAE, desde el puerperio mismo, con la suficiente información, para que comprenda el aumentado riesgo cardiovascular futuro.		A
En mujeres con antecedentes de preeclampsia y/o hipertensión inducida por el embarazo, considerar evaluaciones periódicas de la presión arterial y glucemia para descartar evolución a HTA y DM.	b	B
Recomendaciones Diabetes mellitus gestacional DMG (ref:12,357,359,360,361)		
Toda mujer embarazada, independiente de los factores de riesgo y el comportamiento glicémico en el primer trimestre de embarazo, debe ser tamizada para DM (tamizaje universal) durante la semana 24-28 de gestación. Toda mujer que fue diagnosticada de DM debe recibir intervenciones educativas después del parto sobre el riesgo aumentado a futuro de DM, SM y ECV en un plazo que puede superar los 10 años postparto. Toda mujer con DMG debe someterse a una PTOG entre las 4 -12 semanas tras el parto y este debe repetirse cada 1 a 3 años.		A
Recomendación Parto pre termino (ref: 6,7,43,44,145,367,371)		
Toda mujer con antecedente de PPT debe recibir intervenciones educativas sobre el riesgo aumentado a futuro de ECV. Se propone como primer punto de evaluación la visita posparto de la sexta semana, en donde se debe, buscar FRCV y recomendar un chequeo cada 1 a 3 años.		A
Se recomienda en toda mujer con antecedente de PPT, evaluaciones periódicas de la presión arterial para descartar evolución a HTA y DM-2	b	B

Recomendación 14. Trastornos asociados con el embarazo.
CR: clase de recomendación; DM: diabetes *mellitus*; DMG: diabetes *mellitus* gestacional; DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; NE: nivel de evidencia; PTOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa; PPT: parto pretérmino; SM: síndrome metabólico; THAE: trastornos hipertensivos asociados al embarazo

glucemia más bajos que durante el periodo no gestante debido a la captura de glucosa, independiente de la insulina, por el feto y la placenta y por hiperglucemias posprandiales e intolerancia a los carbohidratos como resultado de las hormonas diabetogénicas de la placenta[361]. El primer trimestre del embarazo es un periodo de sensibilidad a la insulina y niveles de glucosa más bajos. A medida que avanza el embarazo la situación se revierte y aumenta la RI, principalmente secundario a la producción exponencial de hormonas con efectos contrainsulínicos desde la placenta, como cortisol, somatotropina coriónica y hormona de crecimiento placentario. En mujeres con función pancreática conservada, la producción de insulina es suficiente para alcanzar las exigencias de esta RI fisiológica y mantener niveles glucémicos normales. Sin embargo, en mujeres que desarrollan DMG, la hiperglucemia ocurre porque la capacidad secretoria de insulina endógena es incapaz de adaptarse a los elevados requerimientos de la gestación[361].

Factores de riesgo para diabetes *mellitus* gestacional, criterios diagnósticos y tamizaje

La hiperglucemia en el embarazo se asocia con un aumento en el riesgo de eventos adversos durante el embarazo y este riesgo es tanto para la madre como para el niño[360].

El estudio HAPO (*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*) mostró que el riesgo adverso en el pronóstico materno, fetal y neonatal aumenta de forma continua en función de la glucemia materna en las 24 a 28 semanas de gestación, incluso si previamente tuvo valores de glucosa considerados normales para el embarazo[358].

Dentro de los FR identificados con la DMG se encuentran:

- OB (IMC > 30 kg/m^2).
- Antecedente de hijos con macrosomía (≥ 4 kg).
- DMG previa.
- DM en parientes de primer grado.
- Edad mayor a 30 años.

- Etnias con alto riesgo.
- Glucosa en ayunas en el primer trimestre entre 100-125 mg/dl (5.5-6.9 mmol/l).
- Signos previos al embarazo de insulinorresistencia (acantosis *nigricans* e historia de esteatosis hepática).
- Antecedente de alto o bajo peso de la madre al nacer (> 4,000 o < 2,500 g).

Los criterios diagnósticos y cuándo aplicarlos es una de las áreas de mayor controversia en las diferentes sociedades, en este documento presentamos los que tienen mayor respaldo según las guías internacionales. Sin embargo, es importante resaltar que han sido motivo de constante crítica y revisión (Tabla 7).

Dentro de los puntos de mayor divergencia están cuándo y a quiénes iniciar el tamizaje:

- Mujeres de bajo riesgo (sin FR) vs. solo aquellas con FR para DMG.
- Identificación de anormalidades de la glucosa en el primer trimestre (antes de las 16 semanas) con respecto al segundo o tercer trimestre.
- Uso de la HbA1c para el tamizaje en lugar de la glucemia en ayunas y la PTOG.

Los defensores de tamizar y detectar exclusivamente durante el segundo o tercer trimestre recomiendan practicar una PTOG de 75 g en aquellas embarazadas cuya glucemia en ayunas esté por arriba de 92 mg/dl (valor predictivo positivo bajo y podrían perderse un 45% de los casos de DMG).

La detección en el embarazo temprano (menos de 16 semanas) tiene el objetivo de identificar anormalidades en el metabolismo de la glucosa, preconcepcionales (diabetes pregestacional) y/o captar las mujeres de alto riesgo con el propósito de iniciar intervenciones tempranas[357,360,361].

Con respecto al uso de la HbA1c en lugar de la glucemia materna y la PTOG para el diagnóstico en mujeres embarazadas, según los resultados observados en el estudio HAPO, la HbA1c no reemplaza a la PTOG en mujeres embarazadas y no se recomienda para establecer el diagnóstico[360].

Recomendaciones para el diagnóstico

- Mujeres de alto riesgo: realizar una PTOG en el embarazo temprano (entre 16-18 semanas de gestación); si está dentro del rango normal, debe repetirse la evaluación en las 24-28 semanas de gestación.
- Glucosa en ayunas: las pacientes durante el primer trimestre con glucemias en ayunas dentro de 100-125 mg/dl deben someterse a una PTOG a la 16.ª semana de gestación.
- Tamizaje universal: permitirá identificar la DMG en las mujeres de bajo riesgo, FR atípicos (reproducción asistida) o inclusos casos como la DMG autoinmune. Incluye una PTOG entre las 24-28 semanas de gestación en toda mujer embarazada.

Diabetes mellitus gestacional y riesgo cardiovascular futuro

La prevalencia de SM es tres veces más alta en mujeres con DMG previa comparada con mujeres control. Además, la mujer con DMG previa tiene un riesgo mayor de presentar hígado graso entre 9 a 16 años posterior al parto[357].

La asociación entre DMG y DM2 se reconoce hace más de 50 años, recientemente se ha observado la relación entre la hiperglucemia durante el embarazo y ECV. De forma significativa, varios estudios sugieren que a pesar de la edad (mujeres en edad reproductiva), las mujeres con DMG tienen una incidencia mayor de eventos CV en los siguientes años al parto. Algunos estudios han sugerido que este riesgo es en aquellas mujeres que desarrollan DM2, otros concluyen que es independiente. Sin embargo, en el documento de consenso europeo entre cardiólogos, ginecólogos y endocrinólogos, recientemente publicado[12], proponen considerar objetivos terapéuticos, según GPC de prevención secundaria, a aquellas mujeres que hayan tenido un THAE o DMG.

Por otro lado, los niños de madres con DMG muestran mayor riesgo de OB, RI y DM2 durante toda su vida. Incluso se ha visto que más de un 20% de estos RN desarrollan DM2 y pre-DM a edades muy tempranas[361-363].

Conclusiones

Las mujeres con DMG tienen el doble de riesgo de eventos CV mayores en los años posteriores al parto, comparadas con mujeres sin DMG. Este riesgo no es dependiente del desarrollo posterior de DM2. Independiente de la edad en que se presente la DMG, el RCV asociado se hace manifiesto y se mantiene tras el parto. Por lo tanto el diagnóstico de DMG nos brinda una oportunidad única para identificar el riesgo futuro de ECV en mujeres jóvenes en un momento muy temprano de la

Tabla 7. Criterios diagnósticos para DG con sus valores glucémicos respectivos según las diferentes sociedades

Guías	Glucemia en ayunas mg/dl (mmol/dl)	Sobrecarga glucosa	Glucemia 1 h mg/dl (mmol/dl)	Glucemia 2 h gm/dl (mmol/dl)	Glucemia 3 h mg/dl (mmol/dl)
OMS 1999*	≥ 126 (7.0)	75 g PTOG	No requiere	≥ 140 (7.8)	No requiere
ACOG†	≥ 95 (5.3)	100 g PTOG	≥ 180 (10.0)	≥ 155 (8.6)	≥ 140 (7.8)
ACD†	≥ 95 (5.3)	75 g PTOG	≥ 191 (10.6)	≥ 160 (8.9)	No requiere
IADPSG*	≥ 92 (5.1)	75 g PTOG	≥ 180 (10.0)	≥ 153 (8.5)	No requiere
DIPSI*	No requiere	75 g PTOG	No requiere	≥ 140 (7.8)	No requiere
ALAD*	100-125 (5.4-6.9)	75 g PTOG	No requiere	≥ 140 (7.8)	No requiere

*Un valor es suficiente para hacer el diagnóstico.
†Dos o más valores son necesarios para hacer el diagnóstico.
ACD: Asociación Canadiense de Diabetes; ACOG: Asociación Americana de Gineco-Obstetricia; ALAD: Asociación Latinoamericana de Diabetes; DIPSI: *Diabetes in Pregnancy Study Group India*; IADPSG: *Internacional Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*; OMS: Organización Mundial de la Salud; PTOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa.

historia natural de la enfermedad, cuando los FR modificables y la prevención primaria es todavía potencialmente efectiva (Recomendación 14).

Parto pretérmino

El PPT se define como aquel que ocurre antes de la semana 37 de gestación. Se aceptan las inherentes dificultades en estimar con precisión la edad gestacional (con base en ultrasonografía de primer trimestre, fecha de última menstruación o examen físico del RN), una de las principales dificultades para estimar las tasas globales de parto prematuro[364,365].

La prematurez afecta por lo menos a un 11% de todos los embarazos. Se presentan diferencias globales en su incidencia, las menores tasas (< 5%) en Europa y las mayores en África (18%). En los países del África subsahariana y del sur de Asia, ocurren el 60% de los PPT del mundo. América Latina se encuentra en un punto intermedio y se registran incluso diferencias en el interior de la subregión[365].

Se acepta que el punto de corte en 37 semanas es arbitrario, pero las gestaciones que finalizan por debajo de este se asocian a desenlaces perinatales adversos, tales como: mayor mortalidad perinatal y mayor posibilidad de alteraciones del neurodesarrollo, del sistema cardiopulmonar, deterioro visual y auditivo.

Según el momento de presentación del PPT, se subdivide en: prematuros extremos, por debajo de 28 semanas (5% de los que nacen antes de 37 semanas); muy prematuros, 28-31 semanas (10%), y moderadamente prematuros, 32-36 semanas (85%). Aunque esta clasificación se adopta, entre otras, para estimar riesgo de complicaciones graves asociadas a la prematurez, es posible que existan diferencias etiológicas en sus determinantes sociales y biológicas. Por otro lado, el PPT puede ser espontáneo (70% de los casos) o medicamente indicado (30%). Las principales indicaciones médicas son los THAE y la restricción del crecimiento intrauterino[364].

El PPT es el resultado de una compleja interacción de factores biológicos individuales (genéticos, inflamatorios, inmunitarios), factores sociales (etnicidad, educación) y ambientales (TAB, contaminación ambiental, violencia de género, violencia social, etc.). Si bien se han identificado múltiples FR (21 con relación importante), en el 65% de los casos de PPT espontáneo no se identifica alguno de estos[365].

Tanto el RN pretérmino como el RN afectado por restricción del crecimiento intrauterino son considerados en riesgo de desarrollar a largo plazo ECV. Sin embargo, se reconoce que el PPT no solo es de riesgo para el RN, sino que identifica un grupo de mujeres con potencial riesgo de desarrollar ECV. Desde el año 2011, la AHA identificó además de las tres complicaciones médicas del embarazo (preeclampsia, DMG y THAE), dos relacionadas con el parto (PPT y fetos pequeños para la edad gestacional) como posibles FR para la presentación de ECV más adelante en las mujeres que los presentan[366].

Riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres con parto pretérmino

En un metaanálisis con 21 estudios primarios con un total de 5,813,682 mujeres que tuvieron al menos una

gestación, 338,007 tuvieron al menos un PPT, lo cual representa un 5.8% de pacientes con dicha entidad[367]. Adicionalmente, en dos estudios publicados con posterioridad que incluyeron 1,909,865 mujeres se observó que 135,989 (7.1%) tuvieron un PPT[368,369].

Tanto el metaanálisis como los estudios adicionales fueron consistentes en mostrar que el PPT está asociado con un incremento en el riesgo materno a futuro para presentar eventos CV adversos, tales como muerte de causa CV, CI fatal y no fatal y ACV fatales y no fatales.

Este aumento del riesgo en promedio se ha reportado en los diferentes estudios analizados, entre 1.4 y 2 veces cuando se compara con mujeres que tuvieron sus partos a término[367]. Así mismo, en los diferentes análisis de los estudios se encuentra que este riesgo parece ser aún mayor cuando el PPT es menor a 32 semanas de edad gestacional y en las mujeres que tuvieron un PPT por una indicación médica como restricción del crecimiento intrauterino o THAE. Además, el riesgo para el compuesto de ECV y CI es más alto en las mujeres que tienen PPT recurrentes, THAE o bajo peso del neonato[367,369]. Toda esta evidencia sugiere entonces que el antecedente de un PPT debe considerarse como un FRCV específico de la mujer, tal como se ha venido recomendando en las últimas guías. En 2011 las guías de la AHA para prevención de ECV en mujeres indicaban a los profesionales de la salud indagar acerca de resultados adversos en el embarazo, incluyendo el PPT, como parte de cualquier valoración del RCV en mujeres; sin embargo, hubo una falta de orientación específica adicional, ya que el PPT no se consideró un FR importante de ECV[6]. En las guías del 2014 de la AHA y la *American Stroke Association* para la prevención de ACV en mujeres también se reconoció el PPT como un factor asociado con incremento del riesgo de ACV después del embarazo, pero no se hicieron recomendaciones específicas por la falta de evidencia en la literatura hasta ese momento[8]. La ESC, en sus guías de prevención de ECV del 2016 y 2021, recomienda un tamizaje periódico para HTA y DM en mujeres con historia de PPT (recomendación IIb-B)[43,44].

Más recientemente, las guías de prevención de ECV del 2019 de la AHA mencionan los factores que aumentan el riesgo que deben ser discutidos con el paciente e incluyen FR específicos de la mujer como las condiciones asociadas con el embarazo[145].

En línea con estas recomendaciones, pero entendiendo que hay nuevos estudios publicados, con resultados que consistentemente muestran que el PPT aumenta diferentes eventos CV, en esta GPC se sugiere una evaluación detallada en un programa de tamizaje para ECV en la mujer con historia de PPT, especialmente las que tuvieron un prematuro menor de 32 semanas o por indicación médica, donde el riesgo parece ser mayor.

No hay claridad en cuanto al momento de iniciar estas evaluaciones, pero parece oportuno hacerlo durante la revisión de la 6.ª semana posparto sugerida por la OMS, como parte del cuidado posnatal[367]. Esto debe llevar a un cambio de paradigma, donde los médicos no obstetras vuelvan a considerar los antecedentes ginecoobstétricos de sus pacientes.

Mecanismos fisiopatológicos relacionados

Los mecanismos fisiopatológicos que vinculan el PPT con el RCV se han agrupado en tres grandes grupos, en primer lugar, los FRCV precedentes, en segundo lugar, la inflamación sistémica y por último la disfunción vascular.

Hoy se reconoce el papel del TAB, la HTA y la DM con el PPT y la probabilidad de tener ECV, ya sean estos factores precedentes a la gestación o inicien durante este periodo. Esta relación es fuerte y actualmente es parte de la pesquisa para todas las gestaciones, generando con ello diagnóstico temprano y adelantando estrategias para su oportuno control. La DLP no se busca de manera sistemática, no obstante, el riesgo de PPT para las mujeres con DLP se ha calculado en 2.8 veces y la asociación guarda una relación lineal: entre mayor es el desorden de los lípidos, más fuerte es esta con los resultados ajustados por datos demográficos y otros FR[371].

La inflamación sistémica y su correlación con disfunción endotelial es otra vía fisiopatológica significativa, pues la inflamación documentada por biomarcadores como PCR e IL-6 se asocian con una mayor presentación de PPT, a pesar de ello, su utilidad clínica para predecirlo es por el momento limitada[372,373].

Por último, el papel de la función vascular en el PPT ha sido evaluada en pocos estudios, sin embargo la observación general señala que los parámetros de disfunción vascular que acompañan al PPT pueden ser un marcador temprano de riesgo para ECV futura de la gestante[374].

Conclusiones

La evidencia sugiere que el PPT es un predictor independiente específico de la mujer sobre futuro

RCV, por mecanismos aún no completamente dilucidados, donde los FRCV precedentes, la inflamación sistémica y la disfunción vascular parecen tener un papel importante. Hacen falta más investigaciones que ayuden a entender mejor el papel de marcadores proinflamatorios y su rol en la aparición de eventos CV y cómo se podrían modular para buscar estrategias de prevención o tratamiento. Por el momento, con la evidencia disponible, es razonable hacer evaluaciones periódicas de tamizaje de comorbilidades y hacer hincapié en un estilo de vida saludable como posible estrategia de prevención de eventos CV en una población con riesgo aumentado (Recomendación 14).

Estimación del riesgo cardiovascular en la mujer

La estimación del RCV continúa siendo la piedra angular y un gran desafío para la prevención de la ECV tanto en hombres como en mujeres. En la práctica clínica diaria, para la toma de decisiones basadas en evidencia científica es fundamental que se evalúe el riesgo del individuo de manera simple y precisa. Las guías actuales sobre prevención de ECV se concentran principalmente, aunque no exclusivamente, en la estimación del RCV para identificar a los individuos que se van a beneficiar con la aplicación de sus recomendaciones. Para esto se parte de la evaluación individual aplicada de información aportada por tablas de riesgo epidemiológicas. En América Latina, al no haber suficiente información para realizar tablas de riesgo propias, se utilizan las derivadas de distintos estudios en poblaciones diferentes a las nuestras, siendo esto una gran debilidad.

Por otro lado, como lo expresamos extensamente en esta guía, la mujer tiene FR únicos y FR subreconocidos que impactan más en el RCV, por lo que la determinación de su riesgo es realmente un desafío.

En la actualización del 2007 de las guías de prevención de ECV en la mujer de la AHA[5] se propone un algoritmo para la clasificación de riesgos en mujeres, teniendo en cuenta algunos FRCV exclusivos. Dicho documento estratifica a las mujeres en tres categorías: alto riesgo, en riesgo y riesgo óptimo basado en la presencia de ECV documentada, FRCV tradicionales e incorporando los antecedentes de complicaciones en el embarazo, la presencia de EAI, la OB central y la capacidad funcional al ejercicio. En la actualización del 2011 se introduce el término «salud cardiovascular ideal», definido como la ausencia de ECV clínica y niveles ideales de CT (< 200 mg/dl), PA (< 120/80 mmHg) y glucosa en sangre en ayunas (< 100 mg/dl), más un estilo de vida saludable[6]. Esta estrategia permite que aquellas mujeres que en la evaluación convencional con cualquier predictor de riesgo no calificarían para recibir tratamientos preventivos, puedan ser recategorizadas y beneficiarse con intervenciones preventivas tempranas y más intensivas.

Un *score* que fue validado en una gran población de mujeres es el de Reynolds. Su aplicación demostró su poder para reclasificar tanto a hombres como mujeres a mayor o menor riesgo, sumando a los FRCV convencionales la historia familiar de IAM y la determinación de la PCR ultrasensible, pero tampoco incluye FRCV específicos de la mujer[375].

El calculador de riesgo propuesto por el ACC/AHA (*ASCVD Risk Estimator*) no incluye población latina y sus autores recalcan que no es extrapolable a población que no sea caucásica o afroamericana[376].

El sistema de evaluación sistemática del riesgo coronario europeo (*SCORE Systematic Coronary Risk Evaluation*) presentó recientemente el SCORE2 y el SCORE OP (*Older Person*). Involucró en su estudio a casi 700,000 participantes de 45 cohortes sin ECV previa entre 1990 y 2009. Nuevamente establecen cuatro regiones europeas con diferentes niveles de riesgo, proporcionan estimaciones de eventos CV mortales y no mortales, y toman en cuenta a la DM, corrigiendo falencias del SCORE previo. Las ventajas de este modelo son que han ajustado el riesgo específico por sexo, basándose en cohortes con un 66% de mujeres, incluyen a individuos mayores de 65 años con el SCORE OP y toman al colesterol no HDL en lugar del CT o el c-HDL, lo que podría discriminar mejor el riesgo a largo plazo de ECV, sobre todo en individuos jóvenes. La desventaja es que no toma en cuenta FRCV propios de la mujer[377].

El *score* INTERHEART, basado principalmente en el estudio PURE (*Prospective Urban Rural Epidemiology*), fue validado en las siete regiones mayores del mundo (Asia del Sur, China, Sudeste de Asia, Medio Oriente, Europa/Norteamérica, Sudamérica y África), y diferencia entre países de bajos, moderados y altos ingresos, incluyendo un buen número de población latina. Además incorpora variables como la dieta, el ejercicio, la Ds y el Es, no tenidos en cuenta en otros scores[378].

Finalmente, la OMS desarrolló un modelo de predicción de riesgo para eventos fatales y no fatales (IAM y ACV), basado en 85 cohortes, adaptado para países

de ingresos bajos y medios, aplicable a 79 países de 21 regiones. En el caso de Latinoamérica, la divide en cinco regiones: Caribe (Cuba, República Dominicana y Puerto Rico, entre otros), Central (Colombia, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Venezuela), Andina (Bolivia, Ecuador, Perú), tropical (Brasil, Paraguay) y Sur (Argentina, Chile, Uruguay). Cuenta con modelos específicos por sexo y es el actualmente recomendado por la OMS para la región de las Américas[379].

La edad es el FRCV no modificable que más incide en todos los calculadores de riesgo. Es por lo que todos subestiman el RCV en los jóvenes, sobre todo en la mujer, cuando el riesgo se estima a 10 años, que es el periodo habitual de la mayoría de los calculadores. En la encuesta nacional de salud de EE.UU., NANHES, con una media de edad de 44 años, hallaron que el 82% tenía riesgo bajo a 10 años. Sin embargo, cuando se extiende a una estimación de riesgo a lo largo de la vida o *lifetime risk* (LTR), dos tercios de esa población, aproximadamente, fue reclasificada a alto riesgo[380]. Es por lo que en esta GPC consideramos la estimación del LTR como un complemento al calculador de riesgo elegido.

Con respecto a los FRCV específicos de la mujer, son especialmente importantes, ya que están presentes en edades jóvenes o en la pre-MNP, en donde el RCV calculado es generalmente bajo. En un trabajo publicado en mujeres jóvenes con antecedentes de preeclampsia, en quienes evaluaron el RCV a 10 años, 30 años y a lo largo de la vida, comparado con controles sanos, encontraron un RCV elevado a 10 años en un 18.2% en pacientes con preeclampsia vs. un 1.7% de controles (OR: 13.08; 3.38-85.5), a 30 años 31.3 vs. 5.1% (OR: 8.43; 3.48-23.23), y el RCV proyectado a lo largo de la vida 41.4 vs. 17.8% (OR: 3.25; 1.76- 6.11), respectivamente[381]. Este es un claro ejemplo de la utilidad del uso del LTR en mujeres jóvenes con el antecedente de FRCV específicos de género.

Algoritmo para la estimación del riesgo cardiovascular en la mujer (Fig. 6)

- Las mujeres que ya hayan tenido un evento clínico (IAM, angina, enfermedad cerebrovascular establecida o accidente isquémico transitorio) o aquellas con evidencia de enfermedad aterosclerótica sin haber tenido un evento previo (historia de revascularización coronaria, aneurisma de aorta abdominal, enfermedad arterial periférica o enfermedad aterosclerótica carotídea) por definición tienen alto o muy alto riesgo. En ellas no es necesario aplicar tablas de riesgo para su estratificación, ya que deben ser tratadas con los objetivos de prevención secundaria. Es aconsejable la evaluación sistemática del riesgo en estas pacientes. Por lo tanto, el primer paso para establecer el RCV es la realización de una adecuada anamnesis, acompañada del uso de las mejores herramientas diagnósticas disponibles en cada centro para detectar enfermedad aterosclerótica subclínica y daño en órganos blanco.
- En las mujeres que no han tenido un evento clínico previo o sin diagnóstico de enfermedad aterosclerótica se tiene que calcular el RCV teniendo en cuenta los FRCV tradicionales. En las últimas guías de prevención primaria CV 2019 del ACC/AHA se establece que no existe un único *score* de riesgo para todas las personas, y se recomienda utilizar el *score* de RCV validado para las diferentes regiones geográficas o étnicas que evaluar[145]. Por lo tanto, aquel país latinoamericano que ha validado alguno de los calculadores citados puede usar específicamente ese puntaje para la determinación del riesgo CV de la mujer. Aquel país que no cuente con esta herramienta validada puede usar el *Interheart Risk Score o el Euroscore2*, calibrando por el factor de corrección que corresponda, o el *score* de la OMS de acuerdo con su región[377-379].
- En caso de presentar FRCV únicos o emergentes se la debe considerar mujer «en riesgo» y pasa al grupo de riesgo inmediato superior (intermedio, alto o muy alto), en su ausencia queda en el grupo de bajo riesgo o en el considerado por la calculadora elegida.
- Se recomienda buscar ateromatosis subclínica en aquellas mujeres en riesgo intermedio o con FRCV mayores, con los métodos disponibles en su centro de referencia.
- Debemos siempre compartir esta información con la mujer para la que calculamos el riesgo y con sus allegados, en primer lugar, para que proceda en consecuencia y, en segundo lugar, para ayudar con la concienciación de la problemática y lograr una mejor adherencia al tratamiento.

Recomendaciones terapéuticas en prevención primaria

La prevención primaria es la aplicación de medidas encaminadas a controlar los FRCV, una vez ya presentes, para disminuir la incidencia de la ECV y consecuentemente la mortalidad. Estas medidas

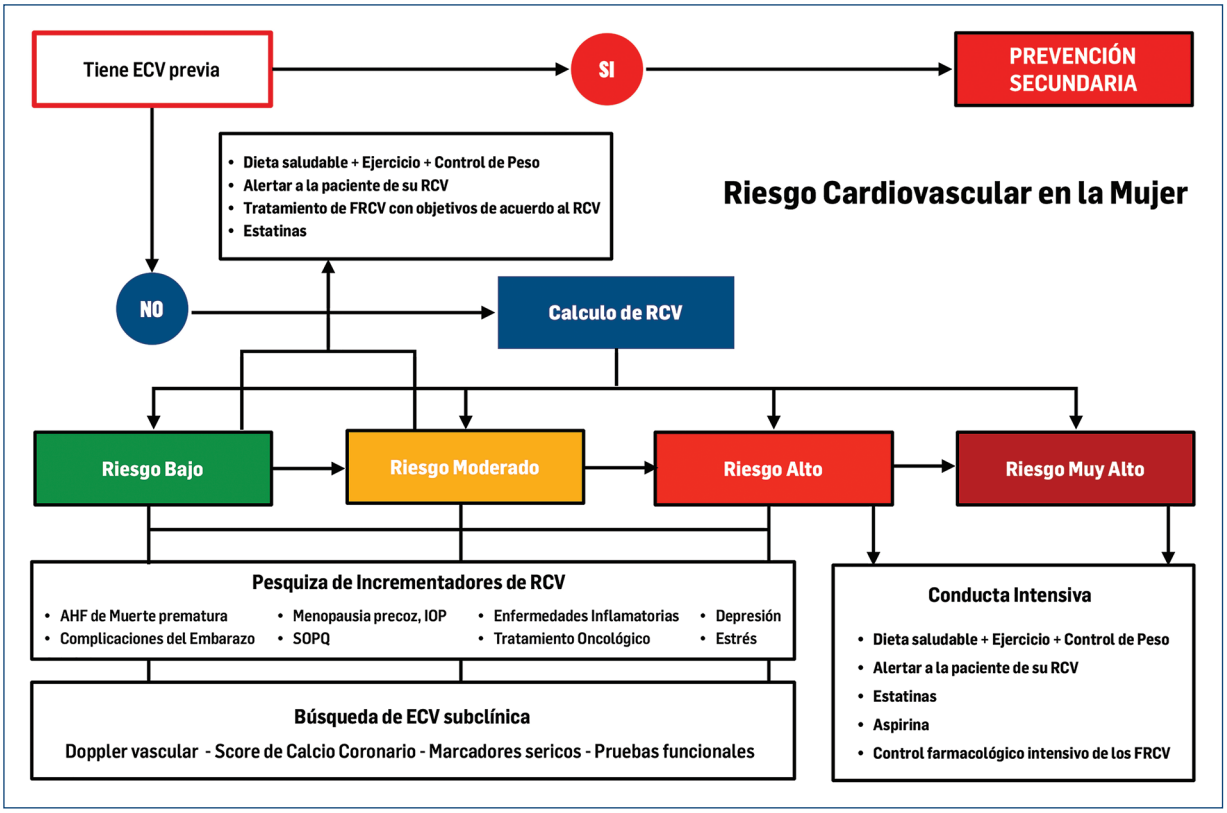


Figura 6. Algoritmo para la estimación del riesgo cardiovascular (RCV) en la mujer.
AHF: antecedentes heredofamiliares; ECV: enfermedad cardiovascular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; IOP: insuficiencia ovárica prematura; RCV: riesgo cardiovascular; SOPQ: síndrome de ovario poliquístico.

deben implementarse antes de que se produzca la enfermedad, para lograr su objetivo principal, que es impedir o retrasar su aparición[382]. Ahora bien, ya en 1978 Strasser sugirió que la prevención de ECV debería ir más allá del concepto de prevención primaria y acuñó el término «prevención primordial» para destacar todas aquellas medidas que impidan la instalación de los FRCV en la población interviniendo precozmente[383].

Es importante destacar la importancia que tiene este concepto y tener claro que cuando hablamos de recomendaciones no farmacológicas en prevención primaria estamos abarcando parte de las medidas incluidas en la prevención primordial.

Por esto, la prevención CV debe iniciarse desde el momento mismo de la concepción del ser humano, y más aún en la mujer, ya que existe la falsa idea de que está protegida por las hormonas sexuales, debiendo iniciar la prevención con el inicio de la MNP[384].

Hoy sabemos que la mayoría de los eventos CV son evitables mediante la prevención primordial y el control de los FRCV, y que para poder modificar la morbimortalidad CV de la mujer adulta debemos involucrar en su atención a aquellos profesionales que intervienen en las etapas tempranas de su vida, especialmente los pediatras, obstetras/ginecólogos y los clínicos/médicos de familia[385]. Por lo tanto, las medidas de prevención deben indicarse aunque la mujer tenga un estado de salud óptimo o ideal y no esté «en riesgo».

Estas medidas se dividen en medidas de prevención farmacológicas y no farmacológicas.

Medidas de prevención no farmacológicas

Se apoyan en cuatro pilares:

– Nutrición saludable: la nutrición tiene un importante impacto en la prevención de la ECV y sus FR y potencialmente revierte o reduce OB, HTA, DLP y DM. Los estudios prospectivos aleatorizados sobre nutrición CV saludable con diferencias específicas de género son escasos y la mayoría de las guías actuales no hacen diferencia en las recomendaciones. La alimentación debe ser variada, completa y

nutritiva. Es recomendable realizar cuatro comidas al día. Incluir frutas y verduras, y alimentos de grano entero, altos en fibra. Se deben priorizar las carnes blancas sobre las rojas y es recomendable al menos dos veces por semana ingerir pescado. Las grasas saturadas deben ser preferentemente reemplazadas por monoinsaturadas y poliinsaturadas, evitando de ser posible la ingesta de grasas trans. Como hábito de alimentación saludable es recomendable reducir el consumo de colesterol, minimizar la ingesta de procesados y embutidos, sodio, alcohol y azúcar, incluyendo bebidas azucaradas y golosinas. A lo largo del día se debe beber al menos 2 litros de agua, sin esperar tener sed para hidratarse[6,43,145,386].

Es menester inculcar hábitos de vida saludable desde la niñez y la familia debe ser parte de este aprendizaje. La alimentación, peso y composición corporal son condicionantes para un sano desarrollo. Los ciclos menstruales pueden sufrir alteraciones ante cambios dietarios, de peso y composición corporal.

Es importante que en el embarazo se cuide la ganancia de peso y posterior al parto se recomienda que las pacientes recuperen el peso previo al embarazo, ya que hay evidencia de alteraciones en el perfil cardiometabólico en mujeres que no pierden peso entre los 3 a 12 meses después del parto[387]. En la etapa de la peri-MNP y la post-MNP es primordial reforzar la importancia de mantener un peso adecuado, en donde una nutrición saludable es fundamental. En un análisis recientemente publicado, de 123,330 mujeres posmenopáusicas con una dieta basada en proteínas vegetales, fitoesteroles, frutos secos y grasas monoinsaturadas (aceite de oliva, canola, etc.), seguidas por casi 25 años, se observó una disminución en el c-LDL y en los eventos CV (11% menos de ECV de cualquier tipo, 14% menos de CI y 17% de IC)[388].

En cuanto al consumo de alcohol, debemos tener en cuenta que no se recomienda como parte del estilo de vida saludable y que en caso de consumirse deber realizarse con moderación. Está completamente contraindicado en el embarazo y las mujeres en este estado deben abstenerse de consumir alcohol. Las mujeres tienen la misma tasa de eliminación de alcohol que los hombres. Las diferencias detectadas en el nivel de alcoholemia se relacionan con el peso y fundamentalmente con el agua corporal, que es menor que en los varones, por lo tanto a igual peso la mujer tendrá mayor alcoholemia debido a un menor volumen de distribución[389,390]. Según las últimas guías europeas el consumo de alcohol no debe superar los 100 g semanales, sin hacer diferencias por sexo[44]. Sin embargo la recomendación general, basada en guías previas, es 1 trago de alcohol en la mujer y dos en el hombre al día. Un trago se define como 300 a 350 ml de cerveza, 150 ml de vino o 45 ml de licor fuerte[391,392].

- Cese de TAB: debe transmitirse a la mujer los riesgos del consumo TAB, asesorarla y ofrecerle medidas para el cese (ver apartado específico).
- AF: se debe informar a la mujer del beneficio que implica la AF regular y recomendarle un plan de ejercicio progresivo con metas posibles (ver apartado específico).
- Lograr y mantener un peso adecuado: hay momentos fundamentales en la vida de la mujer, como son la niñez/juventud, embarazo/puerperio y la pre-MNP y post-MNP, en los cuales es importante mantener el control del peso (ver apartado específico).

Medidas de prevención farmacológicas: tratamiento con ácido acetilsalicílico

Están bien establecidos los beneficios del AAS en prevención secundaria. Sin embargo su uso en prevención primaria, especialmente en mujeres, no está del todo claro. En parte debido al mayor riesgo de sangrado que tiene la mujer, debiendo evaluarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio[7], y por otro lado a la subrepresentación del sexo femenino en los ECA. Concretamente, con AAS, hasta principio de este siglo se habían llevado a cabo cinco ECA que incluyeron a casi 60,000 individuos. Tres de ellos evaluaron exclusivamente a hombres y en los otros dos, los pocos eventos CV que ocurrieron en las mujeres en su seguimiento arrojaban muchas dudas al momento de su recomendación. En este contexto nace el *Women's Health Study* (WHS)[393], que incluyó a 39,876 mujeres sanas, ≥ 45 años, asignadas de forma aleatoria a 100 mg de AAS en días alternos o placebo. Con un seguimiento de 10 años, demostró que, a diferencia de los resultados obtenidos en los hombres, el AAS no disminuyó el riesgo de IAM fatal o no fatal en la mujer. Sí redujo y de manera significativa el riesgo de ACV total (un 17%) e isquémico (un 24%). Ahora bien, cuando se analizaron los resultados por grupos de edad, se observó que las mujeres ≥ 65 años tuvieron reducciones significativas de ambos eventos (IAM 35% y ACV isquémico 30%). Un dato no menor es que ese grupo de mujeres que componía el 10% de la población en estudio tuvo casi un tercio de

los eventos, y allí es donde se observó la reducción de IAM. Extrapolando estos resultados, es justamente a partir de esa edad en donde aumenta la incidencia de CI en la mujer.

Estos hallazgos motivaron que en las guías de prevención de ECV en la mujer del 2007 y su actualización del 2011 otorgaran al AAS en mujeres diabéticas y en mayores de 65 años una indicación clase IIa para la prevención del IAM y ACV, y en < 65 años clase IIb, con nivel de evidencia B, en ambas recomendaciones, siempre que la PA estuviera controlada y que el riesgo de hemorragia fuera bajo[5,6]. Las guías de prevención de ACV en mujeres publicadas por la AHA/ACC en el 2014[8] también recomiendan el uso de AAS en mujeres de alto riesgo (clase I), en mujeres diabéticas (clase IIa) y en ≥ 65 años (clase IIb), todas con nivel de evidencia B.

En el año 2018 se publicaron tres ECA sobre AAS, aportando nueva evidencia, que se resume en un interesante artículo de uso de aspirina en mujeres[394].

Estos estudios evidenciaron más riesgo por sangrado que beneficio CV. El estudio ASCEND (Efectos del AAS en prevención primaria en pacientes diabéticos), con un 40% de mujeres, evidenció reducción de eventos CV serios pero también incremento del riesgo de sangrado[395]. El estudio ARRIVE, con un 29.5% de mujeres con riesgo CV intermedio no diabéticas, no encontró beneficio en reducción de los eventos vasculares con mayor sangrado gastrointestinal[396]. El estudio ASPREE (Efecto del AAS en la mortalidad por todas las causas en paciente mayor sano) incluyó 19,114 adultos sanos (56% mujeres), ≥ 70 años, también asignados aleatoriamente a 100 mg de aspirina o placebo. La mayoría de los participantes tenían uno o más FR. El estudio se detuvo a los 4.7 años de seguimiento, sin encontrar ninguna diferencia significativa en la variable principal (discapacidad o muerte) o en los eventos CV mayores, con un riesgo de hemorragia mayor en el grupo AAS[397].

En conjunto, los ensayos recientes de AAS encontraron mínimos beneficios CV, que fueron compensados por un aumento de sangrado en participantes de bajo o moderado riesgo, pacientes con DM2 y adultos mayores de 70 años.

En conclusión, la evidencia actual dice que solo pueden ser consideras bajas dosis de AAS (75-100 mg) en adultos seleccionados entre 40 y 70 años de edad con alto riesgo de ECV pero con bajo riesgo de sangrado. En la reciente actualización de recomendaciones en prevención primaria de ECV en la mujer del ACC, con respecto a la indicación de AAS se alinean con la guía de prevención primaria ACC/AHA 2019, aclarando que estas no ofrecen recomendaciones específicas de género. Se destaca por otro lado el papel que toma el AAS en la prevención de la preclampsia[7].

La indicación debe consensuarse con cada paciente y evaluar la relación riesgo-beneficio, como también tener en cuenta situaciones predisponentes a sangrado como trombocitopenia, alteraciones de la coagulación, hepatopatías, consumo habitual de analgésicos no esteroideos o HTA no controlada[44].

Otros tratamientos y suplementos en prevención primaria

Los tratamientos suplementarios como multivitamínicos, betacaroteno, ácido fólico, complejo B, C, E u otros antioxidantes, calcio y otros minerales son utilizados frecuentemente. Un metaanálisis de suplementos multivitamínicos, vitamina C, betacarotenos y selenio, encuentra probable beneficio, con evidencia de moderada a baja calidad, en reducción de ACV (como único evento) con ácido fólico y complejo B. Los antioxidantes, como vitamina E y niacina (vitamina B3) mostraron un incremento marginal del riesgo de mortalidad por todas las causas. La conclusión es que no hay evidencia suficiente para su indicación, y que debe sopesarse la relación riesgo-beneficio[398,399]. Quedan fuera de estas recomendaciones los tratamientos en situaciones clínicas específicas como deficiencias vitamínicas, enfermedades crónicas o embarazo.

La vitamina D (VitD) merece una mención aparte por las últimas evidencias. Se ha observado asociación entre niveles plasmáticos bajos de VitD y eventos CV. Un metaanálisis (de estudios observacionales, n = 65,994) evidenció relación lineal inversa entre la concentración de VitD y mortalidad CV (RR: 1.52, 1.30-1.77), CI (RR: 1.38, 1.21-1.57) y ACV (RR: 1.64, 1.27-2.10)[400]. Sin embargo, el primer estudio placebo/control realizado con 25,871 participantes (50.6% mujeres), con seguimiento de 5.3 años, no evidenció reducción de eventos CV, como tampoco de cáncer (puntos finales del estudio)[401]. Por otro lado, el déficit de VitD se asocia a otros FRCV que pueden aumentar el riesgo CV, como el sedentarismo, el TAB y la OB[402,403].

En cuanto al suplemento de calcio, frecuentemente indicado en conjunto con la VitD en la prevención de osteoporosis, fundamentalmente en la mujer

posmenopáusica, se ha sugerido un aumento del RCV, en particular con los suplementos no provenientes de fuente alimenticia. En dos subestudios observacionales de los estudios MESA y EPIC se observó aumento de eventos CV[404,405]. No se dispone hasta el momento de ECA que hayan investigado esta asociación.

El suplemento de potasio debe acompañar la reducción del consumo de sodio en pacientes con HTA. Este también se asocia inversamente al riesgo de ACV (RR: 0.76, 0.6-0.89). La fuente más importante de potasio son las frutas y verduras. No hay una recomendación específica para suplemento de potasio en prevención primaria CV[43,44,406] (Recomendación 15).

Algoritmo de manejo específico de género de la mujer en prevención primaria (Fig. 7)

Es importante realizar en la primera consulta una anamnesis específica de género, indagando antecedentes familiares de ECV prematura, antecedentes personales de eventos CV, antecedentes ginecológicos y obstétricos, así como una evaluación exhaustiva de los FRCV tradicionales, únicos y emergentes. El examen físico debe ser completo y pormenorizado, incluyendo medidas antropométricas y una correcta medición de la PA, además del examen CV habitual.

Se debe solicitar un perfil de laboratorio completo y personalizado según la evaluación clínica realizada y el criterio médico.

En segundo lugar establecer el RCV según el *score* elegido. Si estamos ante una mujer menor de 40 años con FRCV únicos presentes, realizar una exhaustiva búsqueda de FRCV tradicionales con mayor frecuencia (entre dos y tres años) o anual según criterio médico y considerar la estimación del LTR. Si es mayor de 40 años establecer el RCV con el *score* elegido y la evaluación debería ser anual o con mayor frecuencia si el caso lo amerita.

Una vez establecido el RCV, implementar las medidas terapéuticas necesarias para el control de los FRCV según el objetivo terapéutico establecido.

Es recomendable la planificación de visitas para lograr un mejor control y una mayor adherencia.

Conclusiones finales

La mujer tiene diferencias manifiestas en un amplio espectro de la prevención de la ECV. La evidencia ya es contundente con respecto a esto. Los FRCV tienen diferencias en su prevalencia, en su impacto en el RCV y en algunos casos en su tratamiento. A su vez la mujer tiene FRCV únicos, vinculados a su propia biología, que hoy sabemos que impactan en su riesgo CV y deben ser tenidos en cuenta a la hora de su valoración diagnóstica y terapéutica. Por otro lado, la mujer latinoamericana tiene particularidades propias relacionadas con su etnia y cultura que necesitan ser analizadas y que pueden ser muy diversas entre los países que conforman el continente. Estas guías intentan aproximar a los médicos tratantes una visión de la prevención de la ECV en la mujer para lograr así un mejor diagnóstico y tratamiento que redunde en una mejor calidad de vida y logre disminuir la alta mortalidad por ECV que tiene la mujer de hoy en día.

Financiación

Las Guías de prevención de enfermedad cardiovascular en la mujer de la Sociedad Interamericana de Cardiología son patrocinadas por Bayer SA. Bayer SA no tuvo acceso a la construcción y desarrollo de estas guías, hasta que las mismas fueron publicadas en Archivos de Cardiología de México.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los presidentes (pasado y actual) de la Sociedad Interamericana de Cardiología, Dr. Fernando Wyss y Dr. Álvaro Sosa Liprandi, respectivamente, y a todo su *board* ejecutivo, por su aliento y apoyo en la preparación y publicación de esta guía.

El Consejo de la Mujer de la Sociedad Interamericana de Cardiología se encuentra conformado por los respectivos consejos de la Sociedad Sudamericana de Cardiología y la Sociedad Centroamericana de Cardiología, va a sus directivos también nuestro agradecimiento.

Un agradecimiento especial al Dr. Adrián Baranchuk, por su contribución en la edición final de este manuscrito.

Recomendaciones: Medidas no farmacológicas en prevención primaria de enfermedad cardiovascular (Ref: 7, 12, 43, 44, 145, 388 a 392)	CR	NE
La dieta saludable es un pilar fundamental en la reducción del RCV en todas las etapas de la vida de la mujer. Se recomienda dieta saludable, rica en frutas y verduras, granos enteros y semillas, legumbres y nueces, pescado. Se recomienda bajo consumo de carnes rojas.		B
Se recomienda evitar consumo de grasas "trans" y grasas saturadas, siendo ideal reemplazarlas por monoinsaturadas o poliinsaturadas. Se recomienda minimizar el consumo de carnes procesadas, carbohidratos refinados y bebidas azucaradas	a	B
El consumo de alcohol no está incluido en un estilo de vida saludable, pero se permite su consumo con moderación, (no debe superar los 100 gr. semanales). La limitación en el consumo de alcohol debe recomendarse como parte de las medidas preventivas en los pacientes con obesidad, HTA, DM y DLP.		B
Las niñas, adolescentes y mujeres embarazadas deben abstenerse del consumo de alcohol.		A
Recomendaciones: Medidas farmacológicas en prevención primaria de enfermedad cardiovascular (ref: 6, 7, 12, 44, 393, 394, 398 a 406)		
La ASS puede indicarse en mujeres mayores de 60 años con alto riesgo CV y bajo riesgo de sangrado. El tratamiento con Vitamina D podría ser beneficioso en prevención primaria CV.	b	A
Los tratamientos con suplementos multivitamínicos, antioxidantes y calcio no están indicados en prevención primaria ECV.		A

Recomendación 15. Medidas no farmacológicas y farmacológicas en prevención primaria.
AAS: ácido acetilsalicílico; CR: clase de recomendación; CV: cardiovascular; DLP: dislipidemias; DM: diabetes *mellitus*; ECV: enfermedad cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; NE: nivel de evidencia; RCV: riesgo cardiovascular; VitD: vitamina D.

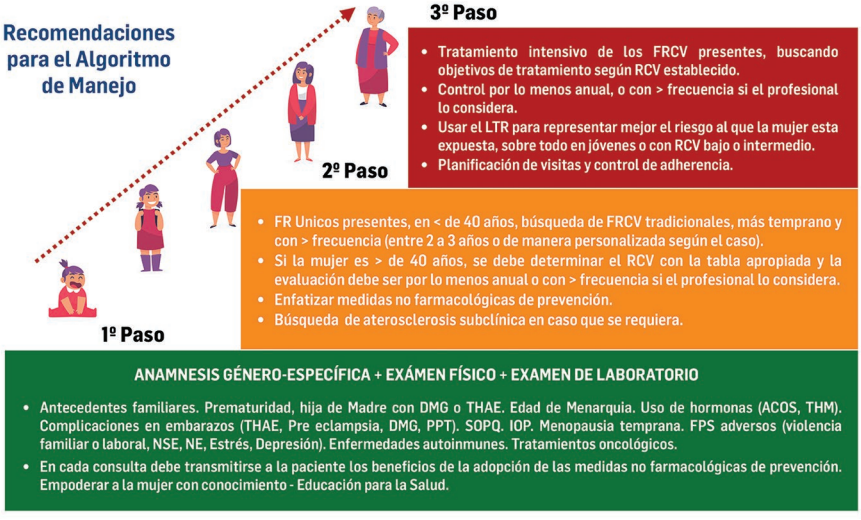


Figura 7. Algoritmo de manejo específico de la mujer en prevención primaria.
ACOS: anticonceptivos; DMG: diabetes *mellitus* gestacional; ECV: enfermedad cardiovascular; FPS: factores psicosociales; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; IOP: insuficiencia ovárica prematura; NE: nivel educativo; NSE: nivel socioeconómico; PPT: parto pretérmino; RCV: riesgo cardiovascular; SOPQ: síndrome de ovario poliquístico; THAE: trastornos hipertensivos asociados al embarazo; THM: terapia hormonal de la menopausia; LTR: *lifetime risk*.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability [Internet]. World Health Organization [citado: 29 de enero de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent/gama/activities-of-gama
2. Mosca L, Manson JE, Sutherland SE, Langer RD, Teri M, Barrett-Connor E. Cardiovascular disease in women. Circulation. 1997;96(7):2468-82.
3. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, King K, Limacher M, Oparil S, et al. Guide to preventive cardiology for women. Circulation. 1999; 99(18):2480-4.
4. Mosca L. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. Circulation. 2004;109(5):672-93.
5. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 Update. Circulation. 2007;115(11):1481-501.
6. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update: A guideline from the American Heart Association. Circulation. 2011;123(11):1243-62.
7. Cho L, Davis M, Elgendy I, Epps K, Lindley KJ, Mehta PK, et al. Summary of updated recommendations for primary prevention of cardiovascular disease in women: JACC State-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2020;75(20):2602-18.
8. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. Stroke. 2014;45(5):1545-88.
9. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN, et al. Acute myocardial infarction in women: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2016;133(9):916-47.
10. Collins P, Rosano G, Casey C, Daly C, Gambacciani M, Hadji P, et al. Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynecologists. Eur Heart J. 2007;28(16):2028-40.
11. Fernandes CE, de Andrade JP. I Diretriz brasileira sobre prevenção de doenças cardiovasculares em mulheres climatéricas e a influência da terapia de reposição hormonal (TRH) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Associação Brasileira do Climatério (SOBRAC). Arq Bras Cardiol.2008;91(1):1-23.
12. Maas AH, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, van Dijken D, Hamoda H, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynecologists, and endocrinologists. Eur Heart J. 2021;42(10):967-84.
13. Parikh NI, Gonzalez JM, Anderson CAM, Judd SE, Rexrode KM, Hlatky MA, et al. Adverse pregnancy outcomes and cardiovascular disease risk: unique opportunities for cardiovascular disease prevention in women: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2021;143(18):e902-16.
14. Anand SS, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH, et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. Eur Heart J. 2008;29(7):932-40.
15. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S, et al. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. Circulation. 2007;115(9):1067-74.
16. United Nations. World population prospects highlights, 2019 [Internet]. New York: United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division; 2019 [citado: 1 de febrero de 2021]. Disponible en. https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_Highlights.pdf
17. Pan American Health Organization. Core Indicators 2019: Health trends in the Americas [Internet]. Washington D.C.: Pan American Health Organization; 2019 [citado: 1 de febrero de 2021]. Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/51542
18. World Health Organization. Mortality and global health estimates [Internet]. World Health Organization [citado: 29 de enero de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates
19. World Health Organization. World health statistics 2019: monitoring health for the SDGs : sustainable development goals. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019.
20. World Health Organization. Las 10 principales causas de defunción [Internet]. World Health Organization [citado: 4 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death
21. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: A report from the American Heart Association. Circulation. 2020; 141(9):E139-596.
22. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, van de Werf F, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global use of strategies to open occluded coronary arteries in acute coronary syndromes IIb investigators. N Engl J Med. 1999;341(4):226-32.
23. Wenger NK. You've come a long way, baby. Cardiovascular health and disease in women: problems and prospects. Circulation. 2004;109(5):558-60.
24. Mosca L, Hammond G, Mochari-Greenberger H, Towfighi A, Albert MA, on behalf of the American Heart Association Cardiovascular Disease and Stroke in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on High Bloo. Fifteen-year trends in awareness of heart disease in women: Results of a 2012 American Heart Association National Survey. Circulation. 2013;127(11):1254-63.
25. Artucio C, Giambruno M, Duro I, Michelis V, Korytnicki D, Barranco D, et al. Enfermedad cardiovascular en la mujer. Cómo la perciben, qué conocen y qué conductas de prevención adoptan las mujeres. Revista Uruguaya de Cardiología. 2017;32(1):13-22.
26. Rolandi F, Grinfeld L, Liprandi MIS, Tambussi A, Kazelian L, Bruna MCL, et al. Encuesta de reconocimiento de la enfermedad cardiovascular en la mujer por la mujer. Rev Arg Cardiol. 2013;81:308-14.
27. Varleta P, Acevedo M, Casas-Cordero C, Berríos A, Navarrete C. Low cardiovascular disease awareness in chilean women: insights from the ESCI project. Global Heart. 2020;15(1):55.
28. Wizemann TM, Pardue M. Exploring the biological contributions to human health. Does sex matter? Institute of Medicine (US) Committee on understanding the biology of sex and gender differences. Washington DC: National Academies Press; 2001. 288 p.
29. Oertelt-Prigione S, Regitz-Zagrosek V. Sex and gender aspects in clinical medicine. Springer Science & Business Media; 2011. 211 p.
30. Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, Franconi F, Gerdts 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.
31. Garcia M, Mulvagh SL, Merz CNB, Buring JE, Manson JE. Cardiovascular disease in women clinical perspectives. Circ Res. 2016; 118(8):1273-93.
32. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: A report from the American Heart Association. Circulation. 2021;143(8): e254-e743.
33. Wilmot KA, O'Flaherty M, Capewell S, Ford ES, Vaccarino V. Coronary heart disease mortality declines in the United States from 1979 through 2011: Evidence for stagnation in young adults, especially women. Circulation. 2015;132(11):997-1002.
34. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN, et al. Acute myocardial infarction in women: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2016;133(9):916-47.
35. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National registry of myocardial infarction 2 participants. N Engl J Med. 1999;341(4):217-25.
36. Anand SS, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH, et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. Eur Heart J. 2008;29(7):932-40.
37. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004;364:937-52.
38. Sanghavi M, Gulati M. Cardiovascular disease in women: primary and secondary cardiovascular disease prevention. Obstet Gynecol Clin North Am. 2016;43(2):265-85.
39. Lloyd-Jones DM, Nam B-H, D'Agostino RB, Levy D, Murabito JM, Wang TJ, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. JAMA. 2004;291(18): 2204-11.
40. Murabito JM. Sibling cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults. JAMA. 2005;294(24):3117.
41. Patel J, Al Rifai M, Scheuner MT, Shea S, Blumenthal RS, Nasir K, et al. Basic vs. more complex definitions of family history in the prediction of coronary heart disease: the Multi-ethnic study of atherosclerosis. Mayo Clin Proc. 2018;93(9):1213-23.
42. Safarova MS, Bailey KR, Kullo IJ. Association of a family history of coronary heart disease with initiation of statin therapy in individuals at intermediate risk. Post hoc analysis of a randomized clinical trial. JAMA Cardiol. 2016;1(3):364-66.
43. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016;37(29):2315-81.

44. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-337.
45. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. J Cardiovasc Risk. 1996;3(2):213-9.
46. Miranda JJ, Herrera VM, Chirinos JA, Gómez LF, Perel P, Pichardo R, et al. Major cardiovascular risk factors in Latin America: a comparison with the United States. The Latin American Consortium of Studies in Obesity (LASO). PLoS One. 2013;8(1):e54056.
47. Schargrodsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, Silva H, Vinueza R, Ayçaguer LCS, et al. CARMELA: Assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. Am J Med. 2008;121(1):58-65.
48. Freedman DS, Bowman BA, Srinivasan SR, Berenson GS, Otvos JD. Distribution and correlates of high-density lipoprotein subclasses among children and adolescents. Metabolism. 2001;50(3):370-6.
49. Cífková R, Krajčoviechová A. Dyslipidemia and cardiovascular disease in women. Curr Cardiol Rep. 2015;17(7):609.
50. Li Z, McNamara JR, Fruchart JC, Luc G, Bard JM, Ordovas JM, et al. Effects of gender and menopausal status on plasma lipoprotein subspecies and particle sizes. J Lipid Res. 1996;37(9):1886-96.
51. Stevenson JC, Crook D, Godsland IF. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. Atherosclerosis. 1993;98(1):83-90.
52. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;139(25):e1082-143.
53. Phan BAP, Toth PP. Dyslipidemia in women: etiology and management. Int J Womens Health. 2014;6:185-94.
54. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-88.
55. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. Lancet. 2015;385(9976):1397-405.
56. Nanna MG, Wang TY, Xiang Q, Goldberg AC, Robinson JG, Roger VL, et al. Sex differences in the use of statins in community practice. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2019;12(8):e005562.
57. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2015;372(25):2387-97.
58. Kato ET, Cannon CP, Blazing MA, Bohula E, Guneri S, White JA, et al. Efficacy and safety of adding ezetimibe to statin therapy among women and men: Insight from IMPROVE‐IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). J Am Heart Assoc. 2017;6:e006901.
59. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017;376(18):1713-22.
60. Vallejo‐Vaz AJ, Ginsberg HN, Davidson MH, Eckel RH, Cannon CP, Lee LV, et al. Lower on‐treatment low‐density lipoprotein cholesterol and major adverse cardiovascular events in women and men: pooled analysis of 10 ODYSSEY phase 3 alirocumab trials. J Am Heart Assoc. 2018;7(18):e009221.
61. Ponte-N CI, Isea-Perez JE, Lorenzatti AJ, Lopez-Jaramillo P, Bryce PVA, Carrera C, et al. Dislipidemia aterogénica en Latino-América: Prevalencia, causas y tratamiento. Rev Venez Endocrinol Metab. 2017;15(2):106-29.
62. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of Diabetes: Standards of medical care in Diabetes-2019. Diabetes Care. 2019;42(Suppl 1):S13-28.
63. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020;41(2):255-323.
64. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías Alad 2019 [Internet]. Asociación Latinoamericana de Diabetes [citado: 2 de febrero de 2021]. Disponible en: https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf
65. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 9th edition 2019 [Internet]. International Diabetes Federation [citado: 2 de febrero de 2021]. Disponible en: https://www.diabetesatlas.org/en
66. Menke A, Casagrande S, Geiss L, Cowie CC. Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States, 1988-2012. JAMA. 2015;314(10):1021-9.
67. Sicree RA, Zimmet PZ, Dunstan DW, Cameron AJ, Welborn TA, Shaw JE. Differences in height explain gender differences in the response to the oral glucose tolerance test- the AusDiab study. Diabetic Med. 2008;25(3):296-302.
68. Janghorbani M, Amini M. Effects of gender and height on the oral glucose tolerance test: The Isfahan Diabetes prevention study. Rev Diabet Stud. 2008;5(3):163-70.
69. Mauvais-Jarvis F, Manson JE, Stevenson JC, Fonseca VA. Menopausal hormone therapy and type 2 diabetes prevention: evidence, mechanisms, and clinical implications. Endocr Rev. 2017;38(3):173-88.
70. Frias JP, Macaraeg GB, Ofrecio J, Yu JG, Olefsky JM, Kruszynska YT. Decreased susceptibility to fatty acid-induced peripheral tissue insulin resistance in women. Diabetes. 2001;50(6):1344-50.
71. Donahue RP, Rejman K, Rafalson LB, Dmochowski J, Stranges S, Trevisan M. Sex differences in endothelial function markers before conversion to pre-diabetes: does the clock start ticking earlier among women? The Western New York Study. Diabetes Care. 2007;30(2):354-9.
72. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. Endocr Rev. 2016;37(3):278-316.
73. Bęćkowski M, Gierlotka M, Gąsior M, Poloński L, Zdrojewski T, Dąbrowski R, et al. Risk factors predisposing to acute coronary syndromes in young women ≤ 45 years of age. Int J Cardiol. 2018;264:165-9.
74. Levit RD, Reynolds HR, Hochman JS. Cardiovascular disease in young women: A population at risk. Cardiol Rev. 2011;19(2):60-5.
75. Strain WD, Paldánius PM. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. Cardiovasc Diabetol. 2018;17(1):57.
76. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. N Engl J Med. 2001;345(11):790-7.
77. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Krolewski AS, Rosner B, et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. Arch Intern Med. 1991;151(6):1141-7.
78. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Rosner BA, et al. Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. Am J Epidemiol. 1997;145(7):614-9.
79. Jia G, Shu X-O, Liu Y, Li H-L, Cai H, Gao J, et al. Association of adult weight gain with major health outcomes among middle-aged Chinese persons with low body weight in early adulthood. JAMA Netw Open. 2019;2(12):e1917371.
80. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology and Androgen Excess and PCOS Society Disease state clinical review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of Polycystic ovary syndrome - Part 2. Endocr Pract. 2015;21(12):1415-26.
81. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2010;16(4):347-63.
82. Velasco Mondragon HE, Charlton RW, Peart T, Burguete-Garcia AI, Hernandez-Avila M, Hsueh W-C. Diabetes risk assessment in Mexicans and Mexican Americans: effects of parental history of diabetes are modified by adiposity level. Diabetes Care. 2010;33(10):2260-5.
83. Robbins JM, Vaccarino V, Zhang H, Kasl SV. Socioeconomic status and type 2 diabetes in African American and non-Hispanic white women and men: evidence from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Public Health. 2001;91(1):76-83.
84. Sandín M, Espelt A, Escolar-Pujolar A, Arriola L, Larrañaga I. Desigualdades de género y diabetes mellitus tipo 2: la importancia de la diferencia. Avances en Diabetología. 2011;27(3):78-87.
85. Tang M, Chen Y, Krewski D. Gender-related differences in the association between socioeconomic status and self-reported diabetes. Int J Epidemiol. 2003;32(3):381-5.
86. American Diabetes Association. 14. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2020. Diabetes Care. 2020;43(Suppl 1):S183-92.
87. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2009;373(9677):1773-9.
88. Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why Is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men?: The Rancho Bernardo Study. JAMA. 1991;265(5):627-31.
89. Huxley R. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. BMJ. 2006;332(7533):73-8.
90. Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. Diabetes Care. 2004;27(12):2898-904.
91. Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, Di Angeloantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010;375(9733):2215-22.

92. Huxley RR, Peters SAE, Mishra GD, Woodward M. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3(3):198-206.
93. Carrillo-Larco RM, Barengo NC, Albitres-Flores L, Bernabe-Ortiz A. The risk of mortality among people with type 2 diabetes in Latin America: A systematic review and meta-analysis of population-based cohort studies. Diabetes Metab Res Rev. 2019;35(4):e3139.
94. Ferrara A, Mangione CM, Kim C, Marrero DG, Curb D, Stevens M, et al. Sex disparities in control and treatment of modifiable cardiovascular disease risk factors among patients with diabetes: translating research into action for diabetes (TRIAD) study. Diabetes Care. 2008;31(1):69-74.
95. National Diabetes Audit - Report 1 Care Processes and Treatment Targets 2017-18, Full Report [Internet]. NHS Digital [citado: 11 de febrero de 2021]. Disponible en: https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/national-diabetes-audit/report-1-care-processes-and-treatment-targets-2017-18-full-report
96. Arora S, Stouffer GA, Kucharska-Newton AM, Qamar A, Vaduganathan M, Pandey A, et al. Twenty-year trends and sex differences in young adults hospitalized with acute myocardial infarction. Circulation. 2019;139(8):1047-56.
97. Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ, Peterson ED, Wenger NK, Vaccarino V, et al. Association of age and sex with myocardial infarction - symptom, presentation and in-hospital mortality. JAMA. 2012;307(8):813-22.
98. Bundhun PK, Pursun M, Huang F. Are women with type 2 diabetes mellitus more susceptible to cardiovascular complications following coronary angioplasty?: A meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2017;17(1):207.
99. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson A-M, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. New Engl J Med. 2018;379(7):633-44.
100. Aune D, Schlesinger S, Neuenschwander M, Feng T, Janszky I, Norat T, et al. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of heart failure: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2018;28(11):1081-91.
101. Ohkuma T, Komorita Y, Peters SAE, Woodward M. Diabetes as a risk factor for heart failure in women and men: a systematic review and meta-analysis of 47 cohorts including 12 million individuals. Diabetologia. 2019;62(9):1550-60.
102. Kiencke S, Handschin R, von Dahlen R, Muser J, Brunner-Larocca HP, Schumann J, et al. Pre-clinical diabetic cardiomyopathy: prevalence, screening, and outcome. Eur J Heart Fail. 2010;12(9):951-7.
103. Witvrouwen I, van Craenenbroeck EM, Abreu A, Moholdt T, Kränkel N. Exercise training in women with cardiovascular disease: Differential response and barriers - review and perspective. Eur J Prev Cardiol. 2019;2047487319838221. doi: 10.1177/2047487319838221. Online ahead of print.
104. Pippitt A, Li M, Gurgle HE. Diabetes mellitus: screening and diagnosis. Am Fam Physician. 2016;93(2):103-9.
105. Elkind-Hirsch KE, Chappell N, Seidemann E, Storment J, Bellanger D. Exenatide, dapagliflozin, or phentermine/topiramate differentially affect metabolic profiles in Polycystic Ovary Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(10): 3019-33.
106. Anichini R, Cosimi S, Di Carlo A, Orsini P, De Bellis A, Seghieri G, et al. Gender difference in response predictors after 1-year exenatide therapy twice daily in type 2 diabetic patients: a real world experience. Diabetes Metab Syndr Obes. 2013;6:123-9.
107. Zeitler P, Hirst K, Pyle L, Linder B, Copeland K, Arslanian S, et al. A Clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2012;366(24):2247-56.
108. Dennis JM, Henley WE, Weedon MN, Lonergan M, Rodgers LR, Jones AG, et al. Sex and BMI alter the benefits and risks of sulfonylureas and thiazolidinediones in type 2 diabetes: a framework for evaluating stratification using routine clinical and individual trial data. Diabetes Care. 2018;41(9):1844-53.
109. Zinman B, Inzucchi SE, Wanner C, Hehnke U, George JT, Johansen OE, et al. Empagliflozin in women with type 2 diabetes and cardiovascular disease - an analysis of EMPA-REG OUTCOME®. Diabetologia. 2018;61(7):1522-7.
110. Swinburn BA, Kraak VI, Allender S, Atkins VJ, Baker PI, Bogard JR, et al. The global syndemic of obesity, undernutrition, and climate change: The Lancet Commission report. Lancet. 2019;393(10173):791-846.
111. Organización Panamericana de la Salud. Prevención de la obesidad [Internet]. Organización Panamericana de la Salud [citado: 6 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.paho.org/es/temas/prevencion-obesidad
112. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet. 2009;373(9669):1083-96.
113. Wilsgaard T, Schirmer H, Arnesen E. Impact of body weight on blood pressure with a focus on sex differences: the Tromso Study, 1986-1995. Arch Intern Med. 2000;160(18):2847-53.
114. Wilson PWF, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. Arch Intern Med. 2002;162(16):1867-72.
115. Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, Thompson A, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. Lancet. 2011;377(9771):1085-95.
116. Gallagher D, Visser M, Sepúlveda D, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? Am J Epidemiol. 1996;143(3):228-39.
117. Del Sueldo M, Martell-Claros N, Abad-Cardiel M, Zilberman JM, Marchegiani R, Fernández-Pérez C. Health perception in menopausal women. Int J Womens Health. 2018;10:655-61.
118. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and cardiovascular disease. A Scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2021;143:e984-e1010.
119. Précoma DB, Oliveira GMM de, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MC de O, et al. Updated cardiovascular prevention guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. Arq Bras Cardiol. 2019;113(4):787-891.
120. Ma C, Avenell A, Bolland M, Hudson J, Stewart F, Robertson C, et al. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2017;359:j4849.
121. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. Circulation. 2014;129(25 Suppl 2):S102-138.
122. Gao W, DECODE Study Group. Does the constellation of risk factors with and without abdominal adiposity associate with different cardiovascular mortality risk? Int J Obes. 2008;32(5):757-62.
123. Márquez-Sandoval F, Macedo-Ojeda G, Viramontes-Hörner D, Fernández Ballart JD, Salas Salvadó J, Vizmanos B. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. Public Health Nutr. 2011;14(10):1702-13.
124. Miranda JJ, Herrera VM, Chirinos JA, Gómez LF, Perel P, Pichardo R, et al. Major cardiovascular risk factors in Latin America: a comparison with the United States. The Latin American Consortium of Studies in Obesity (LASO). PLoS One. 2013;8(1):e54056.
125. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. Am J Med. 2006;119(10):812-9.
126. Mauvais-Jarvis F. Epidemiology of gender differences in diabetes and obesity. Adv Exp Med Biol. 2017;1043:3-8.
127. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2010;56(14):1113-32.
128. Tune JD, Goodwill AG, Sassoon DJ, Mather KJ. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. Transl Res. 2017;183:57-70.
129. Alexander CJ, Tangchitnob EP, Lepor NE. Polycystic ovary syndrome: a major unrecognized cardiovascular risk factor in women. Rev Obstet Gynecol. 2009;2(4):232-9.
130. Tadic M, Cuspidi C, Grassi G, Ivanovic B. Gender-specific therapeutic approach in arterial hypertension - challenges ahead. Pharmacol Res. 2019;141:181-8.
131. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1·9 million participants. Lancet Glob Health. 2018;6(10):e1077-e1086.
132. Lavie CJ, Ozemek C, Carbone S, Katzmarzyk PT, Blair SN. Sedentary behavior, exercise, and cardiovascular health. Circ Res. 2019;124(5):799-815.
133. Chomistek AK, Manson JE, Stefanick ML, Lu B, Sands-Lincoln M, Going SB, et al. The relationship of sedentary behavior and physical activity to incident cardiovascular disease: results from the Women's Health Initiative. J Am Coll Cardiol. 2013;61(23):2346-54.
134. Thivel D, Tremblay A, Genin PM, Panahi S, Rivière D, Duclos M. Physical activity, inactivity, and sedentary behaviors: definitions and implications in occupational health. Front Public Health. 2018;6:288.
135. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, Mumford JE, Afshin A, Estep K, et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. BMJ. 2016;354:i3857.
136. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, Fagerland MW, Owen N, Powell KE, et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. Lancet. 2016;388(10051):1302-10.
137. Artal R, O'Toole M. Guidelines of the American College of Obstetricians and Gynecologists for exercise during pregnancy and the postpartum period. Br J Sports Med. 2003;37(1):6-12.

138. Piercy KL, Troiano RP. Physical activity guidelines for americans from the US Department of Health and Human Services. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2018;11(11):e005263.
139. Milton K, Macniven R, Bauman A. Review of the epidemiological evidence for physical activity and health from low- and middle-income countries. Global Public Health. 2014;9(4):369-81.
140. Okely AD, Salmon J, Vella S, Cliff D, Timperio A, Tremblay M, et al. A systematic review to update the Australian physical activity guidelines for children and young people. Research Online [Internet]. 2012;1246:1-58. Disponible en: https://ro.uow.edu.au/cgi/viewcontent.cgi?article=2245&context=sspapers
141. Mottola MF, Davenport MH, Ruchat S-M, Davies GA, Poitras VJ, Gray CE, et al. 2019 Canadian guideline for physical activity throughout pregnancy. Br J Sports Med. 2018;52(21):1339-46.
142. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, et al. The physical activity guidelines for Americans. JAMA. 2018;320(19):2020-8.
143. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease: The Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2021;42(1):17-96.
144. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. JAMA. 2009;301(19):2024-35.
145. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;140(11):e596-646.
146. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. Washington DC: U.S. Department of Health and Human Services, 2018. 779 p.
147. Piepoli MF, Corrà U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010;17(1):1-17.
148. Asma S, Mackay J, Song SY, Zhao L, Morton J, Palipudi KM, et al. Global adult tobacco survey. World Health Organization, U.S. Centers for Disease Control and Prevention Foundation; 2015. 65 p.
149. Jassem E. The many faces of tobacco use among women. Med Sci Monit. 2014;20:153-62.
150. Rahmanian SD, Diaz PT, Wewers ME. Tobacco use and cessation among women: research and treatment-related issues. J Womens Health. 2011;20(3):349-57.
151. Allen AM, Oncken C, Hatsukami D. Women and smoking: The effect of gender on the epidemiology, health effects, and cessation of smoking. Curr Addict Rep. 2014;1(1):53-60.
152. Benowitz N, Lessovschlaggar C, Swan G, Jacob P 3rd. Female sex and oral contraceptive use accelerate nicotine metabolism. Clin Pharmacol Ther. 2006;79(5):480-8.
153. Andrade C. Stahl's Essential Psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. Mens Sana Monogr. 2010;8(1):146.
154. Leshner AI. Addiction is a brain disease, and it matters. Science. 1997;278(5335):45-7.
155. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(1):CD000031.
156. Clark MM, Hurt RD, Croghan IT, Patten CA, Novotny P, Sloan JA, et al. The prevalence of weight concerns in a smoking abstinence clinical trial. Addict Behav. 2006;31(7):1144-52.
157. Minian N, Penner J, Voci S, Selby P. Woman focused smoking cessation programming: a qualitative study. BMC Women's Health. 2016;16(1):17.
158. Ramirez LA, Sullivan JC. Sex differences in hypertension: Where we have been and where we are going. Am J Hypertens. 2018;31(12):1247-54.
159. Engberding N, Wenger NK. Management of hypertension in women. Hypertens Res. 2012;35(3):251-60.
160. Hay M. Sex, the brain and hypertension: brain oestrogen receptors and high blood pressure risk factors. Clinical Science. 2016;130(1):9-18.
161. Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, Ruffenach G, Umar S, Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. Biol Sex Differ. 2017;8(1):33.
162. Wenger NK, Arnold A, Bairey Merz CN, Cooper-DeHoff RM, Ferdinand KC, Fleg JL, et al. Hypertension across a woman's life cycle. J Am Coll Cardiol. 2018;71(16):1797-813.
163. Brahmbhatt Y, Gupta M, Hamrahian S. Hypertension in premenopausal and postmenopausal women. Curr Hypertens Rep. 2019;21(10):74.
164. Guo L, Peng C, Xu H, Wilson A, Li P, Wang H, et al. Age at menarche and prevention of hypertension through lifestyle in young Chinese adult women: result from project ELEFANT. BMC Women's Health. 2018;18(1):182.
165. Arca EA, Martinelli B, Martin LC, Waisberg CB, Franco RJ da S. Aquatic exercise is as effective as dry land training to blood pressure reduction in postmenopausal hypertensive women: aquatic exercise and hypertension. Physiother Res Int. 2014;19(2):93-8.
166. Latosik E, Zubrzycki IZ, Ossowski Z, Bojke O, Clarke A, Wiacek M, et al. Physiological responses associated with nordic-walking training in systolic hypertensive postmenopausal women. J Hum Kinet. 2014;43(1):185-90.
167. Jarrete AP, Novais IP, Nunes HA, Puga GM, Delbin MA, Zanesco A. Influence of aerobic exercise training on cardiovascular and endocrine-inflammatory biomarkers in hypertensive postmenopausal women. J Clin Transl Endocrinol. 2014;1(3):108-14.
168. Lin Y-Y, Lee S-D. Cardiovascular benefits of exercise training in postmenopausal hypertension. Int J Mol Sci. 2018;19(9):2523.
169. August P, Oparil S. Hypertension in women. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(6):1862-6.
170. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med. 2001;344(1):3-10.
171. Ambrosius WT, Sink KM, Foy CG, Berlowitz DR, Cheung AK, Cushman WC, et al. The design and rationale of a multicenter clinical trial comparing two strategies for control of systolic blood pressure: The Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). Clin Trials. 2014;11(5):532-46.
172. Redfern A, Peters SAE, Luo R, Cheng Y, Li C, Wang J, et al. Sex differences in the awareness, treatment, and control of hypertension in China: a systematic review with meta-analyses. Hypertens Res. 2019;42(2):273-83.
173. Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK. Sex/gender differences in cardiovascular disease prevention what a difference a decade makes. Circulation. 2011;124(19):2145-54.
174. Wyss F, Coca A, Lopez-Jaramillo P, Ponte-Negretti C, Wyss FS, Restrepo G, et al. Position statement of the Interamerican Society of Cardiology (IASC) on the current guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of arterial hypertension 2017-2020. Int J Cardiol Hypertens. 2020;6:100041.
175. Hernández-Vásquez A, Rojas-Roque C, Santero M, Ruiz-Maza JC, Casas-Bendezú M, Miranda JJ. ¿Qué representa cambiar el umbral diagnóstico de la hipertensión arterial? Guías ACC/AHA 2017 y su aplicación en Perú. Rev Med Chile. 2019;147(5):545-56.
176. Sanchez RA, Ayala M, Baglivo H, Velazquez C, Burlando G, Kohlmann O, et al. Latin American guidelines on hypertension. J Hypertens. 2009;27(5):905-22.
177. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. Circulation. 2016;134(6):441-50.
178. Rydberg DM, Mejyr S, Loikas D, Schenck-Gustafsson K, von Euler M, Malmström RE. Sex differences in spontaneous reports on adverse drug events for common antihypertensive drugs. Eur J Clin Pharmacol. 2018;74(9):1165-73.
179. Deborde T, Amar L, Bobrie G, Postel-Vinay N, Battaglia C, Tache A, et al. Sex differences in antihypertensive treatment in France among 17 856 patients in a tertiary hypertension unit. J Hypertens. 2018;36(4):939-46.
180. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension. 2020;75(6):1334-57.
181. Zucker I, Prendergast BJ. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. Biol Sex Differ. 2020;11(1):32.
182. Hemingway H, Marmot M. Psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease: systematic review of prospective cohort studies. BMJ. 1999;318(7196):1460-7.
183. Low CA, Thurston RC, Matthews KA. Psychosocial factors in the development of heart disease in women: current research and future directions. Psychosom Med. 2010;72(9):842-54.
184. Pogosova N, Saner H, Pedersen SS, Cupples ME, McGee H, Höfer S, et al. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: From theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. Eur J Prev Cardiol. 2015;22(10):1290-306.
185. Von Känel R. Psychosocial stress and cardiovascular risk - current opinion. Swiss Med Wkly. 2012;142:w13502.
186. Smith PJ, Blumenthal JA. Aspectos psiquiátricos y conductuales de la enfermedad cardiovascular: epidemiología, mecanismos y tratamiento. Rev Esp Cardiol. 2011;64(10):924-33.
187. Haeberer M, León-Gómez I, Pérez-Gómez B, Tellez-Plaza M, Rodríguez-Artalejo F, Galán I. Social inequalities in cardiovascular mortality in Spain from an intersectional perspective. Rev Esp Cardiol. 2020;73(4):282-9.
188. Shaw LJ, Merz CNB, Bittner V, Kip K, Johnson BD, Reis SE, et al. Importance of socioeconomic status as a predictor of cardiovascular outcome and costs of care in women with suspected myocardial ischemia. Results from the National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). J Womens Health (Larchmt). 2008;17(7):1081-92.

189. Pelletier R, Ditto B, Pilote L. A composite measure of gender and its association with risk factors in patients with premature acute coronary syndrome. Psychosom Med. 2015;77(5):517-26.
190. Smaardijk VR, Lodder P, Kop WJ, van Gennep B, Maas AHEM, Mommersteeg PMC. Sex- and gender-stratified risks of psychological factors for incident ischemic heart disease: systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc. 2019;8(9):e010859.
191. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004;364(9438):953-62.
192. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. Lancet. 2016;388(10046):761-75.
193. Emdin CA, Odutayo A, Wong CX, Tran J, Hsiao AJ, Hunn BHM. Meta-analysis of anxiety as a risk factor for cardiovascular disease. Am J Cardiol. 2016;118(4):511-9.
194. Chida Y, Steptoe A. The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence. J Am Coll Cardiol. 2009;53(11):936-46.
195. Kupper N, Denollet J. Type D personality as a risk factor in coronary heart disease: a review of current evidence. Curr Cardiol Rep. 2018;20(11):104.
196. Albert MA, Glynn RJ, Buring J, Ridker PM. Impact of traditional and novel risk factors on the relationship between socioeconomic status and incident cardiovascular events. Circulation. 2006;114(24):2619-26.
197. Jenkins KR, Ofstedal MB. The association between socioeconomic status and cardiovascular risk factors among middle-aged and older men and women. Women Health. 2014;54(1):15-34.
198. Cook NL, Ayanian JZ, Orav EJ, Hicks LS. Differences in specialist consultations for cardiovascular disease by race, ethnicity, gender, insurance status, and site of primary care. Circulation. 2009;119(18):2463-70.
199. Ladwig K-H, Lederbogen F, Albus C, Angermann C, Borggrefe M, Fischer D, et al. Position paper on the importance of psychosocial factors in cardiology: Update 2013. Ger Med Sci. 2014;12:Doc09.
200. Vaccarino V, Bremner JD. Behavioral, emotional and neurobiological determinants of coronary heart disease risk in women. Neurosci Biobehav Rev. 2017;74:297-309.
201. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease: an update on current knowledge. Annu Rev Public Health. 2013;34(1):337-54.
202. Holmes SD, Krantz DS, Rogers H, Gottdiener J, Contrada RJ. Mental stress and coronary artery disease: a multidisciplinary guide. Prog Cardiovasc Dis. 2006;49(2):106-22.
203. Vaccarino V, Sullivan S, Hammadah M, Wilmot K, Al Mheid I, Ramadan R, et al. Mental stress induced-myocardial ischemia in young patients with recent myocardial infarction: sex differences and mechanisms. Circulation. 2018;137(8):794-805.
204. Orth-Gomér K, Wamala S, van Rooijen-Horsten M, Schenck-Gustafsson K, Schneiderman N, Mittleman M. Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease. JAMA. 2000;284.
205. Garcia-Moreno C, Jansen HA, Ellsberg M, Heise L, Watts CH. Prevalence of intimate partner violence: findings from the WHO multi-country study on women's health and domestic violence. Lancet. 2006;368(9543):1260-9.
206. Breiding MJ, Black MC, Ryan GW. Chronic disease and health risk behaviors associated with intimate partner violence-18 U.S. States/territories, 2005. Ann Epidemiol. 2008;18(7):538-44.
207. Scott-Storey KA. Abuse as a gendered risk factor for cardiovascular disease: a conceptual model. J Cardiovasc Nurs. 2013;28(6):E1-8.
208. Wright EN, Hanlon A, Lozano A, Teitelman AM. The association between intimate partner violence and 30-year cardiovascular disease risk among young adult women. J Interpers Violence. 2021;36(11-12):NP6643-60.
209. Stene LE, Jacobsen GW, Dyb G, Tverdal A, Schei B. Intimate partner violence and cardiovascular risk in women: A Population-Based Cohort Study. J Womens Health. 2013;22(3):250-8.
210. Kubzansky LD, Koenen KC, Jones C, Eaton WW. A prospective study of posttraumatic stress disorder symptoms and coronary heart disease in women. Health Psychol. 2009;28(1):125-30.
211. Sumner JA, Kubzansky LD, Elkind MSV, Roberts AL, Agnew-Blais J, Chen Q, et al. Trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms predict onset of cardiovascular events in women. Circulation. 2015;132(4):251-9.
212. Kim ES, Hagan KA, Grodstein F, DeMeo DL, De Vivo I, Kubzansky LD. Optimism and cause-specific mortality: a prospective cohort study. Am J Epidemiol. 2017;185(1):21-9.
213. Loucks EB, Schuman-Olivier Z, Britton WB, Fresco DM, Desbordes G, Brewer JA, et al. Mindfulness and cardiovascular disease risk: state of the evidence, plausible mechanisms, and theoretical framework. Curr Cardiol Rep. 2015;17(12):112.
214. Levine GN, Lange RA, Bairey Merz CN, Davidson RJ, Jamerson K, Mehta PK, et al. Meditation and cardiovascular risk reduction. J Am Heart Assoc. 2017;6(10):e002218.
215. Wirtz PH, von Känel R. Psychological stress, inflammation, and coronary heart disease. Curr Cardiol Rep. 2017;19(11):111.
216. Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, Whalley B, Rees K, Davies P, et al. Psychological interventions for coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017;4:CD002902.
217. Orth-Gomér K, Schneiderman N, Wang H-X, Walldin C, Blom M, Jernberg T. Stress reduction prolongs life in women with coronary disease: the Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2009;2(1):25-32.
218. Blumenthal JA, Sherwood A, Babyak MA, Watkins LL, Waugh R, Georgiades A, et al. Effects of exercise and stress management training on markers of cardiovascular risk in patients with ischemic heart disease: a randomized controlled trial. JAMA. 2005;293(13):1626-34.
219. Stute P, Spyropoulou A, Karageorgiou V, Cano A, Bitzer J, Ceausu I, et al. Management of depressive symptoms in peri- and postmenopausal women: EMAS position statement. Maturitas. 2020;131:91-101.
220. Salk RH, Hyde JS, Abramson LY. Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms. Psychol Bull. 2017;143(8):783-822.
221. Vaccarino V, Badimon L, Bremner JD, Cenko E, Cubedo J, Dorobantu M, et al. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. Eur Heart J. 2020;41(17):1687-96.
222. Merz CNB, Ramineni T, Leong D. Sex-specific risk factors for cardiovascular disease in women-making cardiovascular disease real. Curr Opin Cardiol. 2018;33(5):500-5.
223. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasure-Smith N, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2014;129(12):1350-69.
224. Wassertheil-Smoller S, Shumaker S, Ockene J, Talavera GA, Greenland P, Cochrane B, et al. Depression and cardiovascular sequelae in postmenopausal women. The Women's Health Initiative (WHI). Arch Intern Med. 2004;164(3):289-98.
225. Rivera MAM, Rivera IR, Ávila W, Marques-Santos C, Costa FA, Ferro CR, Fernandes JMG. Depression and cardiovascular disease in women. Int J Cardiovasc Sci [Internet]. 25 de febrero de 2022. DOI: https://doi.org/10.36660/ijcs.20200416. Disponible en: https://www.scielo.br/j/ijcs/a/GbkXDTK5DmtvDYXd7MdwPrC/?lang=en
226. Hare DL, Stewart AGO, Driscoll A, Mathews S, Toukhsati SR. Screening, referral and treatment of depression by Australian cardiologists. Heart Lung Circ. 2020;29(3):401-4.
227. Bucciarelli V, Caterino AL, Bianco F, Caputi CG, Salerni S, Sciomer S, et al. Depression and cardiovascular disease: The deep blue sea of women's heart. Trends Cardiovasc Med. 2020;30(3):170-6.
228. AbuRuz ME, Al-Dweik G. Depressive symptoms and complications early after acute myocardial infarction: gender differences. Open Nurs J. 2018;12:205-14.
229. Guimarães PO, Granger CB, Stebbins A, Chiswell K, Held C, Hochman JS, et al. Sex differences in clinical characteristics, psychosocial factors, and outcomes among patients with stable coronary heart disease: insights from the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. J Am Heart Assoc. 2017;6(9):e006695.
230. Mattina GF, van Lieshout RJ, Steiner M. Inflammation, depression and cardiovascular disease in women: the role of the immune system across critical reproductive events. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2019; 13:1753944719851950.
231. Shao M, Lin X, Jiang D, Tian H, Xu Y, Wang L, et al. Depression and cardiovascular disease: Shared molecular mechanisms and clinical implications. Psychiatry Res. 2020;285:112802.
232. Levine GN, Cohen BE, Commodore-Mensah Y, Fleury J, Huffman JC, Khalid U. et al. Psychological health, well-being, and the mind-heart-body connection: a Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation. 2021;143:e763-e783.
233. Brown HL, Warner JJ, Gianos E, Gulati M, Hill AJ, Hollier LM, et al. Promoting risk identification and reduction of cardiovascular disease in women through collaboration with Obstetricians and Gynecologists: A Presidential Advisory from the American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Circulation. 2018;137(24):e843-52.
234. Frost JL, Rich RL, Robbins CW, Stevermer JJ, Chow RT, Leon KK, et al. Depression following acute coronary syndrome events: screening and treatment guidelines from the AAFP. Am Fam Physician [Internet]. 2019;99(12). Disponible en: https://www.aafp.org/afp/2019/0615/od2.html
235. Jha MK, Qamar A, Vaduganathan M, Charney DS, Murrough JW. Screening and management of depression in patients with cardiovascular disease: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2019;73(14):1827-45.
236. Kazelian L. Enfermedades autoinmunes que condicionan la enfermedad coronaria en la mujer. RAC. 2013;81(4):353-7.

237. Al Husain A, Bruce IN. Risk factors for coronary heart disease in connective tissue diseases. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2010;2(3):145-53.
238. Bruce IN. 'Not only…but also': factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. Rheumatology. 2005;44(12):1492-502.
239. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. Am J Epidemiol. 1997;145(5):408-15.
240. Rawla P. Cardiac and vascular complications in rheumatoid arthritis. Reumatologia. 2019;57(1):27-36.
241. Villa-Forte A, Mandell BF. Trastornos cardiovasculares y enfermedad reumática. Rev Esp Cardiol. 2011;64(9):809-17.
242. Bally M, Dendukuri N, Rich B, Nadeau L, Helin-Salmivaara A, Garbe E, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. BMJ. 2017;357:j1909.
243. Krishnan E, Lingala VB, Singh G. Declines in mortality from acute myocardial infarction in successive incidence and birth cohorts of patients with rheumatoid arthritis. Circulation. 2004;110(13):1774-9.
244. MacMullan PA, Madigan AM, Paul N, Peace AJ, Alagha A, Nolan KB, et al. Sulfasalazine and its metabolites inhibit platelet function in patients with inflammatory arthritis. Clin Rheumatol. 2016;35(2):447-55.
245. Rempenault C, Combe B, Barnetche T, Gaujoux-Viala C, Lukas C, Morel J, et al. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2018;77(1):98-103.
246. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DPM. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor α therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Arthritis Rheum. 2007;56(9):2905-12.
247. Lee JL, Sinnathurai P, Buchbinder R, Hill C, Lassere M, March L. Biologics and cardiovascular events in inflammatory arthritis: a prospective national cohort study. Arthritis Res Ther. 2018;20(1):171.
248. Young L, Cho L. Unique cardiovascular risk factors in women. Heart. 2019;105(21):1656-60.
249. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. Ann Rheum Dis. 2017;76(1):17-28.
250. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016;37(36):2768-801.
251. Alexandre J, Cautela J, Ederhy S, Damaj GL, Salem J, Barlesi F, et al. Cardiovascular toxicity related to cancer treatment: a pragmatic approach to the American and European Cardio‐Oncology Guidelines. J Am Heart Assoc. 2020;9(18):e018403.
252. Chang H-M, Okwuosa TM, Scarabelli T, Moudgil R, Yeh ETH. Cardiovascular complications of cancer therapy. J Am Coll Cardiol. 2017;70(20):2552-65.
253. Koutsoukis A, Ntalianis A, Repasos E, Kastritis E, Dimopoulos MA, Paraskevaidis I. Cardio-oncology: a focus on cardiotoxicity. Eur Cardiol. 2018;13(1):64-9.
254. Libby P, Kobold S. Inflammation: a common contributor to cancer, aging, and cardiovascular diseases-expanding the concept of cardio-oncology. Cardiovasc Res. 2019;115(5):824-9.
255. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. JAMA. 2004;291(20):2441-7.
256. Mouhayar E, Salahudeen A. Hypertension in cancer patients. Tex Heart Inst J. 2011;38(3):263-5.
257. Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy. J Am Coll Cardiol. 2009;53(24):2231-47.
258. Fraeman KH, Nordstrom BL, Luo W, Landis SH, Shantakumar S. Incidence of new-onset hypertension in cancer patients: a retrospective cohort study. Int J Hypertens. 2013;2013:1-10.
259. Nosiglia HV. Hipertensión arterial y tratamiento del cáncer. Rev Urug Cardiol. 2018;33:43-49.
260. Desai MY, Jellis CL, Kotecha R, Johnston DR, Griffin BP. Radiation-associated cardiac disease. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11(8):1132-49.
261. Chang H-M, Moudgil R, Scarabelli T, Okwuosa TM, Yeh ETH. Cardiovascular complications of cancer therapy. J Am Coll Cardiol. 2017;70(20):2536-51.
262. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2014;27(9):911-39.
263. López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis A, García Sanz R, Mazón Ramos P, et al. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. Rev Esp Cardiol. 2017;70(6):474-86.
264. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. J Am Coll Cardiol. 2013;61(23):2319-28.
265. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2013;14(8):721-40.
266. Lax J, Piñeiro D. Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. Rev Arg Cardiol. 2013;81(6):530-6.
267. Freedman SB, Uleryk E, Rumantir M, Finkelstein Y. Ondansetron and the risk of cardiac arrhythmias: a systematic review and postmarketing analysis. Ann Emerg Med. 2014;64(1):19-25.e6.
268. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt O, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). Europace. 2013;15(8):1070-118.
269. Schnabel RB. Is it all determined at menarche? Circulation. 2015;131(3):227-9.
270. McKibben RA, Al Rifai M, Mathews LM, Michos ED. Primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in women. Curr Cardiovasc Risk Rep. 2016;10:1-18.
271. Los genes del reloj biológico femenino [Internet]. Noticias médicas - IntraMed [citado: 12 de julio de 2021]. Disponible en: https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=59953
272. Valdés Gómez W, Espinosa Reyes T, Álvarez de la Campa GL. Menarquia y factores asociados. Revista Cubana de Endocrinología. 2013;24(1):35-46.
273. Mishra SR, Chung H-F, Waller M, Dobson AJ, Greenwood DC, Cade JE, et al. Association between reproductive life span and incident nonfatal cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data from 12 studies. JAMA Cardiol. 2020;5(12):1410-8.
274. Bubach S, De Mola CL, Hardy R, Dreyfus J, Santos AC, Horta BL. Early menarche and blood pressure in adulthood: systematic review and meta-analysis. J Public Health. 2018;40(3):476-84.
275. Canoy D, Beral V, Balkwill A, Wright FL, Kroll ME, Reeves GK, et al. Age at menarche and risks of coronary heart and other vascular diseases in a large UK Cohort. Circulation. 2015;131(3):237-44.
276. Karapanou O, Papadimitriou A. Determinants of menarche. Reprod Biol Endocrinol. 2010;8:115.
277. Cao M, Cui B. Negative effects of age at menarche on risk of cardiometabolic diseases in adulthood: a mendelian randomization rtudy. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(2):dgz071.
278. Bubach S, Horta BL, Gonçalves H, Assunção MCF. Early age at menarche and metabolic cardiovascular risk factors: mediation by body composition in adulthood. Sci Rep. 2021;11(1):148.
279. Scott NS. Understanding hormones, menopause, and heart failure: still a work in progress. J Am Coll Cardiol. 2017;69(20):2527-9.
280. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. Am Heart J. 1986;111(2):383-90.
281. Zhu D, Chung H-F, Dobson AJ, Pandeya N, Giles GG, Bruinsma F, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. Lancet Public Health. 2019;4(11):e553-64.
282. Rosano GMC, Vitale C, Fini M. Hormone replacement therapy and cardioprotection: what is good and what is bad for the cardiovascular system? Ann N Y Acad Sci. 2006;1092:341-8.
283. Biglia N, Cagnacci A, Gambacciani M, Lello S, Maffei S, Nappi RE. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? Climacteric. 2017;20(4):306-12.
284. Sturdee DW, Hunter MS, Maki PM, Gupta P, Sassarini J, Stevenson JC, et al. The menopausal hot flush: a review. Climacteric. 2017;20(4):296-305.
285. Maffei S, Guiducci L, Cugusi L, Cadeddu C, Deidda M, Gallina S, et al. Women-specific predictors of cardiovascular disease risk - new paradigms. Int J Cardiol. 2019;286:190-7.
286. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Matthews KA. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. Circulation. 2008;118(12):1234-40.
287. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, Finneran P, Klarin D, Bhatt DL, et al. Association of premature natural and surgical menopause with incident cardiovascular disease. JAMA. 2019;322(24):2411-21.
288. Quinn MM, Cedars MI. Cardiovascular health and ovarian aging. Fertil Steril. 2018;110(5):790-3.

289. Newson L. Menopause and cardiovascular disease. Post Reprod Health. 2018;24(1):44-9.
290. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. N Engl J Med. 1999;340(23):1801-11.
291. Jia M, Dahlman-Wright K, Gustafsson J-Å. Estrogen receptor alpha and beta in health and disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015;29(4):557-68.
292. Nudy M, Chinchilli VM, Foy AJ. A systematic review and meta-regression analysis to examine the 'timing hypothesis' of hormone replacement therapy on mortality, coronary heart disease, and stroke. Int J Cardiol Heart Vasc. 2019;22:123-31.
293. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD, et al. Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention. A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation. 2020;142:e506-e532.
294. Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, Gold EB, Santoro N. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. Hum Reprod. 2003;18(1):199-206.
295. Murray A, Schoemaker MJ, Bennett CE, Ennis S, Macpherson JN, Jones M, et al. Population-based estimates of the prevalence of FMR1 expansion mutations in women with early menopause and primary ovarian insufficiency. Genet Med. 2014;16(1):19-24.
296. La Marca A, Brozzetti A, Sighinolfi G, Marzotti S, Volpe A, Falorni A. Primary ovarian insufficiency: autoimmune causes. Curr Opin Obstet Gynecol. 2010;22(4):277-82.
297. Welt CK. Autoimmune oophoritis in the adolescent. Ann N Y Acad Sci. 2008;1135:118-22.
298. Chitayat D, Wyatt PR; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada Genetics Committee, Canadian College of Medical Geneticists Prenatal Diagnosis Committee. Fragile X testing in obstetrics and gynaecology in Canada. J Obstet Gynaecol Can. 2008;30(9):837-41.
299. Hu FB, Grodstein F, Hennekens CH, Colditz GA, Johnson M, Manson JE, et al. Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease. Arch Intern Med. 1999;159(10):1061-6.
300. Jacobsen BK, Heuch I, Kvåle G. Age at natural menopause and all-cause mortality: a 37-year follow-up of 19,731 Norwegian women. Am J Epidemiol. 2003;157(10):923-9.
301. Jacobsen BK, Heuch I, Kvåle G. Age at natural menopause and stroke mortality: cohort study with 3561 stroke deaths during 37-year follow-up. Stroke. 2004;35(7):1548-51.
302. Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, Keiding N, Ottesen B, Pedersen AT. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of Hormone Therapy. Maturitas. 2006;53(2):226-33.
303. Mondul AM, Rodriguez C, Jacobs EJ, Calle EE. Age at natural menopause and cause-specific mortality. Am J Epidemiol. 2005;162(11):1089-97.
304. Parker WH, Broder MS, Chang E, Feskanich D, Farquhar C, Liu Z, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the Nurses' Health Study. Obstet Gynecol. 2009;113(5):1027-37.
305. Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, Malkasian GD, Melton LJ. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. Lancet Oncol. 2006;7(10):821-8.
306. Atsma F, Bartelink M-LEL, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. Menopause. 2006; 13(2):265-79.
307. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Brown RD, Roger VL, Melton LJ, et al. Increased cardiovascular mortality following early bilateral oophorectomy. Menopause. 2009;16(1):15-23.
308. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA. 2007;297(13):1465-77.
309. Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, et al. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Guideline Group on POI. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. Hum Reprod. 2016;31(5):926-37.
310. Hamoda H. The British Menopause Society and Women's Health Concern recommendations on the management of women with premature ovarian insufficiency. Post Reprod Health. 2017;23(1):22-35.
311. Yeganeh L, Boyle JA, Wood A, Teede H, Vincent AJ. Menopause guideline appraisal and algorithm development for premature ovarian insufficiency. Maturitas. 2019;130:21-31.
312. Lumsden MA. The NICE Guideline - Menopause: diagnosis and management. Climacteric. 2016;19(5):426-9.
313. Liu H, Yao J, Wang W, Zhang D. Association between duration of oral contraceptive use and risk of hypertension: A meta-analysis. J Clin Hypertens. 2017;19(10):1032-41.
314. Harvey RE, Coffman KE, Miller VM. Women-specific factors to consider in risk, diagnosis and treatment of cardiovascular disease. Women's Health. 2015;11(2):239-57.
315. Serfaty D. Update on the contraceptive contraindications. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2019;48(5):297-307.
316. Glisic M, Shahzad S, Tsoli S, Chadni M, Asllanaj E, Rojas LZ, et al. Association between progestin-only contraceptive use and cardiometabolic outcomes: A systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2018;25(10):1042-52.
317. Gialeraki A, Valsami S, Pittaras T, Panayiotakopoulos G, Politou M. Oral contraceptives and HRT risk of thrombosis. Clin Appl Thromb Hemost. 2018;24(2):217-25.
318. Mancia G, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2019;40(5):475.
319. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth Edition. World Health Organization; 2015. 276 p.
320. Freedman RR. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment. J Steroid Biochem Mol Biol. 2014;142:115-20.
321. Pompei LM, Machado RB, Wender COM, Eduardo Fernandes CE; SOBRAC. Consenso Brasileiro de Terapia Hormonal da Menopausa. Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC). São Paulo: Leitura Médica; 2018. 162 p.
322. Pinkerton JV. Hormone therapy for postmenopausal women. N Engl J Med. 2020;382(5):446-55.
323. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SAA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2004;291(14):1701-12.
324. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA. 1998;280(7):605-13.
325. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002;288(3):321-33.
326. Mueck AO, Seeger H. Effect of hormone therapy on BP in normotensive and hypertensive postmenopausal women. Maturitas. 2004;49(3):189-203.
327. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2017;24(7):728-53.
328. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2017;1:CD004143.
329. Miller VM, Naftolin F, Asthana S, Black DM, Brinton EA, Budoff MJ, et al. The Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS): what have we learned? Menopause. 2019;26(9):1071-84.
330. del Castillo Tirado FJ, Martínez Ortega AJ, del Castillo Tirado RA. Guía de práctica clínica de síndrome de ovario poliquístico. Archivos de Medicina. 2014;10(2):14.
331. Kar S. Anthropometric, clinical, and metabolic comparisons of the four Rotterdam PCOS phenotypes: A prospective study of PCOS women. J Hum Reprod Sci. 2013;6(3):194-200.
332. Chirino EC, Silvero RML, Delgado YA, Ponciano OR. Síndrome de ovarios poliquísticos, una mirada desde la ginecología infantojuvenil y el riesgo vascular. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología. 2011;37(3):359-66.
333. Cibula D, Cífková R, Fanta M, Poledne R, Zivny J, Skibová J. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2000;15(4):785-9.
334. Sánchez-Recalde A, Kaski JC. Diabetes mellitus, inflamación y aterosclerosis coronaria: perspectiva actual y futura. Rev Esp Cardiol. 2001;54:751-63.0
335. de Groot PCM, Dekkers OM, Romijn JA, Dieben SWM, Helmerhorst FM. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2011;17(4):495-500.
336. Zhao L, Zhu Z, Lou H, Zhu G, Huang W, Zhang S, et al. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the risk of coronary heart disease (CHD): a meta-analysis. Oncotarget. 2016;7(23):33715-21.
337. Hyderali BN, Mala K. Oxidative stress and cardiovascular complications in polycystic ovarian syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015;191:15-22.
338. Ramezani Tehrani F, Amiri M, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi-Yarandi R, Carmina E. Cardiovascular events among reproductive and menopausal age women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Gynecol Endocrinol. 2020;36(1):12-23.
339. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cífková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J. 2018;39(34):3165-241.
340. Braunthal S, Brateanu A. Hypertension in pregnancy: pathophysiology and treatment. SAGE Open Med. 2019;7:1-15.
341. Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. Placenta. 2009;30(Suppl A):S32-37.

342. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol. 2019;133(1):1.
343. Leslie MS, Briggs LA. Preeclampsia and the risk of future vascular disease and mortality: a review. J Midwifery Womens Health. 2016; 61(3):315-24.
344. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2007;335(7627):974.
345. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. Am Heart J. 2008;156(5):918-30.
346. Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. Eur J Epidemiol. 2013;28(1):1-19.
347. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. London: RCOG Press; 2010.
348. Townsend R, O'Brien P, Khalil A. Current best practice in the management of hypertensive disorders in pregnancy. Integr Blood Press Control. 2016;9:79-94.
349. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. World Health Organization; 2011. 38 p.
350. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. N Engl J Med. 2017;377(7):613-22.
351. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(6):CD001059.
352. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, Klarin D, Bhatt DL, Scott NS, et al. Long-term cardiovascular risk in women with hypertension during pregnancy. J Am Coll Cardiol. 2019;74(22):2743-54.
353. Ahmed R, Dunford J, Mehran R, Robson S, Kunadian V. Pre-eclampsia and future cardiovascular risk among women: a review. J Am Coll Cardiol. 2014;63(18):1815-22.
354. Redman CWG. Hypertension in pregnancy: the NICE guidelines. Heart. 2011;97(23):1967-9.
355. Markovitz AR, Stuart JJ, Horn J, Williams PL, Rimm EB, Missmer SA, et al. Does pregnancy complication history improve cardiovascular disease risk prediction? Findings from the HUNT study in Norway. Eur Heart J. 2019;40(14):1113-20.
356. Stuart JJ, Tanz LJ, Cook NR, Spiegelman D, Missmer SA, Rimm EB, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and 10-year cardiovascular risk prediction. J Am Coll Cardiol. 2018;72(11):1252-63.
357. Vitacolonna E, Succurro E, Lapolla A, Scavini M, Bonomo M, Di Cianni G, et al. Guidelines for the screening and diagnosis of gestational diabetes in Italy from 2010 to 2019: critical issues and the potential for improvement. Acta Diabetol. 2019;56(11):1159-67.
358. Contreras M, Sacks DA, Watson W, Dooley SL, Foderaro M, Niznik C, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. New Engl J Med. 2008;358(19):1991-2002.
359. Zhang M, Zhou Y, Zhong J, Wang K, Ding Y, Li L. Current guidelines on the management of gestational diabetes mellitus: a content analysis and appraisal. BMC Pregnancy Childbirth. 2019;19(1):200.
360. Salzberg S, Alvariñas J, López G, de Lapertosa SG, Linari MA, Falcón E, et al. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías de diagnóstico y tratamiento de diabetes gestacional. Rev ALAD. 2016;6:155-69.
361. American Diabetes Association. 13. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl 1):S137-43.
362. Daly B, Toulis KA, Thomas N, Gokhale K, Martin J, Webber J, et al. Increased risk of ischemic heart disease, hypertension, and type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus, a target group in general practice for preventive interventions: A population-based cohort study. PLoS Medicine. 2018;15(1):e1002488.
363. Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. Diabetologia. 2019;62(6):905-14.
364. Kramer MS, Papageorghiou A, Culhane J, Bhutta Z, Goldenberg RL, Gravett M, et al. Challenges in defining and classifying the preterm birth syndrome. Am J Obstet Gynecol. 2012;206(2):108-12.
365. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller A-B, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;52:3-12.
366. Robbins CL, Hutchings Y, Dietz PM, Kuklina EV, Callaghan WM. History of preterm birth and subsequent cardiovascular disease: a systematic review. Am J Obstet Gynecol. 2014;210(4):285-97.
367. Wu P, Gulati M, Kwok CS, Wong CW, Narain A, O'Brien S, et al. Preterm delivery and future risk of maternal cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc. 2018;7(2):e007809.
368. Auger N, Potter BJ, He S, Healy-Profitós J, Schnitzer ME, Paradis G. Maternal cardiovascular disease 3 decades after preterm birth: longitudinal cohort study of pregnancy vascular disorders. Hypertension. 2020;75(3):788-95.
369. Silverberg O, Park AL, Cohen E, Fell DB, Ray JG. Premature cardiac disease and death in women whose infant was preterm and small for gestational age. JAMA Cardiol. 2018;3(3):247-51.
370. Okoth K, Chandan JS, Marshall T, Thangaratinam S, Thomas GN, Nirantharakuma K. Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life: umbrella review. BMJ. 2020;371:m3502.
371. Magnussen EB, Vatten LJ, Lund-Nilsen TI, Salvesen KA, Davey Smith G, Romundstad PR. Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: population based cohort study. BMJ. 2007;335(7627):978.
372. Dulay AT, Buhimschi IA, Zhao G, Bahtiyar MO, Thung SF, Cackovic M, et al. Compartmentalization of acute phase reactants Interleukin-6, C-Reactive Protein and Procalcitonin as biomarkers of intra-amniotic infection and chorioamnionitis. Cytokine. 2015;76(2):236-43.
373. Pitiphat W, Gillman MW, Joshipura KJ, Williams PL, Douglass CW, Rich-Edwards JW. Plasma C-reactive protein in early pregnancy and preterm delivery. Am J Epidemiol. 2005;162(11):1108-13.
374. Catov JM, Newman AB, Roberts JM, Kelsey SF, Sutton-Tyrrell K, Harris TB, et al. Preterm delivery and later maternal cardiovascular disease risk. Epidemiology. 2007;18(6):733-9.
375. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. JAMA. 2007;297(6):611-9.
376. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. Circulation. 2014;129(25 suppl 2):S49-73.
377. Hageman S, Pennells L, Ojeda F, Kaptoge S, Kuulasmaa K, de Vries T, el al. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. Eur Heart J. 2021;42(25):2439-54.
378. Joseph P, Yusuf S, Lee SF, Ibrahim Q, Teo K, Rangarajan S, et al. Prognostic validation of a non-laboratory and a laboratory based cardiovascular disease risk score in multiple regions of the world. Heart. 2018;104(7):581-7.
379. Kaptoge S, Pennells L, De Bacquer D, Cooney MT, Kavousi M, Stevens G, et al. WHO CVD Risk Chart Working Group. World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. Lancet Glob Health. 2019;7(10):e1332-45.
380. Marma AK, Berry JD, Ning H, Persell SD, Lloyd-Jones DM. Distribution of 10-year and lifetime predicted risks for cardiovascular disease in US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 2003 to 2006. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2010;3(1):8-14.
381. Smith GN, Pudwell J, Walker M, Wen S-W. Ten-year, thirty-year, and lifetime cardiovascular disease risk estimates following a pregnancy complicated by preeclampsia. J Obstet Gynaecol Can. 2012;34(9):830-5.
382. Zurro MA, Cano Perez JF, Badia JG. Atención primaria: conceptos, organización y práctica clínica. 5.ª edición. Madrid: Elsevier España; 2021. pp. 2-10.
383. Strasse T. World health for tomorrow. Reflections on cardiovascular diseases. Interdisciplinary Science Reviews. 1978;3:225-30.
384. Bairey Merz CN, Andersen H, Sprague E, Burns A, Keida M, Walsh MN, et al. Knowledge, attitudes, and beliefs regarding cardiovascular disease in women: The Women's Heart Alliance. J Am Coll Cardiol. 2017;70(2):123-32.
385. Brown HL, Warner JJ, Gianos E, Gulati M, Hill AJ, Hollier LM, et al. Promoting risk identification and reduction of cardiovascular disease in women through collaboration with Obstetricians and Gynecologists: a presidential advisory from the American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Circulation. 2018;137(24):e843-52.
386. Wenger NK. Female‐friendly focus: 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. Clin Cardiol. 2019;42(8):706-9.
387. Kew S, Ye C, Hanley AJ, Connelly PW, Sermer M, Zinman B, Retnakaran R. Cardiometabolic implications of postpartum weight changes in the first year after delivery. Diabetes Care. 2014;37(7):1998-2006.
388. Glenn AJ, Lo K, Jenkins DJA, Boucher BA, Hanley AJ, Kendall CWC, et al. Relationship between a plant-based dietary portfolio and risk of cardiovascular disease: findings from the Women's Health Initiative Prospective Cohort Study. J Am Heart Assoc. 2021;10(16):e021515.
389. Ely M, Hardy R, Longford NT, Wadsworth ME. Gender differences in the relationship between alcohol consumption and drink problems are largely accounted for by body water. Alcohol Alcohol. 1999;34(6):894-902.
390. Erol A, Karpyak VM. Sex and gender-related differences in alcohol use and its consequences: Contemporary knowledge and future research considerations. Drug Alcohol Depend. 2015;156:1-13.
391. International Alliance for Responsible Drinking. Drinking guidelines: general population [Internet]. International Alliance for Responsible Drinking [citado: 12 de octubre de 2021]. Disponible en: http://iardwebprod.azurewebsites.net/science-resources/detail/Drinking-Guidelines-General-Population

392. DeSalvo KB, Olson R, Casavale KO. Dietary guidelines for americans. JAMA. 2016;315(5):457-8.
393. Ridker PM, Cook NR, Lee I-M, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. N Engl J Med. 2005;352(13):1293-304.
394. Shufelt CL, Manson JE. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease in women. Menopause. 2020;27(5):605-6.
395. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, et al. Group TASC. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. N Engl J Med. 2018;379(16):1529-39.
396. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2018;392(10152):1036-46.
397. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR, et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. N Engl J Med. 2018;379(16):1509-18.
398. Jenkins DJA, Spence JD, Giovannucci EL, Kim Y-I, Josse R, Vieth R, et al. Supplemental vitamins and minerals for cardiovascular disease prevention and treatment. J Am Coll Cardiol. 2018;71(22):2570-84.
399. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Vitamin, mineral, and multivitamin supplements for the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: U.S. Preventive services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2014;160(8):558-64.
400. Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, März W, Michaëlsson K, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2012;5(6):819-29.
401. Manson JE, Cook NR, Lee I-M, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. N Engl J Med. 2019;380(1):33-44.
402. Brot C, Jorgensen NR, Sorensen OH. The influence of smoking on vitamin D status and calcium metabolism. Eur J Clin Nutr. 1999;53(12):920-6.
403. Carrelli A, Bucovsky M, Horst R, Cremers S, Zhang C, Bessler M, et al. Vitamin D storage in adipose tissue of obese and normal weight women. J Bone Miner Res. 2017;32(2):237-42.
404. Anderson JJB, Kruszka B, Delaney JAC, He K, Burke GL, Alonso A, et al. Calcium intake from diet and supplements and the risk of coronary artery calcification and its progression among older adults: 10-year follow-up of the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). J Am Heart Assoc. 2016;5(10):e003815.
405. Li K, Kaaks R, Linseisen J, Rohrmann S. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). Heart. 2012;98(12):920-5.
406. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. BMJ. 2013;346:f1378.