



Revista Argentina de Cardiología

Argentine Journal of Cardiology

JULIO 2021 | Vol. 89 SUPL. 5

ISSN 0034-7000

www.sac.org.ar

Consenso de Enfermedad Cardiovascular en la Mujer Área "Corazón y Mujer"

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA



REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ORGANO CIENTÍFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

COMITÉ EDITOR

Director

RAÚL A. BORRACCI
Universidad Austral, Buenos Aires

Director Adjunto

JORGE THIERER
Instituto Universitario CEMIC, CABA

Directores Asociados

JOSÉ LUIS BARISANI
Hospital Presidente Perón, Buenos Aires
DARÍO C. DI TORO
Hospital Argerich, CABA
MARÍA AMALIA ELIZARI
Instituto Cardiovascular Buenos Aires, CABA
CLAUDIO C. HIGA
Hospital Alemán, CABA
LUCIANO LUCAS
Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA
WALTER M. MASSON
Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA

Editor Consultor

HERNÁN C. DOVAL
Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA

Delegado por la SAC

DAMIÁN HOLOWNIA
Instituto Antonio Heluane Centro de Diagnóstico Médico, San Miguel de Tucumán, Tucumán

Editor de Ciencias básicas

BRUNO BUCHHOLZ
Universidad de Buenos Aires

Vocales

BIBIANA DE LA VEGA
Hospital Zenón Santillán, Tucumán
JAVIER GUETTA
Instituto Universitario CEMIC, CABA
GUILLERMO E. LINIADO
Hospital Argerich, CABA
JORGE LOWENSTEIN
Cardiodiagnóstico Investigaciones Médicas de Buenos Aires, CABA
GASTÓN RODRÍGUEZ GRANILLO
Instituto Médico ENERI, CABA
Clínica La Sagrada Familia, CABA
PABLO ROURA
Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento, CABA
JORGE C. TRAININI
Universidad de Avellaneda, Buenos Aires
MARIANO TREVISÁN
Sanatorio San Carlos, Bariloche, Río Negro

Consultor en Estadística, Buenos Aires

JAVIER MARIANI
Hospital El Cruce, Buenos Aires

Coordinación Editorial

PATRICIA LÓPEZ DOWLING

MARIELA ROMANO

COMITÉ HONORARIO

MARCELO V. ELIZARI (ARGENTINA)
GUILLERMO KREUTZER (ARGENTINA)
JOSÉ NAVIA (ARGENTINA)

COMITÉ EDITOR INTERNACIONAL

AMBROSIO, GIUSEPPE (ITALIA)
University of Perugia School of Medicine, Perugia
ANTZELEVITCH, CHARLES (EE.UU.)
Masonic Medical Research Laboratory
BADIMON, JUAN JOSÉ (EE.UU.)
Cardiovascular Institute, The Mount Sinai School of Medicine
BARANCHUK, ADRIÁN (CANADÁ)
Queen's University, Kingston
BAZÁN, MANUEL (CUBA)
INCOR, La Habana
BLANKSTEIN, RON
Harvard Medical School (EEUU)
BRUGADA, RAMÓN (ESPAÑA)
Cardiology Department, The Thorax Institute, Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona
CABO SALVADOR, JAVIER
Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad de Madrid UDIMA (ESPAÑA)
CAMM, JOHN (GRAN BRETAÑA)
British Heart Foundation, St. George's University of London
CARRERAS COSTA, FRANCESC (ESPAÑA)
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona
CHACHQUES, JUAN CARLOS (FRANCIA)
Pompidou Hospital, University of Paris Descartes, Paris
DEMARIA, ANTHONY N. (EE.UU.)
UCSD Medical Center, San Diego, California
DI CARLI, MARCELO (EE.UU.)
Harvard Medical School, Boston, MA
EVANGELISTA MASIP, ARTURO (ESPAÑA)
Instituto Cardiológico, Quirónsalud-Teknon, Barcelona
EZEKOWITZ, MICHAEL (EE.UU.)
Lankenau Medical Center, Medical Science Building, Wynnewood, PA
FEDERBAUM, HARVEY (EE.UU.)
Indiana University School of Medicine, Indianapolis
FERRARI, ROBERTO (CANADÁ)
University of Alberta, Edmonton, Alberta
FERRARIO, CARLOS (EE.UU.)
Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem
FLATHER, MARCUS (GRAN BRETAÑA)
Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust and Imperial College London
FUSTER, VALENTIN (EE.UU.)
The Mount Sinai Medical Center, New York
GARCÍA FERNÁNDEZ, MIGUEL ÁNGEL (ESPAÑA)
Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina
JUFFÉ STEIN, ALBERTO (ESPAÑA)
Department of Cardiology, A Coruña University Hospital, La Coruña
KASKI, JUAN CARLOS (GRAN BRETAÑA)
St. George's University of London, Cardiovascular Sciences Research Centre, Cranmer Terrace, London
KHANDERIA, BIJOY (EE.UU.)
Aurora Cardiovascular Services
KRUCOFF, MITCHELL W. (EE.UU.)
Duke University Medical Center, Durham
LÓPEZ SENDÓN, JOSÉ LUIS (ESPAÑA)
Hospital Universitario La Paz, Madrid
LUSCHER, THOMAS (SUÍZA)
European Heart Journal, Zurich Heart House, Zürich, Switzerland
MARZILLI, MARIO (ITALIA)
Cardiothoracic Department, Division of Cardiology, University Hospital of Pisa
MAURER, GERALD (AUSTRIA)
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I, Christian-Doppler-Klinik, Salzburg
MOHR, FRIEDRICH (ALEMANIA)
Herzzentrum Universität Leipzig, Leipzig
NANDA, NAVIN (EE.UU.)
University of Alabama at Birmingham, Birmingham
NEUBAUER, STEFAN
University of Oxford and John Radcliffe Hospital (GRAN BRETAÑA)
NILSEN, DENNIS (NORUEGA)
Department of Cardiology, Stavanger University Hospital, Stavanger
PALACIOS, IGOR (EE.UU.)
Massachusetts General Hospital
PANZA, JULIO (EE.UU.)
MedStar Washington Hospital Center, Washington, DC
PICANO, EUGENIO (ITALIA)
Institute of Clinical Physiology, CNR, Pisa
PINSKI, SERGIO (EE.UU.)
Cleveland Clinic Florida
RASTAN, ARDAWAN (ALEMANIA)
Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad Krozingen
SERRUYS, PATRICK W.
Imperial College (GRAN BRETAÑA)
SICOURI, SERGE (EE.UU.)
Masonic Medical Research Laboratory, Utica
THEROUX, PIERRE (CANADÁ)
University of Toronto, Ontario
TOGNONI, GIANNI (ITALIA)
Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro, Chieti
VENTURA, HÉCTOR (EE.UU.)
Ochsner Clinical School-The University of Queensland School of Medicine, New Orleans
WIELGOSZ, ANDREAS (CANADÁ)
University of Calgary, Calgary, Alberta
ZIPES, DOUGLAS (EE.UU.)
Indiana University School of Medicine, Indianapolis

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente

ALEJANDRO R. HERSHSON

Presidente Electo

HÉCTOR R. DESCHLE

Vicepresidente 1°

CLAUDIO R. MAJUL

Vicepresidente 2°

RODRIGO A. DE LA FABA

Secretario

RICARDO A. VILLARREAL

Tesorero

ENRIQUE FAIRMAN

Prosecretario

VERÓNICA I. VOLBERG

Protesorero

HÉCTOR R. GÓMEZ SANTA MARÍA

Vocales Titulares

BLANCA M. LOSADA

MARIO J. SZEJFELD

JULIO O. IBAÑEZ

CLAUDIA M. CORTÉS

Vocal Suplentes

MARÍA D. LUCONI

DAMIÁN E. HOLOWNIA

RICARDO LEÓN DE LA FUENTE

JORGE M. CASAS

Presidente Anterior

JOSÉ L. NAVARRO ESTRADA

Revista Argentina de Cardiología

La Revista Argentina de Cardiología es propiedad de la Sociedad Argentina de Cardiología.

ISSN 0034-7000 ISSN 1850-3748 versión electrónica - Registro de la Propiedad Intelectual en trámite

Full English text available. Indexada en SciELO, Scopus, Embase, LILACS, Latindex, Redalyc, Dialnet y DOAJ. Incluida en el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas del CONICET.

VOL 89 SUPLEMENTO 5 JULIO 2021

Dirección Científica y Administración

Azcúenaga 980 - (1115) Buenos Aires / Tel.: 4961-6027/8/9 / Fax: 4961-6020 / e-mail: revista@sac.org.ar / web site: www.sac.org.ar

Atención al público de lunes a viernes de 13 a 20 horas

Consenso de Enfermedad Cardiovascular en la Mujer

Área Corazón y Mujer

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ÁREA DE CONSENSOS Y NORMAS 2020

Director: Dr. Maximiliano De Abreu^{MTSAC}

Sub-Director: Dr. Sebastián Peralta^{MTSAC}

Secretario: Dr. Mario Cesar Spennato^{MTSAC}

Vocales

Dra. Laura Antonietti^{MTSAC}

Dr. Fernando Garagoli

Dr. Ariel Kraselnik

Dr. Santiago Lynch

Dra. Paola Rojas

Dra. Milagros Sejjo

Comité Asesor

Dr. Gustavo Giunta^{MTSAC}

Dr. Ignacio Bluro^{MTSAC}

Dr. Mariano Falconi^{MTSAC}

Las opiniones, pautas o lineamientos contenidos en los Consensos o Recomendaciones han sido diseñados y planteados en términos genéricos, a partir de la consideración de situaciones concebidas como un modelo teórico. Allí se describen distintas hipótesis alternativas para arribar a un diagnóstico, a la definición de un tratamiento y/o prevención de una determinada patología. De ningún modo puede interpretarse como un instructivo concreto ni como una indicación absoluta. La aplicación específica en el paciente individual de cualquiera de las descripciones generales obrantes en los Consensos o Recomendaciones dependerá del juicio médico del profesional interviniente y de las características y circunstancias que se presenten en torno al caso en cuestión, considerando los antecedentes personales del paciente y las condiciones específicas de la patología por tratar, los medios y recursos disponibles, la necesidad de adoptar medidas adicionales y/o complementarias, etc. La evaluación de estos antecedentes y factores quedará a criterio y responsabilidad del médico interviniente en la decisión clínica final que se adoptará.

Consenso de Enfermedad Cardiovascular en la Mujer

Área Corazón y Mujer

Directores

Dra. Verónica Inés Volberg^{MTSAC}

Dra. Bibiana Alejandra Rubilar^{MTSAC}

Secretarios

Dra. Analía Aquieri

Dr. Julio Cesar Giorgini

Representante por Área de Consensos y Normas

Dra. Milagros Seijo

Comité de Revisión

Dr. José Amadeo Álvarez

Dra. Laura Brandani^{MTSAC}

Dr. Aníbal Damonte

Dr. Daniel J. Piñeiro^{MTSAC}

Dra. Ana M. Salvati^{MTSAC}

Dra. María Inés Sosa Liprandi^{MTSAC}

Dr. Carlos D. Tajer^{MTSAC}

Consenso de Enfermedad Cardiovascular en la Mujer

Área Corazón y Mujer

1. INTRODUCCIÓN A LA PROBLEMÁTICA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA MUJER

Comité de Redacción: Dra. Verónica Volberg^{MTSAC}, Dra. Lucía Kazelian^{MTSAC}, Dr. Facundo Lombardi

2. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES CONVENCIONALES EN LA MUJER

Coordinador: Dr. Julio Cesar Giorgini, Dra. Adriana Ángel^{MTSAC}

2.A. HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LA MUJER.

Comité de Redacción: Consejo Argentino de Hipertensión Arterial “Dr. Eduardo Braun Menéndez”

Dra. Ana Lucía Acosta, Dra. Analía Aquieri, Dr. Marcelo Boscaró^{MTSAC}, Dra. Alejandra Christen^{MTSAC}, Dr. Juan Carlos Pereira Redondo, Dra. Mariana Pérez

2.B. DISLIPIDEMIAS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA MUJER

Comité de Redacción:

Consejo de Epidemiología y Prevención Vascular “Dr. Mario Ciruzzi”

Consejo de Aterosclerosis y Trombosis “Prof. Dr. Pedro Cossio”

Dra. Melina Huerin^{MTSAC}, Dr. Alberto Cafferata^{MTSAC}, Dra. Graciela Molinero^{MTSAC}

2.C. DIABETES EN LA MUJER

Comité de Redacción:

Consejo de Cardiometabolismo

Dra. Paola Harwicz^{MTSAC}, Dra. Paula Pérez Terns, Dr. Augusto Lavalle Cobo^{MTSAC}, Dr. Ezequiel Forte^{MTSAC}

2.D. SOBREPESO Y OBESIDAD COMO FACTOR DE RIESGO EN LA MUJER

Comité de Redacción:

Consejo de Cardiometabolismo:

Dra. Laura Vitagliano^{MTSAC}, Dra. Silvina Sagardia, Dr. Salvador de Francesca

2.E. INACTIVIDAD FÍSICA COMO FACTOR DE RIESGO EN LA MUJER

Comité de Redacción:

Consejo de Cardiología del Ejercicio “Dr. José Menna”

Dra. Noelia Rodríguez, Dra. Claudia Bucay, Dr. Diego Esteban Iglesias^{MTSAC}

2.F. TABAQUISMO Y MUJER

Comité de Redacción:

Consejo de Epidemiología y Prevención Vascular “Dr. Mario Ciruzzi”

Consejo de Aterosclerosis y Trombosis “Prof. Dr. Pedro Cossio”

Dra. Adriana Alejandra Ángel^{MTSAC}, Dra. María Rostan

2.G. ESTRÉS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA MUJER

Comité de Redacción:

Consejo de Aspectos Psicosociales en Cardiología

Dr. Julio Cesar Giorgini, Dra. Diana Raquel Millán

Consejo de Epidemiología y Prevención Vascular “Dr. Mario Ciruzzi”

Dr. Roberto García Eleisequi

Consejo de Cardiología del Ejercicio “Dr. José Menna”

Dr. Ignacio Dávalos^{MTSAC}

3. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR NO CONVENCIONALES

Coordinador: Dra. Analía Aquieri, Dra. Verónica I. Volberg^{MTSAC}

Comité de Redacción: Dra. Analía Aquieri, Dra. Verónica I. Volberg^{MTSAC}, Dra. Lucía Kazelian^{MTSAC}, Dra. Blanca Lozada

3.A. Factores de riesgo no tradicionales que afectan a la mujer

Comité de Redacción: Dra. Analía Aquieri, Dra. Verónica I. Volberg^{MTSAC}

3.B. Enfermedades autoinmunes y enfermedad cardiovascular en la mujer

Comité de Redacción: Dra. Lucía Kazelian^{MTSAC}

3.C. Factores de riesgo relacionados con el embarazo

Comité de Redacción: Dra. Analía Aquieri, Dra. Verónica I. Volberg^{MTSAC}

3. D. Tratamiento oncológico del cáncer de mama como factor de riesgo cardiovascular

Comité de Redacción: Dra. Verónica I. Volberg^{MTSAC}

3.E. Trastornos hormonales como riesgo cardiovascular

Comité de Redacción: Dra. Analía Aquieri, Dra. Verónica I. Volberg^{MTSAC}

3.F. Hígado graso como factor de riesgo cardiovascular en la mujer

Comité de Redacción: Dra. Blanca María Losada

4. EVALUACIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA MUJER

Coordinación: Dra. Verónica Inés Volberg^{MTSAC}

Comité de Redacción:

Consejo de Eco-Doppler Cardíaco y Vascular "Dr. Oscar Orías"

Consejo de Tomografía Computada y Resonancia Magnética Cardíaca

Consejo de Epidemiología y Prevención Vascular "Dr. Mario Ciruzzi"

Área "Corazón y Mujer"

Dra. Mariana Corneli^{MTSAC}, Dr. Walter Masson Juárez^{MTSAC}, Dra. Verónica Volberg^{MTSAC}, Dr. Luciano De Stefano^{MTSAC},

Dra. Macarena Cynthia de Zan^{MTSAC}

5. PREVENCIÓN PRIMARIA EN ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA MUJER

Comité de Redacción: Área "Corazón y Mujer"

Dra. Silvina Verdugo, Dra. Verónica Inés Volberg^{MTSAC}

6. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN LA MUJER

Coordinador: Dra. Bibiana Rubilar^{MTSAC}, Dra. Silvina Verdugo

Comité de Redacción:

Consejo de Cardiología Clínica y Terapéutica "Dr. Tiburcio Padilla"

Dr. Mario Alberto Boskis^{MTSAC}, Dra. Carolina Salvatori, Dra. Ana Mirta Daroca, Dra. Michaela Mirada, Dr. Luciano Raúl Acuña^{MTSAC},

Dr. Marcos Pedro Tomasella^{MTSAC}, Dra. Luciana Jimena Puente

Consejo de Emergencias Cardiovasculares y Cardiología Crítica "Dr. Rafael Bullrich"

Dr. Ricardo Levin^{MTSAC}, Dra. Mirza Rivero, Dr. Ignacio Ríos, Dra. Marcela Degrange^{MTSAC}

Consejo de Cirugía Cardíaca "Dr. René Favalaro"

Dr. Hernán Del Percio, Dr. Michel David, Dr. Osvaldo Tenorio, Dr. Gustavo A. Bastianelli

Consejo de Hemodinamia y Cardiología Intervencionista:

Dr. Jorge Gustavo Allín^{MTSAC}, Dr. Alejandro Moguilner

Área "Corazón y Mujer":

Dra. Lorena Atencio, Dra. Silvina Verdugo

7. INSUFICIENCIA CARDÍACA EN LA MUJER

Coordinador: Dra. Bibiana Rubilar^{MTSAC}, Dra. Silvina Verdugo

Comité de Redacción: Consejo de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar "Dr. Raúl Oliveri"

Dra. Stella Maris Pereiro^{MTSAC}, Dra. Lucrecia Secco^{MTSAC}

8. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN LA MUJER

Coordinador: Dra. Bibiana Rubilar^{MTSAC}, Dra. Silvina Verdugo

Comité de Redacción: Consejo de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar "Dr. Raúl Oliveri"

Dra. Stella Maris Pereiro^{MTSAC}, Dra. Lucrecia Secco^{MTSAC}

9. ELECTROFISIOLOGÍA EN LA MUJER

Coordinador: Dra. Verónica Inés Volberg^{MTSAC}

Comité de Redacción: Consejo de Electrocardiografía, Electrofisiología, Arritmias y Marcapasos "Dr. Antonio Battro"

Dr. Nestor Cabanillas^{MTSAC}, Dra. Lorena Delgado, Dra. Stella Falconi, Dr. Alejo Tronconi

10. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN LA MUJER

Coordinador: Dra. Bibiana Rubilar^{MTSAC}, Dra. Silvina Verdugo

Comité de Redacción: Consejo de Stroke (Accidente Cerebrovascular)

Dr. Matías Alet, Dr. Gabriel Persi, Dra. Cristina Zurrú^{MTSAC}, Dra. Fernanda Fernández Díaz

11. ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA EN LA MUJER

Coordinador: Dra. Verónica I. Volberg^{MTSAC}

Comité de Redacción:

Consejo de Medicina Vascular

Consejo de Hemodinamia y Cardiología Intervencionista "Dr. Isaac Berconsky"

11.A. Enfermedad Carotídea en la Mujer

Dra. María Cristina Zurrú^{MTSAC}

11. B. Aneurisma De Aorta Abdominal en la Mujer

Dr. Bluro Ignacio^{MTSAC}, Dr. Garagoli Fernando

11.C. Enfermedad Vascular Periférica (de miembros inferiores) en la Mujer

Dra. Ana Paula Mollón^{MTSAC}, Dr. Guillermo Martino^{MTSAC}, Dr. Alejandro Moguilner

12. MÉTODOS DIAGNOSTICOS NO INVASIVOS EN LA EVALUACION DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN LA MUJER

Coordinador: Dra. Silvina Verdugo, Dra. Verónica Inés Volberg^{MTSAC}

Comité de Redacción:

Consejo de Cardiología del Ejercicio “Dr. José Menna”

Dr. Ignacio Dávalos^{MTSAC}, Dr. Diego Iglesias^{MTSAC}

Consejo de Eco-Doppler Cardíaco y Vascular “Dr. Oscar Orías”

Dr. Sergio Veloso

Consejo de Cardiología Nuclear:

Dra. Silvia Carames^{MTSAC}, Dra. Roxana Campisi^{MTSAC}, Dra. Natalia Aranayo, Dr. Ricardo Geronazzo^{MTSAC}

Consejo de Tomografía Computada y Resonancia Magnética Cardíaca

Dr. De Stefano Luciano^{MTSAC}, Dra. Macarena Cynthia de Zan^{MTSAC}

Consejo de Cardiología Clínica y Terapéutica “Dr. Tiburcio Padilla”

Dra. Luciana Jimena Puente

13. CORAZON Y MUJER EN GINECOLOGÍA

Comité de Redacción de Ginecología:

Dra. Gladys Isabel Fernández (Jefa de la Sección Endocrinología Ginecológica y Climaterio del Servicio de Ginecología del Hospital de Clínicas “José de San Martín”, UBA).

Dra. Susana Mabel Leiderman (Médica Tocoginecóloga Especialista en Medicina Reproductiva. Médica del Staff de Fertilidad del Hospital de Clínicas “José de San Martín”, Miembro de la Soc. de Medicina Reproductiva.

14. REFLEXIONES FINALES

Comité de Redacción: Dra. Verónica I. Volberg^{MTSAC}, Dra. Bibiana Rubilar^{MTSAC}



Índice

1. INTRODUCCIÓN A LA PROBLEMÁTICA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA MUJER.....	1
1.a. Objetivo.....	1
1.b. Método.....	1
1.c. Planteando el problema.....	2
1.d. ¿Por qué un “Consenso de Enfermedad Cardiovascular en la Mujer”?	2
1.e. Evidencia de disparidad y representación en estudios de investigación multicéntricos.....	3
1.f. Mortalidad de la mujer en el mundo y la Argentina	3
1.g. ECV en población latinoamericana/hispana.....	5
2. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES CONVENCIONALES EN LA MUJER	7
2.A. Hipertensión arterial en la mujer	7
2.A.a. Introducción	7
2.A.b. Hipertensión arterial en la mujer en edad fértil	8
2.A.b.1) Hipertensión arterial secundaria	8
• Anticonceptivos orales.....	8
• Enfermedad renal crónica.....	9
• Hiperaldosteronismo primario.....	9
• Hipertensión renovascular (displasia fibromuscular).....	9
• Hipertiroidismo e hipotiroidismo	9
2.A.b.2) Hipertensión arterial en el embarazo y la lactancia.....	9
a) Diagnóstico de Hipertensión Arterial en el Embarazo y Lactancia	10
• Técnica de medición.....	10
• Monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA)	10
b) Clasificación de los cuadros de HTA en el embarazo	10
c) Evaluación de las mujeres con trastornos hipertensivos del embarazo	11
• Laboratorio	11
• Eco-Doppler fetal	11
d) Conducta en aquellas mujeres que durante el embarazo desarrollan HTA.....	11
• Tratamiento farmacológico preventivo de la preeclampsia	11
• Manejo clínico de la preeclampsia.....	11
• Tratamiento farmacológico de la HTA en el embarazo	12
• Tratamiento farmacológico de la HTA severa en el embarazo y postparto inmediato.....	12
• Tratamiento farmacológico de la eclampsia o prevención de la eclampsia	12
• Tratamiento con corticoides prenatales.....	13
• Tratamiento farmacológico de la HTA en la lactancia	13
e) Recomendación para después de los trastornos hipertensivos del embarazo	14
2.A.c. Hipertensión arterial en la menopausia.....	14
a) Diferencias de género.....	15
b) Hipertensión arterial y menopausia.....	15
c) Deterioro cognitivo en la mujer menopáusica	15
d) Hipertensión y daño de órgano blanco en mujeres menopáusicas.....	16
e) Tratamiento de la presión arterial en la mujer posmenopáusica	16
2.B. Dislipidemias y enfermedad cardiovascular en la mujer	22
2.B.a. Introducción	22
2.B.b. Modificaciones lipídicas durante la transición a la menopausia, en relación a la edad y el peso	22
2.B.c. Dislipidemia y riesgo cardiovascular en la mujer.....	23
2.B.d. Evidencia del impacto de estatinas en la mujer en prevención. ¿Una cuestión de género?	23
2.C. Diabetes en la mujer	28
2.C.a. Prevalencia de diabetes en las mujeres	28
2.C.b. Diabetes y su relación en la mujer con las enfermedades cardiovasculares	29
2.C.b.1) Diabetes y enfermedad coronaria.....	29
2.C.b.2) Diabetes e insuficiencia cardíaca en la mujer	30
2.C.c. Estrategias de gestión de tratamiento específico para el género para maximizar los beneficios	31
2.C.d. Recomendaciones para la intervención temprana	32
1) Detección temprana de diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular	32

• Prevención y detección temprana de DBT	32
• Prevención y detección temprana de la enfermedad cardiovascular en la DBT	33
2) Intervención en mujeres sanas	33
3) Cómo implementar la evaluación actual del riesgo cardiovascular	34
2.C.e. Mensaje final	35
2.D. Sobrepeso y obesidad como factor de riesgo en la mujer	39
2.D.a. Obesidad y sobrepeso	39
1) Impacto y riesgo de la obesidad	39
2) Prevalencia	39
2.D.b. Síndrome metabólico	40
2.D.c. Estrategias de gestión de tratamiento	40
1) Medidas generales	40
2) Farmacoterapia y cirugía bariátrica	40
2.D.d. Intervención temprana	41
2.D.e. Mensaje final	41
2.E. Inactividad física como factor de riesgo en la mujer	43
2.E.a. Sedentarismo vs. actividad física	43
2.E.b. Rehabilitación cardiovascular en la mujer	44
2.F. Tabaquismo y mujer	48
2.F.a. Prevalencia y diferencias de género	48
2.F.b. Tabaquismo y enfermedad cardiovascular	48
2.G. Estrés y enfermedad cardiovascular en la mujer	51
2.G.a. Definición	51
2.G.b. Relación del estrés con la enfermedad cardiovascular	51
2.G.c. Prevención del estrés	52
2.G.d. Sugereencias para el control de estrés	52
3. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR NO- CONVENCIONALES	55
3.A. Factores de riesgo no convencionales que afectan a la mujer	55
3.B. Enfermedades autoinmunes y enfermedad cardiovascular en la mujer	56
3.C. Factores de riesgo relacionados con el embarazo	59
3.C.a. Trastornos hipertensivos del embarazo	59
3.C.b. Parto pretérmino y retardo de crecimiento intrauterino	60
3.C.c. Diabetes gestacional	61
3.C.d. Persistencia de sobrepeso luego del embarazo	63
3.D. Cáncer de mama como factor de riesgo cardiovascular	66
3.E. Trastornos hormonales como riesgo cardiovascular	69
1. Insuficiencia ovárica prematura, menopausia precoz, síntomas vasomotores y riesgo cardiovascular	69
2. Síndrome ovárico poliquístico	70
3.F. Hígado graso como factor de riesgo cardiovascular en la mujer	74
4. EVALUACIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA MUJER	77
4.A. Estratificación de riesgo por escalas de puntuación	77
4.A.a. Estimadores de riesgo	77
4.A.b. ¿Estimación de riesgo a 10 años, 30 años o a lo largo de la vida?	79
4.B. Evaluación de enfermedad ateromatosa subclínica	82
4.C. ¿Cuándo y a qué mujer buscarle ateromatosis subclínica?	85
4.D. ¿Qué estudio seleccionar para la búsqueda de ateromatosis subclínica?	85
4.E. Estableciendo el riesgo cardiovascular paso a paso	87
5. PREVENCIÓN PRIMARIA EN ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA MUJER	93
5.A. ¿Cómo empezar la prevención primaria?	93
5.A.a. ¿A qué mujer y cuándo comenzar con la prevención primaria?	93
5.A.b. ¿Quiénes deben participar en la prevención primaria?	93
5.B. ¿Qué debe incluir la primera consulta para la prevención cardiovascular?	94
5.C. Medidas no-farmacológicas y farmacológicas en prevención primaria en la mujer	95
5.C.a. Medidas de prevención no-farmacológicas	95
1. Cese de Tabaquismo	95
2. Actividad física	95
3. Dieta saludable y consumo de alcohol	95
4. Lograr un peso adecuado y/o su mantenimiento	96
a) La niñez/juventud	96
b) En embarazo y puerperio	96
c) Mujer adulta premenopáusica y posmenopáusica	96
5. Medidas no-farmacológicas de los FRC convencionales	96
a) Hipertensión arterial	96
b) Dislipidemia	96
c) Diabetes	96

5.C.b.	Medidas de prevención farmacológicas	97
1.	Tratamiento para la hipertensión arterial	97
2.	Tratamiento para las dislipemias	97
3.	Tratamiento para la diabetes	98
4.	Tratamiento con ácido acetil salicílico (aspirina)	98
5.	Otros tratamientos y suplementos (hormonas, vitaminas, minerales).....	98
5.D.	¿Cómo fomentar adherencia a las medidas de prevención CV?	99
5.E.	Visitas de seguimiento de la paciente	99
6.	CARDIOPATIA ISQUEMICA EN LA MUJER	107
6.A.	Presentación clínica de la enfermedad coronaria en la mujer	107
6.B.	Fisiopatología de la enfermedad coronaria en la mujer	107
6.C.	Diferentes patrones de presentación de enfermedad coronaria obstructiva y no-obstructiva	109
6.D.	Síndromes coronarios agudos en la mujer	112
6.E.	Disección coronaria espontánea	115
6.F.	Enfermedad microvascular en la mujer	117
6.G.	Miocardopatía inducida por estrés (síndrome de Tako-Tsubo)	119
6.H.	Tratamiento de la enfermedad coronaria	121
6.H.a.	Tratamiento en el síndrome coronario agudo	121
6.H.b.	Tratamiento quirúrgico de revascularización en la mujer.....	121
6.H.c.	Intervencionismo coronario en mujeres	123
6.H.c.1)	Tratamiento intervencionista en la mujer	123
6.H.c.2)	Tratamiento intervencionista de los diferentes cuadros coronarios	123
i.	Angina estable.....	123
ii.	SCA sin supradesnivel del segmento ST (SCASST).....	123
iii.	SCA con supradesnivel del segmento ST (SCACST).....	124
iv.	Cardiopatía isquémica compleja (múltiples vasos, bifurcación y tronco de coronaria izquierda)	124
6.H.c.3)	Aspectos técnicos y complicaciones	124
6.H.c.4)	Mortalidad intrahospitalaria y al seguimiento	125
6.H.c.5)	Ensayos clínicos. Medicina basada en la evidencia	125
6.H.d.	Tratamiento farmacológico en los síndromes coronarios en la mujer.....	128
•	Antiplaquetarios y anticoagulantes	128
•	Aspirina (AAS)	128
•	Clopidogrel	128
•	Prasugrel	128
•	Ticagrelor	128
•	Inhibidores glicoproteína IIb/IIIa	129
•	Anticoagulación	129
•	Beta-bloqueantes	129
•	IECA/ ARA II	129
•	Estatinas	129
•	Papel de la terapia de reemplazo hormonal	129
•	Otros tratamientos	129
•	Riesgo de sangrado	129
7.	INSUFICIENCIA CARDÍACA EN LA MUJER	132
7.A.	Epidemiología	132
7.B.	Diagnóstico.....	132
7.C.	Tratamiento farmacológico	132
a)	Beta-bloqueantes	133
b)	IECA/ ARA II.....	133
c)	Sacubitrilo-valsartan	133
d)	Digoxina.....	133
e)	Ivabradina.....	134
f)	Nitratos- hidralazina	134
g)	Diuréticos.....	134
h)	Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides	134
i)	Inhibidores del cotransporter 2 sodio-glucosa (iSGLT2) (dapaglifozina)	134
7.D.	Otras conductas.....	134
7.E.	Insuficiencia cardíaca avanzada: trasplante cardíaco y asistencia ventricular.....	134
7.F.	Miocardopatías específicas en la mujer: Miocardopatía periparto.....	135
8.	HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN LA MUJER	139
8.A.	Definición y clasificación	139
8.B.	Epidemiología.....	140
8.C.	Fisiopatología, hormonas sexuales y autoinmunidad	140
8.D.	Diferencias en el tratamiento de la hipertensión pulmonar	141

9. ELECTROFISIOLOGÍA EN LA MUJER	144
9.A. Fibrilación auricular	144
9.B. Síndrome de Brugada	145
9.C. Terapia de resincronización cardíaca en la mujer	147
10. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN LA MUJER	149
10.A. Introducción	150
10.B. Epidemiología en la Argentina	150
10.C. Factores de riesgo para ACV en la mujer	150
10.D. Accidente cerebrovascular durante embarazo y puerperio	150
10.D.a. Estudios complementarios durante el embarazo	151
10.D.b. Prevención del evento neurológico	151
10.D.c. Tratamiento del ACV isquémico en la etapa aguda	152
10.E. Accidente cerebrovascular y factores protrombóticos	152
10.E.a. Anticonceptivos	152
10.E.b. Niveles hormonales endógenos	153
10.E.c. Edad al inicio de la menopausia	153
10.E.d. Terapia de reemplazo hormonal en la postmenopausia	153
10.E.e. Resultado funcional y secuelas a largo plazo	153
11. ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA EN LA MUJER	155
11.A. Enfermedad carotídea en la mujer	155
11.A.a. Epidemiología	155
11.A.b. Placa carotídea	155
11.A.c. Displasia fibromuscular	156
11.A.d. Tratamiento de la estenosis carotídea	156
11.B. Aneurisma de aorta abdominal en la mujer	159
11.C. Enfermedad vascular periférica (de miembros inferiores) en la mujer	161
12. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS NO INVASIVOS EN LA EVALUACIÓN DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN LA MUJER	166
12.A. Selección de método diagnóstico	166
12.A.a. Cómo abordar la selección del método diagnóstico	166
12.A.b. Riesgo-beneficio y costo-beneficio	166
12.B. Métodos diagnósticos en la evaluación de la cardiopatía isquémica en la mujer	166
12.B.a. Electrocardiograma	166
12.B.b. Prueba ergométrica graduada	167
1) Evaluación en la cardiopatía Isquémica	167
2) Capacidad máxima de ejercicio y otros parámetros pronósticos	168
12.B.c. Ecocardiografía y eco-estrés	169
12.B.d. Imágenes de cardiología nuclear	171
1) Estudios de perfusión miocárdica relativa: SPECT y PET	171
2) Cuantificación de flujo coronario por PET	172
12.B.e. La Resonancia magnética cardíaca y Angiotomografía en la enfermedad isquémica de la mujer	173
1) Resonancia magnética cardíaca	173
2) Angiotomografía coronaria	173
13. CORAZÓN Y MUJER EN GINECOLOGÍA	182
13.A. Hormonas sexuales en las diferentes etapas de la vida de la mujer	182
1. Contracepción	182
2. Embarazo	183
3. Menopausia	183
13.B. Síndrome de ovario poliquístico	184
14. REFLEXIONES FINALES	187
A. ¿Cuál es el problema de la enfermedad cardiovascular en la mujer?	187
B. ¿Cuál es el camino?	187
C. Campañas de prevención	188
1. Campañas de prevención	188
2. ¿Prevención cardiovascular versus prevención oncológica?	189
3. Más allá de las campañas	189
4. Otras iniciativas	189
D. Conclusiones	189
E. Agradecimiento	190

Acrónimos

AAA	aneurisma de aorta abdominal
AAS	ácido acetilsalicílico (aspirina)
ACC	American College of Cardiology (Colegio Americano de Cardiología)
ACO	anticonceptivos orales
ACOC	anticonceptivos orales combinados
ACOG	Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología
ACTH	hormona adrenocorticotrofina
ACV	accidente cerebrovascular
AE	angina estable
AHA	American Heart Association (Asociación Americana de Cardiología)
AI	angina inestable
AINE	antiinflamatorios no esteroides
AIT	accidente cerebrovascular transitorio
AM	angina microvascular
Angio-RM	angioresonancia
Angio-TC	angiotomografía
AP	acción prolongada
AR	artritis reumatoidea
ARA-II	antagonistas de los receptores de angiotensina II
ARE	inhibidores o antagonistas de los receptores de la endotelina
ARIC (estudio)	Riesgo de Aterosclerosis en Comunidades (<i>Atherosclerosis Risk in Communities Study</i>)
ASCVD	score (puntaje) de riesgo cardiovascular aterosclerótico (<i>Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Score</i>)
ATC	angioplastia transluminal coronaria/ intervenciones coronarias percutáneas
ATP	angioplastia periférica
ATP-III	<i>adult treatment panel III</i> (Guía o programa de educación y tratamiento de la dislipidemia)
BCC	antagonistas del calcio
BCRI	bloqueo completo de rama izquierda
BNP	péptidos natriuréticos
CAM	calcificación de las arterias mamarias
CCD	cateterismo cardíaco derecho
CCG	cinecoronarioangiografía
CDI	cardiodesfibrilador implantable
CF	capacidad funcional
CFR	reserva de flujo coronario
cGMP	guanilato monofosfato cíclico
CHC	contracepción hormonal combinada (combina estrógenos y progestágenos)
C-HDL	colesterol de alta densidad
CI	claudicación intermitente
CID	coagulación intravascular diseminada
C-LDL	colesterol de baja densidad
CME	criterios médicos de elegibilidad
CRM	cirugía de revascularización miocárdica
CTD	enfermedad del tejido conectivo
C-Tot	colesterol total
CV	cardiovascular
CYP	citocromos P450 (CYP19A1, CYP1B1)
CYP19A1	aromatasa enzima miembro de la superfamilia del citocromo P450
DBT	diabetes
DBT1	diabetes tipo 1
DBT2	diabetes tipo 2
DCE	disección coronaria espontánea
DG	diabetes gestacional
DHT	dihidrotestosterona
DIU	dispositivo intrauterino
DLP	dislipidemia/ hipercolesterolemia
DM2	diabetes tipo 2
DMVC	disfunción de la microcirculación coronaria
DOB	daño de órgano blanco

DPPNI	desprendimiento prematuro de placenta normoinsera
DS	desvío estándar
DTS	score (escala) de puntuación de riesgo de una ergometría (<i>Duke Treadmill Score</i>)
EAC	enfermedad aterosclerótica coronaria
EAP	enfermedad arterial periférica
EC	enfermedad coronaria
ECG	electrocardiograma (de 12 derivaciones)
ECR	ensayos clínicos aleatorizados
ECV	enfermedad cardiovascular/ enfermedades cardiovasculares
EE.UU.	Estados Unidos de América
EEF	estudio electrofisiológico
eGFR	filtrado glomerular renal
EHNA	esteatohepatitis no- alcohólica
ENFR	Encuesta Nacional de Factores de Riesgo
ENG	etonogestrel
ENT	enfermedades no transmisibles
EPIC (estudio)	<i>European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition</i>
EPM	estudio de perfusión miocárdica
EPM SPECT	estudio de perfusión miocárdica por medicina nuclear
ER	receptores de estrógeno
ESC	<i>European Society of Cardiology</i> (Sociedad Europea de Cardiología)
ET	endotelina 1
ETT	ecocardiograma transtorácico
EV	endovenosa
EVP	enfermedad vascular periférica
FA	fibrilación auricular
FC	frecuencia cardíaca
FCMT	frecuencia cardíaca máxima teórica (de una prueba de apremio)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (Ente regulador de Alimentos y Drogas en EE.UU.)
FEVI	fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FFR	reserva de flujo fraccional
FP	fémoro-popliteo (territorio o by-pass)
FRC	factores de riesgo cardiovascular/ cardiovasculares
FRC-C	factores de riesgo convencionales o tradicionales
FRC-NC	Factores de riesgo no-convencionales o emergentes
FSH	hormona foliculoestimulante
FSM	flujo sanguíneo miocárdico absoluto
FV	fibrilación ventricular
GGT	gamma glutaril-transferasa
GMI	grosor mio-intimal
GOT	glutámico oxalacética transaminasa
GPGR	receptor de estrógeno acoplado a proteínas G
GPT	glutámico pirúvica transaminasa
GUSTO IIb (estudio)	<i>Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes.</i>
HA	hiperandrogenismo
HAP	hipertensión arterial pulmonar
HbA1c	hemoglobina glicosilada
HBPM	heparina de bajo peso molecular
HELLP (síndrome)	síndrome que se define por hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia
HERS (estudio)	<i>Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study</i>
HGNA	hígado graso no-alcohólico
HIP	hematoma intraparenquimatoso
HMG-CoA reductasa	hidroximetil-glutaril Coenzima A reductasa
HNF	heparina no fraccionada
HP	hipertensión pulmonar
HPTC	hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
HR	<i>hazard ratio</i> (cociente de riesgo)
HSA	hemorragia subaracnoidea
HTA	hipertensión arterial
HTA- GB	hipertensión de guardapolvo blanco

HVI	hipertrofia ventricular
IAM	infarto agudo de miocardio
IAMCEST	infarto con elevación del segmento ST
IAMSEST	infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST
IC	insuficiencia cardíaca
ICC	insuficiencia cardíaca crónica
ICD	insuficiencia cardíaca derecha
ICFP	insuficiencia cardíaca con FEVI preservada
ICFR	insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida
ICr	isquemia crítica
IECA	enzima convertidora de angiotensina II
IMC	índice de masa corporal
IMVI	índice de masa del ventrículo izquierdo
INOCA	isquemia miocárdica con enfermedad coronaria no obstructiva
IOP	insuficiencia ovárica prematura
IP	infrapatelar (territorio)
IPDE-5	inhibidores de la fosfodiesterasa-5
IRC	insuficiencia renal crónica
iSGLT2	inhibidores del cotransporter 2 sodio-glucosa (SGLT2)
ISH	<i>International Society of Hypertension</i> (Sociedad Internacional de Hipertensión Arterial)
ITB	índice tobillo/brazo
IVUS	Ultrasonido Intravascular
LASO (estudio)	<i>Latin American Consortium of Studies in Obesity</i>
LES	lupus eritematoso sistémico
LNG	levonorgestrel
Lpa	lipoproteína (a)
MACE	eventos mayores cardiovasculares duros/ mayores
MAP Depot	acetato de medroxi-progesterona de depósito
MAPA	monitoreo ambulatorio de presión.
MAV	malformación arteriovenosa
MCP	miocardiopatía
MCP-PP	miocardiopatía periparto
MESA (estudio)	<i>Multi-Ethnic Study Atherosclerosis Study</i>
METS	unidad de medida del índice metabólico de una prueba de esfuerzo
MINOCA	infarto de miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva (<i>myocardial infarction non obstructive coronary arteries</i>)
MMII	miembros inferiores (territorio vascular)
MP	menopausia precoz
MS	muerte súbita
MVI	masa del ventrículo izquierdo
NHS II	<i>The Nurse's Health Study II</i>
NIH	<i>National Institute of Health</i>
NOAC	anticoagulantes de nueva generación (no dependientes de la vitamina K)
NTG	nitroglicerina
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OCT	tomografía por coherencia óptica
OMS (WHO)	Organización Mundial de la Salud
ON	óxido nítrico
OR	odds ratio (tasa de probabilidad)
PA	presión/ tensión arterial
PAD	presión arterial diastólica
PAP	presión arterial pulmonar
PAPM	presión arterial pulmonar media
PAS	presión arterial sistólica
PAt	placas ateromatosas
PC	perímetro de cintura
PCP	presión capilar pulmonar
PCR	proteína C-reactiva
PE	preeclampsia
PEG	prueba ergométrica graduada

PESA (estudio)	<i>Progression of Early Subclinical Atherosclerosis Study</i>
PET	tomografía por emisión de positrones
POP	método conteniendo sólo progestágenos vía oral
PP	prevención primaria
PPT	parto pre-término
PTGO75	prueba de tolerancia oral a la glucosa
PURE (estudio)	<i>Prospective Urban Rural Epidemiology Study</i>
RaDAC	primer Registro Argentino de Angioplastia Coronaria
RAAdAMI (registro)	Registro Argentino de Angioplastia de Miembros Inferiores
RCC	relación cintura-cadera
RCIU	retraso del crecimiento Intrauterino
RCV	riesgo cardiovascular
RHCV	rehabilitación cardiovascular
RM	resonancia magnética
RR	riesgo relativo
rtPA	activador tisular del plasminógeno
RVP	resistencias vasculares pulmonares
SABRUS (estudio)	<i>Survey on Arrhythmic Events in BRUgada Syndrome</i>
SAC	Sociedad Argentina de Cardiología
SAF	síndrome antifosfolipídico
SAOS	apnea obstructiva del sueño
SB	síndrome de Brugada
SCA	síndromes coronarios agudos
SCAAR (estudio)	Registro sueco de angiografía coronaria y angioplastia
SCACEST	síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST
SCASEST	síndrome coronario agudo sin supradesnivel del ST
SCC	score (escala) de calcio coronario
SCORE	evaluación de riesgo coronario sistemático
SF	stents farmacoactivo
SGLT2	cotransporter 2 sodio-glucosa
SIDA	síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SM	síndrome metabólico
Sme	síndrome
SOP	síndrome de ovario poliquístico
SPECT	tomografía computarizada por emisión de fotón único (Medicina Nuclear)
SRAA	sistema renina-angiotensina-aldosterona
SSS	puntuación de estrés en el estudio de perfusión (SSS [siglas]= summed stress score)
STEMI	infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
SVCR	síndrome de vasoconstricción cerebral reversible
TBQ	tabaquismo
TCI	tronco de la coronaria izquierda.
TG	triglicéridos
TNFα	factor de necrosis tumoral alfa
TOS	Sociedad de Obesidad (The Obesity Society)
TRC	terapia de resincronización cardíaca
TRC-D	resincronizador- desfibrilador
TRH	terapia de reemplazo hormonal
TV	taquicardia ventricular
UH	unidades Hounsfield (UH)
UW	unidades Wood
VD	ventrículo derecho
VI	ventrículo izquierdo
VIH	virus de inmunodeficiencia humana
VLDL	lipoproteína de muy baja densidad
VO	vía oral
VPN	valor predictivo negativo
VPP	valor predictivo positivo
WHI (estudio)	<i>Women's Health Initiative</i>
WHI-E/P (estudio)	<i>Women's Health Initiative</i> , rama Estrógenos/ Progestágenos
WHI-OS (estudio)	<i>Women's Health Initiative Observational Study</i>

Consenso de Enfermedad Cardiovascular en la Mujer

1, INTRODUCCIÓN

1.a. Objetivo

Este documento se elaboró con el fin de exponer la problemática de la enfermedad cardiovascular en la mujer, las similitudes y diferencias con respecto al hombre. El propósito es:

- Revisar, resumir y brindar información objetiva y actualizada acerca de las características de la enfermedad cardiovascular (ECV) en la mujer.
- Determinar conductas específicas de pesquisa, diagnóstico y tratamiento.
- Contribuir a la modificación de conductas que ayuden a disminuir consecuentemente la morbimortalidad.
- Aportar un documento focalizado en la toma de conductas orientadas a la población latinoamericana.

Está dirigido a médicos/as generalistas, clínicos, ginecólogos, cardiólogos, intervencionistas como a cirujanos cardiovasculares, y a todo profesional de la salud. Aquel que consulte este documento podrá encontrar respuesta a las siguientes preguntas y actuar en consecuencia:

- ¿En qué se diferencia la ECV de mi paciente mujer de aquella del hombre?
- ¿Mi paciente tiene un riesgo incrementado de tener ECV actual o en el futuro?
- ¿Qué exámenes complementarios debo solicitar y cuándo?
- ¿Qué conducta debo tomar en relación con mi paciente?
- ¿Debo indicar un tratamiento diferente para la mujer que para el hombre?
- ¿Cómo impacta el tratamiento específico de los factores de riesgo cardiovascular (FRC) sobre los eventos y/o la sobrevida?
- ¿Cuándo debo iniciar una terapéutica específica?

1.b. Método

Bajo el término ECV se engloba la enfermedad coronaria, la cerebrovascular y la vascular periférica, en gran parte atribuible a diferentes FRC convencionales (FRC-C). La principal causa es la enfermedad aterosclerótica, aunque existen otras etiologías, mecanismos y factores de riesgo (no-convencionales) o entidades específicas relacionados con el género femenino.

El presente documento es un trabajo conjunto de los integrantes del área “Corazón y Mujer” de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) con el aporte de los consejos de la SAC. Cada uno de ellos estuvo a cargo de las áreas específicas correspondientes a brindar la información específica de las diferencias de género en su área del conocimiento, y proponer lineamientos de diagnóstico y tratamiento. También contó con la colaboración de profesionales de la especialidad de gineco-endocrinología, para los temas específicos del área.

Se realizó una actualización de la información bibliográfica correspondiente y se redactaron recomendaciones para cada apartado. Se analizaron todas las respuestas, agrupándolas según el grado de acuerdo. Aquellas situaciones discordantes fueron consideradas en forma grupal, hasta alcanzar un consenso entre todos los expertos. Se redactó un documento inicial con la exposición de la problemática y las recomendaciones correspondientes. Un grupo de expertos, independientes del grupo de trabajo que confeccionó el documento inicial, conformó el “comité de revisión”. Este analizó el documento, estableció sugerencias y correcciones que fueron discutidas nuevamente hasta alcanzar un documento de consenso final. El grado de recomendación y el nivel de evidencia empleados para las recomendaciones finales se observan en la Tabla 1.

Tabla 1. Clases de Recomendaciones y Nivel de Evidencia

Clase de Recomendación	Definición	Palabra sugerida o indicado
Clase I	Evidencia y/o acuerdo general en que el procedimiento o tratamiento es beneficioso, útil y eficaz.	Recomendado o sugerido
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencias de opinión acerca de la utilidad/ eficacia del procedimiento o tratamiento.	
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión es a favor de la utilidad/eficacia.	Debería o puede ser considerada.
Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión.	
Clase III	Evidencia y/o acuerdo general en que el procedimiento o tratamiento no es útil/eficaz y en algunos casos puede llegar a ser perjudicial.	No recomendado
Nivel de Evidencia		
A	Evidencia sólida, proveniente de estudios clínicos aleatorizados o metanálisis, múltiples grupos de poblaciones en riesgo evaluados. Consistencia general en la dirección y la magnitud del efecto.	
B	Evidencia derivada de un solo estudio clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados. Limitados grupos de poblaciones en riesgo evaluadas.	
C	Consenso u opinión de expertos y/o estudios pequeños, estudios retrospectivos, registros.	

1.c. Planteando el problema

Desde hace ya varias décadas las estadísticas mundiales evidencian que la ECV es la primera causa de mortalidad de las mujeres y afecta a un tercio de ellas (1).

En 1997, la Asociación Americana del Corazón (American Heart Association [AHA]) publica la primera guía de prevención primaria en la mujer. En dicha década comenzaron a evidenciarse, a través de las estadísticas de mortalidad, que la primera causa de muerte de la población femenina era la cardiovascular, muy lejos de la causa oncológica (2).

Esta tasa de mortalidad cardiovascular (CV) de las mujeres se repite tanto en países desarrollados como emergentes, equiparando la de los hombres (1,3,4) (Figura 1). La mayor parte de la patología CV es prevenible, y se relaciona con los FRC. Globalmente, en las mujeres se deben implementar las medidas de prevención como de tratamiento en forma similar al hombre. Sin embargo, existen diferencias en la fisiopatología, la presentación clínica y la evolución de la enfermedad coronaria y vascular periférica, que deben entenderse como situaciones ligadas específicamente a la mujer. Dichas situaciones están relacionadas con circunstancias como el embarazo, las obvias diferencias hormonales, y la suma de factores socio-culturales que hacen al concepto de género y enfermedad en forma global. La adecuada comprensión de las diferencias permitirá implementar las medidas de prevención, diagnóstico y tratamiento adecuadas.

Uno de los pilares más importantes para cumplir el objetivo de la disminución de las cifras de mortalidad es la difusión de la información tanto a la comunidad como a los profesionales de la salud.

En 2005, la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), durante la presidencia del Dr. Daniel José Piñeiro, en conjunto con la Fundación Cardiológica Argentina (FCA), liderada por la Dra. Liliana Rosa Grinfield, crean la Comisión de la Mujer. A partir de allí se realizaron una serie de campañas destinadas a la comunidad, mesas en congresos y jornadas en los diferentes distritos vinculadas a dicha problemática.

La Honorable Cámara de Diputados de la Nación y el Senado de la Nación, en diciembre de 2019 declararon de interés la labor realizada por el área “Corazón y Mujer” de la Sociedad Argentina de Cardiología y la Fundación Cardiológica Argentina, con el fin de concientizar a la población y a los profesionales de la salud sobre el avance de la problemática cardiovascular femenina y su detección temprana (5).

1.d. ¿Por qué un “Consenso de “Enfermedad Cardiovascular en la Mujer”?

Existe un mito en gran parte de la población, también en gran parte de la comunidad médica, acerca de que la ECV afecta principalmente al hombre, y que la principal causa de muerte de la mujer son las enfermedades onco-

ginecológicas: cáncer de mama y útero. Gracias a las campañas continuas en las últimas décadas, toda mujer sabe que debe realizarse los controles ginecológicos correspondientes. De esta manera se logró prevenir y disminuir la mortalidad por cáncer de mama y útero, que constituye hoy en día a la segunda causa de muerte luego de la CV.

En cuanto a la ECV existe una diferencia entre realidad y percepción. Una encuesta telefónica a 600 mujeres adultas realizada por el área mostró que 53,8% de las encuestadas consideraba la causa oncológica y, en especial en cáncer de mama, como la primera causa de muerte en la mujer. La mortalidad CV solo era considerada por el 20% como causa mayor, independientemente del nivel socioeconómico. El 32% pensaba que el mayor problema de salud de la mujer era el cáncer de mama. Las encuestadas conocían los factores de riesgo cardiovasculares (FRC) y reconocían como condición de alto riesgo del tabaquismo (TBQ), la hipertensión arterial (HTA), la hipercolesterolemia (DLP) y el sobrepeso. El 66% de las encuestadas referían escaso o nulo conocimiento de la ECV. Sí reconocían el riesgo CV (RCV) luego de la menopausia. Más del 50% refería que la ECV afecta más al hombre. Cuando se les preguntó acerca de si había realizado alguna consulta por prevención, por FRC o síntomas, el 80% de las entrevistadas no había consultado nunca. El 53% de ellas no había consultado por considerarse sana, por falta de tiempo, por no considerarlo necesario o ya tener la información necesaria. La mayoría refería obtener información sobre el tema a través de los medios de comunicación y solo el 13% recibió información de algún profesional (6).

En una encuesta llevada a cabo por la AHA en 1997 y repetida en 2012 para evaluar la tasa de conciencia, resultó que las mujeres caucásicas habían duplicado el nivel de conciencia (de 30 a 53%), no así las mujeres de raza negra o hispanicas (7). Esta concepción está instaurada también en gran parte de la población médica, a la cual es fundamental brindarle la información acerca de que la ECV afecta tanto a la mujer como al hombre, dado que los profesionales de la salud son un eslabón fundamental en la ejecución e implementación de medidas destinadas a la prevención y tratamiento. Existen dos caminos para implementar medidas y lograr un descenso en la mortalidad: por un lado, informar a la población médica y, por el otro, las campañas de difusión y prevención destinadas a informar y empoderar a la comunidad.

1.e. Evidencia de disparidad y representación en estudios de investigación multicéntricos

La ECV es la primera causa de muerte en las mujeres; pese a esto, la conciencia de ello es muy baja (según los resultados de las encuestas mujeres) como ya se comentó en el apartado anterior (7,8). Esto se traduce en un menor tratamiento con fármacos y menor indicación de cambios en el estilo de vida en comparación con los hombres ante un similar riesgo cardiovascular (RCV). A su vez, cuando se prescribe un tratamiento es menos agresivo, lo que impide lograr efectos óptimos de él. Por ejemplo, las mujeres tienen un 55% menos de probabilidades de participar en rehabilitación cardíaca, en gran medida por la falta de derivación del médico tratante (7-11).

El diagnóstico de enfermedad coronaria es un desafío en las mujeres, especialmente en las jóvenes, ya que en ellas hay menor prevalencia de enfermedad coronaria epicárdica, aunque la enfermedad microvascular es más frecuente que en el hombre. La mortalidad por ECV ha decrecido en las últimas décadas de forma significativa en Estados Unidos; sin embargo, esto no ha ocurrido en las mujeres jóvenes (menores de 55 años). Es necesario comprender los mecanismos que llevan a empeorar los perfiles de RCV, por FRC-C y FRC no-convencionales (FRC-NC), como también alertar la concientización para equiparar el manejo tanto en prevención como en diagnóstico y tratamiento, a fin de lograr reducir la morbimortalidad (7-11).

A pesar de que en los últimos años se han realizado campañas de sensibilización sobre la ECV en las mujeres, su inclusión en la investigación clínica cardiovascular es un hecho relativamente reciente. Recién desde principios de los 90 se comenzó a incluir a las mujeres en los estudios multicéntricos y a observar las diferencias de género por indicación del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH= *National Institute of Health*). Sin embargo, las mujeres siguen sub-representadas en los estudios clínicos, en parte porque estos excluyen a los pacientes mayores, y teniendo las mujeres una presentación más tardía de la ECV se reclutan en menor medida. También influye la menor derivación para estudios y tratamientos CV de la mujer, lo que se denomina diferencias de sexo en la percepción del RCV. Muchos de los estudios realizan análisis por sexo, pero la mayoría no cuentan con la potencia estadística inicial para establecer dicho análisis. Esto puede producir falsos negativos y conclusiones incorrectas que derivan en tratamientos ineficaces o dañinos. De hecho, existe una creciente evidencia de que las mujeres y los hombres responden de manera diferente a los tratamientos (12,13).

Más allá del análisis por “subgrupo mujer” hay que comprender que representan una población heterogénea y diversa, a diferencia de los hombres, presentan ciclos biológicos únicos (embarazo, edad fértil y menopausia) que modifican el RCV, los eventos CV y la respuesta al tratamiento, ciclos que son habitualmente ignorados por los estudios (13).

1.f. Mortalidad de la mujer en el mundo y la Argentina

En la Argentina, según las estadísticas publicadas del Ministerio de Salud de la Nación (MSN) correspondiente al año 2017/18 del total de defunciones, la primera causa es la cardiovascular para ambos sexos. Esta corresponde a 48.690 mujeres (29,20%) y 48.321 varones (27,73%). Esto significa que una tercera parte de las mujeres (29,2%)

van a fallecer de causa cardiovascular, equiparando al hombre. La segunda causa es la oncológica, para hombres ($32.395 = 18,6\%$) y mujeres ($30.241 = 18,1\%$) (Figuras 1 y 2). Una de cada 5 mujeres fallece de causa oncológica y, relacionando ambas etiologías, cada 8 mujeres que mueren de ECV, una lo hará por cáncer de mama (4,14) (Figura 2). Esta relación se mantiene desde hace varios años (Figura 3) (4,14).

Cuando se compara la curva de evolución de la mortalidad de los últimos años, se puede visualizar con números netos que impresiona un incremento de la mortalidad de las mujeres (Figura 4A). Sin embargo, cuando se evalúa mortalidad cada 100.000 habitantes, se evidencia un leve descenso en estos últimos 15 años (Figura 4B). Estas tendencias son muy similares a nivel mundial tanto en países desarrollados como emergentes (3).

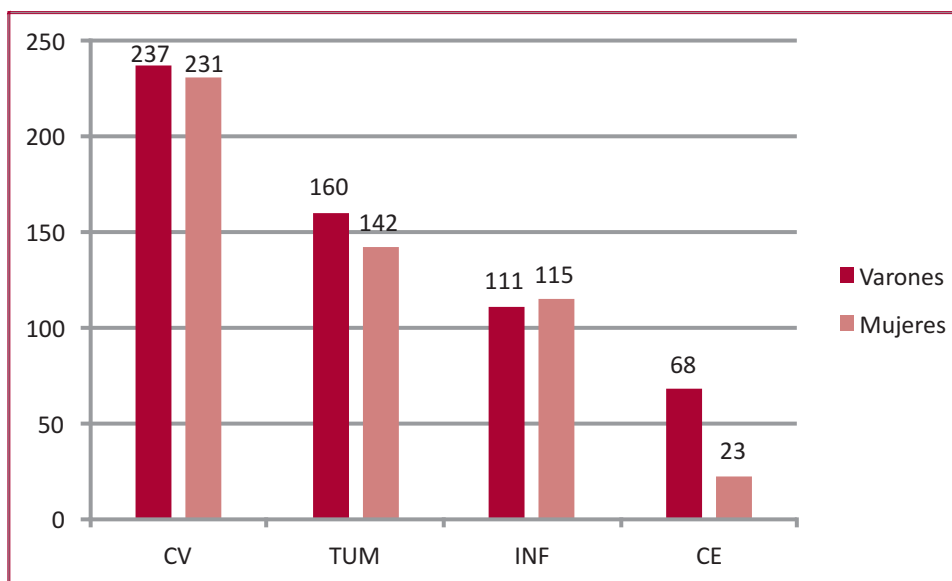


Fig. 1. Evidencia la mortalidad bruta (tasa por cada 100.000 habitantes) entre hombre y mujer según las causas (4). CV: cardiovasculares; TUM: tumorales; INF: infecciosas; CE: causas externas

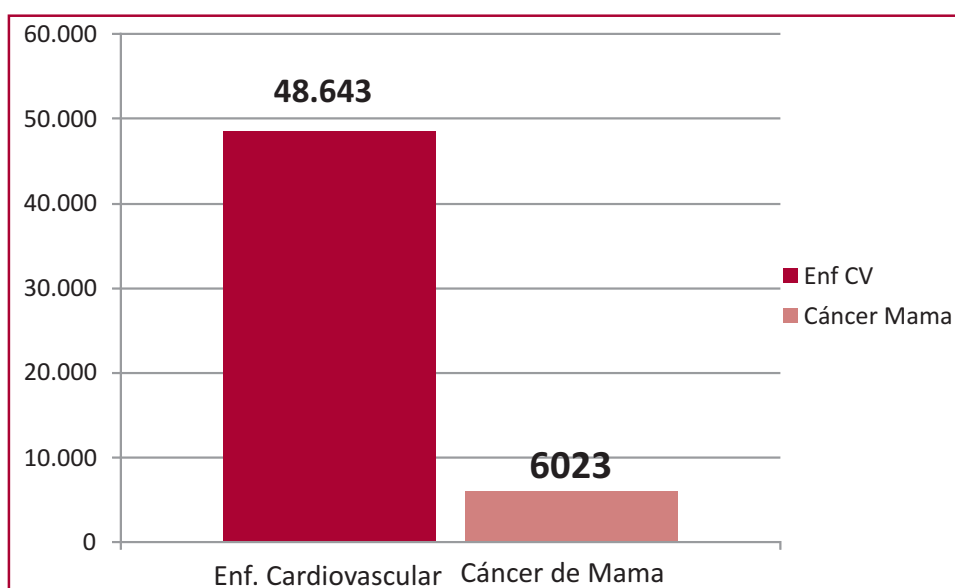


Fig. 2. Relación de la mortalidad CV y por cáncer de mama en Mujeres Argentinas (expresado en números brutos) 2017 (14)

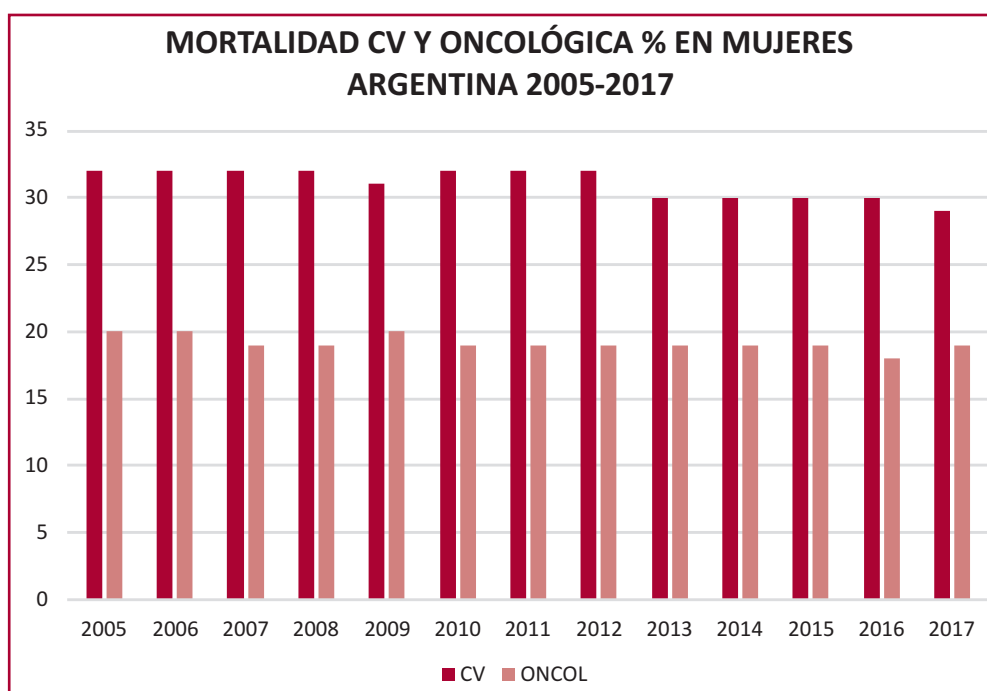


Fig. 3. Relación de la mortalidad CV y oncológica en Mujeres Argentinas (expresado en porcentaje) desde 2005 a 2017 (14)

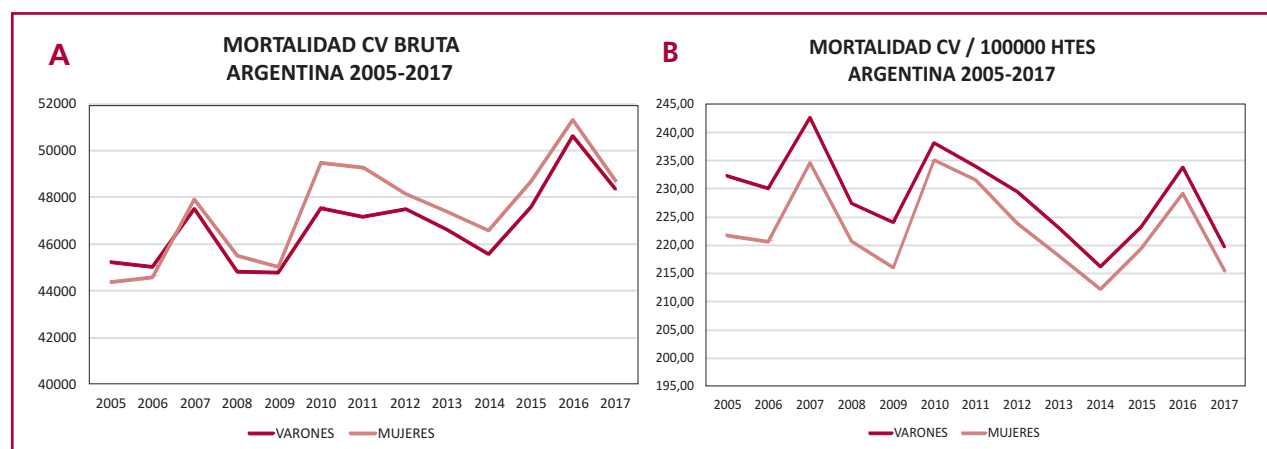


Fig. 4. A. Mortalidad CV bruta en la Argentina de 2005 a 2017. **B.** Mortalidad CV por cada 100.000 habitantes en la Argentina de 2005 a 2017. Línea azul corresponde a varones y la roja a mujeres (14)

1.g. ECV en población latinoamericana/ hispana

La identificación de una población con un grupo étnico implica compartir una cultura y sus tradiciones. Sin embargo, etnia y cultura son términos diferentes. Uno referido a la ascendencia, país de origen de antepasados, utilizado para determinar el grupo racial. La cultura se relaciona con creencias, valores, normas, estilo de vida, tipo de alimentación. Las personas están influenciadas por ambos (15,16). La prevalencia de la ECV en cada región depende de ambos factores. Y esto determina diferente exposición a los FRC como hipertensión arterial, dislipidemias, cigarillo e hiperglucemia, inactividad física, patrones dietarios, sobrepeso/obesidad y exposiciones ambientales. La mayor información concerniente a poblaciones proviene de países más desarrollados, en especial de Estados Unidos, Canadá y países de Europa, con datos y registros que permiten obtener la información de las

características de cada población en cuestión. Los diagnósticos, la evaluación de riesgo cardiovascular (RCV) y los tratamientos se aplican en la población en particular y, frecuentemente, no hay datos suficientes que permitan extrapolar los resultados. Es el caso, por ejemplo, en la escala de evaluación de RCV del *Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana de Cardiología (ACC/AHA, ASCVD Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Score)*, que fue validado en población afroamericana y caucásica de EE.UU. y este desaconseja su aplicación en población hispanica (17). El conocimiento de las diferencias permite implementar estrategias efectivas para disminuir la morbilidad. Sin embargo, el término “latino” o “hispano” incluye personas de diferente origen como puede ser la Argentina, Bolivia, Cuba, México, Perú o Puerto Rico, que tienen diferentes creencias, estilos de vida, dietas, contextura física, etc. Esto determina que no todos los países latinos tengan el mismo RCV (8).

El estudio CARMELA evidenció una prevalencia de HTA entre el 24-29% en Santiago de Chile, Buenos Aires (Argentina), y Barquisimeto (Venezuela), y 9-13% en Quito (Ecuador), Bogotá (Colombia), Ciudad de México, y Lima (Perú) (18).

El estudio LASO (*Latin American Consortium of Studies in Obesity*) evalúa obesidad en 8 países latinoamericanos y Caribe (Argentina, Chile, Colombia, Costa Rica, República Dominicana, Perú, Puerto Rico y Venezuela). La prevalencia de diabetes (DBT), hipertensión arterial (HTA) y bajo colesterol HDL (C-HDL) fue de 5%, 20,2% y 53,3%, respectivamente. La prevalencia de sobrepeso (índice de masa corporal [IMC] ≥ 27 kg/m²) y obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²) fue mayor en mujeres en comparación con hombres, de 33,1% vs 27,7%, y 18,4 vs 13,8%, respectivamente. Y en cuanto a los FRC se evidenció una marcada diferencia de género con un C-HDL bajo en 76,9% de las mujeres en comparación con 32,8% de los varones (19).

La 4ª Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR) de la Argentina evidencia un marcado y constante incremento de sobrepeso y obesidad desde el año 2005 (20). La prevalencia de síndrome metabólico (SM) en América latina fue de 24,9%, levemente superior en mujeres que en varones (25,3% vs. 23,2%) con mayor prevalencia en mayores de 50 años. Entre los componentes más frecuentes del SM se halló C-HDL bajo (62,9%) y obesidad abdominal (45,8%). La mayor prevalencia de SM se halló en México con 27% y la menor en Quito con 14%. Del total de la población evaluada, hubo mayor prevalencia en la mujer con 22% vs. 20%, con excepción de las ciudades Buenos Aires y Barquisimeto donde fue mayor para los hombres (21). En Estados Unidos se evidenció un 35,5% en hombres y en 35,8% de mujeres según la encuesta nacional (*National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES*) (22).

En el estudio INTERHEART se evaluaron FRC en pacientes con diagnóstico de infarto de miocardio (IAM) en países latinoamericanos, hallándose diferencias entre las diferentes regiones. Los mayores trastornos de lípidos fueron el C-HDL disminuido e hipertrigliceridemia; la prevalencia de DBT fue de 2,8 a 9,4%, y de tabaquismo 12,8 a 42%, dependiendo de cada región. En la Argentina, se informa una prevalencia de 34,5% de sobrepeso y 14,6% obesidad en adultos que se incrementa con la edad. La Encuesta Nacional Mexicana de 2012 comunica 64,9% de sobrepeso y obesidad en hombres vs. 73% en mujeres, fuertemente asociado a sedentarismo. Se observa un incremento de personas con sobrepeso en las últimas décadas en Latinoamérica que se atribuye al hábito dietario, en especial en mujeres de menor nivel socio-económico y educativo (23,24).

De estos datos se puede inferir que, entre las poblaciones, hay diferencias relacionadas con la cultura, costumbres, estilo de vida, creencias, y también con el género que determinan diferente prevalencia de FRC, que deben tenerse en cuenta al momento de evaluar el RCV y planificar las estrategias de prevención.

BIBLIOGRAFÍA

1. Women. World Heart Federation Web site. Disponible: <http://www.worldheart.org/awareness-women.php>. Accessed October 6, 2006.
2. Mosca L, Hammond G, Mochari-Greenberger H, Towfighi A, Albert MA, et al. Fifteen-Year Trends in Awareness of Heart Disease in Women. Results of a 2012 American Heart Association National Survey. *Circulation* 2013;127:1254-63.
3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al, on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics- 2016 Update. A report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;133:e38-e360.
4. Ministerio de Salud de la Nación, Argentina, Organización Panamericana de la Salud. Indicadores Básicos. 2019. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/50802/indicadoresbasicos-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
5. <http://www.senado.gov.ar/parlamentario/comisiones/verExp/2385.18/S/SP>
6. Rolandi F, Grinfeld L, Sosa Liprandi ME, Tambussi A, Kazelian L, La Bruna MC y cols. Encuesta de reconocimiento de la enfermedad cardiovascular en la mujer por la mujer. *Rev. Arg. Cardiol* 2013;81:308-14.
7. García M, Mulvagh SL, Merz CN, Buring JE, Manson JE. Cardiovascular Disease in Women. *Circ Res* 2016;118(8):1273-93.
8. 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.
9. Witt BJ, Jacobsen SJ, Weston SA, Killian JM, Meverden RA, Allison TG, Reeder GS, et al. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction the community. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:988-96.
10. Jneid H, Fonarow GC, Cannon CP, Hernandez AF, Palacios IF, Maree AO, et al. Sex Differences in Medical Care and Early Death After Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2008;118(25):2803-10.
11. Crea F, Battipaglia I, Andreotti F. Sex differences in mechanisms, presentation and management of ischaemic heart disease. *Atherosclerosis* 2015;241(1):157-68.

12. Harris DJ, Douglas PS. Enrollment of women in cardiovascular clinical trials funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *N Engl J Med* 2000;343:475-80.
13. Bucholz EM, Krumholz HM. Women in clinical research: what we need for progress. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8(2 Suppl 1):S1-3.
14. Dirección de Estadística e Información de Salud (DEIS). <http://www.deis.msal.gov.ar/index.php/estadisticas-vitales/>
15. Egede LE. Race, ethnicity, culture, and disparities in health care. *J Gen Intern Med* 2006;21:667-69.
16. Benson J, Maldari T, Williams J, Hanifi H. The impact of culture and ethnicity on women's perceived role in society and their attendant health beliefs. *InnovAiT: Education and Inspiration for General Practice* 2010;3:358-65.
17. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, 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-e646.
18. Schargrofsky H, Hernandez-Hernandez R, Champagne BM, Silva H, Vinuesa R, Silva Ayçaguer LC, et al; CARMELA Study Investigators. CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *Am J Med* 2008;121:58-65.
19. 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.
20. 4ª Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, abril 2019. https://www.indec.gov.ar/cuadros/enfr_2018_resultados.pdf
21. Márquez-Sandoval F, Macedo-Ojeda G, Viramontes-Hörner D, Fernández Ballart D, Salas Salvado J, Vizmanos B. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. *Public Health Nutrition* 2010;14(10):1702-13.
22. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA* 2012;307(5):491-7.
23. Lanas F, Serón P, Lanas A. Coronary heart disease and risk factors in Latin America. *Global Heart* 2013;8:341-8.
24. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Díaz R, Luna M, Islam S, et al. For the INTERHEART investigators in Latin America. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. *Circulation* 2007;115:1067-74.

2. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES EN LA MUJER

2.A. Hipertension arterial en la mujer

2.A.a. Introducción

La Sociedad Argentina de Cardiología y la Federación Argentina de Cardiología han diseñado en forma conjunta el 2º Registro Nacional de Hipertensión Arterial (estudio RENATA-2), publicado en el año 2016. Uno de sus objetivos fue evaluar la prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en la población de nuestro país. Se encuestaron 5.931 individuos (44,6% varones, 55,4% mujeres), edad promedio $43 \pm 17,1$ años. La prevalencia de HTA en la población general fue del 36,3% (35,1-37,6), mayor en varones (43,7%; 41,8-45,6) que en mujeres (30,4%; 2,8-31,9) ($p < 0,0001$). Esta aumentó con la edad en ambos sexos desde el 12,2% en <35 años hasta el 77,4% en ≥ 65 años, siendo mayor en varones que en mujeres. Pero se evidencia un aumento de la prevalencia que llega casi al 80% en mujeres añosas, superando a los hombres (1).

La HTA en la mujer guarda ciertas diferencias fisiopatológicas con el hombre; sin embargo, su aproximación diagnóstica, el manejo, las metas propuestas y el pronóstico son similares entre sexos según las guías publicadas de manejo de HTA (2-4).

En forma diferencial, la presión arterial sistólica (PAS) en la mujer premenopáusica es menor que la del hombre, pero sube y casi se iguala a la de este en la posmenopausia. En cambio, la presión arterial diastólica (PAD), tanto en premenopausia como en posmenopausia, es siempre menor en la mujer (5).

Cabe destacar que las mujeres presentan mayor proporción de HTA de guardapolvo blanco (HTA-GB) con respecto al hombre (6).

En el momento de pensar en el tratamiento de la HTA en la mujer, debemos tener en cuenta que existen claras diferencias farmacocinéticas y de biodisponibilidad sexo-específica. Esto se debe a la cantidad y distribución de la grasa corporal, la absorción, unión a proteínas, el metabolismo por citocromos sexo-específico y excreción urinaria del fármaco, entre otros factores. Además, las dosis de los antihipertensivos no suelen adaptarse al menor tamaño corporal, al mayor contenido de grasa o al menor filtrado glomerular observado en las mujeres, especialmente si son añosas. Además, algunos fármacos deberían usarse con precaución en la población femenina debido a que se observan más efectos adversos, por ejemplo, edema por calcioantagonistas, tos con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA) y calambres con diuréticos. Los diuréticos tiazídicos podrían ser útiles en las mujeres al aumentar la reabsorción de calcio, ayudando a prevenir la osteoporosis, y reducir el riesgo de accidente cerebro vascular (ACV) en mujeres mayores (7,8).

También hay que considerar los fármacos que tienen contraindicación para usar durante el embarazo como son los IECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II) en el momento que debemos iniciar el tratamiento de HTA en una mujer en edad fértil. En ese caso, se deberían elegir fármacos de la familia de los β -bloqueantes como el labetalol, bloqueantes cálcicos de acción prolongada como la nifedipina o agonistas alfa de acción central como α -metildopa (9-11). Las recomendaciones generales de control de los factores de riesgo cardiovasculares (FRC) y estilo de vida no difieren sustancialmente entre géneros (2-4).

2.A.b. Hipertensión arterial en la mujer en edad fértil

Debemos tener en cuenta que se trata de una entidad poco frecuente en la mujer a edades tempranas pero que puede marcar el inicio de un aumento significativo en el riesgo cardiovascular (RCV) si se hace presente.

El embarazo, etapa única de la mujer en edad fértil, puede ser el momento de diagnosticar un trastorno hipertensivo crónico desconocido hasta el momento o sufrir un trastorno hipertensivo inducido por el embarazo. Ambas entidades provocarán el aumento del RCV en la mujer joven.

Los trastornos hipertensivos en el embarazo afectan a entre un 3 al 10% de todos los embarazos. Se deberá prestar especial atención a la presencia de factores de riesgo para preeclampsia (PE) y, de esta forma, realizar prevención primaria adecuada (véase sección 2.A.C. HTA y embarazo) (9-11).

2.A.b.1) Hipertensión arterial secundaria

La **HTA secundaria**, cuya prevalencia es de aproximadamente 5%, mayor en la mujer que en el hombre, es la entidad que más se observa en la mujer joven. Se citan las causas más importantes en la Tabla 1 (12, 13).

Tabla 1. Causas más importantes de HTA secundaria, principal causa de HTA en la mujer joven (12,13)

Causas de HTA secundaria en mujer joven
• Tratamiento con anticonceptivos orales (ACO)
• Enfermedad renal crónica
• Hiperaldosteronismo primario
• HTA renovascular (fibrodisplasia arteria renal)
• Coartación de aorta
• Hipertiroidismo o hipotiroidismo
• Síndrome de ovarios poliquísticos (SOP)

El consumo de **anticonceptivos orales (ACO)**, principalmente aquellos anticonceptivos orales combinados (ACOC) con estrógenos, determina un incremento leve de la presión arterial (PA), habitualmente sin relevancia clínica. Se describen registros de HTA en un 5% de mujeres, incluso HTA maligna, en especial con ACO que contienen dosis elevadas de estrógenos ($>50 \mu\text{g}$) (14,15).

Existe un incremento leve de la PA, incluso con bajas dosis de estrógenos, de aproximadamente 8 mm Hg de la PAS y 6 mm Hg de PAD cuando se compara con otro método anticonceptivo como el dispositivo intrauterino (DIU) (16,17).

Narkiewicz y cols. hallan un incremento de la PAS diurna de 8.3 mmHg (índice de confianza [IC] 95%, 3,0-13,7 mmHg; $P = 0,003$) y nocturna de 6,1 mm Hg (IC 95%, 0,4-11,8 mm Hg; $P = 0,04$) (18). Como parte del estudio NHS II (Nurse Health Study II) se siguieron 68267 enfermeras en edad fértil sin FRC ni ECV en forma prospectiva durante 4 años. Se evidenció que aquellas mujeres que consumían ACOC en comparación con las que no tomaron nunca ACO, el riesgo relativo (RR) en el análisis ajustado a edad fue de 1,5 (1,2 -1,8). En el análisis multivariado, el consumo de ACO tiene un incremento de riesgo de desarrollo de HTA con RR 1,8 (1,5 -2,3) en comparación con las que nunca tomaron ACO, independientemente de la edad, historia familiar de HTA, etnia, o índice de masa corporal (IMC). La HTA revirtió con la suspensión de estos fármacos (19).

Aquellas mujeres que no se controlaron la PA antes de iniciar el tratamiento con ACOC tuvieron más riesgo de IAM y ACV isquémico, no hemorrágico (17).

Por tal razón es importante realizar la toma de PA en toda paciente antes del inicio del tratamiento con ACOC y durante su transcurso, por lo menos cada 6 meses. En caso de incremento significativo de la PA en las visitas de seguimiento en ausencia de otra causa, debe considerarse la discontinuación de aquel (8, 20-22). La discontinuación de ACO revierte el incremento de la PA y debe ser la primera medida en caso de HTA (19, 21-23).

Las pacientes consumidoras de ACOC también tienen incremento de riesgo de infarto de miocardio (IAM) (OR 2,48, 1,91-3,22) en comparación con las que no consumen. En el caso de aquellas mujeres con HTA, el riesgo de IAM es aún mayor (OR [odds ratio] 9,30, 3.89-22,23), similar a la asociación en aquellas con antecedentes de dislipidemia (DLP) (OR 9,90, 1,83-53,53) y tabaquismo (OR 9,52, 5,41-6,72) (24).

En mujeres con múltiples FRC el incremento del RCV con ACO alcanza niveles inaceptables. Esto determina que a mujeres con múltiples FRC no deberían indicarse ACOC (21,22).

El uso de ACO únicamente con progestágenos no parece tener efecto sobre la PA ni incrementar el RCV, como tampoco requiere control de esta (21,22,25,26).

También el riesgo de enfermedad vascular periférica se incrementó casi cuatro veces en comparación con el de aquellas no consumidoras de ACOC (OR 3,8; 2,4- 5,8), y, si se asocia a HTA, el RCV se incrementa (OR 8,8, 3,9- 9,8), aunque el riesgo baja en ACOC de 2a y 3era generación con dosis de estrógenos <30 µg (OR 2,6, 1,4-4,9 y 3,0, 1,4-6,6), respectivamente (27).

Existen pocos datos del RCV en mujer hipertensa controlada bajo tratamiento antihipertensivo con ACOC si bien el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) sugiere preferir ACO solo con progestágenos u otro método anticonceptivo excepto que sea justificado (22).

En mujeres con HTA controlada <35 años sana sin otro FRC, TBQ y sin daño de órgano blanco ni enfermedad vascular podría indicarse ACOC con control previo de PA y en meses posteriores al inicio (22).

En cuanto a la **enfermedad renal crónica** las mujeres presentan mayor prevalencia que el hombre debido a la mayor frecuencia de enfermedades autoinmunes en ellas.

En el **hiperaldosteronismo primario** se debe tener en cuenta la dificultad para realizar el diagnóstico en la mujer, ya que los estrógenos y la progesterona pueden interferir con la aldosterona y la actividad de la renina.

La **hipertensión renovascular** se debe sospechar en mujeres que debutan con hipertensión antes de los 40 años, y que no presentan historia familiar de hipertensión. La etiología es la displasia fibromuscular de la arteria renal, arteriopatía no- inflamatoria y no-ateroesclerótica y subdiagnosticada. Esta entidad afecta comúnmente a mujeres en edad media, aunque puede afectar otros estratos etarios. Se requiere frecuentemente tratamiento médico (control de la PA sin antiagregantes plaquetarios) como intervencionista de la estenosis de la arteria renal (4,28).

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

El **síndrome de ovario poliquístico (SOP)** consiste en un cuadro con resistencia a la insulina, exceso de andrógenos y dinámica anormal de las gonadotropinas, cuyas consecuencias son la oligomenorrea y la amenorrea. Incide en alrededor de 5% de las mujeres en etapa reproductiva. En estas mujeres aumenta el riesgo de diabetes, HTA, dislipidemia y ECV, por aumento de los marcadores inflamatorios circulantes. Las anomalías en la regulación de la PA son comunes en las mujeres jóvenes con SOP dado por la asociación frecuente con obesidad. A su vez, la hiperandrogenemia se asocia con aumento de la presión arterial sistólica y diastólica, independiente de la edad, resistencia a la insulina, obesidad o dislipemia (12).

Se deben sospechar causas posibles de HTA secundaria en toda mujer joven con registros hipertensivos, ya que el correcto diagnóstico y preciso tratamiento curarían la HTA en ellas.

El cambio de estilo de vida, mediante el inicio de la actividad física aeróbica diaria, dieta saludable a base de frutas y verduras principalmente, tener un peso adecuado y el control estricto de los restantes factores de riesgo cardiovascular (FRC) son los pilares principales para el abordaje terapéuticos de estas pacientes (2,12,13).

Puntos clave: Hipertensión arterial en la mujer en edad fértil

- La HTA en mujeres jóvenes aumenta el riesgo cardiovascular (RCV) en el futuro.
- El embarazo puede ser el momento de diagnosticar un trastorno hipertensivo previo desconocido hasta el momento.
- La hipertensión arterial secundaria debe ser pensada en toda mujer en edad fértil con registros de HTA.
- Debe descartarse HTA renovascular (fibrodisplasia de arteria renal) en la mujer que debuta con HTA antes de los 40 años, sin historia familiar.
- El tratamiento con anticonceptivos orales estrogénicos es una de las causas secundarias más frecuente en la mujer joven.
- Debe realizarse control de la PA antes de iniciar ACO combinados con estrógenos (ACOC).
- Deben evitarse el uso de fármacos antihipertensivos como los IECA y los ARA II en toda mujer hipertensa en edad fértil sin una anticoncepción adecuada, por la teratogenicidad fetal, y solo utilizarlos en casos puntuales donde su patología de base lo requiera.

2.A.b.2) Hipertensión arterial en el embarazo y la lactancia

La prevalencia de los trastornos hipertensivos en el embarazo es de hasta un 10% de las embarazadas, y de un 30% en presencia de factores de riesgo para preeclampsia (PE), constituyendo una de las principales causas de muerte materna y una importante causa de morbilidad neonatal (2,29,30) (Tabla 2).

Tabla 2. Factores de riesgo para preeclampsia

Alto riesgo para preeclampsia	Moderado riesgo para preeclampsia
Hipertensión arterial crónica	Primípara
Trastorno hipertensivo en embarazos previo	Edad ≥ 40 años
Enfermedad renal	Intervalo prolongado entre embarazos (>10 años)
Enfermedad Autoinmune	
– Lupus eritematoso sistémico	
– Síndrome antifosfolípido	Embarazo múltiple
Diabetes tipo 1 y 2	IMC ≥ 35 kg/m ² en la primera visita
Preeclampsia previa	Historia familiar de preeclampsia
	Bajo nivel socioeconómico

a) Diagnóstico de hipertensión arterial en el embarazo y lactancia

Para el diagnóstico de HTA se requieren ≥ 2 registros de presión arterial (PA) $\geq 140/90$ mmHg, separados entre sí por 15 minutos. Se define hipertensión arterial (HTA) severa con valores $\geq 160/110$ mmHg que persisten por al menos 15 minutos (2, 9, 30) (Clase de Recomendación I, Nivel de Evidencia C).

La **técnica de medición** es la utilizada en la población general. El manguito debe ser adecuado al perímetro del brazo, y si el perímetro es >34 cm, debe utilizarse un manguito más grande. Se recomienda la utilización de equipos automáticos validados. Dado que la disponibilidad de estos es limitada, pueden usarse equipos aneroides que requieren una calibración regular (2,9,30).

El **monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA)** se recomienda ante la sospecha de HTA-GB, que puede verse hasta en un 25% de las embarazadas (30). Se la debe sospechar cuando la paciente presenta niveles elevados de presión arterial durante la consulta y valores normales de PA en el monitoreo domiciliario de PA o en el MAPA. (Clase de Recomendación I, Nivel de Evidencia C). Si bien no existe consenso sobre los valores considerados como normales en el MAPA de una paciente embarazada, se sugiere utilizar los valores de la siguiente tabla como referencia (Tabla 3).

Tabla 3. Valores superiores normales del MAPA en el embarazo. PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica

	Semana 9-17	Semana 18- 22	Semana 26- 30	Semana 31- 40
PAS/PAD 24 hs	121/73	126/76	128/78	131/82
PAS/PAD Nocturnas	110/64	114/66	117/68	123/72

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática y meta-análisis sobre los resultados maternos y perinatales en las pacientes embarazadas con HTA-GB. Se evidencia un aumento significativo en el riesgo de presentar preeclampsia, recién nacido de bajo peso al nacer y parto pretérmino en aquellas pacientes con HTA-GB. Por lo que se concluye que la presencia de HTA-GB se asocia a un peor resultado materno y perinatal en comparación con las pacientes normotensas, pero mejores que en aquellas con hipertensión arterial crónica o hipertensión gestacional durante el embarazo. Por ello se aconseja realizar el diagnóstico de HTA-GB en toda paciente embarazada con registros elevados de PA principalmente en las primeras 20 semanas de gestación. Una vez confirmado este diagnóstico, se deberá realizar un seguimiento muy cercano de estas pacientes a fin de evitar dichas complicaciones (31).

b) Clasificación de los cuadros de HTA en el embarazo: (2,10, 32,33)

- **HTA Gestacional:** instalación ≥ 20 semanas de gestación y resuelve luego de las 12 semanas posparto. No se acompaña de proteinuria.
- **HTA Crónica (o pre-existente):** se presenta en pacientes con diagnóstico previo al embarazo de HTA, o cuando la HTA se instala durante las primeras 20 semanas de gestación, o cuando persiste luego de las 12 semanas posparto. La proteinuria en general es negativa, excepto en diabetes mellitus o insuficiencia renal crónica asociadas.

- **Preeclampsia (PE):** se manifiesta con la aparición de HTA asociada a proteinuria (>300 mg/24 hs) u otro daño de órgano blanco (DOB). A su vez, se divide en *temprana*, si se presenta entre la semana 20 y la semana 34 de gesta, y en *tardía* cuando ocurre más allá de la semana 34 de embarazo. La primera está relacionada con peor pronóstico. Los factores de riesgo para PE se citan en la Tabla 2. Resuelve con el parto. El síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia) es la forma más grave de enfermedad hipertensiva en el embarazo y requiere tratamiento urgente (Tabla 4).
- **Preeclampsia sobreimpuesta a HTA crónica:** se define como aquellas pacientes con HTA crónica que desarrollan ≥ 1 manifestación sugestiva de DOB con proteinuria.
- **Eclampsia:** aparición de convulsiones o estado de coma, generalmente luego de la semana 20 de gestación, sin una causa neurológica aparente.

Tabla 4. Daño de órgano blanco por hipertensión arterial en preeclampsia. GOT: glutámico oxalacética transaminasa; GPT: glutámico pirúvica transaminasa; ACV: accidente cerebro vascular; CID: coagulación intravascular diseminada; RCIU: retraso del crecimiento intrauterino; DPPNI: desprendimiento prematuro de placenta normo inserta

Daño de órgano blanco por hipertensión arterial en preeclampsia
• Proteinuria: >300 mg/24 h
• Insuficiencia renal aguda: creatinina >0.8 mg/dl
• Ácido Úrico >4,5 mg/dL
• Insuficiencia cardíaca aguda: edema agudo de pulmón
• Compromiso hepático: GOT/GPT >70 IU/L, dolor en cuadrante superior derecho, dolor epigástrico
• Compromiso neurológico: alteración del estado mental, encefalopatía hipertensiva, ACV, ceguera, escotomas persistentes, cefalea intensa, clonus
• Complicaciones hematológicas: plaquetas <100.000, CID, hemólisis, hemoconcentración, hematocrito >30%
• Disfunción Útero-placentaria: RCIU, DPPNI, Doppler de arteria umbilical anormal, muerte fetal

c) Evaluación de las mujeres con trastornos hipertensivos del embarazo

Laboratorio: El examen de laboratorio debe constar de los siguientes parámetros de laboratorio:

- Hemograma completo
- Hepatograma y coagulograma
- Creatinina, urea, electrolitos y ácido úrico
- Análisis de orina y proteinuria de 24 horas
- Ecografía renal: en caso de que la creatinina o el examen de orina estén alterados

La periodicidad de la repetición de estos parámetros dependerá de la situación clínica de cada paciente (29) (Clase de Recomendación I, Nivel de Evidencia C).

Eco- Doppler fetal: en pacientes con PE confirmada se recomienda la evaluación del crecimiento fetal, volumen de líquido amniótico y ecografía Doppler de la arteria umbilical desde la semana 24 de gestación hasta el nacimiento. La periodicidad de la repetición dependerá de la disponibilidad del método y de la situación clínica de la paciente (33). (Clase de Recomendación I, Nivel de Evidencia C).

d) Conducta en aquellas mujeres que durante el embarazo desarrollan HTA

- Tratamiento farmacológico preventivo de la preeclampsia

Ácido acetil salicílico (AAS): se recomienda el empleo de 100 mg/día de AAS, en toma nocturna entre la semana 12-20 de gestación hasta la semana 36-37, pues ha demostrado disminuir la incidencia de PE en pacientes con uno o más de factores riesgo alto o moderado (10, 29, 34,35) (Tabla 2)(Clase de Recomendación I, Nivel de Evidencia A).

Calcio: En las mujeres con riesgo aumentado de PE y dietas bajas en calcio (<600 mg/día) deben recibir la suplementación con 1,5 a 2 gr/día de calcio, ya que demostró disminuir el riesgo de PE (10,36). (Clase de Recomendación I, Nivel de Evidencia B).

- Manejo clínico de la preeclampsia

Se recomienda hospitalización u observación hasta la normalización de síntomas y parámetros en todas las embarazadas que presentan los criterios enumerados en la Tabla 4 (32,33). (Clase de Recomendación I, Nivel de Evidencia B). En la Tabla 5 se enumeran los criterios de internación de la paciente con PE.

Tabla 5. Criterios de internación y observación en preeclampsia

Criterios de internación y observación en preeclampsia
• HTA > 160/110 mmHg
• Alteraciones específicas del Laboratorio
• Síntomas neurosensoriales: cefalea, alteración del estado mental, alteraciones visuales, epigastralgia, síntomas motores o sensitivos
• Alteraciones del Doppler fetal
• Incumplimiento del tratamiento
• HTA crónica con mal control ambulatorio

• Tratamiento farmacológico de la hta en el embarazo

El objetivo del tratamiento es reducir el riesgo de evolución a HTA grave, accidente cerebrovascular (ACV) o daño renal; así como prolongar la gestación, para favorecer la maduración fetal (37-40).

Durante el embarazo se recomienda el inicio del tratamiento farmacológico con valores de PA $\geq 150/100$ mmHg (Clase de Recomendación I, Nivel de Evidencia C), con un objetivo de PA $< 140/90$ mmHg, y evitando descenso de la PAS $< 110/70$ (37,39) (Clase de Recomendación I, Nivel de Evidencia C) (Tabla 6).

Tabla 6. Fármacos para el tratamiento de hipertensión arterial en el embarazo Ca

Categoría	Fármaco	Dosis	Recomendación y Evidencia
Primera elección	α -metildopa	250 a 2000 mg/día, en 2 a 4 tomas	Clase I, Nivel de Evidencia B
	Labetalol	200 a 1200 mg/día, en 2 a 4 tomas	Clase I, Nivel de Evidencia B
	Nifedipina de acción prolongada (AP)	60-120 mg/día, en 1 toma	Clase I, Nivel de Evidencia B
Segunda elección	Atenolol	25-100 mg/día, en 2 tomas	Clase IIb, Nivel de Evidencia B
Contraindicados	IECA- ARA-II		Clase III, Nivel de Evidencia A

La utilización de nifedipina de acción prolongada (AP) puede estar condicionada a la dificultad en el acceso acorde con la comercialización local.

Se recomienda discontinuar los diuréticos tiazídicos indicados por HTA crónica previa (41). (Clase de Recomendación I, Nivel de Evidencia C).

• Tratamiento farmacológico de la HTA severa en el embarazo y postparto inmediato

El inicio del tratamiento farmacológico en las embarazadas y en mujeres en el posparto inmediato debe ocurrir dentro de los 30-60 minutos de confirmada la HTA severa ($\geq 160/110$ mmHg que persiste por 15 minutos), para reducir el riesgo de ACV materno. El objetivo de PA a alcanzar es una PAS de 140-150 y PAD de 90-100 mmHg. Los fármacos de elección que se deben utilizar son: labetalol e hidralazina EV (endovenosa) (considerar la administración de 500 ml de solución salina antes o en el mismo momento de la administración en el embarazo para disminuir el riesgo de hipotensión), y nifedipina de acción corta VO (vía oral) (evitar cápsulas y forma de toma sublingual) (30,42). (Clase de Recomendación I, Nivel de Evidencia C).

• Tratamiento farmacológico de la eclampsia o prevención de la eclampsia

El inicio del tratamiento farmacológico en las embarazadas con diagnóstico de PE grave (Tabla 7) o eclampsia debe ser precoz. El tratamiento que se debe utilizar es sulfato de magnesio, dosis de carga: 4-6 g (en 20-30 min), y mantenimiento: 1-2 g/h (durante 24 h). (Clase de Recomendación I, Nivel de Evidencia B).

El monitoreo clínico de la paciente evaluará los siguientes parámetros: reflejo rotuliano, diuresis > 100 ml/h, FR > 16 respiraciones/min (42).

Tabla 7. Criterios de preeclamsia grave

HTA severa (PAS/PAD: 160/110 mmHg) y proteinuria
HTA leve o moderada (PAS/PAD: 140- 159/ 90-109 mmHg) y proteinuria con ≥ 1 de los siguientes síntomas:
• Cefalea severa
• Alteraciones visuales
• Epigastralgia - Vómitos
• Papiledema
• Signo de clonus
• Dolor hepático
• Síndrome de HELLP
• Plaquetopenia <100.000
• Aumento de las enzimas hepáticas (GOT/GPT >70 UI)

• Tratamiento con corticoides prenatales

Para estimular la maduración pulmonar fetal, la embarazada debe recibir Betametasona: 12 mg intramuscular (IM) al día, entre la semana 24 y 34 de gesta, si se planea un parto pretérmino (Clase de Recomendación I, Nivel de Evidencia B).

La decisión de la finalización del embarazo se tomará en conjunto con el especialista en Obstetricia, y se considerará si la mujer presenta ≥ 1 de los criterios enumerados en la Tabla 8 (32).

Tabla 8. Criterios para finalización del embarazo

Criterios para Finalización del Embarazo
• Presión Arterial no estabilizada a pesar del uso de ≥ 3 fármacos
• Oximetría de pulso materna $< 90\%$
• Deterioro progresivo de la función hepática, renal, hemólisis, plaquetopenia
• Aparición de síntomas neurológicos: cefalea intensa, escotomas visuales, eclampsia
• Desprendimiento de placenta
• Flujo diastólico reverso de la arteria uterina, falta de latidos fetales, mortinato

• Tratamiento farmacológico de la HTA en la lactancia

Al igual que en la etapa fértil de la vida de la mujer, durante el embarazo y la lactancia, una dieta saludable (5g ClNa/día), y el ejercicio son fundamentales en la prevención y tratamiento de la HTA (33).

La duración de la lactancia y el número de hijos disminuyen el riesgo materno de desarrollar HTA en posmenopausia, así como enfermedad cardiovascular y ACV.

La mayoría de las drogas tienen excreción no significativa en la leche materna (4,10,43-46).

Las drogas que se recomiendan para el tratamiento de pacientes hipertensas en su período de lactancia figuran en la Tabla 9 (33).

Tabla 9. Fármacos para el tratamiento de HTA en la lactancia (*Se sugiere suspender ante el riesgo de depresión posparto)

Categoría	Fármaco antihipertensivo	Recomendación y Evidencia
Primera elección	Nifedipina AP	Clase I, Nivel A
Segunda elección	Labetalol	Clase I, Nivel B
	α - metildopa*	Clase I, Nivel B
Tercera elección	Atenolol	Clase I, Nivel B
Contraindicación relativa	Enalapril	Clase III

La amlodipina ha sido informada recientemente en estudios pequeños con buena tolerancia en las pacientes tratadas y muy baja presencia en leche materna. Otros bloqueantes cálcicos descriptos en condiciones similares son el diltiazem y el verapamilo (10, 42,44) (Clase de Recomendación IIa, Nivel de Evidencia B).

Los diuréticos pueden disminuir la producción de leche materna, pero pueden utilizarse durante el período de lactancia: furosemida, hidroclorotiazida y espironolactona. La hidralazina también puede utilizarse en esta etapa (44,45) (Clase de Recomendación IIa, Nivel de Evidencia B).

La contraindicación relativa de IECA es para enalapril y captopril, que han presentado muy bajo pasaje en leche materna, por lo cual son de elección en pacientes diabéticas y/o con proteinuria (33,42) (Clase de Recomendación I, Nivel de Evidencia C).

Se sugiere amamantar antes de la toma de la medicación antihipertensiva indicada, cuando el fármaco tiene menor concentración sanguínea (33,42) (Clase de Recomendación I, Nivel de Evidencia C).

e) Recomendación para después de los trastornos hipertensivos del embarazo

Se sugiere en aquellas pacientes con HTA persistente a pesar de dosis máximas de tratamiento farmacológico, iniciar su estudio y derivación a médico especialista en HTA. Después del evento hipertensivo, posparto, se debe controlar a las 48-72 horas, a 1- 2 semanas y a las 6 semanas (33). (Clase de Recomendación I, Nivel de Evidencia C).

También se recomienda el seguimiento posparto regular a todas aquellas pacientes que sufrieron algún tipo de trastorno hipertensivo del embarazo, para evaluación de riesgo cardiovascular (RCV) individual anual, ya que estos trastornos son factores de riesgo para HTA sostenida, cardiopatía isquémica, trombosis venosa profunda y ACV futuros (29,33,47,48). (Clase de Recomendación I, Nivel de Evidencia A).

Es necesario realizar las intervenciones necesarias para mejorar la calidad y esperanza de vida de nuestras pacientes a fin de reducir el impacto de las consecuencias en esta población.

Puntos clave: Hipertensión arterial en el embarazo y la lactancia
• Los trastornos hipertensivos del embarazo son una causa importante de morbilidad materna y fetal.
• Su presencia provoca un aumento del riesgo cardiovascular global de la paciente, con mayor incidencia de hipertensión arterial (HTA) crónica décadas posteriores al embarazo.
• El diagnóstico de HTA en la mujer embarazada se realiza con ≥ 2 registros de presión arterial (PA) $\geq 140/90$ mmHg, separados entre sí por 15 minutos.
• Se inicia tratamiento farmacológico antihipertensivo cuando los valores de PA son $\geq 150/100$ mm Hg.
• Se define hipertensión arterial grave a con valores $\geq 160/110$ mm Hg que persisten por al menos 15 minutos. Esta requiere internación.
• Se aconseja el MAPA para descartar HTA de guardapolvo blanco y la HTA enmascarada.
• Evaluar siempre la presencia de factores de riesgo para preeclampsia.
• Realizar prevención primaria con ácido acetil salicílico 100 mg/d desde la semana 12 a la 20 hasta la semana 36 de gestación.
• Administrar suplemento de calcio vía oral en paciente con baja ingesta diaria de calcio en la dieta (<600 mg/d).
• El tratamiento antihipertensivo ha demostrado reducir el riesgo de HTA grave en la paciente.
• Evaluar la presencia de complicaciones maternas y fetales periódicamente.
• Finalizar el embarazo si la preeclampsia se presenta en la semana ≥ 37 de gestación.

2.A.c. Hipertensión arterial en la menopausia

Las mujeres no perciben a las enfermedades cardiovasculares (ECV) como un importante problema de salud (49,50). Wenger y cols. señalaron que una de cada cinco muertes en mujeres, están relacionadas con la HTA. Esto a pesar de no haberse establecido para esta población los objetivos del tratamiento de HTA, a pesar de la alta prevalencia y el mal control de la presión arterial (PA) (51).

a) Diferencias de género

Las mujeres de edad más avanzada presentan hipertensión sistólica, lo que refleja un aumento en la rigidez aórtica (52).

La resistencia de la terapia antihipertensiva aumenta con la edad, tanto en hombres como en mujeres, pero la incidencia es mayor en las mujeres después de los 49 años, y existe una fuerte asociación con otros FRC como diabetes mellitus, enfermedad vascular, aumento del índice de masa corporal (IMC) y perímetro de cintura (PC) (53).

Se ha sugerido una mayor sensibilidad cardíaca a la sobrecarga de presión en las mujeres que tienen una vigilancia ambulatoria de presión de 24 horas (54).

En el estudio HARVEST que investigó sujetos con HTA leve, y se encontraron marcadas diferencias entre los dos sexos, con respecto al tamaño cardíaco y la geometría ventricular de acuerdo al nivel de PA sistólica (PAS) ambulatoria. El espesor de la pared del ventrículo izquierdo (VI) y el índice de masa del VI (IMVI) son mayores en mujeres que en hombres, de acuerdo con el incremento de la PAS de 24 horas (55).

El sexo femenino presenta una mayor prevalencia de HTA-GB, mientras que el sexo masculino está relacionado con una mayor prevalencia de la HTA enmascarada (4). Se observa en las mujeres de mayor edad, mayor prevalencia de HTA, con un menor control de ésta (56). Wei y cols. encontraron que, por cada 10 mm Hg de incremento en la PAS, la magnitud en el aumento del RCV, ajustado por edad y PAS basal, es 25% para las mujeres y 15% para los hombres (1,1 veces mayor) (57). En forma inversa, por cada desvío estándar (DS) de disminución en la PAS de 24 horas, mayor es la proporción de eventos cardiovasculares *prevenibles* en la mujer con respecto al hombre (35,9 vs. 24,2%). Esto sugiere la utilidad del uso rutinario del MAPA en la práctica diaria, con la finalidad de prevenir eventos cardiovasculares, especialmente en mujeres (58).

b) Menopausia e hipertensión arterial

Con la prolongación de la vida, la mujer vivirá gran parte de su vida en estado de menopausia. Para el año 2050 se espera que el 30% de las mujeres tengan más de 60 años (59). Después de la estratificación por edad y IMC, la probabilidad de padecer hipertensión en las mujeres postmenopáusicas, en comparación con las mujeres premenopáusicas, fue del 2,2 (IC 95%: 1,1- 4,4; P = 0,036) (60). En un informe reciente, las mujeres de entre las edades de 65 y 74 años tienen una prevalencia de HTA tan alta como el 68% y ligeramente mayor que en los hombres, confirmando la observación de las estadísticas previas (61).

La pérdida de estrógenos participa en varios mecanismos que regulan la PA, como la disminución en la disponibilidad del óxido nítrico endotelial, el incremento de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), de las endotelinas, y de la actividad del sistema nervioso autónomo simpático. Baker y cols. informan que en las mujeres jóvenes, la vasoconstricción simpática está compensada por una vasodilatación beta-adrenérgica que se atenúa con el envejecimiento. Esto da lugar a una vasoconstricción alfa-adrenérgica sin oposición, lo que se traduce en una mayor actividad nerviosa de músculos vasoconstrictores, produciéndose aumento en la PA (62).

Las mujeres sometidas a histerectomía y ooforectomía bilateral, con el tiempo, se hacen sensibles al sodio, mecanismo para tener en cuenta en la generación de HTA en la posmenopausia (63). El aumento de peso ocurre con frecuencia en las mujeres perimenopáusicas que no reciben terapia de reemplazo hormonal. Esto se atribuye principalmente a un aumento en la grasa corporal, que se concentra en el abdomen (androide) en lugar de por vía subcutánea (ginecoide). El mayor IMC tiende a reducir la sensibilidad a la insulina y aumentar la PAS (64).

La disminución de los niveles de colesterol HDL y el aumento del colesterol LDL contribuyen en la aparición de ECV en este grupo etario (65).

c) Deterioro cognitivo en la mujer menopáusica

Para el deterioro cognitivo leve existen fallas en los tests neuropsicológicos más allá de lo esperable para la edad y escolaridad pero, a diferencia de la demencia, en esta última existe compromiso funcional e interferencia con actividades de la vida corriente, no presente en el primer grupo (66). En cuanto a la prevalencia de déficit cognitivo, este puede variar entre el 10 y el 25% según diferentes poblaciones y criterios diagnósticos. No está claro en cuál de los géneros existe mayor prevalencia (67,68).

En el caso de la demencia, la situación es diferente: dos tercios de las personas diagnosticadas con demencia son mujeres, preponderantemente enfermedad de Alzheimer (mayor prevalencia que en los hombres). Existe a su vez una zona en común entre las enfermedades cardiovasculares y las neurocognitivas, conformada por los FRC convencionales. El riesgo de déficit cognitivo se incrementa notablemente en un hipertenso (cinco veces más), y mucho más si la PA no se halla bien controlada. La enfermedad de Alzheimer no es únicamente neurodegenerativa: existe una relación con los FRC, donde la HTA desempeña un papel preponderante. La mayoría de las demencias (90-95%) son formas mixtas (neurodegenerativa y vascular) (56, 69-73).

d) Hipertensión y daño de órgano blanco en mujeres menopáusicas.

Bella y cols. informaron que el aumento de masa del ventrículo izquierdo (MVI), en respuesta a sobrecarga de presión crónica, asociado con una mayor fracción de eyección y fracción de acortamiento mesoparietal, que es más marcado en mujeres que en hombres (74). Schillaci y cols. compararon mujeres pre- y posmenopáusicas hipertensas sin tratamiento y normotensas y hallaron mayor remodelación con disfunción ventricular subclínica en especial en mujeres menopáusicas en comparación con normotensas. Atribuyeron el mayor DOB a la menopausia (75).

En el estudio ARIC (Riesgo de Aterosclerosis en Comunidades), fueron examinados 1105 pacientes (76 ± 5 años, 61% mujeres, 70% hipertensos) sin insuficiencia cardíaca. Los resultados demostraron que las mujeres tienen una mayor remodelación concéntrica con menor tamaño de la cavidad del VI, y mayor cantidad de parámetros ecocardiográficos de rigidez ventricular con peor función diastólica y disfunción ventricular subclínica (por Doppler tisular y deformación miocárdica) en comparación con los hombres ($P < 0.05$) (76). En mujeres hipertensas, la ausencia de disminución nocturna (patrón non-dipper) fue asociada con un mayor IMVI y con una geometría más concéntrica, que en los hombres. El desarrollo de un mayor grado de rigidez miocárdica en mujeres hipertensas mayores, puede explicar el mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares (ACV) y de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada observado en ellas. El riesgo de un ACV en pacientes con fibrilación auricular es significativamente mayor en mujeres que hombres, y se sugirió que el motivo eran las diferencias en la remodelación anatómica en los dos sexos, que exponían a las mujeres a un riesgo mayor de ACV (77,78).

A pesar del tratamiento antihipertensivo y el control terapéutico adecuado de la PA, las mujeres tienen menos regresión de la hipertrofia VI que los hombres, con parámetros de función sistólica mejores que estos últimos (79).

Los cambios en la **rigidez aórtica** que ocurren con el envejecimiento también pueden influir en el desarrollo de la geometría concéntrica del VI. La carga arterial pulsátil en las mujeres representa un estímulo para promover la remodelación concéntrica con el tiempo. Una onda temprana de reflexión puede ocurrir en mujeres posiblemente por una disminución en altura, induciendo un aumento en el índice de aumentación que favorece el remodelado ventricular. Existen diferencias entre hombres y mujeres con respecto a este punto. Los hombres tienen una mayor velocidad de onda de pulso carótida-femoral y una cavidad ventricular izquierda más grande; las mujeres en cambio presentan una mayor impedancia aórtica, y un aumento marcado de la deformación longitudinal y circunferencial (80).

La reducción de la PA genera una disminución de la proteinuria mayor en hombres que en mujeres. La progresión de la enfermedad renal, medida por la duplicación de la creatinina sérica o la aparición de la enfermedad renal de fase terminal, fue más rápida en las mujeres con HTA que en los hombres. Estas tienen una chance de 2.1 veces de disminución del filtrado glomerular, a diferencia de los hombres hipertensos en quienes era de 1,9 veces (81).

e) Tratamiento de la presión arterial en la mujer posmenopáusica

Los beneficios de la terapia antihipertensiva en mujeres demuestran que un tratamiento eficaz reduce el riesgo de ACV en un 38% y de enfermedad coronaria en 19% (82). Wallentin y cols. evaluaron datos de más de 292.000 pacientes con HTA (edad media 68 ± 13 años; 53% mujeres), de los cuales aproximadamente la mitad no tenían diabetes o comorbilidades CV. El número de medicamentos dispensados para manejar la HTA fue menor en las mujeres que en los hombres. Las mujeres recibieron preponderantemente β -bloqueantes, diuréticos y ARA-II. Los hombres recibieron preferentemente IECA y antagonistas del calcio (BCC) (83). Si bien se han informado datos controvertidos sobre adherencia al tratamiento, la mayoría de los estudios muestran una mayor tasa de discontinuación de la medicación en las mujeres comparadas con los hombres (84,85).

La farmacocinética y la farmacodinamia, la eficacia y la seguridad de los fármacos se evalúan con frecuencia en los hombres y los resultados se extrapolan a las mujeres. En los ensayos clínicos realizados en las décadas de 1980 y 1990, las mujeres estaban subrepresentadas, aunque representaban alrededor del 55% de la población mundial. No más de una cuarta parte de los sujetos evaluados eran mujeres (86).

La actitud hacia el uso de los β -bloqueantes en la HTA ha cambiado recientemente y está indicado principalmente en la cardiopatía isquémica y en casos de taquiarritmias, en lugar de hipertensión como patología aislada.

Su uso debe evitarse en mujeres con síndrome metabólico y sobre todo en presencia de diabetes tipo 2 (86).

El tratamiento con diuréticos tiazídicos o similares podría tener una indicación en la protección de la osteoporosis en mujeres hipertensas, aunque tienen la tasa más baja de adherencia, mientras que para los ARA-II presentan la mayor adherencia (87). Debido a la excesiva actividad del SRAA en la menopausia, los IECA y ARA-II deberían considerarse como una opción apropiada, y en especial son de elección en individuos hipertensos con diabetes (88).

No existe una recomendación específica en las guías actuales sobre el tratamiento antihipertensivo en mujeres con respecto a hombres. Sin embargo, a pesar de los amplios parámetros evaluados y las medidas recomendadas en la técnica de medir la PA, no es posible predecir la respuesta individual a los fármacos antihipertensivos

Puntos clave: Hipertensión arterial en la menopausia
- Las mujeres tienen mayor riesgo de morir por enfermedades cardiovasculares relacionadas con la hipertensión arterial que los hombres. - Las mujeres de edad más avanzada presentan hipertensión sistólica, lo que refleja un aumento en la rigidez aórtica. - El sexo femenino presenta una mayor prevalencia de hipertensión arterial de guardapolvo blanco, mientras que el sexo masculino está relacionado con una mayor prevalencia de la hipertensión arterial enmascarada. - Los sistemas implicados en la génesis de la HTA, en la menopausia son principalmente el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), la activación simpática, la disfunción endotelial y el estrés oxidativo, a punto de partida de un desequilibrio entre estrógenos y andrógenos. - Debido a la excesiva actividad del SRAA en la menopausia, los IECA y ARA II deberían ser considerados como una opción apropiada. - La disminución de los niveles de colesterol HDL y el aumento del colesterol LDL contribuyen en la aparición de enfermedad en este grupo etario. <i>Los beneficios de la terapia antihipertensiva en mujeres demuestran que un tratamiento eficaz reduce el riesgo de accidente cerebrovascular en un 38% y de enfermedad coronaria en 19%.</i> - El riesgo de déficit cognitivo se incrementa notablemente en un hipertenso (cinco veces más), y mucho más si la PA no se halla bien controlada. - La prevalencia de demencia es mayor en la mujer en comparación con el hombre. Dos tercios de las personas diagnosticadas con demencia son mujeres. - La enfermedad de Alzheimer no es únicamente neurodegenerativa sino tiene relación con los FRC, en especial con la HTA. - El desarrollo de un mayor grado de rigidez miocárdica en mujeres hipertensas mayores puede explicar el mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares (ACV) y de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (IC Fey P) observado en ellas. - Si bien se han comunicado datos controvertidos sobre adherencia al tratamiento, la mayoría de los estudios muestran una mayor tasa de discontinuación de la medicación en las mujeres comparadas con los hombres. - No existen indicaciones específicas para la mujer, exceptuando el embarazo, aunque debe tenerse en cuenta que la mujer presenta más efectos adversos a algunos fármacos como tos con los IECA, edemas periféricos con BCC o hipopotasemia e hiponatremia con los diuréticos. - Las mujeres, a mayor edad, tienen mayor prevalencia de HTA, con un menor control de esta, como también tienen una mayor tasa de discontinuación de la medicación comparadas con los hombres.

por género (89). Sin embargo, se evidencian en algunos fármacos antihipertensivos más efectos adversos en las mujeres. La tos seca en respuesta a los IECA es tres veces más común en mujeres que en hombres (7,8). Las mujeres presentan con mayor frecuencia hipopotasemia e hiponatremia inducida por diuréticos, mientras que en los hombres es la gota. Una mayor incidencia de edema con antagonistas del calcio se observa en mujeres que en hombres (7,8,90).

Recomendaciones: HTA e intervención estilo de vida (2-4)	Clase	Nivel de evidencia
– Se recomienda restringir la ingesta de sal común a <5 g/día (equivalente a 2 gr/día de sodio, considerando una concentración de 400 mg de sodio/ gr de sal).	I	A
– Se recomienda un estilo de vida saludable con dieta rica en verduras y frutas, ejercicio físico regular, para prevenir el desarrollo de HTA y eventos CV.	I	A
– La dieta “DASH” (dietary approaches to stop hypertension) es una dieta rica en frutas, verduras, lácteos descremados, ácidos grasos monoinsaturados, pescados, aves, nueces, y pobre en grasas saturadas, carnes rojas, bebidas azucaradas; destinada a favorecer descenso de presión arterial independientemente de la restricción de sal.	I	A
– Se recomienda ejercicio físico aeróbico 150 minutos/semanal de intensidad moderada, o 75min/semanal de actividad física de alta intensidad.	I	A
– Control de peso corporal evitando el sobrepeso y la obesidad, mantener un IMC entre 20-25 con una circunferencia de cintura <80 cm para las mujeres y <94 cm en el hombre, para reducir la PA y el riesgo CV.	I	A
– Se recomienda el cese tabáquico.	I	B
– En caso de presión arterial limítrofe todas las medidas antedichas, que serán la principal medida de inicio.	I	B
Recomendaciones: HTA en mujer en edad fértil/ joven (21,22)		
– Control de PA desde edades tempranas y que cada mujer conozca su PA.	I	A
– A toda mujer normotensa deben recomendarse medidas de intervención de estilo de vida para prevención, en especial control de peso, realizar ejercicio y dieta saludable independientemente del momento de la vida.	I	A
– La medida inicial en todas las pacientes jóvenes con HTA debe comenzar con cambio en el estilo de vida como el citado en “intervención de estilo vida” (véase más arriba: dieta saludable, optimización del peso, ejercicio regular, cese TBQ).	I	A
– En pacientes jóvenes (< 40 años) con hipertensión de grado ≥ 2 es preciso descartar la HTA secundaria.	IIa	C
– Se debe tomar la tensión arterial antes de indicar anticonceptivos orales combinados y control cada 6 meses.	I	A
– Se sugiere no indicar ACO combinados en mujeres con tensión arterial limítrofe o hipertensas leves a moderadas.	III	A
– A mujeres con PA $\geq 160/90$ mm Hg o enfermedad vascular, no deberían indicarse ACOC.	III	A
– Contraindicación relativa de IECA y ARA-II en mujeres en edad fértil hipertensas, por teratogenicidad, salvo que una condición clínica lo amerite y con medidas de anticoncepción segura.	III	A
Recomendaciones: HTA en mujer embarazada y lactancia		
– En caso de sospecha de HTA de guardapolvo blanco, se recomienda un monitoreo ambulatorio de presión (MAPA).	I	C
– Se sugiere tratamiento con AAS entre las semanas 12-20 de gestación hasta la semana 36 o 37, para disminuir la incidencia de PE en pacientes con uno o más factores riesgo alto o moderado (véase Tabla 2)	I	A
– Las mujeres con riesgo aumentado de PE y dietas bajas en calcio (<600 mg/día) deben recibir la suplementación con 1,5 a 2 g/día de calcio para prevenir la PE.	I	B
– Se recomienda hospitalizar a la paciente con PE en caso de síntomas o criterios de riesgo (véase Tabla 5)	I	B
– Para las mujeres con HTA gestacional, HTA preexistente a la que se superpone HTA gestacional o con HTA y daño orgánico subclínico o sintomático, se recomienda el tratamiento farmacológico cuando la PAS sea ≥ 140 mm Hg o la PAD sea ≥ 90 mm Hg	I	C
– Iniciar tratamiento antihipertensivo con TA $\geq 150/100$ mm Hg en toda mujer embarazada para disminuir el riesgo de HTA grave, evitando PA <110/70 mm Hg.	I	C
– Los fármacos de primera línea para el tratamiento antihipertensivo durante el embarazo son labetalol, α -metildopa y nifedipina de acción prolongada.	I	B

(continúa)

(continuación)

Recomendaciones: HTA en mujeres embarazadas y lactancia	Clase	Nivel de evidencia
– No se recomienda el uso de IECA, ARA-II o inhibidores directos de la renina durante el embarazo.	III	A
– Se contraindica el uso de antagonistas antialdosterónicos u otros bloqueantes del receptor mineralocorticoideo, con contraindicación relativa en la mujer fértil.	III	A
– En caso de confirmar HTA grave ($\geq 160/110$ mm Hg que persiste por 15 minutos) en las embarazadas o posparto inmediato debe iniciarse precozmente (dentro de los 30-60 min) el tratamiento farmacológico para reducir el riesgo de ACV materno. El objetivo de PA para alcanzar es una PAS de 140-150 y una PAD de 90-100 mmHg.	I	C
– Durante la lactancia pueden utilizarse como fármacos antihipertensivos la amlodipina, diltiazem como también los diuréticos furosemida, hidroclorotiazida y espironolactona.	IIa	B
– Después del evento hipertensivo, posparto, se debe realizar un control a las 48-72 h, a las 1-2 semanas y a las 6 semanas (33).	I	C
– Se recomienda el seguimiento postparto regular a todas aquellas pacientes que sufrieron algún tipo de trastorno hipertensivo del embarazo, consulta anual para evaluación de riesgo cardiovascular, por el riesgo de posible evolución hacia un HTA crónica y realizar el control de todos los FRC.	I	A
– También debe alertarse a la paciente de la posibilidad de HTA crónica futura por el trastorno de PA durante el embarazo.	I	A
Recomendaciones: HTA en mujer posmenopáusica (No hay diferencia en la indicación según género).		
– Es fundamental indicar estilo de vida saludable, ejercicio físico, control de diabetes, dislipidemias, control de peso como medida inicial y/o asociada a tratamiento médico.	I	A
– Ante una mujer con diagnóstico de HTA debe normalizarse la tensión arterial para reducir el riesgo de evento coronario y accidente cerebrovascular.	I	A
– Aunque no hay diferencias en la indicación entre hombres y mujeres, debe tenerse en cuenta que la mujer presenta más efectos colaterales (p. ej. con amlodipina, IECA, diuréticos etc.).	IIa	C
– 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.	IIa	C

BIBLIOGRAFÍA

1. Delucchi A, Majul C, Vicario A, Cerezo G, Fábregues G. Registro Nacional de hipertensión arterial: características epidemiológicas de la hipertensión arterial en Argentina. *Rev Argent Cardiol* 2017;85:354-60.
2. Consenso de Hipertensión arterial. *Rev Argent Cardiol* 2018;86(Supl 2):1-53. Sociedad Argentina de Cardiología, Federación Argentina de Cardiología y Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Disponible. <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2018/08/consenso-argentino-de-hipertension-arterial-2018.pdf>.
3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/ AHA/ AAPA/ ABC/ ACPM /AGS / APhA /ASH/ ASPC / NMA /PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71(6):e13-e115.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2019;72(2):160.
5. Barton M, Meyer MR. Postmenopausal hypertension: mechanisms and therapy. *Hypertension* 2009; 54(1):11-8.
6. Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, Franconi F, Gerds E, Foryst-Ludwig A, et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J* 2016; 37(1):24-34.
7. Ahmad A, Oparil S. Hypertension in Women: Recent Advances and Lingering Questions. *Hypertension* 2017;70(1):19-26.
8. August P, Oparil S. Hypertension in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1862-6.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. *Obstetric Gynecol* 2013; 122(5):1122-31.
10. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková 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
11. Magee L, Pels A, Helewa M, Rey E, Von Dadelszen P. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Executive Summary. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36(5):416-38.
12. Tagle VR, Acevedo M, Valdés G. Hipertensión arterial en la mujer adulta. *Rev Med de Chile* 2013;141(2):237-47.
13. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 2004;27(3):193-202.

14. Wilson ES, Cruickshank J, McMaster M, Weir RJ. A prospective controlled study of the effect on blood pressure of contraceptive preparations containing different types and dosages of progestogen. *Br J Obstet Gynaecols* 1984;91(12):1254-60.
15. Weir RJ. Effect on blood pressure of changing from high to low dose steroid preparations in women with oral contraceptive induced hypertension. *Scott Med J* 1982;27:212-5.
16. Cardoso F, Polonia J, Santos A, Silva-Carvalho J, Ferreira-de-Almeida J. Low-dose oral contraceptives and 24-hour ambulatory blood pressure. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;59:237-43.
17. Tepper NK, Curtis KM, Steenland MW, Marchbanks PA. Blood pressure measurement prior to initiating hormonal contraception: a systematic review. *Contraception* 2013;87(5):631-8.
18. Narkiewicz K, Graniero GR, D'Este D, Mattarei M, Zoncin P, Palatini P. Ambulatory blood pressure in mild hypertensive women taking oral contraceptives. A case-control study. *Am J Hypertens* 1995;8(3):249-53.
19. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, et al. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 1996;94(3):483-9.
20. Steenland MW, Zapata LB, Brahmi D, Marchbanks PA, Curtis KM. Appropriate follow up to detect potential adverse events after initiation of select contraceptive methods: a systematic review. *Contraception* 2013;87:611-24.
21. Curtis KM, Jatlaoui TC, Tepper NK, Zapata LB, Horton LG, Jamieson DJ, et al. U.S. selected practice recommendations for contraceptive use, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016;65(RR-4):1-66.
22. ACOG Practice Bulletin No. 206: Use of Hormonal Contraception in Women with Coexisting Medical Conditions [published correction appears in *Obstet Gynecols* 2019;133(6):1288]. *Obstet Gynecols* 2019;133(2):e128-e150.
23. Lubianca JN, Moreira LB, Gus M, Fuchs FD. Stopping oral contraceptives: an effective blood pressure-lowering intervention in women with hypertension. *J Hum Hypertens* 2005;19(6):451-5.
24. Khader YS, Rice J, John L, Abueita O. Oral contraceptives use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Contraception* 2003;68(1):11-7.
25. Hussain SF. Progestogen-only pills and high blood pressure: is there an association? A literature review. *Contraception* 2004;69:89-97.
26. 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;25:1042-52.
27. Van Den Bosch MA, Kemmeren JM, Tanis BC, et al. The RATIO study: oral contraceptives and the risk of peripheral arterial disease in young women. *J Thromb Haemost* 2003;1(3):439-44.
28. Narula N, Kadian-Dodov D, Olin JW. Fibromuscular Dysplasia: Contemporary Concepts and Future Directions. *Prog Cardiovasc Dis* 2018;60(6):580-5.
29. Umesawa M, Kobashi G. Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: prevalence, risk factors, predictors and prognosis. *Hypertens Res* 2017;40:213-20.
30. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens* 2014;4:97-104.
31. Johnson S, Liu B, Kalafat E, Thilaganathan B, Khalil A. Maternal and Perinatal Outcomes of White Coat Hypertension During Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension* 2020;76(1):157-66.
32. ElFarra J, Bean C, Martin JN Jr. Management of Hypertensive Crisis for the Obstetrician/ Gynecologist. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2016;43(4):623-37.
33. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al; on behalf of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive Disorders of Pregnancy ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension* 2018;72:24-43.
34. 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;377:613-22.
35. LeFevre ML; U.S. Preventive Services Task Force. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;161(11):819-26.
36. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10(10):CD002252.
37. Magee LA, von Dadelzen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy K, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2015; 372:407-17.
38. Fitton C, Steiner M, Aucott L, Pell J, Mackay M, McLay J. In-utero exposure to antihypertensive medication and neonatal and child health outcomes: a systematic review. *J Hypertens* 2017;35:2123-37.
39. Cooper W, Hernández-Díaz S, Arbogast P, Dudley J, Dyer S, Gideon P. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354:2443-51.
40. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, Parisi S, Fassio F, Loi V, et al. Hypertension in CKD pregnancy: a question of cause and effect (cause or effect? this is the question). *Curr Hypertens Rep* 2016;18:35.
41. Wilkerson RG, Ogunbodede AC. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Emerg Med Clin N Am* 2019;37:301-16.
42. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders during Pregnancy. London: RCOG Press; 2010 Aug. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance.
43. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108:776-89.
44. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>
45. Anderson PO. Treating hypertension during breastfeeding. *Breastfeeding Medicine* 2018;13(2):95-6.
46. Bramham K, Nelson-Piercy C, Brown MJ, Chappell LC. Postpartum management of hypertension. *BMJ* 2013;346:f894.
47. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;335:974.
48. Black MH, Zhou H, Sacks DA, Dublin S, Lawrence JM, Harrison TN, et al. Hypertensive disorders first identified in pregnancy increase risk for incident prehypertension and hypertension in the year after delivery. *J Hypertens* 2016;34(4):728-35.

49. 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; 123:1243-62.
50. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2015: epidemiological update. *Eur Heart J* 2015;36:2673-4.
51. Wenger NK, Ferdinand KC, Bairey Merz CN, Walsh MN, Gulati M, Pepine CJ; American College of Cardiology Cardiovascular Disease in Women Committee. Women, hypertension, and the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *Am J Med* 2016;129:1030-6.
52. Mancusi C, Gerds E, De Simone G, Abdelhai YM, Lonnebakken MT, Boman K, et al. Impact of isolated systolic hypertension on normalization of left ventricular structure during antihypertensive treatment (the LIFE study). *Blood Press* 2014;23:206-12.
53. De Beus E, van der Sande NG, Bots ML, Spiering W, Voskuil M, Visseren FLJ, et al. Prevalence and clinical characteristics of apparent therapy-resistant hypertension in patients with cardiovascular disease: a cross-sectional cohort study in secondary care. *BMJ Open* 2017; 7:e016692.
54. Stolarz K, Staessen JA, O'Brien ET. Night-time blood pressure: dipping into the future? *J Hypertens* 2002; 20:2131-3.
55. Vriz O, Lu H, Visentin P, Nicolosi L, Mos L, Palatini P. Gender differences in the relationship between left ventricular size and ambulatory blood pressure in borderline hypertension. The HARVEST Study. *Eur Heart J* 1997;18(4):664-70.
56. Zilberman JM, Cerezo GH, Del Sueldo M, Fernández-Pérez C, Martell-Claros N, Vicario A. Association Between Hypertension, Menopause, and Cognition in Women. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015;17(12):970-6.
57. Wei YC, George NI, Chang CW, Hicks KA. Assessing sex differences in the risk of cardiovascular disease and mortality per increment in systolic blood pressure: a systematic review and meta-analysis of follow-up studies in the United States. *PLoS One* 2017; 12:e0170218.
58. Kawecka-Jaszcz K, Imai Y, Wang J, Ibsen H, O'Brien E, Staessen JA, International Database on Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women. *Hypertension* 2011;57:397-405.
59. Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, Lehert P, Burger HG. The menopausal transition: a 9-year prospective population-based study, The Melbourne Women's Midlife Health Project. *Climacteric J Int Menopause Soc* 2004;7:375-89.
60. Staessen JA, Celis H, Fagard R. The epidemiology of the association between hypertension and menopause. *J Hum Hypertens* 1998;12(9):587-92.
61. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al, and the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:e29-322.
62. Baker SE, Limberg JK, Ranadive SM, Joyner MJ. Neurovascular control of blood pressure is influenced by aging, sex and sex hormones. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2016; 311:R1271-R1275.
63. Schulman IH, Aranda P, Raji L, Veronesi M, Aranda FJ, Martin R. Surgical menopause increases salt sensitivity of blood pressure. *Hypertension* 2006;47:1168-74.
64. Ferrannini E. Physiological and metabolic consequences of obesity. *Metabolism* 1995;44:15-7.
65. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1989;321:698-9.
66. Petersen RC. Mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2011;364:2227-34.
67. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, Cha RH, Pankratz VS, et al. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. *Neurology* 2010;75:889-97.
68. Mielke MM, Vemuri P, Rocca WA. Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences. *Clin Epidemiol* 2014;6:37-48.
69. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology* 2013;80:1778-83.
70. Munshi M, Grande L, Hayes M, Ayres D, Suhl E, Capelson R, et al. Cognitive dysfunction is associated with poor diabetes control in older adults. *Diabetes Care* 2006;29:1794-9.
71. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology* 2005;64:277-81.
72. Vicario A, Del Sueldo M, Fernández RA, Enders J, Zilberman J, Cerezo GH. Cognition and vascular risk factors: an epidemiological study. *Int J Hypertens* 2012;2012:783696.
73. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetière P, Alperovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging. Neurology* 1999;53(9):1948-52.
74. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, Parancas MF, Welty TK, Lee ET, et al. Gender differences in left ventricular systolic function in American Indians (from the Strong Heart Study). *Am J Cardiol* 2006;98(6):834-7.
75. Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Porcellati C. Early cardiac changes after menopause. *Hypertension* 1998;32(4):764-9.
76. Hung CL, Gonçalves A, Shah AM, Cheng S, Kitzman D, Solomon SD. Age- and sex-related influences on left ventricular mechanics in elderly individuals free of prevalent heart failure: the ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10(1):e004510.
77. Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, Rahme E, Humphries KH, Behloul H, Pilote L. Sex differences in stroke risk among older patients with recently diagnosed atrial fibrillation. *JAMA* 2012; 307:1952-8.
78. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Arnold AM, Chinali M, Hill JC, Kitzman D. Left atrial volume and geometry in healthy aging. The Cardiovascular Health Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:282-9.
79. Gerds E, Okin PM, de Simone G, Cramariuc D, Wachtell K, Boman K, Devereux RB. Gender differences in left ventricular structure and function during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension* 2008; 51(4):1109-14.
80. Bell V, McCabe EL, Larson MG, Rong J, Merz AA, Osypuk E, et al. Relations between aortic stiffness and left ventricular mechanical function in the community. *J Am Heart Assoc* 2017;6(1):e004903.
81. Jafar TH, Schmid CH, Stark PC, Toto R, Remuzzi G, Ruggenenti P, et al. The rate of progression of renal disease may not be slower in women compared with men: a patient-level meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2047-53.
82. MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure, antihypertensive treatment and stroke risk. *J Hypertens Suppl* 1994;12(10):S5-14.
83. Wallentin F, Wettermark B, Kahan T. Drug treatment of hypertension in Sweden in relation to sex, age, and comorbidity. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018;20:106-14.

84. Mancia G, Zamboni A, Soranna D, Merlino L, Corrao G. Factors involved in the discontinuation of antihypertensive drug therapy: an analysis from real life data. *J Hypertens* 2014;32:1708-16.
85. Anderson GD. Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *J Womens Health (Larchmt)* 2005;14:19-29.
86. Holcomb SS. Selection of antihypertensive agents in patients with risk for diabetes. *Curr Hypertens Rep* 2005;7:461-5.
87. Ghosh M, Majumdar SR. Antihypertensive medications, bone mineral density, and fractures: a review of old cardiac drugs that provides new insights into osteoporosis. *Endocrine* 2014; 46:397-405.
88. Ibrahim MM. RAS inhibition in hypertension. *J Hum Hypertens* 2006;20:101-8.
89. Van der Wel MC, Biermans M, Akkermans R, Lenders JWM, van Weel C, Deinum J, et al. Patient characteristics do not predict the individual response to antihypertensive medication: a crossover study. *Fam Pract* 2018;35:67-73.
90. Kloner R, Sowers J, DiBona G, Gaffney M, Wein M. Sex- and age-related antihypertensive effects of amlodipine. The Amlodipine Cardiovascular Community Trial Study Group. *Am J Cardiol* 1996;77:713-22.

2.B. Dislipidemias y enfermedad cardiovascular en la mujer

2.B.a. Introducción

Las dislipidemias afectan a la mujer principalmente luego de la menopausia. Previo a ello, la mujer se halla “protegida” por sus estrógenos (endógenos). Es por ello que las dislipidemias en la mujer se tornan preponderantes en la transición hacia la menopausia. Similar a lo que ocurre con la hipertensión arterial, existe un retardo de 10 años de la enfermedad aterosclerótica con respecto al hombre. Entre los efectos beneficiosos de los estrógenos se cuentan mecanismos cardioprotectores con vasodilatación mediada por óxido nítrico entre otros. Luego de la menopausia se modifica el perfil lipídico, el metabolismo de la insulina y la glucosa, la distribución de la grasa corporal, de la hemostasia y fibrinólisis y la disfunción endotelial (1-3).

Entre los 45 y los 60 años de edad se modifica el perfil lipídico que se evidencia en un incremento del colesterol lipoproteína de baja densidad (C-LDL) entre un 10 y 14%, permaneciendo estable en el hombre. También ocurre un marcado aumento del colesterol total (C-Tot), lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y triglicéridos (TG). En la posmenopausia en comparación con la pre-menopausia se evidencia también un descenso del colesterol de alta densidad (C-HDL) con el consecuente aumento del índice aterogénico (relación C-Tot/ C-HDL). La comparación fue significativa para todos los parámetros ($p < 0,001$), como también una correlación negativa de la concentración de estrógenos y positiva con C-HDL. Estos cambios también se acompañaron con un leve incremento del índice de masa corporal (IMC) (4).

No queda claro si el cambio del perfil lipídico se relaciona con las hormonas sexuales circulantes. Cuando se evalúa el efecto de la terapia de reemplazo hormonal (TRH), existe un menor incremento del C-Tot y C-LDL, con incremento de la expresión de receptores hepáticos de C-LDL (5). Sin embargo, la TRH no ha demostrado prevenir eventos cardiovasculares (CV) ni han mostrado un beneficio en cuanto al pronóstico CV (véase el apartado de Tratamiento de reemplazo hormonal).

2.B.b. Modificaciones lipídicas durante la transición a la menopausia, en relación con la edad y el peso

Se realizaron algunos estudios con el fin de demostrar si existen variaciones fisiológicas durante la pre-menopausia y posmenopausia relacionada con las hormonas endógenas.

Los niveles lipídicos se han examinado con relación a los niveles de estradiol y hormona folículo estimulante (FSH). En el estudio *The Study of Women's Health Across the Nation* (SWAN) que reclutó a más de 2600 mujeres en Estados Unidos, en el período entre 1995-2004, se evaluaron mujeres de entre 42 y 52 años, en su mayoría pre- menopáusicas o peri- menopáusicas, en seguimiento durante 7 años.

Se evidenció un incremento del C-Tot, C-LDL, TG y lipoproteína (a) (Lpa) en la peri-menopausia tardía y la posmenopausia temprana (6).

Numerosos estudios han mostrado asociación entre menopausia y elevados niveles de C-Tot y C-LDL. Contrastando con esto, las afirmaciones sobre elevaciones de C-LDL y TG en la menopausia es inconsistente (7-11). No habría una correlación precisa entre menopausia y edad; entonces, muchos de estos cambios no se pueden correlacionar de manera exacta con uno u otro condicionante (10,12,13). Matthews y cols. demostraron que los incrementos en los valores de C-Tot y C-LDL se encontraban asociados a cambios de los niveles de FSH y estradiol. El incremento de FSH observado en la peri-menopausia y la menopausia correlaciona con el descenso de estradiol acompañante. Sin embargo, los valores de C-LDL van subiendo gradualmente hacia el establecimiento definitivo de la menopausia (14,15). El estudio *The Women's Midlife Health Project* encontró un ligero incremento en el nivel de C-HDL en el año previo a la pre-menopausia, no significativo, seguido de un descenso en el final de este período (12).

Un incremento en los valores de TG se observa durante la menopausia, lo que también podría encontrarse asociado a la edad. Los valores de Lpa presentan un comportamiento similar al C-LDL: muestren una mayor elevación en el pico más elevado de FSH. Los cambios en los niveles lipídicos con la edad son similares a los

observados con la menopausia, haciendo difícil la diferenciación, aunque sí están correlacionados con los valores de estradiol descendiente en la menopausia y el incremento en el valor de la FSH.

No se ha informado asociación entre el peso y los niveles lipídicos; sin embargo, en las mujeres con mayor peso se observó un ligero incremento en los valores de C-LDL (6,9,16). En mujeres delgadas puede observarse una correlación entre los niveles lipídicos y los hormonales. Si se compara pre-menopausia con posmenopausia temprana, las mujeres en estas etapas presentan dos veces más posibilidad de incrementar los niveles de C-LDL por encima de las recomendaciones de las guías actuales (6,17,18).

2.B.c. Dislipidemia y riesgo cardiovascular en la mujer

Varios estudios demuestran una correlación entre los niveles de C-LDL y el riesgo CV (RCV) en una relación inversa con los niveles de C-HDL en ambos sexos (19,20). Luego de la menopausia, el riesgo de dislipidemia es mayor en mujeres (47,1%) en comparación con otros factores de riesgo cardiovasculares (FRC) (9). También desempeña un importante papel los niveles de C-HDL y los niveles de triglicéridos (21-25).

Un metanálisis de 17 estudios prospectivos evidencia un riesgo relativo (RR) CV de 1,32 (IC 95% 1,26- 1,39) y 1,76 (IC 95% 1,50-2,07) para los hombres y mujeres, respectivamente. Dicha diferencia persiste en el análisis multivariado luego del ajuste con niveles de HDL y otros FRC (1,14 vs. 1,37), independientemente de los niveles de trigliceridemia en ayuno o no- ayuno, siendo estadísticamente significativo (25,26).

Conducta inicial:

Un subestudio del *Nurse's Health Study II* (n = 88.940 mujeres, de 27-44 años) evalúa la adhesión a un estilo de vida saludable. El estilo de vida saludable incluye no fumar, IMC adecuado, ejercicio y dieta saludable. Estas conductas se asocian significativa e independientemente con disminución del RCV y la ECV, al disminuir sustancialmente la carga de los FRC. El 73% de los eventos CV y el 46% del incremento del RCV se atribuye a pobre adherencia al estilo de vida saludable (27).

En el caso del estudio *Women's Health Initiative*, en una cohorte de mujeres posmenopáusicas con seguimiento a 8 años, no se observa el mismo efecto de reducción de riesgo (28). Tal vez se hayan iniciado tarde estos cambios de estilo de vida que deben modificarse tempranamente.

En pacientes, especialmente posmenopáusicas, con diagnóstico reciente de dislipidemia, debe evaluarse la función tiroidea y descartar el hipotiroidismo (clínico o subclínico). Este puede alterar el perfil lipídico, especialmente el colesterol total (C-Tot) y el C-LDL, en pacientes que ya están bajo tratamiento o con una pobre respuesta a él. 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 (29).

2.B.d. Evidencia del impacto de las estatinas en la mujer en prevención. ¿Una cuestión de género?

Resulta claro el beneficio de reducir el C-LDL en prevención secundaria empleando regímenes de estatinas de alta intensidad (30-33). En el escenario de prevención primaria, la ecuación es algo más ajustada, pero existe consenso acerca de que ciertos subgrupos con mayor riesgo cardiovascular (RCV), como los diabéticos, los pacientes con insuficiencia renal crónica, aquellos con ateromatosis subclínica y aquellos con al menos riesgo moderado por escalas de riesgo se benefician de la indicación de estatinas (34). Si bien esta evidencia parece contundente en un espectro amplio de individuos (35-38), el análisis de los diferentes estudios de estatinas ofrece aristas a la hora de precisar los resultados de acuerdo con el género. En este sentido, si bien las cohortes globales que integraron los principales estudios de estatinas mostraron franca reducción de RCV en los grupos de intervención, en la mayoría de los casos las mujeres asignadas a estatinas no mostraron reducción significativa del riesgo de eventos CV (Figuras 1A y B). Estas diferencias observadas entre hombres y mujeres son atribuibles a distintos fenómenos: en LIPID (34) y ASCOT (38), las mujeres incluidas fueron alrededor del 17% del total con lo cual probablemente el poder del estudio fue insuficiente para detectar un impacto en la reducción de riesgo asociada a estatinas en la mujer. Por ejemplo, en ASCOT solo 19 de las 1942 mujeres incluidas presentó un punto final versus 17 mujeres en el grupo placebo (NS) (38). En el HPS (Heart Protection Study), si bien las mujeres representaron solo el 24% del total de los sujetos incluidos, con un número absoluto superior a 5000, se observó reducción de riesgo en el grupo tratado de mujeres (35). Algo diferente ocurrió en los estudios PROSPER (36), que incluyó adultos mayores de ambos sexos en prevención primaria y secundaria, y ALLHAT (37), que aleatorizó pacientes en prevención primaria a estatina o placebo. En los dos estudios, las mujeres representaron cerca de la mitad de la población incluida a pesar de lo cual la reducción de riesgo asociada a estatinas solo se objetivó en los hombres. Una explicación probable podría ser el bajo número de eventos en las mujeres durante el seguimiento en comparación con los eventos observados en los hombres. Particularmente entre los estudios de estatinas en prevención primaria, el WOSCOPS (39) con una población total de 6595, no incluyó mujeres y el AFCAPS (40), solo incorporó 997 mujeres de un total de 6605 sujetos. En este último estudio, 7 mujeres en el grupo estatinas versus 13 en placebo presentaron un evento correspondiente al punto final, lo cual resultó insuficiente para probar el beneficio de las estatinas en las mujeres incluidas (Figura 1A y B). Solo el estudio JUPITER aleatorizó

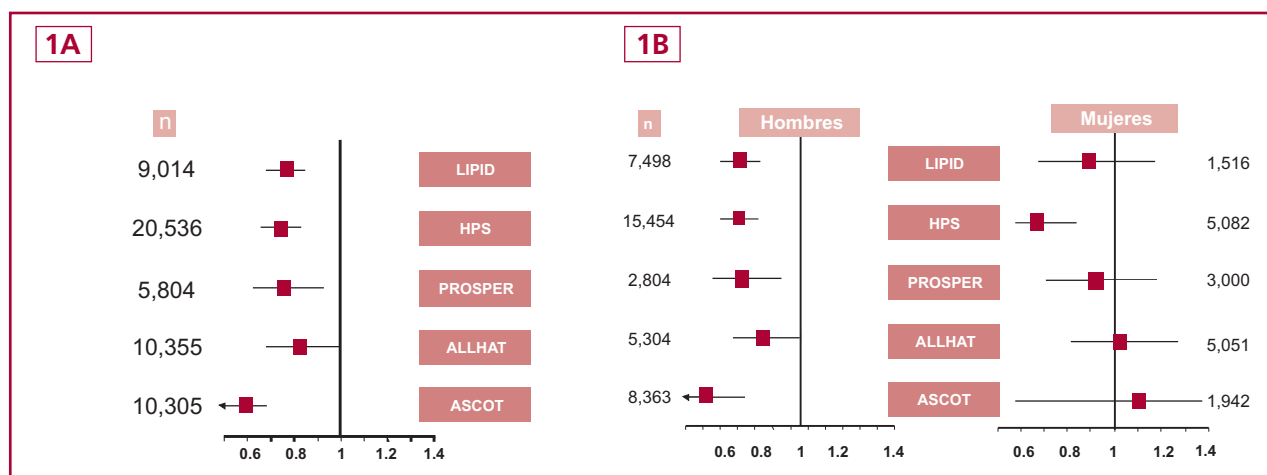


Fig. 1A. Reducción de riesgo asociado a estatinas en estudios de prevención primaria y secundaria (34-38). **B.** Reducción de riesgo asociado a estatinas en estudios de prevención primaria y secundaria, discriminado por género (34-40)

un total de 17.802 individuos, con más de 6800 mujeres, y verificó en estas últimas una reducción de riesgo de eventos CV de más del 40%, similar a la de los hombres (Figura 2) (41).

Más allá de la menor inclusión de mujeres en los estudios de estatinas, la indicación de estos fármacos en el mundo real, evaluada en una de las encuestas europeas, tal como ocurre con otras intervenciones con probada eficacia, es inferior en las mujeres que en los hombres, 45% versus 51% en este caso, respectivamente (42).

Un documento de posición argentino reciente sobre el uso de estatinas concluye luego de una revisión exhaustiva, que la indicación de estos fármacos debería ser similar en hombres y mujeres (33).

En cuanto a la indicación de estatinas en la mujer en prevención primaria, se agrega como dificultad el hecho de que la mujer suele tener bajo puntaje en las escalas o *scores* de RCV, con la posibilidad de que no califique adecuadamente para recibir indicación de estatinas. Teniendo en cuenta la infraestimación del RCV por las escalas de riesgo en la mujer, un estudio que incluyó 334 mujeres posmenopáusicas en prevención primaria, evaluó dos escalas de riesgo, Framingham y Organización Mundial de la Salud (OMS), e investigó la presencia de placa carotídea. Si bien la mayor parte de las mujeres fueron clasificadas como de bajo riesgo por los puntajes, alrededor de 30% de las mujeres incluidas en el estudio presentaban placas ateromatosas. El área bajo la curva ROC de la escala de Framingham para detectar placa fue de 0,79 (IC 95%: 0,73- 0,84), siendo 3% el punto de corte óptimo de dicho puntaje para predecir placa. Esto implica que valores relativamente bajos de las escalas de riesgo, se asocian a enfermedad aterosclerótica subclínica en la mujer, lo cual sabemos resulta un determinante de RCV clínico (43). (véase Figura 3) (véase apartado 4: Evaluación de riesgo cardiovascular en la mujer).

Finalmente, en la mayoría de las mujeres no existe una conciencia acerca de la importancia de la ECV en la mujer: dan prioridad a la prevención oncológica desestimando la CV. Esto lleva a la menor adopción de estrategias preventivas, como aquellas vinculadas a la reducción del colesterol y la indicación de estatinas (44) (véase apartado 5: prevención primaria en la enfermedad cardiovascular en la mujer).

Las recomendaciones de estatinas para las mujeres en prevención secundaria y en los diferentes subgrupos de prevención primaria, deben ser similares a las efectuadas para los hombres (Clase de Recomendación: IA).

Resulta central que los estudios clínicos incluyan una importante proporción de mujeres, de modo de tener, a través de una adecuada representación en ellos, evidencia suficiente para verificar diferencias o similitudes en las indicaciones de hipolipemiantes y otras intervenciones, con respecto a los hombres. En el metanálisis de "Cholesterol Treatment Trialists" evaluaron el efecto del tratamiento con estatinas entre hombres y mujeres, donde se incluyeron 46.675 (27%) mujeres de 174.149 pacientes. La proporción de reducción por cada 1mmol (o 39 mg/dl) de C-LDL tuvo una reducción similar para mujeres (RR 0,84; IC 99% 0,78-0,91) y hombres (RR 0,78; IC 99% 0,75- 0,81) sobre eventos vasculares mayores (eventos coronarios, revascularización y accidente cerebrovascular), con $p = 0,33$ ajustado por heterogeneidad por sexo. También se evidenciaron similares resultados en hombres y mujeres de bajo RCV ($p = 0,11$). Tampoco se informaron diferencias en efectos adversos. La reducción de mortalidad por todas las causas sino mostró diferencias significativas para mujeres y hombres con $p = 0,43$ con RR 0,91 (IC 99% 0,84-0,99) y RR 0,90 (IC 99% 0,86-0,95, respectivamente. Esto deriva en una recomendación 1A también para la prevención primaria en mujeres de alto riesgo (30,45,46).

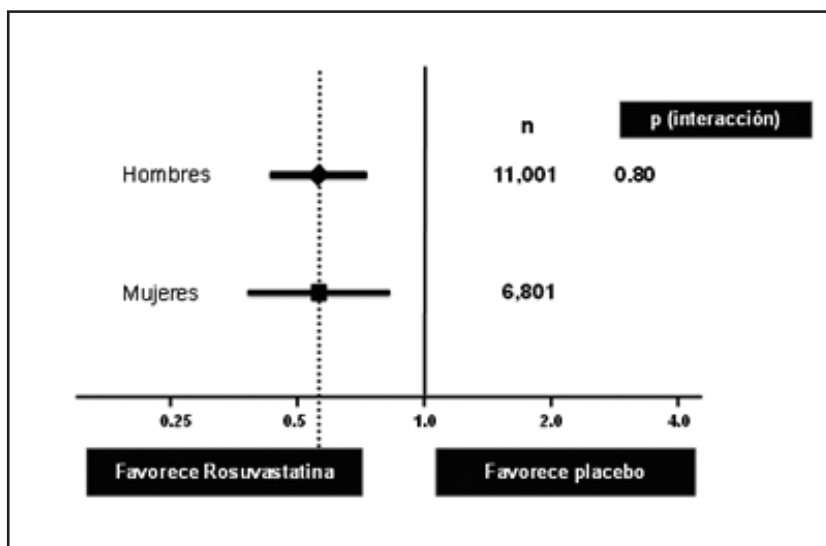


Fig. 2. Estudio Jupiter. Reducción de riesgo de punto final combinado en hombres y mujeres asociado a rosuvastatina p (interacción) de 0,8 (41)

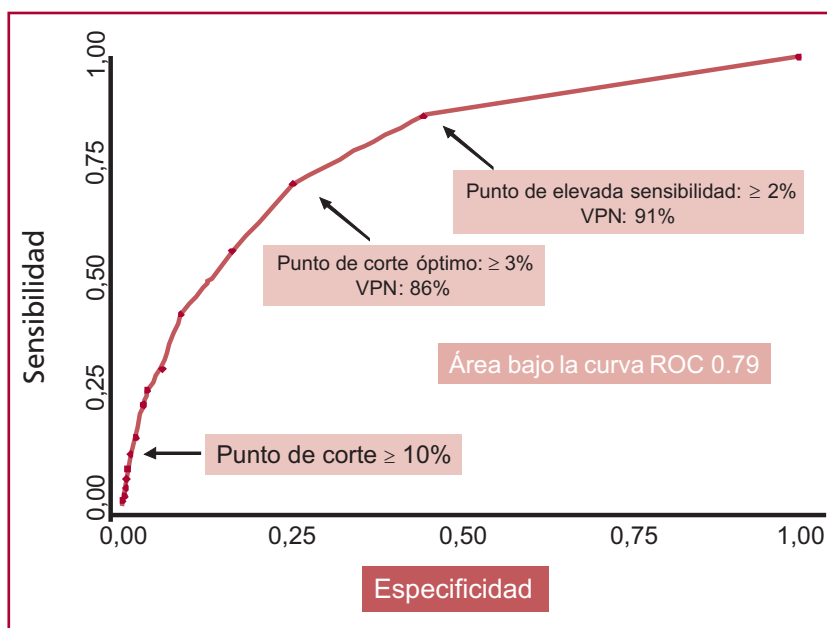


Fig. 3. Precisión del puntaje de Framingham para detectar placa aterosclerótica carotídea. Las dos flechas superiores indican la ubicación del punto de corte óptimo y el punto exploratorio de mayor sensibilidad. La flecha inferior indica el punto de corte "clásico" para determinar riesgo "bajo" o "no bajo". ROC: Receiver operating characteristic. VPN: valor predictivo negativo (43)

Puntos clave: Dislipidemias y enfermedad cardiovascular en la mujer

- Las dislipidemias en la mujer se tornan preponderantes en la transición hacia la menopausia con la pérdida de las hormonas sexuales y, en especial con el aumento de la FSH, hacia un perfil lipídico aterogénico.
- El riesgo CV es mayor para la mujer que para el hombre, particularmente luego de la menopausia.
- El riesgo no solo implica el incremento del C-LDL, sino también la disminución del C-HDL y la hipertrigliceridemia.
- La conducta inicial debe ser siempre el cambio hacia un estilo de vida saludable que incluya cese tabáquico, optimizar IMC adecuado, ejercicio y dieta saludable.
- Prevención primaria: las escalas riesgo subestiman el riesgo CV en la mujer.
- **En cuanto a las estatinas** Existe menor inclusión de mujeres en los estudios multicéntricos.
- Se benefician en especial con tratamiento con estatinas el subgrupos de mayor riesgo (diabéticos, pacientes con insuficiencia renal crónica, aquellos con ateromatosis subclínica y aquellos con $\geq$ riesgo moderado por escalas de riesgo).
- Beneficio similar para mujeres como varones.

Recomendaciones: Dislipidemia en la mujer (46,47-50) (No hay diferencia en la indicación según género)	Clase	Nivel de evidencia
– Control de FRC y estilo de vida: cesación tabáquica, cambio de estilo de vida, 150 min/ semana de ejercicio moderado, dieta saludable rica en frutas y verduras, cereales, pescado, baja en grasas saturadas y limitar consumo de alcohol.	I	A
– Las recomendaciones de estatinas para las mujeres en prevención secundaria y en los diferentes subgrupos de prevención primaria, deberían ser similares a las efectuadas para los hombres.	I	A
– La recomendación de estatinas en prevención primaria para la mujer de alto riesgo cardiovascular.	I	A
– Podrían estar indicadas en pacientes ≤ 30 años diabéticas con daño de órgano blanco siempre y cuando no se haya planificado un embarazo y una adecuada anticoncepción.	IIb	C
– En las pacientes embarazadas y durante el amamantamiento pueden considerarse las resinas. Debe tenerse en cuenta que pueden tener mayor requerimiento de suplementos vitamínicos (48-50).	IIa	C
– Las estatinas no están recomendadas en pacientes con diabetes o sin ella que consideren embarazarse.	III	C
– Ni las estatinas como tampoco los inhibidores de PCSK9 están recomendados en el embarazo y lactancia.	III	C

BIBLIOGRAFÍA

1. Taddec S, Virdis A, Ghiadoni L, Mattec P, Sudano I, Bernini G. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension* 1996;28:576-82.
2. Igweh JC, Nwagha IU, Okaro JM. The effects of menopause on the serum lipid profile of normal females of south east Nigeria. *Nigerian Journal of Physiological Sciences* 2005;2(1-2):48-53.
3. Bales AC. In search of lipid balance in older women; new studies raise questions about what works best. *Postgrad Med* 2000;108(7):57-72.
4. Reddy Kilim S, Chandala SR. A comparative study of lipid profile and oestradiol in pre- and post-menopausal women. *J Clin Diagn Res* 2013;7(8):1596-8.
5. Abbey M, Owen A, Suzakawa M, Roach P and Neste PJ. Effects of menopause and hormone replacement therapy on plasma lipids, lipoproteins and LDL-receptor activity. *Maturitas* 1999;33(3):259-69.
6. Derby CA, Crawford S, Pasternak RC, Sowers MF, Sternfeld B, Matthews KA. Lipid Changes During the Menopause Transition in Relation to Age and Weight. The Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol* 2009; 169(11):1352-61.
7. Kannel W, Hjortland MC, Mac Namara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham Study. *Ann intern Med* 1976;85(4):447-52.
8. Davis C, Pajak A, Rywik S, Williams DH, Broda G, Pazucha T, et al. Natural menopause and cardiovascular disease risk factors the Poland and US Collaborative Study on Cardiovascular Disease Epidemiology. *AM Epidemiol*. 1994;4(6):445-8.
9. Jensen J, Nilas L, Christensen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. *Maturitas* 1990;12(4):321-31.
10. Akaboshi M, Soda M, Nakashima E, Shimaoka K, Seto S, Yano K. Effects of menopause on trends of serum cholesterol blood pressure, and body mass index. *Circulation* 1996;94(1):61-6.

11. Bonithon-Kopp C, Scarabin PY, Darne B, Malmejac A, Guize L. Menopause related changes in lipoproteins and some other cardiovascular risk factors. *Int J Epidemiol* 1990;19(1):42-8.
12. Do KA, Green A, Guthrie JR, Dudley EC, Burger HG, Dennerstein L. Longitudinal Study of risk factors for coronary heart disease across the menopausal transition. *Am J Epidemiol* 2000;15(6):584-93.
13. Campos H, Mc Namara JR, Wilson PW, Ordovas JM, Schaefer EJ. Differences in low density lipoproteins subfractions and apolipoproteins and apolipoproteins in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;67(1):30-5.
14. Matthews KA, Wing RR, Kuller LH, Meilahn EN, Plantinga P. Influence of the perimenopause on cardiovascular risk factors and symptoms of middle age healthy women. *Arch Intern Med* 1994;154(20):2349-55.
15. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, et al. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(25):2366-73.
16. Mesalić L, Tupković E, Kendić S, Balić D. Correlation between hormonal and lipid status in women in menopause. *Bosn J Basic Med Sci* 2008;8(2):188-92.
17. Berg G, Mesch V, Boero L, Sayegh F, Prada M, Royer M et al. Lipid and lipoprotein profile in menopausal transition. Effects of hormones, age and fat distribution. *Horm Metab Res* 2004;36(4):215-20.
18. Choi Y, Chang Y, Kim BK, Kang D, Kwon MJ, Kim CW, et al. Menopausal stages and serum lipid and lipoprotein abnormalities in middle-aged women. *Maturitas*. 2015;80(4):399-405.
19. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA* 1987;257:2176-80.
20. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, et al. Atherosclerosis Risk in Communities Study Group. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein (a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001;104:1108-13.
21. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
22. Brunner D, Weisbort J, Meshulam N, Schwartz S, Gross J, Saltz-Rennert H, et al. Relation of serum total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol percentage to the incidence of definite coronary events: twenty-year follow-up of the Donolo-Tel Aviv Prospective Coronary Artery Disease Study. *Am J Cardiol* 1987;59:1271-6.
23. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8-15.
24. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450-8.
25. 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;3:213-9.
26. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007;298:309-16.
27. Chomistek AK, Chiuve SE, Eliassen AH, Mukamal KJ, Willett WC, Rimm EB. Healthy lifestyle in the primordial prevention of cardiovascular disease among young women. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:43-51.
28. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's health initiative randomized controlled dietary modification trial. *JAMA* 2006;295: 655-66.
29. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 2002;12:287-93.
30. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
31. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
32. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
33. Masson W, Cafferata A, Corral P, Huerín M, Lavalle-Cobo A, Rosende A y cols. Uso apropiado de Estatinas en Argentina: Documento de Posición. *Rev Argent Cardiol* 2018;86, Supl I.
34. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
35. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
36. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
37. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2998-3007.
38. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
39. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
40. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/ TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-22.
41. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
42. Daly C, Clemens F, López Sendón JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, et al. Euro Heart Survey Investigators. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation* 2006;113(4):490-8.

43. Masson W, Lobo M, Huerín M, Molinero G, Manente D, Pángaro M, et al. Estratificación del riesgo cardiovascular con diferentes puntajes de riesgo en prevención primaria y sus implicaciones en la indicación de estatinas. *Rev Arg Cardiol* 2014;82(6):480-6.
44. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, 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;385:1397-405.
45. Rolandi F, Grinfeld L, Sosa Liprandi, Tambussi A, Kazelian L, La Bruna MC, y cols. Encuesta de reconocimiento de la enfermedad cardiovascular en la mujer por la mujer. *Rev Argent Cardiol* 2013;81:329-35.
46. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al; ESC Scientific Document Group 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019;pii:ehz455.
47. 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. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(12):1404-23.
48. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005;129(3):894-901.
49. McGowan MP, Hosseini Dehkordi SH, Moriarty PM, Duell PB. Diagnosis and Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc* 2019;8(24):e013225.
50. Eapen DJ, Valiani K, Reddy S, Sperling L. Management of familial hypercholesterolemia during pregnancy: case series and discussion. *J Clin Lipidol* 2012;6(1):88-91.

2.C. Diabetes en la mujer

2.C.a. Prevalencia de diabetes en las mujeres

La diabetes tipo 2 (DBT2) es una enfermedad en constante aumento a nivel mundial. En la actualidad 1 de cada 11 adultos tiene diabetes (425 millones de personas) y se espera que, para el año 2045, 629 millones de personas tendrán diabetes (DBT) con un aumento de la prevalencia del 48% (1). Es una de las mayores emergencias sanitarias del siglo XXI y, junto con las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y las enfermedades respiratorias, representa el 80% de las causas de muerte prematura por enfermedades no transmisibles (ENT) (2,3). La prevalencia de DBT en nuestro país asciende al 12,7% según la última encuesta nacional de factores de riesgo (ENFR) (4). El incremento se atribuye en parte al crecimiento y envejecimiento de la población, con un gran aumento de personas mayores de 65 años, así como a la mayor prevalencia de obesidad y sedentarismo. Ambos factores están estrechamente relacionados con los profundos cambios en los modelos de producción y distribución de alimentos, el aumento en los contenidos de grasas y azúcar en alimentos y bebidas, y la gran disponibilidad de alimentos, entre otros (3).

Se estima que la prevalencia de DBT entre las mujeres de 20 a 79 años es del 8,4%, lo que es ligeramente inferior a la de los varones (9,1%), sin embargo, en el grupo de edad entre 65 a 79 años muestra la mayor prevalencia de DBT en mujeres que en varones. Si bien la prevalencia de DBT es superior en los hombres, la intolerancia a la glucosa es más común entre las mujeres independientemente de la edad (1). En la Argentina una de cada 10 mujeres tiene DBT y cerca de la mitad desconoce el diagnóstico (4).

Ciertos factores pueden aumentar el riesgo de padecer DBT, como tener más de 45 años, tener antecedentes familiares de DBT, tener sobrepeso u obesidad, hipertensión arterial (HTA), dislipidemias (DLP), enfermedad cardiovascular (ECV), así como el antecedente de diabetes gestacional (DG). La mujer suele presentar una mayor prevalencia de obesidad en relación con los hombres y esta es uno de los responsables en el desarrollo de DBT2 (5-8).

Puntos clave: Prevalencia de diabetes en las mujeres

- La prevalencia de DBT en la Argentina asciende al 12,7 %. Una de cada 10 mujeres tiene DBT y la mitad de ellas desconoce el diagnóstico.
- La prevalencia internacional es levemente mayor en el hombre hasta los 79 años, pero esta relación se invierte en mujeres arias.
- Los factores de riesgo de padecer DBT son la edad, el antecedente familiar de DBT, el sobrepeso/obesidad; otro factor de riesgo es la diabetes gestacional. El gran desarrollo se asocia particularmente a la mayor prevalencia de obesidad.
- Tanto la DBT como la obesidad se relacionan con cambios en los modelos alimentarios con el aumento en los contenidos de grasas y azúcar en alimentos y bebidas con la gran disponibilidad.

2.C.b. Diabetes y su relación en la mujer con las enfermedades cardiovasculares

2.C.b.1) Diabetes y enfermedad cardiovascular en las mujeres

El estado de resistencia a la insulina y las alteraciones metabólicas asociadas como la dislipidemia (DLP), la hipertensión arterial (HTA), la hipercoagulabilidad y el estado proinflamatorio influyen en la prematuridad y gravedad de las lesiones ateroscleróticas que desarrollan los pacientes con DBT (9). Además, el riesgo de muerte por un evento cardiovascular en los pacientes con DBT es 2 a 4 veces mayor que en la población no diabética (10,11). Este exceso de mortalidad es más elevado en mujeres (4-5 veces) que en varones (2-3 veces) (12).

Las mujeres con DBT2 tienen 40% mayor riesgo de enfermedad coronaria (EC) comparadas con los hombres con DBT, y duplican el riesgo de eventos fatales y no fatales (13). En la población general la incidencia de un infarto agudo de miocardio (IAM) es mayor en hombres que en mujeres con un HR (*hazard ratio*) ajustado por edad de 2,56 (IC 2,53 -2,60). En pacientes con DBT, los hombres siguen presentando mayor riesgo cardiovascular (RCV) pero esta diferencia se atenúa con un HR 1,22 (IC 1,28-1,25) (14).

Las mujeres con DBT tienen 3 veces más ECV comparadas con las que no tienen DBT, en tanto en los hombres el RCV es solamente dos veces mayor. En un estudio de Huxley publicado en BMJ hace más de una década, ya se observaba que la EC se presentaba 15 a 20 años antes en hombres con DBT comparados con aquellos sin diabetes. Sin embargo, la EC en las mujeres se presentaba 20 a 30 años antes. Los autores atribuyen esta mayor incidencia de eventos coronarios en las mujeres diabéticas en comparación con sus pares masculinos, al perfil de riesgo adverso y a la disparidad en el tratamiento (15).

En otro estudio transversal de la población del Reino Unido publicado en 2017, analiza más de 754.000 pacientes con infarto durante una década; la representación de mujeres fue del 36,8%. Se observa que el ingreso por infarto fue estable durante todo el estudio, pero las mujeres con DBT tenían 4,27 más riesgo de ingresar por infarto comparado con las mujeres sin DBT, mientras que los hombres tenían 3,15 veces más riesgo (16). Esta diferencia en la incidencia de la EC en las mujeres con DBT tiene impacto en la mortalidad. En un estudio realizado en 456 hospitales de Polonia en el año 2013 con población de más de 20.000 pacientes con IAMCEST (STEMI: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST), la mortalidad en el subgrupo con DBT fue del 28% en las mujeres y del 21,1% en hombres ($p < 0,0001$) (17).

En tanto en el año 2015, Gao y cols. publicaron un estudio en el que analizaron 13.389 pacientes con IAM-CEST, con 3420 mujeres (25,5%); el riesgo de mortalidad fue el doble (HR 2,08, IC 95%: 1,96-2,20) en mujeres, y ajustado por edad, la mortalidad fue mayor en todos los grupos etarios excepto en los mayores de 80 años donde el riesgo se equipara. El mayor riesgo es a 30 días (HR 2,23, 2,04-2,45) que se va reduciendo con el tiempo con HR 1,75 (1,47- 2,09) a 12 años del infarto de miocardio (IAM) (18).

¿Cuáles son los factores asociados al mal pronóstico?

Las mujeres que ingresan por infarto tienen 2-3 factores de riesgo cardiovasculares (FRC) más en el 50% de los casos, en especial HTA y DLP, y tienen más comorbilidades y mayor prevalencia de insuficiencia renal. Si bien tradicionalmente se decía que las mujeres consultaban más tarde, con retraso en la implementación de métodos de revascularización debido a que la presentación del dolor coronario en las mujeres es diferente y difícil de reconocer, actualmente ese concepto está en revisión (15,18).

En un estudio publicado en 2012 se postula que las mujeres refieren síntomas diferentes y por esta razón acuden más tarde y cuando llegan a los servicios de emergencias ya tienen síntomas de insuficiencia cardíaca (IC), refieren disnea y palpitaciones, en lugar de dolor precordial (19). El tratamiento de la mujer con diabetes e infarto también es diferente respecto de los hombres. Reciben menos β -bloqueantes, aspirina, estatinas y menos terapia de reperfusión. También tienen menos adherencia al tratamiento que los hombres y menos acceso a rehabilitación. Con respecto a la prevención secundaria, también encontramos diferencias entre hombre y mujeres con diabetes. Las pacientes con DBT son las que más se benefician con el tratamiento con estatinas y reducción de los niveles de C-LDL. Sin embargo, tienen mayor porcentaje de abandono (20-22).

Para el tratamiento antiplaquetario se recomienda el uso de prasugrel y ticagrelor cuyo beneficio es similar para hombres y mujeres, aunque las mujeres están subtratadas o los reciben en dosis subóptimas. Recientemente, el registro sueco con más de 400.000 pacientes revela que el riesgo de IAM, muerte cardiovascular (CV) y accidente cerebrovascular (ACV) en la población con DBT se va equiparando al de la población sin DBT cuando se logra el control de todos los FRC, y se destaca una mayor inclusión de mujeres (49,4%) (23). Un metanálisis que incluyó 19.304 pacientes diabéticos evidenció una mayor mortalidad e incidencia de eventos mayores cardiovasculares duros (MACE) a corto y largo plazo en mujeres luego de recibir una angioplastia después de un IAM, con respecto a los hombres (24). Por otro lado, en un estudio italiano que evaluó la evolución luego de una cirugía de revascularización miocárdica, se observó que las mujeres presentaban mayor riesgo de reinternación por infarto o IC que los hombres con similar sobrevida a 5 años (25).

Puntos clave: DBT y enfermedad coronaria

- El riesgo de muerte por una ECV en los pacientes con DBT es 2 a 4 veces mayor que en la población no DBT y es más elevado en mujeres (4-5 veces) que en varones (2-3 veces).
- Las mujeres con DBT2 tienen 40% mayor riesgo de enfermedad coronaria, y duplican el riesgo de evento fatal y no fatal con respecto al hombre.
- En cuanto al infarto de miocardio, la incidencia es mayor en el hombre que en la mujer, pero en pacientes con DBT, aunque sigue siendo mayor en el hombre, esta diferencia se atenúa.
- La enfermedad coronaria tiene una presentación más temprana en mujeres DBT e incluso se anticipa al hombre con DBT en aproximadamente 10 años.
- Esta disparidad de riesgo podría estar atribuida al perfil de riesgo adverso y a la disparidad en el tratamiento.
- Las mujeres con DBT tenían 4,27 más riesgo de sufrir un infarto comparadas con las no DBT y mayor que los hombres (3,15 veces más riesgo). La diferencia en la incidencia de la EC en las mujeres con DBT, tiene impacto en la mortalidad (16).
- El riesgo de mortalidad por IAM es el doble (HR 2,08) en mujeres DBT, en especial en <60 años, y el mayor riesgo es a 30 días. A mayor edad se equipara el riesgo (18).
- *Factores asociados al mal pronóstico:* más del 50% tienen 2-3 FRC asociados (en especial HTA y DLP), más comorbilidades y mayor prevalencia de insuficiencia renal.
- Esto se debe en parte a los síntomas atípicos de presentación y al retraso en la llegada a la atención médica, en muchos casos con síntomas de insuficiencia cardíaca.
- Las mujeres también reciben menos tratamiento médico e intervencionista, también tienen menos adherencia al tratamiento que los hombres y menos acceso a rehabilitación.
- Aunque son las que más se beneficiarían de una adecuada prevención secundaria, en especial con el tratamiento con estatinas. Tienen similar beneficio con tratamiento antiagregante que los hombres.
- El estudio sueco (23) con una inclusión de mujeres equiparada, revela que el riesgo de ECV en la población con DBT se va equiparando al de la población sin DBT cuando se logra el control adecuado de todos los FRC.

2.C.b.2) Diabetes e insuficiencia cardíaca en la mujer

Las mujeres con DBT presentan una mayor susceptibilidad a la cardiopatía diabética además de la cardiopatía coronaria. Se observa mayor hipertrofia ventricular (HVI) y aumento de la masa ventricular izquierda (MVI) en relación con el control glucémico y la disfunción diastólica (10). Esto se relaciona más estrechamente con la intolerancia a la glucosa que es más relevante en las mujeres (26). Además, la cardiomiopatía diabética preclínica fue más común en pacientes de sexo femenino, siendo el único predictor independiente de hipertrofia del ventrículo izquierdo (27).

La cardiomiopatía diabética preclínica se asocia con resultados cardíacos adversos y mayor mortalidad en el seguimiento. La obesidad, la HTA y la DBT son FRC independientes para IC y pueden causar un deterioro más adverso del metabolismo miocárdico en las mujeres en comparación con los hombres (28).

Un estudio de cohorte prospectivo confirma una asociación positiva entre el índice de masa corporal (IMC) y el riesgo de insuficiencia cardíaca (IC) entre los hombres, pero sugiere una asociación en forma de "J" entre las mujeres con DBT2 (29). Los varones tienden a sufrir con más frecuencia de IC a una edad más temprana debido a la enfermedad coronaria (EC). También son más propensos a desarrollar dilatación ventricular, mientras que las mujeres tienden a desarrollar, con mayor frecuencia, hipertrofia concéntrica con IC diastólica y fracción de eyección (FEVI) preservada. Un metanálisis a gran escala sobre IC, utilizando un gran conjunto de datos de pacientes individuales, encontró que la DBT era más frecuente en mujeres que en hombres, incluidos los pacientes con FEVI tanto reducida como conservada (30). Aunque en general se observó un beneficio en la supervivencia en las mujeres, especialmente con etiología no isquémica, la DBT concomitante atenuó el menor riesgo de mortalidad relacionado con el sexo femenino y modificó la asociación entre el sexo y las muertes independientemente de la función ventricular izquierda (preservada o reducida). Por lo tanto, la presencia de DBT parece atenuar el efecto protector biológico del sexo femenino en la progresión de la cardiomiopatía, que es similar a las condiciones en la ECV, aunque los mecanismos subyacentes exactos aún no están claros. Además de la lipotoxicidad, están involucrados muchos otros mecanismos moleculares, entre los que se incluyen la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo, la inflamación intramiocárdica, la afectación del sistema renina-angiotensina, la señalización

de insulina alterada o el manejo del glucógeno miocárdico alterado. Todos estos mecanismos pueden interactuar y alterar la función cardíaca y promover la lesión de los cardiomiocitos (31). Existen diferencias en la respuesta adrenérgica a la actividad física con valores más altos en las mujeres que causan diferencias en el metabolismo de los lípidos y la acción hipertrófica del miocardio (32).

Un metanálisis realizado en 12 millones de personas por Ohkuma y cols. revela que el riesgo de IC asociado a DBT tipo 1 es 47% superior en las mujeres comparado con el de los hombres, en tanto en la DBT tipo 2 este riesgo es 9% mayor en el género femenino. Los autores explican el mayor riesgo asociado a un peor control glucémico en las mujeres, al sub-tratamiento en este subgrupo que puede favorecer el desarrollo de cardiomiopatía diabética, independientemente del antecedente de EC y de HTA, así como a una mayor exposición a la hiperglucemia durante el estado prediabético (más frecuente en las mujeres) y finalmente, a la coexistencia de más FRC en la mujer, en relación con los hombres (33).

Puntos clave: DBT e insuficiencia cardíaca
- Las mujeres tienen mayor HVI con mayor MVI con más insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada a diferencia de los hombres. En estos últimos la miocardiopatía (MCP) diabética se asocia a disfunción sistólica y EC. - La MCP DBT tiene estrecha relación con el control glucémico e intolerancia a la glucosa, y otros FRC asociados (HTA, DLP, obesidad). - Los hombres DBT tienden a sufrir IC a edades más tempranas y por EC, a diferencia de las mujeres. - Esto probablemente se relaciona con que las mujeres presentan más síntomas de IC (con función preservada), pero menor mortalidad por IC. - La IC es aún mayor en la mujer con DBT tipo 1, que probablemente esté relacionada con un peor control glucémico y mayor exposición a hiperglucemia en el período de prediabético.

2.C.c. Estrategias de gestión de tratamiento específico para el género para maximizar los beneficios

Es imperativo conocer los mecanismos subyacentes de la ECV en la mujer. El primer paso para reducir los eventos CV es implementar el control de los distintos FRC. Se describen dos tipos de barreras en el tratamiento de la mujer con DBT y enfermedad CV:

- Barreras psicosociales
- Barreras en la rehabilitación cardiovascular.

En primer lugar, el pilar del tratamiento en la paciente con DBT es mantener un estilo de vida activo con una alimentación saludable. Por lo general, las mujeres no jerarquizan la importancia de hacer ejercicio en forma regular, con una adherencia al ejercicio mucho menor en comparación con el hombre incluso después de un evento (34,35).

Las mujeres prefieren no declarar su condición de diabéticas en los ámbitos laborales, tienen miedo a las hipoglucemias y, por lo tanto, durante las horas de trabajo se mantienen con niveles de glucemia más elevados. En lo que respecta a la rehabilitación cardiovascular (RHCv), las mujeres se remiten un 32% menos a rehabilitación CV que los hombres, y, de las que son derivadas, acuden un 36% menos y completan el programa un 27% menos que los hombres (36). En un metaanálisis de la Clínica Mayo se describe que las principales barreras tienen relación con un bajo nivel cultural, la presencia de comorbilidades (diabetes), inadecuado soporte social, responsabilidades familiares, dificultades en el transporte como también en la inadecuada información acerca de la RHCv. Armstrong y cols. evaluaron pacientes no-diabéticos y diabéticos. La capacidad cardiopulmonar incremento al año en 0,9 METS (unidad de medida del índice metabólico de una prueba de esfuerzo) en hombres no-DBT, 0,6 METS en hombres DBT, 0,9 METS (unidad de medida del índice metabólico de una prueba de esfuerzo) en mujeres no DBT y solo 0,5 METS en mujeres DBT ($P = 0,0001$). Concluyen que los pacientes DBT y específicamente mujeres diabéticas fallaban en completar el programa de RHCv y concurrir a la visita anual. Los pacientes DBT, y específicamente las mujeres, tenían menores logros de capacidad cardiopulmonar. Concluyen también en la importancia de identificar las barreras para la adherencia a una RHCv, específicamente en mujeres con DBT, por el beneficio que implica (37).

En otro estudio canadiense que incluyó 25.958 pacientes con enfermedad coronaria (24,6% mujeres), se observó que menos mujeres eran referidas y aún menos completaban el programa de RHCv. Sin embargo, aquellas mujeres que lo completaban, experimentaban una significativamente mayor reducción de la mortalidad (HR 0,36; 0,28-0,45) frente a los hombres (HR 0,51; 0,46-0,56) (38).

El estudio del Reino Unido demostró la importancia del reclutamiento activo, no existiendo diferencias de género. No hubo diferencias para ingresar en un programa de rehabilitación tanto en hombres y como en mujeres ante la propuesta médica (OR de 4,223 y 4,033, respectivamente, $p < 0,05$) (39). Se evidencia la importancia desde el personal de salud de informar e invitar en forma activa en especial a las mujeres DBT. Se proponen como posibles soluciones la derivación automática y activa, el consejo sanitario adecuado, el programa domiciliario y programas remotos asistidos a través de teléfonos inteligentes (Smartphone) (35,36,39,40).

Es fundamental trabajar en la concientización de la población en la necesidad de generar cambios en el estilo de vida y la práctica de ejercicios, desestigmatizar la enfermedad en el ámbito laboral y lograr apoyo familiar y laboral en el tratamiento de la mujer con diabetes. También existen diferencias de género en la manifestación clínica de las ECV, la DBT y en la respuesta al tratamiento. Aunque no haya tantas diferencias, sin embargo, es imperativo el desarrollo de estudios controlados (ERC) con inclusión de mujeres equiparadas a los varones (50%). Esto permitirá comprender mejor la fisiopatología de la enfermedad CV, mejorar el manejo clínico de las ECV y desarrollar posibles opciones diagnósticas y terapéuticas específicas para cada género.

Puntos clave: Estrategias de gestión de tratamiento específico para género
• Uno de los puntos más importantes para reducir los eventos CV es implementar el control de los todos los factores de riesgo, siendo fundamental un estilo de vida saludable con dieta saludable, ejercicio físico regular, control de peso. • Existen algunas barreras por menor acceso a RHCV pero también debido a la mujer misma, que no jerarquiza la importancia del ejercicio incluso con menor adherencia después de un evento CV en comparación con el hombre. • También se relaciona con barreras psicosociales como el bajo nivel cultural, comorbilidades, inadecuado soporte social, responsabilidades familiares, dificultades en el transporte, así como no recibir información adecuada acerca de la RHCV y su beneficio. • Las mujeres DBT tienen menos capacidad funcional que las no DBT y menos que los hombres DBT. • Las pacientes son menos derivadas a un plan de RHCV por parte de los profesionales, y también ellas fallan más en completar el programa de RHCV y en concurrir a la visita anual de control. Es muy importante identificar las barreras de cada paciente en especial en mujeres DBT, como también ofrecer la posibilidad de integrarse a un plan de RHCV, como también brindar información del beneficio que ello implica. • El mayor beneficio de la integración en un plan de RHCV lo experimentan las mujeres diabéticas con una significativa reducción de la mortalidad. • Es fundamental trabajar en la concientización de la población en la necesidad de generar cambios en el estilo de vida y ejercicio, desestigmatizar la enfermedad en el ámbito laboral y lograr apoyo familiar y laboral en el tratamiento.

2.C.d. Recomendaciones para la intervención temprana

2.C.d.1) Detección y prevención temprana de diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular

Conocer los factores que intervienen en el desarrollo de diabetes mellitus (DBT) y de ECV es de fundamental importancia para dirigir las estrategias que identifiquen correctamente a las mujeres en riesgo y orientar las intervenciones dirigidas a la prevención. El primer paso es realizar una historia clínica completa focalizada en los antecedentes familiares de ECV y DBT, el antecedente de diabetes gestacional (DG), medir el índice de masa corporal (IMC), el perímetro de cintura y la presión arterial (PA) (8,41).

Existen aspectos específicos del género que impactan en la detección temprana de la DBT y en la prevención de la ECV en las mujeres: la composición corporal, diferencias en el metabolismo de la glucosa y en el perfil lipídico, influencias hormonales, así como también el nivel educativo, el soporte social y el estilo de vida (41,42). La detección de la DBT2 es más tardía que en los hombres y, cuando se llega al diagnóstico, presentan con mayor frecuencia complicaciones (26,41).

Prevención y detección temprana de DBT

Las mujeres presentan mayor incidencia de prediabetes que los hombres, relacionada con mayor sobrepeso y menos actividad física (8,43). Otras condiciones que se han asociado como posibles factores de riesgo de desarrollo de DBT son: glucemia alterada en ayuno, antecedentes familiares de DBT2, un perfil lipídico de C-HDL bajo (< 35 mg/dL) y TG elevados (≥ 150 mg/dL), tratamiento crónico con corticoides, HTA, hígado graso no alcohólico, acantosis nigricans, trastornos del sueño (síndrome de apneas nocturnas), el tratamiento para la esquizofrenia y los trastornos bipolares (8,41,43). Por otro lado, la diabetes gestacional (DG), la preemlupsia y el ovario poliquístico son condiciones específicas que confieren aumento de riesgo de desarrollo de diabetes. En ese sentido,

la DG persiste como una condición subestimada, subdiagnosticada y su incidencia se encuentra en aumento. El antecedente de DG incrementa en un 70% la posibilidad de desarrollar diabetes en el futuro, así como también estaría asociada a potencial riesgo de daño vascular (6,7,44).

Prevención y detección temprana de la enfermedad cardiovascular en la DBT

La ECV es una de las principales causas de mortalidad en las personas con DBT. Las mujeres con DBT tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad aterosclerótica y a edad más temprana (45). Asimismo, tienen una alta prevalencia de isquemia miocárdica silente y casi un tercio de los infartos de miocardio (IAM) son asintomáticos (46). En el caso de la isquemia silente, según el estudio DIAD (*The Detection of Ischaemia in Asymptomatic Diabetics*) no mostró una diferencia significativa en la prevalencia entre hombres y mujeres (24 vs. 17%, respectivamente), con mayor mortalidad en los primeros (1,7 vs 3,8%; $P = 0,047$) (47).

Por otro lado, las mujeres con DBT tipo 1 presentan 3,5 veces más riesgo de calcificaciones coronarias que los hombres (47). Las anomalías metabólicas como la alteración de la glucemia en ayunas, la insulinoresistencia, la dislipidemia, la HTA y la obesidad central pueden afectar a las mujeres en mayor medida que a los hombres y estas se asocian con un mayor riesgo de ECV (48,49).

Puntos clave: Detección y prevención temprana
- Es importante registrar las diferencias en la mujer como la composición corporal, el metabolismo de la glucosa y el perfil lipídico, influencias hormonales, así como también el nivel educativo, el soporte social y el estilo de vida. - La detección de la DBT2 suele ser más tardía que en los hombres y frecuentemente ya con mayor frecuencia de complicaciones. - Evaluar en primera consulta antecedente de diabetes familiar y gestacional, parámetros antropométricos, PA, perfil lipídico y glucémico, de requerirlo, pesquisar alteraciones relacionadas con pre-DBT. - Las mujeres presentan mayor incidencia de prediabetes que los hombres, relacionada con mayor sobrepeso y menor actividad física. Alteraciones de la glucemia en ayunas, la insulinoresistencia se asocian con un mayor riesgo de ECV más en las mujeres que a los hombres. - También tienen otros factores que se asocian a DBT como tratamiento crónico con corticoides, HTA, hígado graso no alcohólico, ovario poliquístico o diabetes gestacional (DG). - La DG es una condición subestimada, subdiagnosticada y su incidencia creciente relacionada con la posibilidad de desarrollar diabetes en el futuro, así como también al riesgo de daño vascular. - Las mujeres con DBT tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad aterosclerótica y a edad más temprana que se puede evidenciar por métodos no invasivos. - Existe así mismo una elevada prevalencia de isquemia miocárdica e IAM silente, aunque estos eventos no mostraron una diferencia significativa entre género.

2.C.d.2) Intervención en mujeres sanas

Las personas con DBT tienen el doble de riesgo de morir por ECV y 10 veces más riesgo de sufrir internaciones por enfermedad coronaria (EC) que aquellas no diabéticas (50). A su vez, las mujeres con DBT tienen mayor riesgo de ACV que los hombres y mayor mortalidad coronaria (51). La presencia de múltiples FRC asociado a mayor RCV requiere un abordaje multidisciplinario e intensivo (52).

Las dislipidemias son más frecuentes en mujeres con DBT2 mayores de 60 años (53). El tratamiento con estatinas es una estrategia fundamental y reconocida en los pacientes con DBT. El beneficio clínico se mantiene en ambos sexos (54). A pesar de ello existen barreras que dificultan su utilización en las mujeres con DBT como por ejemplo mayor tasa de intolerancia a las estatinas así como también mayor frecuencia de efectos adversos.

La depresión es más frecuente en las mujeres (un 20% sufrirá depresión a lo largo de su vida), y está asociada con menor adherencia al tratamiento, peor control glucémico y aumento de riesgo de infarto de miocardio (55).

En pacientes con intolerancia a la glucosa, la intervención de estilo de vida con dieta y ejercicio comparada con grupo control permitió disminuir significativamente la mortalidad CV, por todas las causas y la evolución hacia la DBT en un seguimiento a 23 años (56).

Las principales intervenciones terapéuticas en esta etapa se basan en el adecuado manejo de los FRC, el control metabólico, control de sobrepeso/obesidad, nutrición, síndrome depresivo y utilización de fármacos con potencial beneficio cardiovascular (8,43,57).

Puntos clave: Intervención en mujer sana

- La asociación de múltiples FRC se relaciona con mayor riesgo cardiovascular (RCV) y por lo tanto requiere un abordaje multidisciplinario e intensivo.
- La asociación de DLP a la DBT es frecuente, sobretudo en mujeres con DBT2 mayores de 60 años. El tratamiento con estatinas es una estrategia fundamental, aunque existe una mayor tasa de intolerancia y efectos adversos a las estatinas en la mujer DBT.
- La depresión es más frecuente en las mujeres y está asociada con menor adherencia al tratamiento, peor control glucémico y aumento de riesgo de infarto de miocardio.
- Las principales intervenciones terapéuticas en esta etapa se basan en el adecuado e intensivo manejo de los FRC, control metabólico, control de sobrepeso/obesidad, nutrición, síndrome depresivo y utilización de fármacos con potencial beneficio cardiovascular (p. ej. estatinas).

2.C.d.3) Cómo implementar la evaluación actual del riesgo cardiovascular

La DBT ha sido considerada, durante mucho tiempo, como un equivalente de ECV. Los pacientes con DBT2 sin cardiopatía mostraron una mortalidad similar a la de los pacientes sin DBT que tuvieron un evento coronario (58). Estos argumentos llevaron a que en el ATP III 2001 (*adult treatment panel III* [Guía o programa de educación y tratamiento de la dislipidemia]) considerara que los pacientes con diabetes fueran tratados como una categoría separada de alto riesgo, sin necesidad de estratificación (59). Esta idea es útil para reconocer el riesgo elevado de los pacientes con DBT y de esa forma intensificar el tratamiento.

Actualmente, existen al menos 110 calculadoras diferentes de RCV y 45 exclusivamente para pacientes con diabetes (60). La presencia de DBT se considera como un marcador de riesgo mayor en la mayoría de las tablas de evaluación de RCV. La sola presencia de DBT como marcador incrementa 3 veces el riesgo de ECV en las mujeres (61). En un metanálisis de 37 estudios (incluidos 447.064 pacientes con DBT2), el riesgo relativo (RR) de mortalidad CV entre pacientes con diabetes y sin ella fue mayor entre las mujeres (HR 3,50) que en hombres (HR 2,06). Por lo tanto, en mujeres con diabetes, el RR de un evento coronario fatal es 50% más alto que en los hombres (11,14,15,62).

En la última guía norteamericana (ACC/AHA) se destaca la utilización de una nueva escala de riesgo (*score*), el cual reemplaza la tradicional escala de puntuación de Framingham, basado en cohortes de los estudios epidemiológicos e incorpora un nuevo concepto que proyecta el riesgo estimado más allá de los 10 años. Las variables utilizadas en esta escala de riesgo son: edad (40-79 años), sexo, raza, colesterol total, C-HDL, presión arterial sistólica (PAS), DBT, tabaquismo y tratamiento para la HTA, estatinas y aspirina (63).

Por otro lado, en las guías de prevención europeas, las personas con DBT se categorizan como de riesgo alto o muy alto en relación con la presencia/ausencia de daño de órgano blanco y quedan fuera de la estimación de riesgo de esta escala (8).

Existen dos escalas de riesgo utilizados ampliamente en la estimación del riesgo de las personas con DBT:

- El UKPDS: diseñado por la universidad de Oxford, que toma sus datos de 53.000 pacientes del *UK prospective diabetes study* y utiliza variables de sexo, edad, etnia, tabaquismo, fibrilación auricular, hemoglobina glicosilada (HbA1c), TAS, Col-T y C-HDL (64).
- El ADVANCE: basado en las poblaciones del *ADVANCE trial* y el *ADVANCE ON trial* y considera edad en el momento del diagnóstico, duración de la diabetes, presión del pulso, HTA tratada, hemoglobina glicosilada (HbA1c), albúmina/creatinina y colesterol no C-HDL (65).

Tabla 1. Hallazgos que determinan riesgo en la paciente con diabetes. DBT1: diabetes tipo 1, DBT2: diabetes tipo 2, eGFR: filtrado glomerular renal. DOB: daño órgano de blanco, HVI: hipertrofia ventricular izquierda

Riesgo muy elevado	Marcadores de riesgo		Otros marcadores de riesgo (62)
	Riesgo elevado	Modificadores de riesgo (8)	
Inicio temprano de DBT1 con duración ≥ 20 años	DBT2 con duración ≥ 10 años sin daño de órgano blanco	Placas ateromatosas en carótida o arteria femoral	Hiper glucemia crónica o episodios de hipoglucemia graves
≥ 3 FRC mayores (edad, HTA, DLP, TBQ, obesidad).	Albuminuria ≥ 30 $\mu\text{g}/\text{mg}$ de creatinina (DOB)	Score (escala) de calcio coronario positivo	Síndrome de apneas nocturnas
eGFR < 30 $\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ (DOB)	eGFR < 60 $\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ (DOB)	Índice tobillo/brazo $< 0,9$	Síndrome metabólico
HVI/ retinopatía/ neuropatía (DOB)			Hígado graso no alcohólico

2.C.e. Mensaje final

Dado que la diabetes en uno de los mayores FRC, muy asociado a otros, y con consecuencias CV, coronarias y cerebrovasculares, y que también afecta territorios como el vascular periférico de los miembros inferiores, que a su vez tiene consecuencias en la calidad de vida, muchas de las recomendaciones no están estrictamente destinadas al género calidad de vida de la mujer y de gran parte de la población.

Puntos clave: Evaluación del riesgo en la mujer diabética
- La presencia de DBT se considera como un marcador de riesgo mayor en la mayoría de las escalas de puntuación de riesgo CV. La sola presencia de DBT como marcador incrementa en 3 veces el riesgo de ECV en las mujeres. - En las guías de prevención europeas, las personas con DBT se categorizan como de riesgo alto o muy alto en relación con la presencia/ausencia de daño de órgano blanco. Existen 2 escalas: UKPDS y el ADVANCE. - Existen algunos hallazgos que demuestran daño de órgano blanco, y algunos de los hallazgos incrementan el riesgo del paciente. - Las mujeres < 45 años de edad y con menos de 10 años de evolución de DBT, sin otras condiciones de riesgo podrían ser consideradas como un grupo de menor riesgo. - Existen otros marcadores que se asocian a mayor riesgo en el diabético que deben considerarse en forma personalizada y según criterio clínico (véase Tabla 1). - Los marcadores de riesgo están destinados a evaluar el riesgo en el paciente DBT, tanto hombre como mujer.

Recomendaciones: Prevención y detección temprana (8,44,66,67)	Clase	Nivel de evidencia
– Intervenciones en el estilo de vida: control de peso, cesación tabáquica, aumento de la ingesta de frutas, verduras y fibras, reducción de las grasas saturadas.	I	A
– Reducir ingesta de azúcares refinados, harinas y bebidas azucaradas tanto en DBT como en pre-diabetes.	I	A
– Realizar al menos 150 min/semana de actividad física moderada o bien 75 min/semana de actividad física vigorosa.	I	A
– Todas las mujeres con sobrepeso u obesidad deben ser aconsejadas e instruidas en la relación entre esta condición y el potencial riesgo de desarrollo de DBT2.	I	B
– Intensificar cambios en el estilo de vida y actividad física principalmente en mujeres con alteración de la glucemia en ayunas, sobrepeso, TG = >50 mg/dL o C-HDL <50 mg/dL, cesación tabáquica.	I	A
– Los cambios de estilo de vida están recomendados para retrasar /prevenir la conversión de pre-DBT a DBT2.	I	A
– Ante un caso de alteración de glucemia en ayuno (110-126 mg/dL), realizar prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTGO75) y en caso de ser negativa, repetirla anualmente.	I	A
– Embarazo: realizar pesquisa en caso de antecedentes familiares o personales de primer grado, ≥30 años, obesidad.	I	A
– Embarazo: realizar una glucemia en ayuno en el primer control obstétrico y PTGO75 entre la semana 24 y 28 de embarazo.	I	A
– En mujeres con antecedentes de DG realizar un estrecho seguimiento de sus valores glucémicos.	I	A
Control metabólico:		
– HbA1c = <7% en la mayoría de los adultos, aunque el objetivo debe individualizarse según la edad, fragilidad y riesgo de hipoglucemias.	I	A

(continúa)

(continuación)

Recomendaciones: Prevención y detección temprana (8,44,66,67)	Clase	Nivel de evidencia
Control de la presión arterial:		
– Se recomienda una TA <140/90 mmHg (Recomendación clase I, Nivel de Evidencia A), aunque podría considerarse menos en pacientes con DBT1 y en pacientes jóvenes sin fragilidad (R. clase IIa, Nivel de Evidencia A).	I	A
– Se recomienda iniciar tratamiento antihipertensivo en pacientes DBT con PA > 140/90 mmHg; el objetivo debe ser 130/80 mm Hg.	I	A
– Se sugiere evaluación psicosocial en consulta con identificación de alteraciones psicológicas (como depresión) e identificar posibles barreras para cumplir un adecuado estilo de vida y adherencia al tratamiento médico.	IIa	B
– En mujeres con antecedentes de algún trastorno de hipertensión arterial durante el embarazo deben realizarse controles periódicos de presión arterial y DBT.	IIa	B
– En mujeres con síndrome de poliquistosis ovárica o diabetes gestacional debe considerarse evaluación para descartar DBT periódicamente.	IIa	B
– Se sugiere descartar hígado graso no- alcohólico o esteatohepatitis en toda paciente con sobrepeso, obesidad, diabetes tipo 2 o síndrome metabólico con función hepática y ecografía del hígado.	IIa	B
– En mujeres con historia de parto prematuro deben realizarse controles periódicos de presión arterial y DBT.	IIa	B
Recomendaciones: Tratamiento en la mujer diabética		
– En pacientes de riesgo moderado debe considerarse el objetivo de C-LDL <100 mg/dL.	I	A
– En pacientes de alto riesgo debe considerarse el objetivo de C-LDL <70 mg/dL o bien la reducción de 50% del C-LDL basal.	I	A
– Los fármacos de primera elección son las estatinas, a excepción de la mujer fértil sin adecuado control de la natalidad en quienes están contraindicadas.	I	A
– En mujeres >40 años y riesgo elevado, la terapia con estatinas debe ser considerada para reducir el desarrollo de enfermedad macrovascular y microvascular independientemente del valor de colesterol basal.	IIb	C
– En el tratamiento de la HTA en el paciente con intolerancia a la glucosa o pre-diabetes, se prefieren bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), IECA o ARA-II por retrasar la evolución hacia la DBT, con excepción de la mujer fértil sin adecuado control de la natalidad.	IIa	A
– Considerar bloqueantes del SRAA como primera línea, especialmente en pacientes con albuminuria, con excepción de la mujer fértil sin adecuado control de la natalidad.	I	A
Fármacos antidiabéticos:		
– Pueden ser útiles para alcanzar una hemoglobina glicosilada (HbA1c) <7%. Los tratamientos no difieren entre hombres y mujeres.	IIa	B
– El objetivo de una HbA1c < 7% debe considerarse como medida de prevención de complicaciones macrovasculares en todo diabético.	IIa	C
Antiagregación plaquetaria:		
– Aspirina en las mujeres >60 años con alto riesgo cardiovascular y bajo riesgo de sangrado.	IIb	A
– No está indicada la aspirina en pacientes diabéticos de bajo y moderado riesgo.	III	A
– Debe tenerse especial cuidado en la mujer fértil para quienes están contraindicados los IECA y ARA-II, como las estatinas, excepto bajo medidas anticonceptivas estrictas.	III	A
– Los suplementos vitamínicos y antioxidantes no están recomendados para reducir el riesgo en la paciente DBT.	III	B
Recomendaciones: Estudios complementarios y evaluación de riesgo		
– Se recomienda electrocardiograma (ECG) cada 3 a 5 años.	I	A
– Prueba funcional en busca de isquemia miocárdica: ante síntomas típicos o atípicos, índice brazo-tobillo anormal, soplos carotídeos, accidente isquémico transitorio, ECG anómalo.	I	B
– Búsqueda de daño de órgano blanco, y, de existir, categorizar como pacientes de muy alto riesgo.	I	C
– Evaluación con eco-Doppler vascular la presencia de placas ateromatosas en carótida y/o femoral como modificador de riesgo CV en paciente asintomático.	IIa	B
– Score (escala) de calcio como modificador de riesgo CV en paciente asintomático como modificador de riesgo CV en paciente asintomático.	IIa	B
– La evaluación con índice tobillo- brazo está indicada como modificador de riesgo CV en paciente asintomático.	IIa	B
– No está indicada la evaluación del grosor miointimal en la evaluación de riesgo CV del paciente DBT.	III	A

BIBLIOGRAFÍA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. <http://www.diabetesatlas.org>
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047-53.
3. Candib LM. Obesity and diabetes in vulnerable populations: reflection on proximal and distal causes. *Ann Fam Med*. 2007;5(6):547-56.
4. 4.ª Encuesta Nacional de Factores de Riesgo: resultados preliminares. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional de Estadística y Censos- INDEC, Secretaría de Gobierno de Salud; 2019. Libro digital, PDF.https://www.indec.gob.ar/cuadros/enfr_2018_resultados.
5. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384(9945):766-81.
6. Engeland A, Bjorge T, Daltveit AK, Skurtveit S, Vangen S, Vollset SE, Furu K. Risk of diabetes after gestational diabetes and preeclampsia. A registry-based study of 230,000 women in Norway. *Eur J Epidemiol* 2011;26:157- 63.
7. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773-9.
8. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41(2):255-323.
9. Sánchez-Recalde A, Kaski JC. Diabetes mellitus, inflammation and coronary atherosclerosis: current and future perspectives. *Rev Esp Cardiol* 2001;54(6):751-63.
10. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham Study. *Circulation* 1979;59(1):8-13.
11. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;26;375(9733):2215-22.
12. Pyörälä K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 1987;3(2):463-524.
13. Anand SS, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AJ, et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur heart J* 2008;29:932-40.
14. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with nondiabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006;368(9529):29-36.
15. Huxley R, Barzi F, Woodward M. 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.
16. Laverty AA, Bottle A, Kim SH, Visani B, Majeed A, Millett C, Vamos EP. Gender differences in hospital admissions for major cardiovascular events and procedures in people with and without diabetes in England: a nationwide study 2004-2014. *Cardiovasc Diabetol* 2017;10;16(1):100.
17. Radomska E, Sadowski M, Kurzawski J, Gierlotka M, Polonski L. ST-segment elevation myocardial infarction in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36(11):3469-75.
18. Gao F, Lam CS, Sim LL, Koh TH, Foo D, Ong HY, et al. Impact of the joint association between sex, age and diabetes on long-term mortality after acute myocardial infarction. *BMC Public Health* 2015;15:308.
19. Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ, Peterson ED, Wenger NK, Vaccarino V, et al; NRMI Investigators. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *JAMA* 2012;307(8):813-22.
20. Griffith D, Hamilton K, Norrie J, Isles C. Early and late mortality after myocardial infarction in men and women: prospective observational study. *Heart* 2005;91(3):305-7.
21. Vaccarino V, Krumholz HM, Yarzebski J, Gore JM, Goldberg RJ. Sex differences in 2-year mortality after hospital discharge for myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2001;6;134(3):173-81.
22. 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.
23. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2018;379(7):633-44.
24. 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.
25. Nicolini F, Vezzani A, Fortuna D, Contini GA, Pacini D, Gabbieri D, et al. RERIC (Registro dell'Emilia Romagna degli Interventi Cardiochirurgici) Investigators. Gender differences in outcomes following isolated coronary artery bypass grafting: long-term results. *J Cardiothorac Surg* 2016;11(1):144.
26. Kautzky-Willer A, Harreite K, Pacini G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2016;37(3):278-316.
27. 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;12:951-7.
28. Peterson LR, Herrero P, Schechtman KB, Racette SB, Waggoner AD, Kisrieva-Ware Z, et al. Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young women. *Circulation* 2004;109:2191-6.
29. Li W, Katzmarzyk PT, Horswell R, Zhang Y, Wang Y, Johnson J, Hu G. Body mass index and heart failure among patients with type 2 diabetes mellitus. *Circ Heart Fail* 2015;8(3):455-63.
30. Martínez-Selles M, Doughty RN, Poppe K, Whalley GA, Earle N, Tribouilloy C, et al. Gender and survival in patients with heart failure: interactions with diabetes and aetiology. Results from the MAGGIC individual patient meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2012;14:473-79.
31. Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia* 2014;57:660-71.
32. Regitz-Zagrosek V, Dworatzek E, Kintscher U, Dragun D. Sex and sex hormone-dependent cardiovascular stress responses. *Hypertension* 2013;61:270-7.
33. Ohkuma T, Komorita Y, Peters S, 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.
34. Physical activity factsheets for the 28 european union member states of the who european region 2018 © world health organization. http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0005/382334/28fs-physical-activity-euro-rep-eng.pdf?ua=1

35. Witvrouw 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.
36. Supervía M, Medina-Inojosa JR, Yeung C, López-Jiménez F, Squires RW, Pérez-Terzic CM, et al. Cardiac Rehabilitation for Women: A Systematic Review of Barriers and Solutions. *Mayo Clin Proc* 2017;92(4):565-77.
37. Armstrong MJ, Martin BJ, Arena R, Hauer TL, Austford LD, Stone JA, et al. Patients with diabetes in cardiac rehabilitation: attendance and exercise capacity. *Med Sci Sports Exerc* 2014;46(5):845-50.
38. Colbert JD, Martin BJ, Haykowsky MJ, Hauer TL, Austford LD, et al. Cardiac rehabilitation referral, attendance, and mortality in women. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(8):979-86.
39. Galdas PM, Harrison AS, Doherty P. Gender differences in the factors predicting initial engagement at cardiac rehabilitation. *Open Heart* 2018;5:e000764.
40. Alosaimi O, Reyes AN, Brown CA. Review of best practice in cardiac rehabilitation for women. *The Internet Journal of Allied Health Sciences and Practice* 2017;15(3), Article 8.
41. The EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group; Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, Franconi F, Gerds E, Foryst-Ludwig A, et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J* 2016;37:24-34.
42. Huxley RR, Peters SA, 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.
43. Paulweber B, Valensi P, Lindstrom J, Lalic NM, Greaves CJ, McKeet M et al. European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2010;42 (Suppl 1):S3-36.
44. Salzberg S, Alvarinas J, López G, Gorbán de Lapertosa S, Linari MA, Falcón E y cols. Guías de diagnóstico y tratamiento de diabetes gestacional. *Rev ALAD* 2016;6:155-69.
45. Lee WL, Cheung AM, Cape D, Zinman B. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2000;23(7):962-8.
46. Ahmed AH, Shankar K, Eftekhari H, Munir M, Robertson J, Brewer A et al. Silent myocardial ischemia: Current perspectives and future directions. *Exp Clin Cardiol* 2007.12(4):189-96.
47. Tandon S, Wackers FJ, Inzucchi SE, Bansal S, Staib LH, Chyun DA, Davey JA, Young LH; DIAD Investigators. Gender-based divergence of cardiovascular outcomes in asymptomatic patients with type 2 diabetes: results from the DIAD study. *Diab Vasc Dis Res* 2012;9:124130.
48. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.
49. McSweeney JC, Rosenfeld AG, Abel WM, Braun LT, Burke LE, Daugherty SL, et al. Preventing and Experiencing Ischemic Heart Disease as a Woman: State of the Science: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016;133(13):1302-31.
50. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e56-528.
51. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775 385 individuals and 12 539 strokes. *Lancet* 2014;383:1973-80.
52. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
53. Awa WL, Fach E, Krakow D, Welp R, Kunder J, Voll A, et al. Type 2 diabetes from pediatric to geriatric age: analysis of gender and obesity among 120,183 patients from the German/Austrian DPV database. *Eur J Endocrinol* 2012;167(2):245-54.
54. Ma Y, Culver A, Rossouw J, Olendzki B, Merriam P, Lian B, Ockene I. Statin therapy and the risk for diabetes among adult women: do the benefits outweigh the risk? *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2013;7(1):41-4.
55. González JS, Safren SA, Cagliero E, Wexler DJ, Delahanty L, Wittenberg E, et al. Depression, self-care, and medication adherence in type 2 diabetes: relationships across the full range of symptom severity. *Diabetes Care* 2007;30(9):2222-7.
56. Li G, Zhang P, Wang J, An Y, Gong Q, Gregg EW, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:474-80.
57. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140-9.
58. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339(4):229-34.
59. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. *Circulation* 2002;106(25):3143-421.
60. Allan GM, Nouri F, Korownyk C, Kolber MR, Vandermeer B, McCormack J. Agreement among cardiovascular disease risk calculators. *Circulation* 2013;127(19):1948-56.
61. 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;151:1141-7.
62. Bertolucci and Rocha. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. Review. *Diabetol Metab Syndr* 2017;9:25.
63. 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):e1046-e1081.
64. UKPDS Outcomes Model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia* 2013;56(9):1925-33.
65. Kengne AP, Patel A, Marre M, Trauert F, Lievre M, Zoungas S et al. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18(3):393-8.
66. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano 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 Preven-

tion 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.

67. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. Endocr Pract 2016;22(Suppl 3):1-203.

2.D. Sobrepeso y obesidad como factor de riesgo en la mujer

2.D.a. Obesidad y sobrepeso

1) Impacto y riesgo de la obesidad

El **impacto de la obesidad** en el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) parece ser mayor en mujeres que en hombres. En el Framingham Heart Study, la obesidad aumentó el riesgo de ECV en un 64% en mujeres en comparación con un 46% en hombres (1). Casi 3000 participantes fueron seguidos en el estudio Framingham con un IMC basal de 24,8 kg/m² para hombres y 24,0 kg/m² para mujeres. El 16,7% de los hombres y el 22,4% de las mujeres desarrollaron obesidad en un seguimiento a 15,9 años. Se encontró una asociación positiva con hipertensión arterial (HTA) en la evolución, en particular en mujeres (ajustado a consumo de alcohol, educación, país de nacimiento, tabaquismo, diabetes y menopausia), independientemente de la duración de la obesidad. Tanto la obesidad como la asociación de otros factores de riesgo cardiovasculares (FRC) pueden ser prevenidos (2).

Las guías basadas en la evidencia para la prevención de enfermedades cardiovasculares en mujeres recomiendan una evaluación de riesgo cardiovascular (RCV) inicial. Sin embargo, las herramientas de evaluación de riesgos recomendadas, como el sistema de Evaluación de Riesgo Coronario Sistemático (SCORE), pueden no ser suficientes para detectar el RCV en mujeres con obesidad. Otra barrera para la prevención en las mujeres es el hecho de que los médicos pueden subestimar los efectos de los FRC que son particularmente peligrosos o prevalentes en las mujeres. Estos incluyen diabetes tipo 2 (DBT2), HTA, tabaquismo, obesidad abdominal, sedentarismo y síndrome metabólico. Teniendo en cuenta el tipo de obesidad, el estudio "Women's Health Initiative" encuentra un incremento del RCV de la grasa del tronco (HR 1,91; 1,33-2,74) en comparación con mayor grasa de las piernas (morfología "pera"). Esta última tenía RCV disminuido (HR 0,62; 0,43- 0,89). La obesidad troncal permaneció significativa luego de ajuste de circunferencia de cintura. Tener un incremento de grasa troncal con disminución de grasa de miembros inferiores tuvo un mayor RCV (HR 3,33; 1,46 -7,62) (3).

Para **evaluar el riesgo en mujeres obesas**, se debe realizar una evaluación multifactorial que abarque la evaluación de la distribución de la grasa corporal. La pérdida de peso y los cambios en el estilo de vida, que se ha demostrado que mejoran el perfil de RCV, son intervenciones cruciales y deben considerarse, incluso si las calculadoras de riesgo estándar no indican un RCV elevado (4).

La obesidad se puede medir y clasificar en varias formas, que incluyen el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia de cintura, la relación cintura-cadera (RCC) y porcentaje de grasa corporal (5-7). La medida de obesidad más utilizada es el IMC, que es un marcador sustituto de la composición de grasa corporal de una persona, basado sobre el peso de una persona en kilogramos y la altura en metros. También se ha propuesto la circunferencia del cuello que se asocia a la circunferencia de cintura, IMC y con componentes del síndrome metabólico (8,9).

El IMC de 18,5 a 24,9 kg/m² corresponde a rango de peso normal. Se define sobrepeso como un IMC de 25 a 29,9 kg/m², mientras que un IMC de 30 kg/m² o más se considera obesidad. El punto de corte para la circunferencia de cintura es 80 cm para la mujer y 94 cm para el hombre, valores superiores a estos, ≥80 cm y ≥94 cm respectivamente, se considera obesidad abdominal. Con estos valores debe indicarse reducción del peso. En Estados Unidos y Canadá los puntos de corte son superiores (≥88 cm y ≥102 cm, respectivamente) (6,7).

2) Prevalencia

Algunos datos obtenidos de los Estados Unidos (NHANES) muestran que la prevalencia general de obesidad entre los adultos en 2013-2014 fue de 37,7%. En las mujeres, la prevalencia fue del 40,4% en comparación con 35,0% en hombres. La prevalencia de obesidad clase 3, definida como IMC igual a 40 kg/m² o mayor, también se observa que es significativamente mayor en mujeres que en hombres, con 9,9% comparada con 5,5%, respectivamente. La prevalencia de obesidad general y de clase 3 en las mujeres ha aumentado de manera lineal durante el lapso 2005 a 2014, incluso ajustada por edad, raza, tabaquismo y educación (10,11).

Según informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS [WHO]) se registraron 61% de adultos con sobrepeso y obesidad en las Américas (incluyendo Estados Unidos) en 2014 (12). Cerca de un cuarto de la población es obesa, con incremento en especial en México, Argentina y Chile. Se pronostica un incremento de más del 80% para el año 2030 de la población con sobrepeso u obesidad en población adulta en Latinoamérica y Caribe que estaría relacionado con factores nutricionales (13,14).

La prevalencia de obesidad abdominal en Latinoamérica fue de 45,8%. La mayor prevalencia se registró en empleados (de la Facultad de Medicina) en Colombia (53,6%), y la menor en población negra y mestiza de Minas

Gerais, Brasil (26,7%). La prevalencia se informa mayor en mujeres (41,6%) que en hombres (21,7%) (15). En el estudio LASO (*Latin American Consortium of Studies in Obesity*) también se encuentra mayor prevalencia de obesidad en la mujer en comparación con el hombre en Latinoamérica y región del Caribe, asociada a disminución del colesterol HDL (16). La 4ª Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR) llevada a cabo en la Argentina evidencia mayor exceso de peso (sobrepeso + obesidad) en el hombre (68,5%) que la mujer (55%) por autoinforme. Las cifras ascienden a 70 y 62,8%, respectivamente, cuando se objetiva con mediciones antropométricas. El exceso de peso se incrementa con la edad, en particular en >65 años, como también se relacionó con menor nivel educativo. No se relacionó con tipo de cobertura de salud (privada o pública) (17).

2.D.b. Síndrome metabólico

El riesgo de eventos cardiovasculares (CV) aumenta especialmente en mujeres con obesidad central, debido a la concomitancia de otros FRC o comorbilidades, que a menudo se presentan en mujeres obesas. De hecho, el síndrome metabólico (SM), definido por la presencia de tres o más factores de riesgo (FRC), que incluyen la obesidad central, es más frecuente en mujeres que en hombres con enfermedad coronaria.

Se ha demostrado que el síndrome metabólico proporciona un impulso adicional al RCV de las mujeres en comparación con el de los hombres. Un metanálisis de 21 estudios prospectivos examinó la asociación entre el síndrome metabólico y el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Y encontró que los individuos con SM, en comparación con los que no lo presentaban, tenían una mayor incidencia de mortalidad por todas las causas (RR 1,35; IC 95% 1,17-1,56), mortalidad por ECV (RR 1,74; 1,29- 2,35) y ECV (RR 1,53; 1,26- 1,87). Sin embargo, el riesgo relativo (RR) de la ECV asociada con el SM fue mayor en las mujeres que en los hombres [(RR 2,10; (1,79- 2,45) vs RR 1,57 (1,41-1,75)] (18).

Esto sugiere firmemente que la detección, prevención y tratamiento de los FRC subyacentes del SM deben convertirse en un enfoque importante para la reducción de la carga de enfermedad cardiovascular en la población general, pero en las mujeres en particular (5).

2.D.c. Estrategias de gestión de tratamiento

1) Medidas generales

Las sociedades norteamericanas de cardiología, *American Heart Association* (AHA) y el *American College of Cardiology* (ACC), en conjunto con la sociedad de obesidad (*The Obesity Society, TOS*) han publicado recomendaciones basadas en evidencia para la detección y manejo del sobrepeso y la obesidad (5,6).

El primer paso es diseñar objetivos para bajar de peso. La AHA /Panel de expertos del ACC /TOS ha recomendado un objetivo de pérdida inicial del 5 al 10% del peso basal en 6 meses. Se deben realizar intervenciones en el estilo de vida que incluyan el perfil nutricional y la actividad física (5, 6). Este descenso inicial del peso se asocia a disminución en las concentraciones de hemoglobina glicosilada (HbA1c), colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), triglicéridos (TG), presión arterial (PA) y reducción en el riesgo de desarrollar DBT2 (19-22).

A las mujeres que necesitan perder peso se les debe aconsejar que realicen un mínimo de 150 min/ semana de actividad física de intensidad al menos moderada, preferiblemente todos los días de la semana, como medida fundamental (5,6,23).

2) Farmacoterapia y cirugía bariátrica

Si la pérdida de peso no se logra o no se mantiene con intervención del estilo de vida, deben ser consideradas algunas terapias complementarias tales como el tratamiento farmacológico para la obesidad y la cirugía bariátrica.

La farmacoterapia se considera en individuos con obesidad (>30 kg/m²) o personas en la categoría de sobrepeso con un IMC >27 kg/m² y una comorbilidad relacionada con la obesidad (DBT2, HTA o dislipidemia).

La farmacoterapia generalmente no se puede usar sola o como primera línea, pero su adición a las intervenciones en el estilo de vida produce mayor pérdida de peso y mantenimiento de pérdida de peso, a través de los efectos sobre el apetito y/o la absorción de grasa. Los fármacos para promover la pérdida de peso incluyen naltrexona-bupropión, liraglutida, lorcaserina, orlistat y fentermina- topiramato.

Estos medicamentos han sido estudiados en grandes ensayos clínicos aleatorizados que generalmente incluyen una mayor proporción de hembras que machos. Tanto el orlistat como la liraglutida han sido eficaces para modificar los comportamientos alimentarios, inducir pérdida de peso, mejora de los parámetros metabólicos y regulación de la ovulación en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Mientras tanto, para pacientes que se someten a cirugía bariátrica pero que hayan recuperado más del 25% de su peso perdido, liraglutida o fentermina /topiramato pueden ser apropiado (5,6,24).

Para las mujeres con potencial reproductivo, es importante tener en cuenta que los medicamentos para bajar de peso no pueden usarse en el embarazo o durante la lactancia; por lo tanto, debe proponerse la anticoncepción adecuada (5,6).

Es conveniente la actuación de un equipo de especialistas (clínico, cardiólogo, nutricionista, cirujano, psicoterapeuta, etc.) en la toma de decisión del tipo de tratamiento para implementar. La paciente debe participar en la toma de decisión, informándosele cuidadosamente los pros y contras de cada terapéutica.

2.D.d. Intervención temprana

La detección temprana puede realizarse mediante el IMC y el perímetro de cintura.

Los estudios han identificado algunos factores que pueden proteger a las mujeres contra la ECV, con el mayor énfasis en:

- Colesterol HDL elevado.
- Colesterol HDL elevado en circunstancias dietéticas desfavorables (p.ej. dieta rica en grasas).
- Obesidad en forma de pera en lugar de obesidad en forma de manzana.
- Mejor estilo de vida.
- Menor respuesta simpática al estrés.
- Baja viscosidad sanguínea.
- Valores más favorables para la mayoría de los FRC convencionales.

Más FRC se asocian con el aumento relacionado con la edad en ambos sexos de la ECV, pero este aumento es mayor en las mujeres. Se ha demostrado que las diferencias en el nivel de colesterol total en suero, la presión arterial, el índice de masa corporal (IMC) y la prevalencia de la diabetes explican aproximadamente del 50 al 60% del aumento relacionado con la edad en el riesgo de enfermedad coronaria en las mujeres, en comparación con solo un tercio del aumento en los hombres.

2.D.e. Mensaje final

En lo individual, el paciente obeso no solamente tiene mayor RCV sino también una peor calidad de vida. La obesidad es un problema individual pero habitualmente involucra a toda la familia, por relacionarse con hábitos alimentarios y conductas de estilo de vida adverso. La obesidad y el sobrepeso se asocian a otros FRC considerados actualmente un gran problema de salud pública en particular en Latinoamérica. El combatir la obesidad con reducción de alimentos con grasas saturadas y azúcares refinado como bebidas azúcares debe ser parte de las campañas de salud pública.

Puntos clave: Sobrepeso/ obesidad
• La obesidad es una causa importante de ECV en las mujeres que no se tiene en cuenta en las calculadoras de evaluación de riesgos utilizadas en la práctica clínica diaria.
• Los cambios en el estilo de vida y las intervenciones farmacéuticas han demostrado ser eficaces y mejorar los FRC.
• Todos los FRC deben considerarse en pacientes con sobrepeso y obesidad e iniciar tempranamente medidas de cambio de estilo de vida con dieta y ejercicio.
• La <i>obesidad central o abdominal</i> se asocia al mayor riesgo CV.
• La prevalencia es mayor en las mujeres, y en Latinoamérica duplica al hombre, abarcando más del 40% de la población.
• La obesidad central es parte del síndrome metabólico (SM).
• El riesgo relativo de la ECV asociada con el SM es mayor en las mujeres que en los hombres.
• Es fundamental la detección, prevención y tratamiento de los FRC subyacentes del SM; deben convertirse en un enfoque importante para la reducción de la carga de enfermedad cardiovascular en la población general, pero en las mujeres en particular.
• Es necesario adoptar un enfoque multifactorial para la prevención que se centre en la reducción de riesgos múltiples.
• La <i>pérdida de peso es un objetivo terapéutico crucial</i> , ya que puede disminuir el riesgo de DBT2, dislipidemia, HTA entre otros, y reducir de este modo el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular.
• El primer objetivo es la pérdida inicial del 5 al 10% del peso basal en 6 meses, con cambio estilo de vida, dieta y ejercicio.
• Las medidas generales y los tratamientos farmacológicos no difieren entre géneros.
• No se aconseja descenso de peso ni tratamiento farmacológico en la embarazada.

Recomendaciones: Sobrepeso y Obesidad (5-7)	Clase	Nivel de evidencia
– Intervenciones en el estilo de vida: control de peso, cesación tabáquica, aumento de la ingesta de frutas, verduras y fibras, reducción de las grasas saturadas.	I	A
– Reducir ingesta de azúcares refinados, harinas y bebidas azucaradas tanto en DBT como en pre-diabetes.	I	A
– Realizar al menos 150 min/semana de actividad física moderada o bien 75 min/semana de actividad física vigorosa, y en caso de alguna limitación debe indicarse un plan de ejercicio personalizado (IC).	I	A
– Todas las mujeres con sobrepeso u obesidad deben ser aconsejadas e instruidas en la relación entre esta condición y el potencial riesgo de desarrollo de DBT2.	I	B
– Deben medirse en todo paciente la altura y peso y calcular el IMC en cada visita.	I	A
– Debe transmitirse a la paciente adulta con sobrepeso u obesidad, que ello implica un incremento del riesgo de enfermedad CV, DBT y mortalidad.	I	B
– Debe medirse en todo paciente la circunferencia de cintura para mayor pesquisa de sobrepeso y obesidad central (≥ 102 cm para hombres y ≥ 88 cm para mujeres).	Ila	B
– Una circunferencia de cintura ≥ 80 cm debe interpretarse como limitrofe para obesidad central, sugiriendo No incrementar el peso y transmitir a la paciente el incremento de riesgo.	Ila	B
– Se debe indicar descenso de peso en mujeres que presentan obesidad central: una circunferencia de cintura ≥ 88 cm (≥ 102 cm para hombres).	Ila	B
– En todo paciente con sobrepeso/ obesidad deben evaluarse todos los FRC como diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia y síndrome metabólico.	I	A
– La primera y principal medida debe ser pérdida inicial del 5 al 10% del peso basal en 6 meses a través de estilo de vida que incluyan el perfil nutricional y la actividad física.	I	A
– Se recomienda un mínimo de 150 min/semana de actividad física de intensidad al menos moderada, preferiblemente todos los días de la semana.	I	A
– Se recomienda indagar tabaquismo y recomendar su cese.	I	A
– Se sugiere evaluación psicosocial en consulta con identificación de alteraciones psicológicas (como depresión) e identificar posibles barreras para cumplir un adecuado estilo de vida y adherencia al tratamiento médico en toda paciente con sobrepeso/obesidad.	Ila	B
– En toda mujer pre-menopáusica con sobrepeso u obesidad debe descartarse síndrome de ovario poliquístico .	Ila	B
– Se sugiere descartar hígado graso no- alcohólico o esteatohepatitis en toda paciente con sobrepeso, obesidad, diabetes tipo 2 o síndrome metabólico con función hepática y ecografía del hígado.	Ila	B
– Se sugiere investigar en toda paciente con sobrepeso/obesidad en consulta la posibilidad de síndrome de apnea de sueño.	Ila	B
Recomendaciones: Tratamiento de la obesidad (5,6)		
– De no lograr el objetivo de pérdida de peso o no mantenerse con las medidas citadas, considerar tratamiento farmacológico y la cirugía bariátrica.	I	A
– La farmacoterapia se considera en individuos con obesidad (>30 kg/m ²) o personas en la categoría de sobrepeso con un IMC >27 kg/m ² con una comorbilidad relacionada con la obesidad (DBT2, HTA o dislipidemia).	I	A
– La farmacoterapia en el tratamiento de la obesidad no se debe usar sola o como primera línea de tratamiento.	Ilb	C
– Los fármacos para bajar de peso, como naltrexona-bupropión, liraglutida, lorcaserina, orlistat y fentermina-topiramato se hallan contraindicados en el embarazo y lactancia .	III	A

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002;162:1867-72.
2. Tanamas SK, Wong E, Backholer K, Abdullah A, Wolfe R, Barendregt J, Peeters A. Duration of obesity and incident hypertension in adults from the Framingham Heart Study. *J Hypertens* 2015;33(3):542-5.
3. Chen G-C, Arthur R, Iyengar MN, Kamensky V, Xue X, Wassertheil-Smoller S, et al. Association between regional body fat and cardiovascular disease risk among postmenopausal women with normal body mass index. *Eur Heart J* 2019;40(34):2849-55.
4. Tonstad S. Identifying obese women most at risk from cardiovascular disease. *Int J Obes* 2007;31:S19-S25.
5. 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):S102-38.
6. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract* 2016;22(Suppl 3):1-203.
7. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano 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. Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37(29):2315-81.
8. Luis de Moraes Ferrari G, Kovalskys I, Fisberg M, Gómez G, Rigotti A, Sanabria LYC, et al; ELANS Study Group. Association of moderate-to-vigorous physical activity with neck circumference in eight Latin American countries. *BMC Public Health* 2019;19(1):809.
9. Baena CP, Lotufo PA, Fonseca MG, Santos IS, Goulart AC, Bensenor IM. Neck circumference is independently associated with cardiometabolic risk factors: cross-sectional analysis from ELSA-Brasil. *Metab Syndr Relat Disord* 2016;14:145-53.
10. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA* 2012;307:491-7.
11. Tauqueer ZI, Gómez G, Cody Stanford F. Obesity in Women: Insights for the Clinician. *J Womens Health* 2018;27(4):444-57.
12. World Health Organization (WHO). Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva: World Health Organization (WHO); www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/
13. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:1431-7.
14. Fisberg M, Kovalskys I, Gómez G, Rigotti A, Cortés LY, Herrera-Cuenca M, et al. Latin American Study of Nutrition and Health (ELANS): rationale and study design. *BMC Public Health* 2016;16:93.
15. 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.
16. 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.
17. 4ª Encuesta Nacional de Factores de Riesgo Resultados definitivos. Disponible: <https://www.indec.gov.ar/indec/web/Nivel4-Tema-4-32-68>.
18. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006;119:812-9.
19. Hernández-Alcántara G, Jiménez-Cruz A, Bacardi-Gascón M. Effect of Low Carbohydrate Diets on Weight Loss and Glycosylated Hemoglobin in People with Type 2 Diabetes: Systematic Review. *Nutr Hosp* 2015;32(5):1960-6.
20. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992;56(2):320-8.
21. Semlitsch T, Jeitler K, Berghold A, Horvath K, Posch N, Poggenburg S, et al. Long-term effects of weight-reducing diets in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD008274.
22. Merlotti C, Morábito A, Ceriani V, Pontiroli AE. Prevention of type 2 diabetes in obese at-risk subjects: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol* 2014;51(5):853-63.
23. García M, Mulvagh SL, BaireyMerz CN, Buring JE, Manson JE. Cardiovascular Disease in Women. *Clinical Perspectives. Circ Res* 2016;118:1273-93.
24. Kane JA, Mehmood T, Munir I, Kamran H, Kariyanna PT, Zhyvotovska A, et al. Cardiovascular Risk Reduction Associated with Pharmacological Weight Loss: A Meta-Analysis. *Int J Clin Res Trials* 2019;4(1).pii:131.

2.E. Inactividad física como factor de riesgo en la mujer

2.E.a. Sedentarismo versus actividad física

El sedentarismo es un factor de riesgo (FRC) para enfermedad cardiovascular (ECV) bien establecido, así como un problema creciente en los países desarrollados y en vías de desarrollo. La vida moderna lleva cada vez más a una vida sedentaria: en primer término, por la facilidad con que podemos acceder desde el hogar, sin movilizarnos, a cosas que antes demandaban actividades cotidianas y, por otro lado, al aumento de trabajos que implican muchas horas de inactividad (1). La actividad física rutinaria tiene un efecto beneficioso sobre los FRC tradicionales muchas veces igual o superior a las medicaciones; sin embargo, diversos estudios demuestran que, en las consultas médicas, pocas veces se incluye en la anamnesis alguna referencia acerca del nivel de actividad física realizada por los pacientes (2).

Datos recabados en los Estados Unidos, por informes espontáneos en encuestas o medido por acelerómetros, muestran que solo el 49% de los adultos alcanza la actividad física recomendada. Las mujeres tienen menor tendencia a alcanzar el objetivo recomendado (47,9% mujeres vs 50,7% en hombres) (1), por lo tanto, son más sedentarias y así se encuentran más expuestas (3).

Múltiples estudios han demostrado que el tiempo de inactividad diaria se encuentra relacionado en forma proporcional con el riesgo de ECV, tanto el tiempo total de inactividad en el día, como los tiempos prolongados de estar sentado o en reposo. Bellettiere y cols. evidenciaron que comparando las mujeres en el cuartilo más alto de sedentarismo ($\geq 10,3$ h/día) versus las del cuartilo inferior ($\leq 8,3$ hrs/día) el riesgo relativo (RR) de padecer diabetes aumentaba con un OR de 2,18 (1,77- 2,70). Los períodos prolongados de sedentarismo versus los períodos interrumpidos también aumentaban el riesgo con un OR (*odds ratio*/tasa de probabilidad) de 1,57 (1,28- 1,92) (4). En otros estudios se observó que las mujeres sedentarias tienen mayores niveles de insulina, mayor índice de masa corporal, más grasa corporal y mayor perímetro abdominal, todos los factores que conllevan aumento de riesgo cardiovascular (RCV) (5). No solo la disminución del tiempo sedentario y el buen estado físico se asocian a un mejor perfil cardiovascular, también se ha visto que la fuerza y la flexibilidad muscular disminuyen aún más el RCV (6).

El ejercicio regular mejora la capacidad funcional de los individuos, mejorando también otros FRC, aunque no solo tiene efecto sobre FRC y pronóstico CV sino también otros beneficios (6-17):

- disminuye los niveles de presión arterial
- disminuye la insulinoresistencia y los niveles de glucemia
- aumenta el colesterol HDL (C-HDL)
- disminuye niveles de colesterol total (C-Tot), colesterol LDL (C-LDL) y de triglicéridos (TG)
- ayuda a bajar de peso en caso de sobrepeso/obesidad
- ayuda a mantener un peso adecuado
- mejora la capacidad cardiorrespiratoria
- aumenta la flexibilidad, fuerza muscular y resistencia
- mejora el pronóstico en pacientes oncológicos, referidos a incidencia y recurrencia
- mejora estados de estrés, trastornos psicológicos como depresión, ansiedad, y favorece las funciones cognitivas
- mejora calidad de sueño
- y por lo tanto mejora la calidad de vida.

Todos estos beneficios son dosis-dependientes, a mayor tiempo e intensidad mayor beneficio (17-19).

En síntesis, la reducción de la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad cardiovascular asociada al ejercicio es alrededor de un 20 a 30% (18).

En el Consenso de corazón y deporte de la SAC se recomienda a la mayoría de los pacientes realizar 30 minutos de actividad moderada la mayoría de los días de la semana (17-19).

Puntos clave: Sedentarismo versus actividad física
• Es un problema creciente con mayor preponderancia en la mujer.
• El tiempo de inactividad diaria se encuentra relacionado en forma proporcional con el riesgo de enfermedad cardiovascular (RCV).
• El tiempo total de inactividad en el día, así como los tiempos prolongados de estar sentado o en reposo.
• Las mujeres tienen menor tendencia a alcanzar el objetivo recomendado que los hombres.
• El tiempo de inactividad incrementa el riesgo de padecer diabetes, hiperinsulinemia, mayor IMC, más grasa corporal y mayor perímetro abdominal.
• El tiempo de inactividad diaria se encuentra relacionado en forma proporcional con el RCV.
• La disminución del tiempo sedentario y el buen estado físico se asocian a un mejor perfil cardiovascular.
• En la contraparte, el ejercicio regular mejora la capacidad funcional y todos los factores de riesgo (FRC), por lo que reduce la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad cardiovascular asociada al ejercicio en alrededor de un 20 a 30%.
• También tiene efecto benéfico sobre la esfera psicológica, psiquiátrica, oncológica, entre otras.

2.E.b. Rehabilitación cardiovascular en la mujer

Independientemente del género, la rehabilitación cardíaca (RHCV) es una recomendación de clase I nivel A luego de un síndrome coronario agudo (SCA), revascularización coronaria, angina crónica, evento cerebrovascular reciente o enfermedad arterial periférica (20,21). A pesar de esto, la utilización entre las mujeres que padecen estas afecciones sigue siendo baja (20).

Los datos observacionales sugieren que las mujeres que participan completamente en la RHCV pueden lograr mejores resultados en mortalidad que sus pares masculinos (22). Los efectos positivos del ejercicio en la enfermedad cardiovascular (ECV) dependen de la dosis, y diversas investigaciones han demostrado que los efectos son mayores en las mujeres en comparación con los hombres (22,23).

La RHCv puede ser especialmente beneficiosa para las mujeres con ECV que son relativamente más comunes en mujeres que en hombres como la angina microvascular (24, 25), la cardiomiopatía de Tako-Tsubo y la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (26-28). Así, un programa de ejercicios de RHCv podría mejorar la capacidad de ejercicio, la calidad de vida, reduciendo la gravedad de los síntomas, ofreciendo un complemento terapéutico en estas patologías.

Por otro lado, las mujeres con SCA se ven afectadas de manera desproporcionada por la depresión y la ansiedad, lo que ocurre dos veces más en mujeres que en hombres. Este malestar psicológico puede afectar en forma negativa el pronóstico de la enfermedad (26). Se ha demostrado que la participación en RHCv disminuye significativamente la ansiedad entre las mujeres y aumenta su calidad de vida en general (29). Las mujeres atribuyen un gran valor a las relaciones que desarrollan con el personal y otros participantes durante la RHCv (30).

Los motivos de la baja utilización de la RHCv por las mujeres son multifactoriales. Por un lado, los médicos subestiman los riesgos de ECV en las mujeres y omiten los tratamientos más adecuados, lo que corresponde con una baja referencia a la RHCv (31,32). Esto es muy importante, ya que muchos estudios han demostrado que el estímulo para asistir a la RHCv por parte de los médicos es un factor predictor significativo de la participación femenina (32,33). Consistentemente, se refiere y se inscriben menos mujeres en RHCv, y entre las que se inscriben, la deserción es alta (34). Los metanálisis demuestran que el 49% de los hombres, pero solo el 39% de las mujeres son derivadas a RHCv y, de los referidos a RHCv, el 45% de los hombres y el 39% de las mujeres se inscriben posteriormente (35-37). La adherencia para seguir y completar los programas de RHCv también es menor en las mujeres (15,16,38). Esto se asocia a las limitaciones relacionadas con la edad, socioeconómicas y los desafíos de transporte que comúnmente corresponden al sexo (15,38,39). Muchas mujeres se quedan viudas, no pueden conducir o carecen del apoyo que necesitan para asistir a las sesiones de rehabilitación, o tienen responsabilidades de cuidado de terceros (p. ej. nietos, cónyuges o parientes mayores con enfermedad) que les impiden participar (40). Las mujeres, en particular, a menudo son reacias a participar en programas de RHCv debido a sentimientos de vergüenza, inseguridades con la imagen corporal, falta de experiencia en el ejercicio, presencia de comorbilidades o solo la vejez. Además, tienen menos tolerancia a la actividad física y reticencia al ejercicio hasta el punto del dolor o la fatiga (31,37,39). La RHCv brinda la oportunidad de superar estas limitaciones y cultivar conductas de ejercicio duraderas (40,41).

¿Qué podemos hacer para mejorar la utilización y adherencia a los programas de rehabilitación por parte de las mujeres? Realizando programas que satisfagan sus necesidades.

Diversos estudios en los que se entrevistó a mujeres para preguntarles sobre sus preferencias de RHCv demostraron que prefieren la interacción social durante las sesiones de ejercicio de RHCv, el apoyo emocional de los miembros del personal sobre todas las dimensiones de la RHCv, y opciones de ejercicio distintas de bicicleta o correr en cinta (30-32). En un ensayo clínico aleatorizado, en comparación con las mujeres en el programa tradicional de RHCv, las mujeres en el programa adaptado al género asistieron significativamente más al ejercicio prescrito (90% frente al 77%) y a sesiones educativas (87% frente al 56%) (42). En consecuencia, las modalidades alternativas de ejercicio, como el yoga y la danza, se han integrado con mayor frecuencia en la RHCv en los últimos años.

Las estrategias para mitigar esta infrautilización incluyen:

- derivación sistemática temprana para las pacientes hospitalizadas,
- adaptación de programas para satisfacer las necesidades y preferencias de las mujeres (p. ej. ofrecer bailes, oportunidades para la interacción social),
- ofrecer horarios y días más flexibles,
- ampliar los diagnósticos cardíacos que califican para el reembolso de la rehabilitación,
- ofrecer modelos de prestación no supervisados (rehabilitación domiciliaria, guiados por smartphone/web (42-44)).

Puntos clave: Rehabilitación cardiovascular en la mujer

- **No hay diferencias en el beneficio con respecto al hombre.**
- Requiere la indicación y derivación temprana para eventos coronarios cerebrovasculares, paciente revascularizada o con disfunción ventricular.
- RHCv puede ser especialmente beneficiosa para las mujeres con ECV en situaciones como la angina microvascular o la cardiomiopatía de Tako-Tsubo.
- Sin embargo, existen barreras que deben identificarse desde los profesionales hasta por la propia mujer. Las mujeres son menos derivadas a un programa de RHCv luego de un evento CV a pesar del beneficio que implica.
- La mujer accede menos a concurrir a la RHCv, hay más deserción por múltiples factores: físicos, familiares, psico-sociales, psicológicos, etcétera.
- Es fundamental identificar las barreras, transmitir a la paciente las implicancias, y dar opciones personalizadas.

Recomendaciones: Sedentarismo/ actividad física (1,17-19)	Clase	Nivel de evidencia
– Promocionar y mantener actividad física en todos los adultos.	I	A
– Realizar actividad física de moderada intensidad por lo menos 150 minutos por semana o 75 minutos de actividad intensa o una combinación equivalente de ambas. Los tiempos de ejercicio deben ser por lo menos de 10 minutos y distribuidos en la mayor cantidad de días a la semana.	I	A
– El beneficio aumenta aún más si el tiempo de ejercicio se aumenta a 300 minutos por semana para el ejercicio moderado y 150 minutos para el ejercicio intenso.	I	B
– Agregar actividades de fuerza y estiramiento muscular por lo menos 2 veces por semana.	Ila	A
– En caso de requerir descenso de peso o su mantenimiento, realizar 60-90 minutos de ejercicio de moderada intensidad (p. ej. marcha), en lo posible todos los días de la semana.	I	B
– Indicar actividad física regular aeróbica según indicación a todo paciente con enfermedad CV, evento coronario o cerebrovascular.	I	A
– Indicar actividad física para control de FRC (HTA, DLP, DBT o trastornos de la glucemia/insulina, sobrepeso/obesidad, tabaquismo).	I	A
– Realizar al menos 150 min/semana de actividad física moderada o bien 75 min/semana de actividad física vigorosa que también colabora en una adecuada salud mental.	I	A
– En pacientes de elevado riesgo CV debe considerarse una intervención de multimodalidad con educación de estilo de vida saludable, actividad física, manejo del estrés y evaluación de factores de riesgo psicosociales.	I	A
– Indicar actividad física regular aeróbica según indicación o según posibilidades en caso de limitación, a todo paciente con antecedentes oncológicos, enfermedades inflamatorias crónicas, trastornos psicológicos (p. ej. depresión, ansiedad).	I	A
Recomendaciones: RHCv en la mujer (1,17-19)		
– La RHCv, un programa de ejercicio domiciliario o comunitario debe ser recomendado a toda mujer con un evento coronario reciente, revascularización, angina crónica, evento cerebrovascular reciente y enfermedad vascular periférica.	I	A
– En caso de pacientes con o sin antecedentes de síntomas de insuficiencia cardíaca con disfunción ventricular con fracción de eyección $\leq 35\%$.	I	B

BIBLIOGRAFÍA

- Haskell W, Lee M, Pate R, Powell K, Blair S, Franklin B, et al. Physical Activity and Public Health: Updated Recommendation for Adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39(8):1423-34.
- Lobelo F, Rohm Young D, Sallis R, Garber M, Billinger S, Duperly J, et al. Routine Assessment and Promotion of Physical Activity in Healthcare Settings. *Circulation* 2018;137:e495-e522.
- Arredondo E, Sotres-Álvarez D, Stoutenberg M, Davis S, Crespo N, Carnethon M, Castañeda S, et al. Physical Activity Levels in U.S. Latino/Hispanic Adults. Results from the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos/ Am J Prev Med 2016;50(4):500-8.
- Belletiere J, Healy GN, LaMonte, Kerr J, Evenson K, Rillamas-Sun E, et al. Associations of sedentary time and diabetes in 6166 older women: The Objective Physical Activity and Cardiovascular Health Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2019;74(3):387-95.
- Woolf K, Reese CE, Mason MP. Physical activity is associated with risk factors for chronic disease across adult women's life cycle. *J Am Diet Assoc* 2008;108:948-59.
- Acosta-Manzano P, Segura-Jiménez V, Coll-Riscoc I, Borges-Cosica M, Castro-Piñero J, Delgado-Fernández M, et al. Association of sedentary time and physical fitness with ideal cardiovascular health in perimenopausal women: The FLAMENCO project. *Maturitas* 2019;120:53-60.
- Oguma Y, Shinoda-Tagawa T. Physical activity decreases cardiovascular disease risk in women: review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2004;26(5):407-18.
- Arija V, Villalobos F, Pedret R, Vinuesa A, Jovani D, Pascual G, Basora J. Physical activity, cardiovascular health, quality of life and blood pressure control in hypertensive subjects: randomized clinical trial. *Health Qual Life Outcomes* 2018;16(1):184.
- Lee K, Tripathy D, Demark-Wahnefried W, Courneya KS, Sami N, Bernstein L, et al. Effect of Aerobic and Resistance Exercise Intervention on Cardiovascular Disease Risk in Women With Early-Stage Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;5(5):710-4.
- Dieli-Conwright CM, Lee K, Kiwata JL. Reducing the Risk of Breast Cancer Recurrence: an Evaluation of the Effects and Mechanisms of Diet and Exercise. *Curr Breast Cancer Rep* 2016;8(3):139-50.
- Dieli-Conwright CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Sami N, Lee K, Buchanan TA, et al. Effects of Aerobic and Resistance Exercise on Metabolic Syndrome, Sarcopenic Obesity, and Circulating Biomarkers in Overweight or Obese Survivors of Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2018;36(9):875-83.

12. Kohler LN, Garcia DO, Harris RB, Oren E, Roe DJ, Jacobs ET. Adherence to Diet and Physical Activity Cancer Prevention Guidelines and Cancer Outcomes: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25(7):1018-28.
13. Pavey TG, Brown WJ. Sitting time and depression in young women over 12-years: The effect of physical activity. *J Sci Med Sport* 2019;22(10):1125-31.
14. Hu L, Smith L, Imm KR, Jackson SE, Yang L. Physical activity modifies the association between depression and cognitive function in older adults. *J Affect Disord* 2019;246:800-5.
15. Grace SL, Grewal K, Arthur HM, Abramson BL, Stewart DE. A prospective controlled multisite study of psychosocial and behavioral change following women's cardiac rehabilitation participation. *J Women's Health* 2008;17(2):241-8.
16. Midence L, Arthur HM, Oh P, Stewart DE, Grace SL. Women's Health Behaviours and Psychosocial Well-Being by Cardiac Rehabilitation Program Model: A Randomized Controlled Trial [published correction appears in *Can J Cardiol* 2017;33(12):1734-1735]. *Can J Cardiol* 2016;32(8):956-62.
17. Weggemans RM, Backx FJG, Borghouts L, Chinapaw M, Hopman MTE, Koster A, et al. The 2017 Dutch Physical Activity Guidelines. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2018;15(1):58.
18. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano 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.
19. Peidro R, Angelino A, Franchella J, Gagliardi J, Saglietti J, Brion G, et al. Consenso Corazón y Deporte. *Rev Arg Cardiología* 2007;75(4):1-29.
20. Mosca L, Benjamin E, Berra K, Bezanson J, Dolor R, Lloyd-Jones D, et al. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women-2011 Update a Guideline from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1243-62.
21. Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011;124(22):2458-73.
22. Colbert JD, Martin B-J, Haykowsky MJ, Hauer TL, Austford LS, Arena RA, et al. Cardiac rehabilitation referral, attendance and mortality in women. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:979-86.
23. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW 3rd, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation* 2011;124:789-95.
24. Kissel CK, Nikolettou D. Cardiac Rehabilitation and Exercise Prescription in Symptomatic Patients with Non-Obstructive Coronary Artery Disease- a Systematic Review. *Curr Treat Options Cardio Med* 2018;20(9):78.
25. Sztot W, Zajac J, Kubinyi A, Kostkiewicz M. The effects of cardiac rehabilitation on overall physical capacity and myocardial perfusion in women with microvascular angina. *Kardiopol* 2016;74(5):431-8.
26. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137-46.
27. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, et al. Exercise Training in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Meta-analysis of Randomized Control Trials. *Circ Heart Fail* 2015;8(1):33-40.
28. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *European Heart Journal* 2006;27:1523-9.
29. Shanmugasagaram S, Russell K, Kovacs A, Stewart DE, Grace SL. Gender and sex differences in the prevalence of major depression in coronary artery disease patients: a meta-analysis. *Maturitas* 2012;73(4):305-11.
30. Moore SM. Women's views of cardiac rehabilitation programs. *J Cardiopulm Rehabil* 1996;16(2):123-9.
31. Mosca L, Linfante AH, Benjamin EJ, Berra K, Hayes SN, Walsh BW, et al. National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines. *Circulation* 2005;111:499-510.
32. King ML, Lichtman SW. Underutilization of cardiac rehabilitation: unique challenges for women. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2009;3:226-31.
33. Ghisi GL, Polyzotis P, Oh P, Pakosh M, Grace SL. Physician factors affecting cardiac rehabilitation referral and patient enrolment: a systematic review. *Clin Cardiol* 2013;36(6):323-35.
34. Marzolini S, Brooks D, Oh P. Sex differences in completion of a 12-month cardiac rehabilitation programme: an analysis of 5922 women and men. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15(6):698-703.
35. Colella TJ, Gravely S, Marzolini S, Grace SL, Francis JA, Oh P, et al. Sex bias in referral of women to outpatient cardiac rehabilitation? A meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22(4):423-41.
36. Samayoa L, Grace SL, Gravely S, Benz Scott L, Marzolini S, Colella T. Sex differences in cardiac rehabilitation enrolment: a meta-analysis. *Can J Cardiol* 2014;30:793-800.
37. Oosenbrug E, Marinho RP, Zhang J, Marzolini S, Colella TJF, Pakosh M, et al. Sex differences in cardiac rehabilitation adherence: a meta-analysis. *Can J Cardiol* 2016;32(11):1316-24.
38. Ruano-Ravina A, Pena-Gil C, Abu-Assi E, Raposeiras S, van'tHof A, Meindersma E, et al. Participation and adherence to cardiac rehabilitation programs. A systematic review. *Int J Cardiol* 2016;223:436-43.
39. Grace SL, Gravely-Witte S, Kayaniyl S, Brual J, Suskin N, Stewart DE. A multi-site examination of sex differences in cardiac rehabilitation barriers by participation status. *J Women's Health* 2009;18(2):209-16.
40. Daniels KM, Arena R, Lavie CJ, Forman DE. Cardiac Rehabilitation for Women across the Lifespan. *Am J Med* 2012;125(9):937.e1-7.
41. Beckie TM, Beckstead JW. Predicting cardiac rehabilitation attendance in a gender-tailored randomized clinical trial. *J CardiopulmRehabil Prev* 2010;30(3):147-56.
42. Varnfield M, Karunanithi M, Lee CK, Honeyman E, Arnold D, Ding H, et al. Smartphone-based home care model improved use of cardiac rehabilitation in postmyocardial infarction patients: results from a randomised controlled trial. *Heart* 2014;100(22):1770-9.
43. Supervía M, Medina-Inojosa JR, Yeung C, López-Jiménez F, Squires RW, Pérez-Terzic CM, et al. Cardiac Rehabilitation for Women: A Systematic Review of Barriers and Solutions. *Mayo Clin Proc* 2017;92(4):565-77.
44. Bennett AL, Lavie CJ, Grace SL. Cardiac Rehabilitation Following Acute Coronary Syndrome in Women. *Curr Treat Options Cardio Med* 2017;19(8):57.

2.F. Tabaquismo y mujer

2.F.a. Prevalencia y diferencias de género

El tabaquismo en la mujer es uno de los problemas sanitarios existentes más preocupantes a nivel mundial no solo por las consecuencias que en términos de salud se están produciendo, sino porque la industria tabacalera ha sabido utilizar los estereotipos de género para aumentar el consumo de tabaco. La prevalencia en el consumo de tabaco en varones se encuentra en un lento descenso, mientras que en las mujeres sigue aumentando (1). Aproximadamente el 22% de las mujeres en el mundo desarrollado y el 9% en los países en vías de desarrollo fuman tabaco (2). Se espera que la prevalencia de consumo mundial en el sexo femenino alcance el 25% en el año 2025. América Latina no es una excepción. En Chile, la Argentina, Brasil, Uruguay, Cuba y Venezuela se encuentran los mayores niveles de consumo de tabaco entre la población femenina (3,4). Si bien la Argentina muestra una tendencia descendente desde 2005, presenta un 25% de reducción y una disminución significativa observadas en las diferentes Encuestas Nacionales de Factores de Riesgo (ENFR) alcanzando al 22,2% de la población (5), la prevalencia del consumo de tabaco entre las mujeres entre 18 y 64 años es del 24,9% (6) y, según la última Encuesta Nacional sobre Prevalencia de Consumo de Sustancia Psicoactivas 2008, se ha mantenido sin modificaciones (7). El modelo descriptivo de la epidemia de tabaco de 1994 de López y cols. predice esta realidad (8). A pesar de que las diferencias de género están a favor del consumo masculino (29,9% en varones y 20,6% en mujeres) (9), nuestro país estaría transcurriendo hacia la tercera fase de la epidemia (10). El consumo de tabaco está creciendo entre las niñas de 15 años; en muchos países fuman tanto o más que sus compañeros. En la Encuesta Mundial de Tabaquismo en Jóvenes realizada en 2012, en la Argentina el 24,1% de los estudiantes de 13 a 15 años consumió alguna forma de tabaco en los últimos 30 días frente a un 24,5% observado en la encuesta realizada en 2007. También se observa una prevalencia mayor en mujeres (21,5% vs. 17,4% varones) (11) y una disminución en la edad de inicio del consumo. Las adolescentes argentinas entre 13 y 15 años fuman más que los varones, 27,3% vs 21,1%, respectivamente (12). El aumento del tabaquismo entre las mujeres se ha atribuido no solo a factores sociales y al aumento de sus recursos económicos, sino también a la comercialización de cigarrillos por parte de la industria tabacalera como símbolo de emancipación (13). La prevalencia de consumo de tabaco durante el embarazo varía de manera importante en el mundo. La ENFR 2009 mostró un 26% de mujeres argentinas en edad fértil fumadoras, con un consumo promedio de 9,4 cigarrillos por día (14); así mismo, el 11% de las embarazadas en la Argentina continúan fumando durante el embarazo. Se considera que este número subestima la realidad por ocultamiento (15). En mujeres con hijos/as, el embarazo es el principal motivo para dejar de fumar en todos sus intentos previos. A pesar de esto, en la Argentina, las mujeres embarazadas no contarían con el apoyo profesional suficiente para el cese tabáquico, ya que la mayoría de los ginecólogos y obstetras les permiten fumar hasta cinco cigarrillos por día durante la gestación (16). Un colectivo que debemos mencionar de forma específica son las mujeres médicas, no solo por la función modélica sino también por la actuación profesional que deben desempeñar con la población fumadora y que se pueden ver condicionadas por su consumo de tabaco (17). En el estudio sobre tabaquismo en médicos argentinos realizado en 2001, el porcentaje de mujeres fumadoras fue del 31,0% y el de los hombres, del 29,4% (OR 0,93, IC 0,83-1,04; $p = 0,18$). Diez años después, la prevalencia disminuyó aunque las cifras de las mujeres fumadoras siguieron por encima de los varones, 20,8% vs. 18,8%, respectivamente (18,19).

En los últimos años se ha demostrado que la exposición al humo de tabaco ambiental supone también un importante problema de salud pública. Se ha constatado que las mujeres están más expuestas a él que los hombres (4,20).

2.F.b. Tabaquismo y enfermedad cardiovascular

El tabaquismo (TBQ) tiene efectos específicos en la salud de las mujeres y las afectan de forma diferente que al varón (21). La primera indicación de que las mujeres que fuman podrían tener un mayor riesgo relativo (RR) de ECV provino de un estudio danés, que mostró que las mujeres que fuman tenían un 50% más de riesgo de cardiopatía isquémica que sus homólogos masculinos (22). Varios estudios adicionales también han sugerido que la asociación entre fumar y el riesgo de cardiopatía coronaria es mayor en mujeres que en hombres, pero solo entre los fumadores más pesados (>20 cigarrillos por día) (23).

Dos metanálisis recientes proporcionaron estimaciones fiables de la asociación entre fumar, enfermedad coronaria (EC) y accidente cerebrovascular (ACV) en hombres y mujeres (24,25). Un metanálisis de 74 estudios de cohorte prospectivos mostró que las mujeres que fumaban tenían un 25% de RR mayor de EC que los hombres, independientemente de las diferencias en las características basales (24). En otro estudio similar, que involucra datos de casi 4 millones de individuos y más de 42.000 ACV, no hubo evidencia de mayor riesgo de fumar en las mujeres (25). Una mujer que deja de fumar disminuirá su riesgo de padecer EC en un 50 por ciento entre uno y dos años (26). Las mujeres tendían a comenzar a fumar más tarde en la vida y a fumar menos cigarrillos que los hombres. Sin embargo, ahora comienzan cada vez más a la misma edad y con cantidades similares a las de los hombres. Por lo tanto, la carga anticipada de las enfermedades relacionadas con el tabaquismo puede ser despro-

porcionadamente mayor en las mujeres que en los hombres, debido a los cambios en las importantes diferencias de sexo en la popularidad de los patrones de tabaquismo actual y durante el siglo pasado (27).

Hay muchos factores que pueden influir en que las personas fumen o dejen de fumar (28-31). La evidencia muestra que, en relación con estas variables, la importancia del sexo es pequeña (32), aunque hay diferencias reales en algunos grupos de edad. Para Jarvis, el principal factor explicativo es la historia de consumo de tabaco: a igualdad de esta, las mujeres tienen mayor probabilidad de dejarlo (29). Las intervenciones recomendadas actualmente por las guías de práctica clínica basadas en la evidencia han mostrado eficacia tanto en hombres como en mujeres (33,34). Sin embargo, las mujeres pueden enfrentarse a factores estresantes diferentes a la hora de dejar de fumar (aumento del peso, mayor probabilidad de padecer depresión, estrés social por privación o frustración a nivel laboral, y la influencia de los ciclos hormonales) (33,35). También parece que la percepción de los riesgos y los beneficios de dejar de fumar tiene una relación diferente con la motivación y con los éxitos en el tratamiento en hombres y mujeres (36). Aunque los porcentajes de éxito de las mujeres en la gran mayoría de estudios publicados son similares a los de los hombres, pueden responder de forma diferente a algunos fármacos como los sustitutos de la nicotina (37,38). No parece haber diferencias en las respuestas al bupropión (39). Durante el embarazo, muchas mujeres dejan de fumar, tanto de forma espontánea como con ayuda, por lo que puede ser un momento ideal para focalizar intervenciones para dejar de fumar (40).

Puntos clave: Tabaquismo y mujer

- El consumo de tabaco en varones se encuentra en un lento descenso, mientras que en las mujeres sigue aumentando.
- La prevalencia del consumo de tabaco entre las mujeres entre 18 y 64 años es del 24,9%, con un crecimiento en especial en adolescentes.
- ENFR 2009 mostró un 26% de mujeres argentinas en edad fértil fumadoras con un consumo promedio de 9,4 cigarrillos por día; así mismo, el 11% de las embarazadas en la Argentina continúan fumando durante el embarazo.
- Parecería que las mujeres que fumaban tienen un 25% de riesgo relativo mayor de enfermedad coronaria que los hombres, independientemente de las diferencias en las características basales según un metanálisis.
- Las mujeres pueden enfrentarse a factores estresantes diferentes a la hora de dejar de fumar (aumento del peso, mayor probabilidad de padecer una depresión, estrés social por privación o frustración a nivel laboral, y la influencia de los ciclos hormonales).
- No parece haber diferencias en las respuestas al bupropión.
- El embarazo es una oportunidad única para focalizar intervenciones para dejar de fumar.

Recomendaciones: Tabaquismo y mujer	Clase	Nivel de evidencia
– Se recomienda el cese tabáquico como de todas sus formas alternativas, independiente del grupo etario y del estatus de salud.	I	B
– En las mujeres que no están interesadas en dejar de fumar, deben darse breves intervenciones en cada oportunidad de consulta, independientemente de su situación reproductiva, aunque con mayor intensidad en situación de embarazo.	I	B
– Las estrategias principales para la cesación son la entrevista motivacional, las intervenciones breves y el tratamiento farmacológico dentro de formatos con orientación de género, considerando el grupo etario y la condición reproductiva.	I	B
– No se recomienda el uso de cigarrillos electrónicos (e-cigarrillos) para el cese tabáquico.	III	C
– Se recomienda la promoción de ambientes libres de humo en el hogar y en todas las instituciones tanto públicas como privadas en todos los niveles de complejidad.	II	B

BIBLIOGRAFÍA

1. Brundtland GH. Prólogo. Samet JM Samet, Yoon SY (eds.). Mujeres y la epidemia del tabaco - Retos para el s. XXI. Ginebra: Organización Mundial de la Salud;2001.
2. Mackay J, Amos A. Women and tobacco. *Respirology* 2003; 8(2):123-30.
3. Mackay J, Eriksen M, Shafey O, Ross H. The tobacco atlas. 3rd ed. Atlanta, Georgia USA: American Cancer Society, World Lung Foundation 2009.
4. Schargrodsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, Silva H, Vinuesa R, Silva Ayçaguer LC, et al. CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *AmJ Med* 2008;121(1):58-66.
5. Ministerio de Salud de la Nación. 4ª Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. 2018. Buenos Aires, Argentina. http://www.msal.gov.ar/html/site_tabaco/pdf/13_Tabaco.pdf.
6. Ferrante D, Virgolini M. Encuesta Nacional de factores de Riesgo 2005, Argentina, Ministerio de Salud de la Nación Argentina. *Rev Argent Cardiol* 2007;75:20-9. http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000001597cnt-2013-09_encuesta-mundial-tabaquismo-adultos-2012.pdf
7. Encuesta Nacional sobre Prevalencia de Consumo de Sustancia Psicoactivas 2008. Información disponible: <https://www.indec.gov.ar/indec/web/Nivel4-Tema-4-32-67>.
8. López AD, Collishaw NE, Piha T. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. *Tob Control* 1994;3:242-7.
9. Min. de Salud de la Nación. 3ª Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. 2013. Buenos Aires, Argentina. http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000544cnt-2015_09_04_encuesta_nacional_factores_riesgo.pdf.
10. Martínez E. Smoking behavior and demographic risk factors in Argentina: A population based survey. *Prevention and Control* 2006;(2):187-97.
11. Organización Panamericana de la Salud. Jóvenes y Tabaco en la Región de las Américas. Resultados de la Encuesta Mundial sobre Tabaco en Jóvenes (2010 - 2017) 2018. OPS/NMH/18/046
12. Encuesta mundial de tabaquismo en Adolescentes en Argentina. Resultados 2007 y comparación con encuestas previas. Mayo 2009, http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000005cnt-encuesta-tabaquismo-adolescentes_2007.pdf
13. Amos A, Haglund M. From social taboo to "torch of freedom": the marketing of cigarettes to women. *Tob Control* 2000;9:3-8.
14. ENFR del 2009: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000570cnt-2014-10_encuesta-nacional-factores-riesgo-2011_informe-final.pdf.
15. Althabe F, Colomar M, Gibbons L, Belizán JM, Buekens P. Smoking during pregnancy in Argentina and Uruguay. *Medicina (B Aires)*.2008; 68(1):48-54.
16. Hung WT, Dunlop SM, Pérez D, Cotter T. Use and Perceived Helpfulness of Smoking Cessation Methods: Results from a Population Survey of Recent Quitters. *BMC Public Health*. 2011;11(1):592.
17. Aryayev M, Lowe JB, Kuzmenko T. The prevalence of and knowledge about tobacco use among physicians in the Odessa region, Ukraine. *Eur J Public Health* 2014;24:474-6.
18. Zylbersztejn HM, Cardone A, Vainstein N, Mulassi A, Calderón JG, Blanco P et al. Tabaquismo en médicos de la República Argentina: Estudio TAMARA. *Rev Argent Cardiol* 2007;75(2):109-16.
19. Zylbersztejn HM, Masson W, Lobo LM, Manente DG, García AMJ, Angel AA et al. Tabaquismo en médicos de la República Argentina II. Estudio TAMARA-II *Rev Argent Cardiol* 2015;83:222-31.
20. GYTS, Encuesta Mundial de tabaquismo en adolescentes en Argentina, Ministerio de Salud de la Nación 2008 Datos de Prevalencia en las mujeres embarazadas. www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000072cnt-2017-08_guia-tratamiento-adiccion-tabaco.pdf.
21. Sosa Liprandi MI, Harwicz PS, Sosa Liprandi A. Causas de muerte en la mujer y su tendencia en los últimos 23 años en la Argentina. *Rev Argent Cardiol* 2006; 74:297-303.
22. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 1998;316(7137):1043-7.
23. Woodward M, Lam TH, Barzi F, Patel A, Gu D, Rodgers A, Suh II, Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Smoking, quitting, and the risk of cardiovascular disease among women and men in the Asia-Pacific region. *Int J Epidemiol* 2005;34(5):1036-45.
24. Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet*. 2011;378(9799):1297-305.
25. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Smoking as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 81 cohorts, including 3.980.359 individuals and 42.401 strokes. *Stroke* 2013;44(10):2821-8.
26. Bello N, Mosca L. Epidemiología de la enfermedad cardiovascular en mujeres. *Progresos en Enfermedades Cardiovasculares* 2004;46:287-95.
27. Giovino GA, Mirza SA, Samet JM, Gupta PC, Jarvis MJ, Bhala N, et al. Tobacco use in 3 billion individuals from 16 countries: an analysis of nationally representative cross-sectional household surveys. *Lancet* 2012;380(9842):668-79.
28. Osler M, Prescott E. Psychosocial, behavioural, and health determinants of successful smoking cessation: a longitudinal study of Finnish adults. *Tobacco control* 1998;7:262-7.
29. Jarvis M. Gender differences in smoking cessation: real or myth? *Tobacco Control* 1994;3:324-8.
30. McGrady GA, Pederson LL. Do sex and ethnic differences in smoking initiation mask similarities in cessation. *Am J Pub Health* 2002;92:961-5.
31. Jun HJ, Subramanian SV, Gortmaker S, Kawachi I. Socioeconomic disadvantage, Parenting responsibility, and Women's Smoking in the United States. *Am J Pub Health* 2004;94:2170-6.
32. Bjornson W, Rand C, Connett J, Lindgren P, Nides M, Pope F, et al. Gender Differences in Smoking Cessation after 3 years in the Lung Health Study. *Am J Public Health* 1995;85:223-30.
33. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, Dorfman SF, Goldstein MG, Gritz ER, et al. Treating Tobacco Use and dependence. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. June 2000. <https://whyquit.com/pharmacology/June2000Guideline.pdf>
34. West R, McNeill A, Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. *Thorax* 2000;55:987-99.
35. Batten L. Respecting sameness and difference: taking account of gender in research on smoking. *Tobacco Control* 1993;2(3):185-6.
36. McKee SA, O'Malley SS, Salovey P, Krishnan-Sarin S, Mazure CM. Perceived risks and benefits of smoking cessation: Gender-specific predictors of motivation and treatment outcome. *Addictive Behaviors* 2005;30(3):423-35.
37. Bohadana A, Nilsson F, Rasmussen T, Martinet Y. Gender differences in quit rates following smoking cessation with combination nicotine therapy: influence of baseline smoking behaviour. *Nicotine & Tobacco Research* 2003;5:111-6.

38. Cepeda-Benito A, Reynoso JT, Erath S. Meta-analysis of the efficacy of nicotine replacement therapy for smoking cessation: differences between men and women. *J Consult Clinical Psych* 2004;72(4):712-22.
39. Gonzales D, Bjornson W, Durcan MJ, White JD, Johnston JA, Buist AS, et al. Effects of gender on relapses prevention in smokers treated with Bupropion SR. *Am J Prev Med* 2002;22(4):234-9.
40. DiClemente C, Dolan-Mullen P, Windsor RA. The process of pregnancy smoking cessation: implications for interventions. *Tobacco Control* 2000;9(Suppl 3):III16-21.

2.G. Estrés y enfermedad cardiovascular en la mujer

2.G.a. Definición

El Dr. Hans Selye definió el estrés como una respuesta adaptativa del organismo ante las diversas situaciones amenazantes (estresores). Lo denominó “Síndrome general de adaptación” y describió tres etapas:

- Fase de alarma (primera): cuando la persona detecta una situación como estresora y desencadena una respuesta psico-física (taquicardia, sudoración, ansiedad).
- Fase de resistencia (segunda): supone la fase de adaptación a la situación estresante. Puede durar días, meses o años, dependiendo del nivel de adaptación al que llega la persona.
- Fase de agotamiento (tercera): sobreviene cuando la persona no logra mantener la fase de adaptación y entra en un estado caracterizado por desarrollar múltiples patologías, pudiendo llegar a poner en riesgo la vida (1).

2.G.b. Relación del estrés con la enfermedad cardiovascular

Si bien no existe la posibilidad de vivir sin estrés, existen una serie de situaciones estresantes como la desvalorización social, la pérdida del soporte social, el estrés laboral y familiar, la hostilidad, la depresión, la ansiedad, entre otros trastornos psicosociales que cuando se cronifican, pueden predisponer a la aparición de enfermedad cardiovascular (ECV) o a empeorar el pronóstico de padecimientos preexistentes. Asimismo son causa de desmotivación a generar cambios de hábitos saludables, y pérdida de adherencia a dietas y tratamientos farmacológicos.

Tanto el estrés agudo, como el crónico son factores de riesgo (FRC) independientes para el desarrollo de ECV en la mujer. Un gran número de estudios epidemiológicos sugieren que el estrés en la vida temprana (emocional; se incluye el abuso físico o sexual, la negligencia, la pérdida de un padre o cuidador o un desastre natural) es un FRC que compromete los sistemas neuroendocrino, inmunitario, metabólico y cardiovascular (CV). El estrés crónico también es un FRC para la depresión y la ansiedad (2,3).

Algunos estudios como *Nurse's Health Study II*, muestran que las mujeres sometidas a niveles altos de estrés duplican el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y enfermedad coronaria (EC) (4). El estudio *Ovarian Aging Study* evidencia que el estrés socioeconómico tiene un importante impacto en el riesgo cardiometabólico de las mujeres (5). La exposición a estresores durante la adolescencia, por ejemplo, aumenta el riesgo de desarrollo de obesidad en la vida adulta (6). El estudio de Estocolmo demuestra que el estrés de pareja aumenta 2,9 veces la posibilidad de padecer un evento coronario agudo, o que los ataques de pánico pueden ser un FRC independiente de enfermedad y muerte CV en mujeres menopáusicas (7). En el *Jackson Heart Study*, un estatus socioeconómico bajo se asoció a mayor prevalencia de infarto en mujeres que en hombres [1,50 (1,27-1,76) vs. 1,07 (0,90-1,27)] (8).

En nuestro país, en el año 2010 el Ministerio de Salud publicó un boletín donde se informó que en la población mayor de 15 años las mujeres con depresión duplicaban a los hombres (9).

En 2018 se publicó el estudio epidemiológico de salud mental en población general de la República Argentina que informó que las mujeres tuvieron un 85% más de probabilidades que los hombres de padecer trastornos de ansiedad, un hallazgo consistente con otros estudios mundiales (10).

El estudio multicéntrico internacional VIRGO (*The Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients*) evaluó exclusivamente qué significado les daban los pacientes que sufrieron un infarto a los síntomas depresivos. Encontraron una historia de depresión de más larga data en mujeres que en hombres (48% vs 24%; $p < 0,0001$) y de síntomas depresivos al momento del infarto (39% vs. 22%; $p < 0,0001$) en mujeres jóvenes que en hombres (11).

Los mecanismos de daño son múltiples: desregulación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, con aumento de glucocorticoides, inflamación, activación de centros cerebrales como la amígdala, disfunción endotelial, resistencia a la insulina, estrés oxidativo, etc. A esto se suman las conductas asociadas al estrés como al alcoholismo, tabaquismo, aumento de la ingesta calórica, trastornos en el sueño, sedentarismo y abuso de sustancias (12,13). También se han demostrado cambios endoteliales y en la respuesta vascular al estrés mental en mujeres (14).

La prevención primaria de estas enfermedades (obesidad, ECV, resistencia a la insulina) puede estar asociada tanto a la identificación como al aumento del conocimiento con respecto a las diferencias sexuales en el funcionamiento emocional asociado con las respuestas fisiológicas al estrés. Dirigir las fuentes de estrés conductual/emocional a lo largo de la vida potencialmente podría reducir el riesgo (6,15).

Resultados como los del estudio VIRGO refuerzan el concepto de mejorar la detección de depresión y estrés especialmente en mujeres jóvenes con FRC convencionales o tradicionales (11).

El **síndrome de Tako-Tsubo**, también conocido como síndrome de corazón roto fue descrito por los Dres. Sato y Dote en 1991 (16). La prevalencia dentro de los síndromes coronarios agudos es el 2% (hasta el 10% si se toman solo las mujeres). Afecta principalmente a mujeres posmenopáusicas y frecuentemente hay una situación estresante previa a la aparición del evento coronario (17). Las enfermedades crónicas y oncológicas pueden generar predisposición. El mecanismo clásico de vasoespasmo coronario espontáneo ha sido demostrado en el 5 al 10% y el vasoespasmo inducido en el 28% de los casos y también ha sido descripta la disfunción microvascular (18,19). Dado que no fue posible explicar por estos mecanismos el síndrome de Tako-Tsubo, se propusieron otros mecanismos, nuevamente sin una aceptación general: trombosis coronaria transitoria, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, toxicidad miocárdica por catecolaminas, disfunción del sistema nervioso autónomo e inotropismo negativo inducido por epinefrina vía cambio de tráfico de señalización celular (17). El síndrome es habitualmente reversible, aunque durante la etapa aguda las pacientes pueden presentar complicaciones similares a las de un síndrome coronario agudo por accidente de placa como arritmias, insuficiencia cardíaca, edema agudo de pulmón, shock cardiogénico, rotura miocárdica y paro cardíaco. El tratamiento de los factores o enfermedades predisponentes y de las complicaciones es fundamental en la etapa aguda del síndrome. También es fundamental la adherencia a las medidas farmacológicas y no-farmacológicas (véase apartado 5: Prevención primaria) con cambio de estilo de vida. Debe evaluarse en cada paciente situaciones de estrés, ansiedad y depresión que pueden comprometer la adherencia y el pronóstico con posible recurrencia. (véase también apartado 6.G.: Miocardiopatía inducida por estrés)

2.G.c. Prevención del estrés

Los cálculos proyectados de tasas para enfermedades crónicas en mujeres son alarmantes. Durante la vida, las diferencias sexuales para enfrentar el estrés podrían desempeñar un papel importante para disminuir las comorbilidades de la ECV. Una causa potencial de mayor riesgo de estrés y comorbilidad observada en mujeres posmenopáusicas es la pérdida de la protección del tono parasimpático, que induce un mayor control simpático del tono vascular. Otro factor causal podría ser la exacerbación de la secreción de cortisol observada en respuesta a los desafíos de estrés en mujeres con estrés crónico, en comparación con los hombres (20). Por este motivo es importante detectar tempranamente factores de estrés psicosociales sea en la entrevista o con cuestionarios dirigidos, ya que iniciar tratamientos psicológicos/farmacológicos y técnicas conductuales de cambios de hábito ha demostrado beneficio tanto en prevención primaria como secundaria (21).

2.G.d. Sugerencias para el control de estrés

Algunas investigaciones sugieren que las mujeres y los hombres tienden a hacer frente a situaciones estresantes de manera diferente. Las mujeres tendrían mayor tendencia a la respuesta de lucha o huida y es más probable que desarrollen una respuesta del tipo “tend and be-friend”. “Cuidar (*tend*)” es un comportamiento enriquecedor diseñado para proteger y aliviar la angustia, mientras que “hacer amistad (*be-friend*)”, se refiere a buscar y mantener conexiones sociales. La oxitocina desempeñaría un papel relevante en esta conducta y la evolución le permitió fortalecer la crianza y el vínculo madre-hijo. Después de todo, las conexiones sociales son clave para reducir los efectos del estrés y la mejora de la capacidad de recuperación (22).

No existen diferencias entre recursos para hombres o mujeres respecto del manejo o control del estrés. Todos los recursos son igualmente buenos para ambos géneros.

- **Alimentación:** una alimentación rica en frutas, vegetales, granos enteros, pescado, aceite de oliva, lácteos pobres en grasas y antioxidantes, y pobre en carnes y grasas trans se asoció a menores índices depresión, ansiedad (23,24). La dieta mediterránea se asoció también a menor desarrollo de estrés y ansiedad (25).
- **Respiración:** la respuesta de relajación fue estudiada a mediados de los años 70 por el Dr. Benson. Ejercicios de respiración consciente permiten disminuir los efectos deletéreos de la activación del sistema simpático a los estresores (26). De 10 a 20 minutos diarios de respiración permiten activar la respuesta de relajación vía la disminución de niveles de epinefrina, norepinefrina, ACTH (hormona adrenocorticotrófica) y cortisol y aumento de óxido nítrico que llevan a disminuir la tensión arterial, la frecuencia cardíaca y el consumo miocárdico de oxígeno (27).
- **Meditación:** la *American Heart Association* (AHA) publicó en 2017 un estatuto sobre los beneficios de la meditación sobre el riesgo CV (RCV). Si bien no hay estudios de calidad estadística suficiente, dado el bajo costo y los bajos riesgos de la meditación, esta puede ser considerada por aquellos pacientes que estén interesados en una modificación del estilo de vida, como un complemento a las recomendaciones de las guías de práctica clínica para disminuir el RCV (28). Respecto del programa de “Mindfulness” (Atención Plena), una revisión sugiere un marco teórico en que tres componentes principales pueden ser procesos activos por los cuales las intervenciones de atención plena pueden ejercer efectos CV, específicamente (29):
 - o Control de la atención: por ejemplo, capacidad de mantener la atención sobre experiencias relacionadas con el riesgo de ECV, como fumar, dieta, actividad física y medicamentos, adherencia.

- o Regulación de las emociones: mejorar la respuesta al estrés y relación con estresores, mejorar la autoeficacia y habilidades para manejar el deseo de fumar, disminuir el consumo de alimentos no saludables como “snacks”, golosinas, dulces y disminuir actividades sedentarias.
- o Autoconocimiento: procesamiento autorreferencial y conciencia de las sensaciones físicas debidas a ECV y FRC.
- **Yoga y Tai Chi:** al igual que con la meditación y el “Mindfulness”, el yoga y el Tai Chi carecen de grandes estudios aleatorizados. Respecto del yoga una revisión sistemática de Cochrane encontró solo 11 estudios (800 pacientes), a corto plazo y de baja calidad que incluyeron adultos sanos o con alto riesgo de eventos CV. Solo se tomaron en cuenta estudios que evaluaran eventos CV. La conclusión fue que hay algunas pruebas de que el yoga tiene efectos favorables sobre la presión arterial diastólica, el colesterol HDL y los triglicéridos, y efectos inciertos sobre el colesterol LDL (30). En el caso del Tai Chi, ningún estudio evaluó disminución de RCV. Hubo algunos indicios de efectos beneficiosos del Tai Chi sobre los FRC de las ECV pero no fueron consistentes entre todos los estudios (31).
- **Actividad física:** más allá de las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud sobre actividad física para disminuir el riesgo de enfermedad CV (un mínimo semanal de 150 minutos de actividad aeróbica moderada, p. ej. caminar a paso ligero o nadar, o de 75 minutos de actividad aeróbica intensa, por ej. correr), la actividad física tiene claros beneficios al disminuir el nivel de estrés por la liberación de endorfinas, lo que genera una sensación de bienestar (32). Incluso, simples caminatas preferentemente en contacto con la naturaleza tienen beneficios sobre nuestro nivel de estrés (33-35).
- **Sueño:** los trastornos del sueño inciden de manera directa tanto en nuestro nivel de estrés como en nuestra salud CV (36). En un trabajo donde se evaluó el impacto de hábitos no saludables (mala alimentación, fumar, poca actividad física, consumo de alcohol, o dormir poco), sobre la autopercepción de mala salud, el dormir poco fue el factor más importante (37). Un metanálisis de 153 estudios que involucraron más de 5 millones de participantes mostró que el sueño de corta duración se asoció significativamente con el aumento de la morbilidad y la mortalidad por todas las causas con un riesgo relativo (RR) de 1,12 (1,08 -1,16) (38). El mejorar la calidad de sueño se asocia no solo a disminución del RCV sino también a mejoría de los síntomas de estrés (37-39). Un apartado especial merece el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), que es más frecuente en hombres. Sin embargo, se halla asociado frecuentemente en las mujeres con el síndrome de poliquistosis ovárica (SOP). Se relaciona con obesidad, síndrome metabólico, hipertensión arterial y eventos CV especialmente neurológicos. El SAOS se debe sospechar en caso de somnolencia diurna, cefaleas matinales y trastornos cognitivos, lo que lleva a la paciente a tener compromiso de su calidad de vida. También lleva a exacerbación de las alteraciones cardiometabólicas. Se sugiere investigar SAOS en pacientes con diabetes, obesidad y en SOP para poder ofrecerles mejor pronóstico CV y mejor calidad de vida (40).
- **Apoyo psicológico:** es fundamental saber pedir ayuda. Frente a síntomas sugestivos de depresión o ansiedad que se prolonguen en el tiempo y pese a adherir a las recomendaciones generales que hemos dado, es muy importante no demorar la consulta a un profesional (psicólogo o psiquiatra) que determinará cuál es la mejor estrategia (farmacológica o no) (41). La falta de resolución de trastornos depresivos, de ansiedad o estrés pueden afectar la adherencia de la persona a un cambio de estilo de vida saludable y a tratamientos de otros factores de riesgo (41).

Puntos clave: Estrés como factor de riesgo

- Tanto el estrés agudo, como el crónico son factores de riesgo (FRC) independientes para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) en la mujer.
- Los mecanismos de daño son múltiples: disregulación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, con aumento de glucocorticoides, inflamación, activación de centros cerebrales como la amígdala, disfunción endotelial, resistencia a la insulina, estrés oxidativo, etc. sumados a las conductas asociadas como alcoholismo, tabaquismo, aumento de la ingesta calórica, trastornos en el sueño, sedentarismo y abuso de sustancias.
- El síndrome de Tako-Tsubo afecta principalmente a mujeres posmenopáusicas y frecuentemente hay una situación estresante previa a la aparición del evento coronario.
- Las medidas que ayuden a controlar el estrés, disminuyen las consecuencias sobre el sistema cardiovascular.
- Varias guías incluyen recomendaciones para evaluación y pesquisa de trastornos psico-sociales. Estos también pueden estar involucrados en el abandono o no adherencia a conductas o tratamientos que pueden estar relacionados con ansiedad, depresión o contexto psicosocial desfavorable. Estas deben investigarse, por ejemplo, en caso de no cumplimiento con estilo de vida saludable, tabaquismo, obesidad y falta de adherencia a tratamientos farmacológicos.

Recomendaciones: Estrés como factor de riesgo en la mujer (40,41)	Clase	Nivel de evidencia
– Debe considerarse el estrés como un FRC independiente	I	A
– Intervenciones en el estilo de vida: control de peso, cesación tabáquica, aumento de la ingesta de frutas, verduras y fibras, reducción de las grasas saturadas que también colabora en una adecuada salud mental.	I	A
– Realizar al menos 150 min/semana de actividad física moderada o bien 75 min/semana de actividad física vigorosa que también colabora en una adecuada salud mental.	I	A
– En pacientes de elevado riesgo CV debe considerarse una intervención de multimodalidad con educación de estilo de vida saludable, actividad física, manejo del estrés, evaluación de factores de riesgo psicosociales.	I	A
– Se recomienda indicar para psicoterapia, medicación psiquiátrica en caso de síntomas clínicamente significativos de depresión, ansiedad u hostilidad.	Ila	A
– Se sugiere evaluación psicosocial en consulta con identificación de alteraciones psicológicas como depresión e identificar posibles barreras para cumplir un adecuado estilo de vida y adherencia al tratamiento médico en toda paciente con sobrepeso/obesidad.	Ila	B
– Considerar evaluación (<i>screening</i>) para ansiedad y depresión en mujeres con enfermedad CV, y derivar al especialista y/o iniciar tratamiento	Ila	B
– Debe considerarse el tratamiento de factores de riesgo psicosocial con el objetivo de prevenir la ECV cuando se considera como factor de riesgo per se (p. ej. depresión) o cuando este agrava los FRC tradicionales (40).	Ila	B
– Se recomienda indagar en consulta trastornos del sueño y somnolencia diurna en toda paciente con sobrepeso/obesidad, y en pacientes con poliquistosis ovárica y evaluar posible síndrome apnea del sueño (SAOS).	Ila	B

BIBLIOGRAFÍA

1. Selye H. The Stress of Life. New York: McGraw-Hill;1956.
2. Maniam J, Antoniadis C, Morris MJ. Early-life stress, HPA axis adaptation, and mechanisms contributing to later health outcomes. Front Endocrinol (Lausanne) 2014;5:73.
3. Brent DA, Silverstein M. Shedding light on the long shadow of childhood adversity. JAMA 2013;309:1777-8.
4. Sumner JA, Kubzansky LD, Elkind MSV, Roberts AL, Agnew-Blais J, et al. Trauma Exposure and Posttraumatic Stress Disorder Symptoms Predict Onset of Cardiovascular Events in Women. Circulation 2015;132(4):251-9.
5. Bleil ME, Appelhans BM. Neighborhood socioeconomic status during childhood versus puberty in relation to endogenous sex hormone levels in adult women. Nurs Res 2015;64:211-20.
6. Reckelhoff JF, Samson WK. Sex and Gender Differences in Cardiovascular, Renal and Metabolic Diseases. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2017;313:R1-R9.
7. Orth-Gomer K, Wamala SP, Horsten M, Schenck-Gustafsson K, Schneiderman N, Mittleman MA. Female Coronary Risk Study. JAMA 2000;284:3008-14.
8. Min YI, Anugu P, Butler KR, Hartley TA, Mwasongwe S, Norwood AF, et al. Cardiovascular disease burden and socioeconomic correlates: Findings from the Jackson Heart study. J Am Heart Assoc 2017;6:pii:e004416.
9. <http://www.psicologosgca.org.ar/Derechos-Humanos/Textos-y-Documentos-varios/Estimacion-de-la-poblacion-afectada-de-15-anos.pdf>
10. Stagnaro JC, Cía A, Vázquez N, Vommaro H, Nemirovsky M, Serfaty E, et al. Estudio epidemiológico de salud mental en población general de la República Argentina. Rev Arg Psiquiat 2018;XXIX:275-99.
11. Xu X, Bao H, Strait KM, Edmondson DE, Davidson KW, Beltrame JF, et al. Perceived stress after acute myocardial infarction: A comparison between young and middle-aged women versus men. Psychosom Med 2017;79:50-8.
12. Albert MA, Durazo EM, Slopen N, Zaslavsky AM, Buring JE, Silva T, et al. Cumulative psychological stress and cardiovascular disease risk in middle aged and older women: Rationale, design, and baseline characteristics. Am Heart J 2017;192:1-12.
13. Kivimäki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. Nature Reviews. Cardiol 2017;15(4):215-29.
14. Martin EA, Tan SL, MacBride LR, Lavi S, Lerman LO, Lerman A. Sex differences in vascular and endothelial responses to acute mental stress. Clin Auton Res 2008;18:339-45.
15. Möller-Leimkühler AM. Higher comorbidity of depression and cardiovascular disease in women: a biopsychosocial perspective. World J Biol Psychiatry 2010;11:922-33.
16. Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases. J Cardiol 1991;21:203-14.
17. Y-Hassan S, Tornvall P. Epidemiology, pathogenesis, and management of takotsubo syndrome. Clin Auton Res 2018;28:53-65.
18. Akashi YJ, Nef HM, Lyon AR. Epidemiology and pathophysiology of takotsubo syndrome. Nat Rev Cardiol 2015;12:387-97.
19. Vitale C, Rosano GM, Kaski JC. Role of coronary microvascular dysfunction in takotsubo cardiomyopathy. Circ J 2016;80:299-305.

20. Smoller JW, Pollack MH, Wassertheil-Smoller S, Jackson RD, Oberman A, Wong ND, Sheps D. Panic attacks and risk of incident cardiovascular events among postmenopausal women in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1153-60.
21. Stewart JC, Perkins AJ, Callahan CM. Effect of collaborative care for depression on risk of cardiovascular events: data from the IMPACT randomized controlled trial. *Psychosom Med* 2014;76:29-37.
22. Taylor SE, Klein LC, Lewis BP, Gruenewald TL, Gurung RA, Updegraff JA. Biobehavioral responses to stress in females: tend-and-befriend, not fight-or-flight. *Psychol Rev* 2000;107(3):411-29.
23. Li Y, Lv MR, Wei YJ, Sun L, Zhang JX, Zhang HG, Li B. Dietary patterns and depression risk: A meta-analysis. *Psychiatry Research* 2017;253:373-82.
24. Hosseinzadeh M, Vafa M, Esmailzadeh A, Feizi A, Majdzadeh R, Afshar H, et al. Empirically derived dietary patterns in relation to psychological disorders. *Public Health Nutr* 2016;19(2):204-17.
25. Sadeghi O, Keshteli AH, Afshar H, Esmailzadeh A, Adibi P. Adherence to Mediterranean dietary pattern is inversely associated with depression, anxiety and psychological distress [published online ahead of print, 2019 Jun 11]. *Nutr Neurosci* 2021;24(4):248-59.
26. Cannon W. Emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions. *Am J Physiol* 1914;33:356.
27. Dusek JA, Benson H. Mind-body medicine: a model of the comparative clinical impact of the acute stress and relaxation responses. *Minn Med* 2009;92(5):47-50.
28. Levine GN, Lange RA, Bairey-Merz CN, Davidson RJ, Jamerson K, Mehta PK, et al. Meditation and Cardiovascular Risk Reduction: A Scientific Statement From the American Heart Association. *J Am Heart Assoc* 2017;6(10):e002218.
29. Loucks EB, Schuman-Olivier Z, Britton WB, Britton WB, Fresco DM, Desbordes G, et al. Mindfulness and Cardiovascular Disease Risk: State of the Evidence, Plausible Mechanisms, and Theoretical Framework. *Curr Cardiol Rep* 2015;17(12):112.
30. Hartley L, Dyakova M, Holmes J, Clarke A, Lee MS, Ernst E, Rees K. Yoga for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(5):CD010072.
31. Hartley L, Flowers N, Lee M, Ernst E, Rees K. Tai chi for primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. Art. No.: CD010366.
32. <https://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/9789241599979/es/>
33. Seaward BL. Physical exercise: Flushing out the stress hormones. In: *Essentials of Managing Stress*. 3rd ed. Sudbury, Mass.: Jones & Bartlett Publishers; 2014.
34. Sood A. Integrating joyful attention. In: *The Mayo Clinic Guide to Stress-Free Living*. Cambridge, Mass.: Da Capo Press/Lifelong Books; 2013.
35. Silverman MN, Deuster PA. Biological mechanisms underlying the role of physical fitness in health and resilience. *Interface Focus* 2014;4(5):20140040.
36. Hoevenaer-Blom MP, Spijkerman AM, Kromhout D, Verschuren WM. Sufficient sleep duration contributes to lower cardiovascular disease risk in addition to four traditional lifestyle factors: the MORGEN study. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21(11):1367-75.
37. Dalmases M, Benítez I, Sapiña-Beltrán E, García-Codina O, Medina-Bustos A, Escarabill J, et al. Impact of sleep health on self-perceived health status. *Sci Rep* 2019;9(1):7284.
38. Itani O, Jike M, Watanabe N, Kaneita Y. Short sleep duration and health outcomes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Sleep Medicine* 2017;32:246-56.
39. Del Río Portilla IY. Estrés y sueño. *Rev Mex Neuroci* 2006;7:15-20.
40. Fernández RC, Moore VM, Van Ryswyk EM, Varcoe TJ, Rodgers RJ, March WA, et al. Sleep disturbances in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, pathophysiology, impact and management strategies. *Nat Sci Sleep* 2018;10:45-64.
41. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano 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.

3. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR NO-CONVENCIONALES

3.A. Factores de riesgo no-convencionales que afectan a la mujer

Más allá de los **factores de riesgo (FRC) convencionales o tradicionales (FRC-C)**, existen condiciones clínicas que se asocian a incremento de riesgo cardiovascular (CV). Estas son de gran importancia para entender los mecanismos que contribuyen a un peor perfil de riesgo CV en especial en la mujer joven. Dicha comprensión comienza por reconocer la prevalencia de los FRC tradicionales y el tipo de impacto que tiene según el sexo, así como el estudio de los **FRC emergentes y no-convencionales**. Algunos de estos son únicos en la mujer, como aquellos relacionados con el embarazo, y otros la afectan predominantemente como en el caso de las enfermedades autoinmunes (véase Gráfico 1).

Estos son los trastornos hipertensivos del embarazo, en especial la pre-eclampsia, la diabetes gestacional, el parto prematuro o pre-término, la menopausia, las enfermedades autoinmunes y tener una enfermedad del hígado graso no-alcohólica (Cuadro 1).

Se pueden identificar la mayoría de estos FRC durante la vida reproductiva y ayudan a comprender plenamente el perfil de riesgo en mujeres jóvenes, así como la posibilidad de mejorar las estrategias actuales de evaluación de riesgos y en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular (ECV) como también acentuar la alerta a la paciente e intensificar el control de los FRC modificables y el cambio de estilo de vida. Varios de estos FRC emergentes o no-convencionales se relacionan con el embarazo (véase cuadro 1).

Factores de riesgo cardiovasculares no- convencionales (FRC- NC)	
• Enfermedades autoinmunes (lupus, artritis reumatoidea, esclerodermia, psoriasis, etc.) • Relacionados con el embarazo - Preeclamsia u/o trastorno hipertensivo del embarazo - Diabetes gestacional (DG) - Parto Prematuro o pre-término (PPT) - Aborto - Persistencia de sobrepeso luego del embarazo - Tratamientos oncológicos (quimioterápico y radioterapia) • Trastornos hormonales - Insuficiencia ovárica prematura y menopausia precoz - Síndrome ovario poliquístico • Hígado graso no-alcohólico (HGNA)	

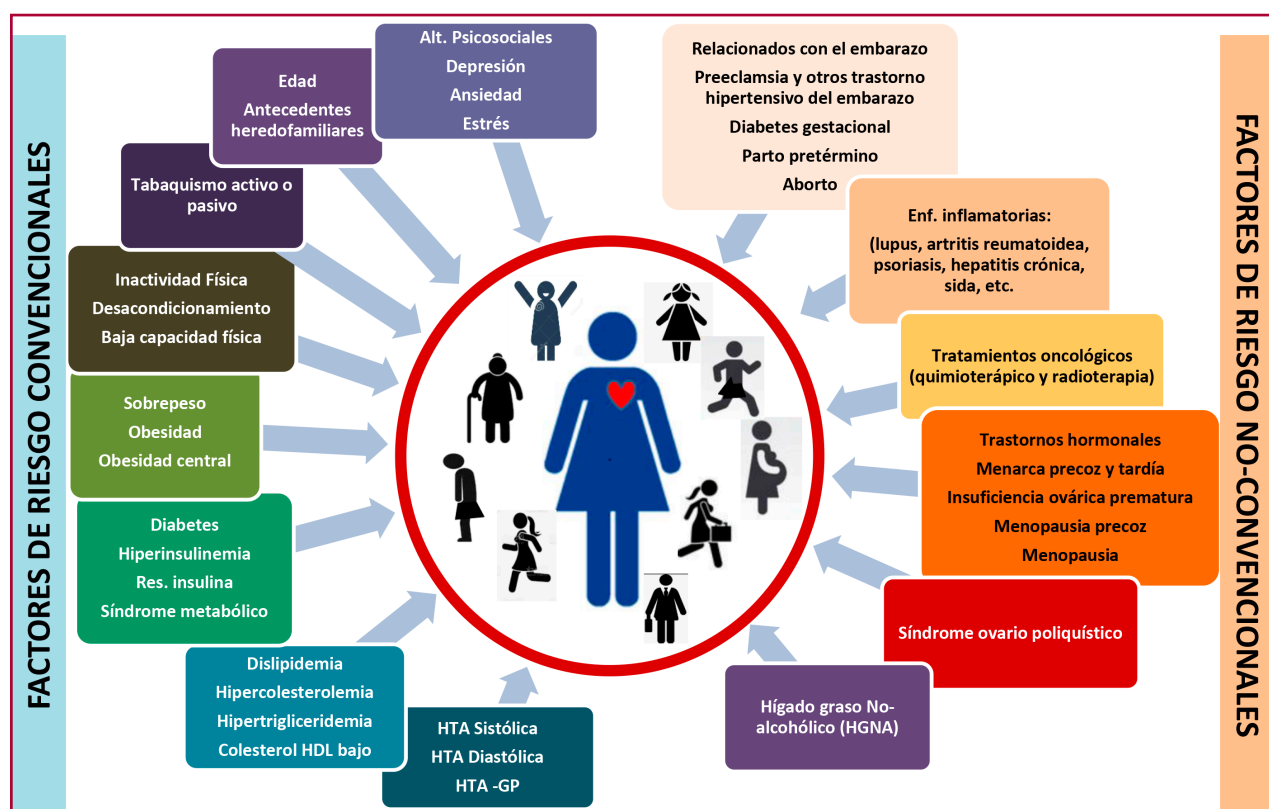


Gráfico 1. Factores de riesgo cardiovasculares convencionales y no-convencionales que pueden comprometer a la mujer. HTA: hipertensión arterial, HTA-GP: hipertensión arterial de guardapolvo blanco

3.B. Enfermedades autoinmunes y enfermedad cardiovascular en la mujer

Las enfermedades autoinmunes son trastornos inflamatorios sistémicos que afectan múltiples órganos entre ellos el sistema cardiovascular (CV). La mayoría son mucho más frecuentes en mujeres. En el lupus eritematoso sistémico (LES) la proporción mujer/ hombre es de 9:1, en la esclerodermia 7:1 pero, en la artritis reumática (AR), la mujer se afecta 2 a 4 veces más en comparación con los hombres. Los estudios epidemiológicos han evidenciado que los pacientes con enfermedades autoinmunes (AR, LES, vasculitis, síndrome antifosfolipídico, psoriasis, entre otras) presentan más riesgo cardiovascular (RCV) que la población general (1-6).

La prevalencia de la cardiopatía isquémica en este contexto, se ha incrementado por el aumento en la expectativa de vida de estas pacientes en virtud de los avances terapéuticos (7). Estas enfermedades se asocian

a aterosclerosis prematura con el desarrollo de cardiopatía isquémica a temprana edad. En estos casos, la coronariopatía puede ser la forma de presentación o aparecer en la evolución de la enfermedad autoinmune ya establecida. La enfermedad coronaria es la primera causa de morbilidad en los pacientes con enfermedades del tejido conectivo (8,9).

Las mujeres con LES presentan un riesgo de eventos cardiovasculares (CV) 5-6 veces mayor y si se encuentran entre los 35 y los 44 años de edad, este riesgo se incrementa 50 veces (1,8,10). El riesgo relativo (RR) de infarto de miocardio (IAM) no fatal es de 10,1 (5,8-15,6), de 17 (8,1-29,7) para muerte cardíaca, y 7,9 (4,0-13,6) para accidente cerebrovascular (8).

La causa de este proceso de aterosclerosis acelerado en pacientes con enfermedades autoinmunes es multifactorial e involucra:

- 1) Factores de riesgo coronario convencionales
- 2) Estado de inflamación sistémica crónica
- 3) Efectos del tratamiento específico y sus dosis.

La presencia de los factores de riesgo (FRC) convencionales como tabaquismo, hipertensión, diabetes, dislipidemia y obesidad están relacionados con el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) (11). En el LES, la mayor prevalencia de FRC son la hipercolesterolemia (DLP), la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes (DBT) (7). El perfil lipídico se encuentra alterado con un patrón predominante con niveles bajos de lipoproteína de baja densidad (C-LDL) y lipoproteína de alta densidad (C-HDL), con niveles altos de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) como los triglicéridos (TG) (12,13). También se suma la inactividad física por dolores musculoesqueléticos por la enfermedad de base o por tratamiento con corticoides (14).

Los FRC convencionales desempeñan un importante papel en la fisiopatología de la ECV pero no logran explicar completamente el desarrollo prematuro de la aterosclerosis. En las enfermedades autoinmunes existe una activación de cascadas inflamatorias. Las citoquinas proinflamatorias, la disfunción endotelial y el estrés oxidativo con la alteración de la función de las HDL son algunos de los mediadores que colaboran con la aterosclerosis precoz. La proteína C reactiva es un predictor de mortalidad cardiovascular en estas pacientes (2,15).

La indicación de un plan de ejercicio permite no solamente el mayor control de los FRC convencionales sino también mejorar el pronóstico de la enfermedad de base y consecuentemente el CV (16,17).

En cuanto al tratamiento contamos con varias posibilidades. Se sabe que el control de la inflamación reduce el riesgo de eventos CV.

Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) están relacionados con el aumento del RCV en la población general. En un metanálisis encontraron que los AINE incrementan el riesgo durante la primera semana de uso, especialmente en altas dosis, pero a pesar de estos hallazgos se pueden usar (18). El tratamiento con corticoides, desarrolla enfermedad cardiovascular y aumenta el riesgo dosis-dependiente, por lo cual es preferible evitarlos (19). En caso de requerirlo, se recomienda el control del perfil lipídico y glicémico regular (3,20).

Otra posibilidad terapéutica es la utilización de metotrexate que se comprobó que al controlar la inflamación de la enfermedad de base reduce la mortalidad CV (21) al igual que la sulfasalazina y la hidroxycloquina (22,23).

Entre los agentes biológicos para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes contamos con los anti-factores de necrosis tumoral alfa (TNF): adalimumab, etanercept y infliximab, y los biológicos no-TNF: abatacept, anakinra y rituximab. En los últimos años, el uso de estos fármacos ha cambiado el curso de la enfermedad de base con disminución de los eventos CV, en especial en aquellos que tienen buena respuesta al tratamiento para la AR (24,25).

En las guías de prevención cardiovascular se considera a las enfermedades autoinmunes como “potenciadores de riesgo”, dado que aquellas mujeres que padecen alguna patología autoinmune tienen mayor probabilidad de desarrollar ECV (26,27).

Existen diferentes escalas para evaluar el riesgo de padecer eventos cardiovasculares a largo plazo. La mayoría de estas escalas de RCV no toma en cuenta el antecedente de enfermedad autoinmune. Por este motivo se propuso que, en aquellas mujeres con riesgo intermedio, las “condiciones crónicas inflamatorias” como son las enfermedades autoinmunes se las consideran como **potenciadores de riesgo** e identifican a pacientes que deben comenzar con el tratamiento de prevención primaria que corresponda por su mayor riesgo de ECV. En la AR, la recomendación es aplicar un factor de corrección de 1,5 sobre el puntaje (*score*) obtenido con las escalas clásicas (3,20).

Dado que los pacientes con enfermedades autoinmunes deben considerarse de riesgo intermedio, es necesario realizar una evaluación de ateromatosis subclínica (3,20).

El metanálisis de Wu y cols. encontró mayor prevalencia de placas carotídeas ateromatosas en pacientes lúpicos (OR 2,45, 2,02-2,97; P <0,001). Estas se relacionan con FRC convencionales (edad, niveles de C-HDL y TG), y con duración y actividad de la enfermedad (28). Frerix y cols. evaluaron pacientes con LES y con esclerodermia. El hallazgo de placas en el estudio Doppler en la carótida y la arteria femoral evidenció un incremento del riesgo de evento coronario en pacientes con enfermedad autoinmune (HR 5,92 1,55- 22,67, P = 0,009) (29).

Sería razonable considerar la búsqueda de ateromatosis subclínica carotídea o de la arteria femoral por ultrasonido o escala (*score*) de calcio coronario por tomografía computarizada para estratificación del RCV, particularmente en los sujetos caracterizados con riesgo intermedio por los puntajes de riesgo. Nivel de Recomendación: IIa B (2).

Puntos clave: Enfermedades autoinmunes y enfermedad cardiovascular en la mujer

- Las **enfermedades autoinmunes** constituyen un capítulo especial de ECV en la mujer, por ser más prevalentes en ellas y por generar aterosclerosis precoz. No tienen una diferencia especial en diagnóstico y tratamiento con el hombre.
- La ECV es la primera causa de mortalidad en las enfermedades autoinmunes.
- El riesgo CV está en relación con el nivel de inflamación de la enfermedad autoinmune; esta participa en la generación de la ateromatosis.
- Los FRC convencionales tienen una importante participación en la ECV.
- Las enfermedades autoinmunes frecuentemente son la causa de la enfermedad coronaria o cerebrovascular en mujeres jóvenes.
- Las escalas de valoración de riesgo infraestiman el riesgo en estos pacientes como también lo infraestiman en la mujer. Las mujeres asintomáticas con enfermedades autoinmunes, deben considerarse de riesgo intermedio.
- Se debe realizar una activa búsqueda y control de los FRC convencionales.
- Requiere evaluación y búsqueda de enfermedad vascular y coronaria.
- También debe realizarse prevención primaria y secundaria.

Recomendaciones: Enfermedades autoinmunes (3)	Clase	Nivel de evidencia
– Investigar exhaustivamente todos los FRC, en especial perfil lipídico y glucémico dentro de los primeros tres meses luego de iniciar un tratamiento antirreumático con impacto metabólico y después, cada 6-12 meses.	1	C
– Control de FRC y estilo de vida: cesación tabáquica, cambio estilo de vida, ejercicio 150 min/ semana de ejercicio moderado, dieta saludable rica en frutas y verduras, cereales, pescado, baja en grasas saturadas, bajo consumo de sal y limitado consumo de alcohol.	I	B
– En caso de limitaciones físicas se aconseja realizar actividad física como prevención cardiovascular, incluyendo actividad física aeróbica de 45 minutos 3 a 4 veces por semana con una intensidad moderada (50-70% de la frecuencia cardíaca máxima) asociada a ejercicios isométricos 2 veces por semana.	I	C
– Sería razonable considerar la búsqueda de ateromatosis subclínica carotídea por ultrasonido o calcular el puntaje de calcio coronario por tomografía computarizada como parte de la estratificación del riesgo cardiovascular, particularmente en los sujetos caracterizados con riesgo intermedio por los puntajes de riesgo.	Ila	B
– Para los pacientes estratificados como de bajo riesgo recomendamos una evaluación cardiovascular al menos cada 3 años. En riesgo intermedio, la evaluación debería ser anual. Los pacientes de alto riesgo cardiovascular (RCV) requieren medidas preventivas intensivas.	I	C
Recomendaciones: Tratamiento en enfermedades autoinmunes		
– En el tratamiento de los FRC deben seguirse las indicaciones de la población general (aspirina, antihipertensivos, hipoglucemiantes).	I	C
– Los pacientes con evidencia de ateromatosis cardiovascular o diabetes deben recibir estatinas de alta potencia (atorvastatina 40-80 mg/día o rosuvastatina 20-40 mg/día).	I	A
– En prevención primaria, los subgrupos de individuos con C-LDL > 190 mg/dL, hipercolesterolemia familiar, RCV intermedio con al menos un factor de riesgo adicional, insuficiencia renal crónica no dialítica, RCV elevado o ante la presencia de ateromatosis subclínica, deberían recibir estatinas de alta o moderada potencia, según el caso, siguiendo las mismas recomendaciones que para la población general.	I	B
– Dado que los corticosteroides, los antiinflamatorios no esteroideos, la ciclosporina y la leflunomida pueden incrementar la presión arterial, es recomendable control regular y recibir tratamiento con las mismas recomendaciones que la población general.	I	B
– El uso de corticosteroides en forma crónica debe reducirse a la menor dosis posible y suspenderse si existiera remisión.	I	C

BIBLIOGRAFÍA

1. Kazelian L. Enfermedades autoinmunes que condicionan la enfermedad coronaria en la mujer. *Rev Argent Cardiol* 2013;81:353-7.
2. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J* 2015;36(8):482-9c.
3. Masson W, Vilarín J, Huerín M y cols. Riesgo Cardiovascular en las Enfermedades Inflamatorias Crónicas de la Sociedad Argentina De Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2019;87(Supl 2). disponible: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2019/06/consenso-87-2-resumido.pdf>.
4. Scolnik M, Marin J, Valeiras SM, Marchese MF, Talani AS, Avellaneda NL, et al. Incidence and prevalence of lupus in Buenos Aires, Argentina: a 11-year health management organisation-based study. *Lupus Sci Med* 2014;1(1):e000021.
5. Scublinsky D, Venarotti H, Citera G, Messina OD, Scheines E, Rillo O, et al. The prevalence of Rheumatoid Arthritis in Argentina: Capture-Recapture Study in a City of Buenos Aires Province. *J Clin Rheumatol* 2010;16:317-21.
6. Di WT, Vergara F, Bertiller E, Gallardo M, Gandino I, Scolnik M, et al. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in a health management organization in Argentina: A 15-year study. *J Rheumatol* 2016;43:1306-11.
7. Al Husain A, Bruce I. Risk factors for coronary heart disease in connective tissue diseases. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2010;2(3):145-53.
8. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, 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;145:408-15.
9. Bruce IN. 'Not only . . . but also': Factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2005;44:1492-502.
10. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, Cote R, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001;44:2331-7.
11. Rawla P. Cardiac and vascular complications in rheumatoid arthritis. *Reumatologia* 2019;57;1:27-36.
12. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: The Toronto risk factor study. *Arthritis Rheum* 2003;48:3159-67.
13. Borba EF, Bonfai E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: Influence of disease, activity, and antidiolipin antibodies. *Lupus* 1997;6:533-9.
14. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Panoulas VF, Wilson M, Nevill AM, Koutedakis Y, Kitas GD. Association of physical inactivity with increased cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(2):188-94.
15. Villa Forte A, Mandell B. Trastornos cardiovasculares y enfermedad reumática. *Rev Esp Cardiol* 2011;64(9):809-17.
16. Fenton SAM, Veldhuijzen van Zanten JJCS, Kitas GD, Duda JL, Rouse PC, Yu CA, Metsios GS. Sedentary behaviour is associated with increased long-term cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis independently of moderate-to-vigorous physical activity. *BMC Musculoskelet Disord* 2017;18(1):131.
17. Metsios GS, Moe RH, van der Esch M, Veldhuijzen van Zanten JJCS, Fenton SAM, Koutedakis Y, et al. The effects of exercise on cardiovascular disease risk factors and cardiovascular physiology in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2020;40(3):347-57.
18. Bally M, Dendukuri N, Rich B, Nadeau L, Helin-Salmivaara A, Garbe E, Brophy JM. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2017;357:1909.
19. del Rincón I, Battafarano DF, Restrepo JF, Erikson JM, Escalante A. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(2):264-72.
20. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, 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* 2016;0:1-12.
21. 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;110:1774-9.
22. 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;35:447-55.
23. Rempennault C, Combe B, Barnette 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;77:98-103.
24. 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 alpha therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2007;56:2905-12.
25. 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;20:171.
26. Mosca L, Benjamin E, Berra K, Beazzon J, Dolor R, Lloyd-Jones D, 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: 1243-62.
27. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2019;140(11):e596-e646.
28. Wu GC, Liu HR, Leng RX, Li X-P, Li X-M, Pan H-F, Ye D-Q. Subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2016;15(1):22-37.
29. Frerix M, Stegbauer J, Kreuter A, Weiner SM. Atherosclerotic plaques occur in absence of intima-media thickening in both systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus: a duplexsonography study of carotid and femoral arteries and follow-up for cardiovascular events. *Arthritis Res Ther* 2014;16(1):R54.

3.C. Factores de riesgo relacionados con el embarazo

3.C.a. Trastornos Hipertensivos del Embarazo

Se trata de un conjunto de entidades que presentan distintos pronósticos y tratamientos, que se ponen de manifiesto durante el embarazo. Ellos son: hipertensión gestacional, preeclampsia (PE), eclampsia y preeclampsia sobreimpuesta a hipertensión crónica. Todo trastorno hipertensivo del embarazo tiene riesgo de presentar en el futuro hipertensión arterial (HTA), dislipidemias (DLP), diabetes (DBT), insuficiencia renal crónica, atero-

clerosis subclínica como ECV en un futuro. La prevalencia e inicio depende del tiempo de exposición, gravedad y subtipo, y si la mujer recibió tratamiento durante el embarazo (1).

El metanálisis de Bellamy y cols. evidenció un incremento de riesgo de eventos cardiovasculares (RCV) en pacientes que tuvieron PE. Estas pacientes tuvieron un riesgo relativo (RR) de 3,7 de evolucionar hacia la HTA a 14 años, 2,16 (IC 1,86-2,52) de presentar enfermedad coronaria a 12 años, 1,81 (IC 1,45-2,27) de ACV a 10 años y 1,79 (IC 1,37-2,33) de trombosis venosa profunda a 5 años (2). El incremento del riesgo de ECV persiste incluso luego del ajuste de FRC convencionales a solo 10 años luego del embarazo, resaltando la importancia de un seguimiento y cambio temprano de estilo de vida como control de FRC modificables (3).

El mecanismo íntimo se desconoce. Sin embargo, se halla una deficiente invasión citotrofoblástica, con remodelado de las arterias espiraladas uterinas con falta de transformación de estas en vasos de capacitancia que, en consecuencia, generan hipoperfusión e hipoxia placentaria estrés oxidativo con disfunción mitocondrial, activación de cascadas de inflamación, desequilibrio en la angiogénesis y disfunción endotelial. Es la causa y consecuencia también para el feto con retardo de crecimiento intrauterino (RCIU) (4).

Parece que esta situación antecede a la PE generando un círculo de retroalimentación. Estos mecanismos también serían compartidos con la miocardiopatía periparto (MCP-PP), la diabetes gestacional (DG), la obesidad y otros trastornos relacionados con el embarazo (5,6). Y asimismo parecería que podría explicar la enfermedad cardiovascular en el futuro.

Puntos clave: Trastornos hipertensivos relacionados con el embarazo

- *Todo trastorno hipertensivo durante el embarazo incrementa el riesgo de evento cardiovascular en el futuro de la mujer (a 10-12años). En especial puede desarrollar HTA crónica, enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular.*
- *La gravedad está en relación con el tipo de trastorno hipertensivo, el tiempo de exposición, gravedad, y haber recibido el tratamiento adecuado.*
- *El embarazo es un momento único para iniciar control de los FRC, a fin de prevenir los eventos CV en el futuro.*

3.C.b. Parto pretérmino y retardo de crecimiento intrauterino

El parto pretérmino (PPT) se define como aquel que sucede antes de la semana 37 de gestación. Este compromete entre un 5 y un 12,7% (6).

Se trata de un factor de riesgo independiente a largo plazo para morbi-mortalidad y hospitalizaciones de causa cardiovascular. Existen múltiples mecanismos propuestos, aunque se desconoce mecanismo exacto subyacente.

El registro de nacimiento noruego evalúa la evolución de las mujeres luego del 1.º parto. Las mujeres con preeclampsia (PE) con parto en término tienen un riesgo de ECV de 1,65. Aquellas sin PE pero con PPT presentan un riesgo de 2,95 que se incrementa a 3 si se acompañaba de síndrome placentario (p. ej. ruptura membrana). Y en aquellas que sufren de PE y PPT, tienen el mayor riesgo, siendo 8,12 veces mayor a los 25 años (7).

El PPT tiene más riesgo cuanto más se anticipa, teniendo un HR (*hazard ratio*) de 2,2 entre las semanas 32-34, de 1,6 entre las semanas 35-36 y de 1,4 entre las semanas de 37 y 38 (8).

También hay diferencia de PPT espontáneo y uno indicado médicamente, teniendo este último más riesgo: un HR de 4,8 entre las semanas 22-31, de 2,7 entre las semanas 32-34, de 4,3 entre las semanas 35-36 y 1,6 entre las semanas 37 y 38 en comparación con artos espontáneos a término (39-41 weeks). No se asoció aumento de la mortalidad de parto, espontáneo como indicados, luego de la semana 41 (8). El mayor riesgo sucede con la recurrencia de PPT en embarazos sucesivos, tanto de enfermedad CV, coronaria, aterosclerosis como muerte. Este trabajo no evidencia incremento del riesgo evento cerebrovascular (9).

También existe una interacción entre PPT y retardo de crecimiento intrauterino (RCIU) determinando un incremento del riesgo cardiovascular (RCV) para la madre. Cuando se incluye en el análisis el retardo de crecimiento del feto, el RCV *materno* se incrementa inversamente al tamaño del bebé, con el mayor riesgo con en PPT menor a la semana 32, denominado PPT extremo. El estudio sueco, de más de 900.000 mujeres, asocia pronóstico de PPT con RCIU. El mayor riesgo lo tienen las mujeres que tuvieron PPT extremo (antes de semana 32) asociado a RCIU en comparación con madres sin RCIU del bebé. El RCV materno se incrementa de un HR (*hazard ratio*/ cociente de riesgo) de 1,39 a 2,57 de la madre con un infante con RCIU moderado a uno extremo, respectivamente. En las mujeres con RCIU con nacimiento PPT entre las semanas 32 y 36, el riesgo se duplica, y se triplica si el infante nace antes de la 32 semana en comparación con un nacimiento en término (10).

Resultados similares muestra el estudio de Cain y cols. en 302.686 mujeres con un seguimiento a solo 4,9 años. Las que sufrieron síndrome placentario tuvieron una tasa de evento 19% más alta (HR 1,19; 1,07-1,32), incluso

luego de análisis ajustado a factores sociodemográficos y condiciones preexistentes; y aquellas que experimentaron más de un síndrome placentario tuvieron el mayor RCV (HR 1,43), seguido por aquellas con únicamente eclampsia/ preeclampsia (HR 1,42). Cuando se combina el síndrome placentario con PPT y/o RCIU el riesgo de evento materno se incrementa a 45%, en un lapso inferior a 5 años (11). Este trabajo evidencia que el riesgo es relativamente temprano.

En el caso de tener *historia de aborto*, el metanálisis de Oliver-Williams y cols. sobre 10 estudio con pacientes con enfermedad coronaria (EC) (n= 517.504) y eventos cerebrovasculares (n = 134.461) encontró asociación (OR 1,45) con la primera, pero no con eventos neurológicos. En caso de aborto recurrente evidenciaba una fuerte asociación (OR = 1,99) (12).

El estudio EPIC (*European Prospective Investigation into Cáncer and Nutrition*) siguió a 11.518 mujeres por 10,8 años, que habían estado alguna vez embarazadas. La historia de aborto incrementó el riesgo de infarto de miocardio (IAM) (HR 1,42). También el nacimiento de niño muerto aumenta el riesgo de IAM en 2,65 veces (HR 2,32 en análisis ajustado). El aborto recurrente (>3) tuvo un riesgo de cerca de 9 (HR 8,90) (13).

Puntos clave: Parto pretérmino y retardo de crecimiento intrauterino
- El parto pretérmino (PPT) como el retardo de crecimiento intrauterino (RCIU), se asocia a evento cardiovascular (ECV, coronaria, aterosclerosis como muerte) en futuro de la mujer. - El riesgo se incrementa mucho más si el PPT se asocia a preeclampsia o síndrome placentario. - El PPT indicado tiene significativamente mayor riesgo que el PPT espontáneo. - Existe una interacción entre el PPT y el RCIU; el riesgo materno en el futuro es proporcional a la prematuridad e inversamente al peso del niño. - Tanto la historia de aborto como el antecedente de nacimiento de niño muerto incrementan el riesgo CV de la mujer en el futuro. - Todos los eventos adversos del embarazo incrementan el riesgo CV en el futuro, por lo que debe alertarse a la mujer del posible riesgo CV e insistirse en el estilo de vida y control de FRC. - El embarazo es un momento único para iniciar control de los FRC, para prevenir los eventos CV futuros.

3.C.c. Diabetes gestacional

La diabetes gestacional (DG) es una de las complicaciones más comunes del embarazo. Se define como intolerancia a la glucosa, usualmente transitoria, diagnosticada más allá del primer trimestre del embarazo. Se resuelve habitualmente finalizado el embarazo (14). Es un trastorno metabólico que afecta entre el 5 y 9% de las embarazadas en los Estados Unidos (15), y hasta el 25%, dependiendo de factores étnicos y raciales (16).

Las regiones de mayor prevalencia son Medio Oriente y África del norte con 12,9% (rango 8,4- 24,5%), seguidas por Asia del Sur, del Pacífico occidental, Latinoamérica (11,2%), América del Norte y del Caribe (7,0%), con menor prevalencia en Europa (5,8%) (17). En estas estadísticas puede ser que se usen criterios más laxos inevitablemente en la inclusión de pacientes con DBT probablemente preexistente en su primer registro. La diferencia de rango entre estudios tal vez se deba, en parte, a criterios utilizados, con diagnóstico inicial durante el embarazo (18).

Se estima un incremento del 30% de DG en las últimas 1 a 2 décadas, en especial en países emergentes (18-20), en particular en países asiáticos e hispanicos (18).

Las mujeres con DG tienen 7 veces más riesgo de evolucionar hacia una DBT en un futuro que los controles, como muestra el metanálisis de Bellamy y cols. (21). Aun en mujeres sin sobrepeso, el antecedente de DG tuvo un incremento del riesgo en 6 veces de desarrollar de DBT tipo 2 (DBT2) (22).

El metanálisis de Rayanagoudar y cols. (N= 95.750) relacionó el índice de masa corporal (IMC) (RR 1,95), historia familiar de DBT (RR 1,70), etnia no- caucásica (RR 1,49) y edad materna avanzada (RR 1,20) con el riesgo de desarrollo de DBT2 (23).

La etnicidad y raza como factor de riesgo para DG se evidenció también en estudios “US study in Northern California” donde la población filipina y asiática tenía la mayor prevalencia (10,9%, y 10,2%, respectivamente), intermedia la población hispana (6,8%), y la menor prevalencia la caucásica no- hispanica (4,5%) (24). El mayor riesgo de las mujeres latinas en comparación con población negra y caucásica se relaciona con un aumento del IMC. El riesgo se duplica en mujeres con sobrepeso, y se incrementa $\times 4$ y $\times 8$ en obesas y con obesidad grave, respectivamente (25). El riesgo disminuye marcadamente con el descenso de peso (24,26).

No solo se relaciona con el desarrollo de DBT2 sino con otros FRC como HTA y DLP. En el estudio de las enfermeras (NHS II, *The Nurse's Health Study II*), la DG se asoció con un incremento del riesgo de presentar HTA comparado con el de aquellas sin historia de DG (HR 1,26; P = 0,0004), independientemente de haber

tenido algún trastorno de HTA durante el embarazo (27). El 73% de 51 pacientes con DG, evaluadas a las 6 semanas posparto, presentaban alteración del perfil lipídico, con diferencia significativa en comparación con los controles (28).

El riesgo de la DG no solo implica el riesgo durante el embarazo para la mujer y el feto, de desarrollo de DBT2 materna en el futuro e HTA, sino también de enfermedad cardiovascular. En el estudio del Reino Unido, el riesgo cardiovascular (RCV) se incrementa 2,5 veces en el futuro (no así el cerebrovascular) en mujeres con antecedente de DG (29).

Tobias y cols. Evidenciaron en cerca de 90.000 mujeres (*Nurse's health study II*, NHS), el incremento del riesgo de evento cardiovascular (infarto y accidente cerebrovascular) (HR 1,43, IC 95% 1,12-1,81) en mujeres con antecedente de DG a casi 26 años. Esta asociación se atenúa con un ajuste adicional por ganancia peso y estilo de vida (HR 1,29; IC95% 1,01-1,65) (30).

La DG aumenta marcadamente el riesgo de desarrollar DBT tipo 2, DBT tipo 1, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular (ECV) principalmente en mujeres jóvenes, si se compara con aquellas que no han presentado DG. En una cohorte canadiense de más de 1 millón de mujeres, 67.356 mujeres con antecedente de DG, en un seguimiento por 25 años máximo, el antecedente de DG se asoció a un incremento de hospitalización y eventos CV. Este antecedente el incrementa el riesgo de eventos relacionados con enfermedad isquémica (HR 1,23), IAM (HR 2,14), angioplastia (HR 2,23), y revascularización miocárdica (HR 3,16). Ajustado a edad, paridad, preeclampsia y bajo nivel socioeconómico se duplica el riesgo (HR 2,14) para IAM con un pico a los *solo* 8-15 años posparto (31).

Se han propuesto varios mecanismos relacionados con la DBT. Caliskan y cols. investigaron 93 mujeres con antecedente de DG en comparación con controles. Estas tenían alteración con menor reserva del flujo coronario ($p < 0,001$), evidenciando disfunción endotelial como ateromatosis temprana (32).

El riesgo de eventos CV futuros se explican parcialmente por dieta inadecuada, inactividad física, estatus tabáquico e incremento de peso. La adherencia a una dieta saludable se asoció a un 15-30% de reducción de riesgo de evolución hacia la DBT2, similares hallazgos hubo con evolución hacia la HTA (33-35).

Por otro lado, una dieta rica en proteínas y grasa animales se relacionó con un riesgo de 40% de DBT2, no así proteínas y grasas de origen vegetal (36).

También el mantener un ejercicio físico moderado disminuye la incidencia de DBT2 en el 47%, que persiste más allá del IMC (37).

El incremento de 5kg en mujeres con antecedente de DG se asoció a 27% riesgo de desarrollo de DBT2 (HR 1,27; 1,04- 1,54), en especial cuando tenían un índice de masa corporal (IMC) $\geq 30,0$ kg/m² basal (HR 43,19) comparado con aquellas que tenían un IMC $< 25,0$ kg/m² con una ganancia peso < 5 kg (38). Un cambio efectivo del estilo de vida reduce la evolución hacia la DBT2, la insulinoresistencia y favorece el control de peso (39).

En mujeres con antecedente de DG, un estilo de vida saludable con dieta sana, control peso y ejercicio físico disminuye marcadamente la posibilidad de DBT2, HTA y consecuentes eventos CV. Esto impone la necesidad de realizar una prevención temprana y enérgica para evitar la DBT, la HTA y la enfermedad CV, siendo una oportunidad única de intervención temprana (40).

Puntos clave: Diabetes gestacional

- La diabetes gestacional es uno de los trastornos más frecuentes del embarazo.
- Esta se halla muy relacionado con el sobrepeso y la obesidad.
- Incrementa el riesgo de desarrollar en el futuro diabetes, hipertensión arterial (HTA), dislipidemia (DLP) y eventos CV en especial coronarios.
- El riesgo de eventos CV futuros se explican parcialmente por dieta inadecuada (especialmente dieta rica en proteínas y grasa animales), inactividad física, estatus tabáquico e incremento de peso. La adherencia a una dieta saludable se asocia a una reducción de riesgo, como mejor respuesta de otros FRC.
- El cambio de estilo de vida temprano con dieta saludable, control de peso y ejercicio físico regular reduce el riesgo de evolución hacia DBT, HTA y consecuentes eventos CV.
- **El embarazo es un momento único para iniciar control de los FRC, a fin de prevenir los eventos CV futuros.**

3.C.d. Persistencia de sobrepeso luego del embarazo

El embarazo es el único escenario fisiológico en donde la mujer aumenta alrededor del 20% del peso durante nueve meses. Luego del parto, la capacidad materna de restaurar su peso habitual está beneficiada por la lactancia. Pero se debe tener en cuenta que el cambio de estilo de vida, la inactividad física, los cambios en la dieta y el menor tiempo de descanso dificultan la recuperación del peso previo al embarazo. El incremento de peso dentro de rangos indicados es fundamental para el crecimiento del feto así como para la madre con miras a la preparación para la lactancia.

La guía del IOM (*Institute of Medicine*), adoptadas por la OMS (Organización Mundial de la Salud) sugiere un incremento de 11,5- 16 kg, en mujeres con sobrepeso de 7- 11,5 kg y en obesas de 5- 9 kg (41,42). Fuera de los rangos previamente citados, existe una fuerte evidencia de mayor incidencia de DG, complicaciones durante parto y retención de peso. No se recomienda bajar de peso durante el embarazo (43-48).

La obesidad durante el embarazo se relaciona con incremento del riesgo cardiovascular (RCV) en el futuro. Las pacientes obesas (IMC >30) tienen un incremento del RCV, ajustado a estatus socioeconómico, peso del niño, multiparidad e IMC en la gestación (HR 1,35). Las madres obesas tuvieron más riesgo de hospitalización por evento CV (HR 1,29; 1,06-1,57) (43). Tanto el sobrepeso previo al embarazo como el incremento inadecuado del peso gestacional afecta también la evolución del infante con mayor incidencia de parto pretérmino (PPT), gran tamaño para la edad gestacional, con mayor riesgo de obesidad en la niñez (44).

En un metanálisis sobre más de un millón de embarazadas (n = 1.309.136) se evidenció una incidencia de incremento inadecuado del peso en más del 50% de las embarazadas, que se relacionó con mayor tamaño intrauterino para la edad gestacional del infante, macrostomía y cesárea. Un incremento inferior se relacionó con bajo crecimiento intrauterino del infante como con pretérmino (49).

El peso al año del parto, es un fuerte predictor de obesidad, en especial obesidad central y visceral, diabetes y síndrome metabólico, alteraciones lipídicas e hipertrigliceridemia futuras (44).

La ganancia excesiva de peso se asoció a trastornos hipertensivos del embarazo, parto por cesárea, aumento del crecimiento intrauterino y macrosomía, e inversamente con PPT y bajo peso del infante al nacer. Pero mujeres con obesidad previa al embarazo y excesiva ganancia de peso durante su transcurso tuvieron un riesgo entre 2,2- 5,9 veces de tener una DG, PE, parto por cesárea, incremento del peso intrauterino del feto y macrosomía (50). Aunque en el estudio de Pigatti Silva y cols. hallaron correlación entre excesiva ganancia de peso con alta prevalencia de PPT, en el análisis multivariado solo el sobrepeso inicial demostró riesgo de PPT (51).

Cuando se evalúa la ganancia o pérdida de peso comparando pre-embarazo, a los 3 y 12 meses poembarazo, se relacionaron, en particular, las mujeres que incrementan el peso a los 12 meses con mayor obesidad central, mayor inactividad física, glucemia, resistencia a la insulina, adiponectina, trigliceridemia y proteína C-reactiva (PCR) (52). El peso al año del parto, es un fuerte predictor de la posibilidad de tener sobrepeso 15 años más tarde, más que el peso ganado durante el embarazo (53). El RCV por ganancia de peso se deduce del desarrollo de estos FRC.

Puntos clave: Persistencia de sobrepeso luego del embarazo

- El *incremento* de peso dentro de rangos indicados es fundamental para el crecimiento del feto como para la madre con miras a la preparación para la lactancia por lo que no se recomienda bajar de peso durante el embarazo.
- El incremento inadecuado del peso/ obesidad durante el embarazo tiene consecuencias no solo sobre la madre sino sobre el infante: elevando peso para la edad gestacional, macrosomía, parto pretérmino, síndromes placentarios y requerimiento de cesárea.
- Las consecuencias de este para la madre en el embarazo se relacionan con hipertensión arterial, diabetes gestacional, obesidad como incremento del riesgo cardiovascular futuro.
- El sobrepeso y la obesidad determinan principalmente un perfil cardiometabólico adverso en el futuro (resistencia a la insulina, DBT, síndrome metabólico, dislipidemias).
- El *peso al año del parto* es un fuerte predictor de obesidad, en especial central y visceral, diabetes y síndrome metabólico, alteraciones lipídicas e hipertrigliceridemia.
- En particular, las mujeres que incrementan el peso a los 12 meses tienen mayor tendencia a obesidad central, que se asocia a mayor inactividad física, glucemia, resistencia a la insulina, adiponectina, trigliceridemia y proteína C-reactiva.
- Se recomienda no incrementar el peso fuera en rangos indicados durante el embarazo.
- Se recomienda un adecuado estilo de vida con dieta saludable y ejercicio regular luego del embarazo.
- *El embarazo es un momento único para iniciar control de los FRC, para prevenir los eventos CV a futuro.*

Recomendaciones: Trastornos relacionados con el embarazo (41,54,55)	Clase	Nivel de evidencia
– Se recomienda indagar en la primera consulta antecedentes de trastornos de embarazos para evaluar el perfil de riesgo de la paciente.	I	A
– Se debe alertar a toda paciente con antecedente de trastornos hipertensivos durante el embarazo, acerca de diabetes gestacional, parto pretérmino, retardo de crecimiento intrauterino del feto o aborto del incremento del riesgo cardiovascular, por lo que deberá realizar consultas médicas periódicas y cumplir con cambio de estilo de vida y control de FRC si los tuviese (con su medico de referencia).	I	A
– Las mujeres con historia de preeclampsia u otro trastorno de HTA inducido por el embarazo deben controlarse periódicamente la presión arterial y glucemia para descartar evolución hacia la hipertensión arterial (HTA) y Diabetes (DBT).	Ila	B
– Aquellas pacientes con antecedentes de diabetes gestacional (DG) o síndrome de ovario poliquístico (SOP) deben evaluarse periódicamente los trastornos de la glucemia e insulina y DBT.	Ila	B
– En pacientes con historia de parto prematuro, debe realizarse control periódico de HTA y evaluación para DBT.	Ila	B
– Las pacientes con DG deben ser revaluadas a las 6 semanas del puerperio con curva de tolerancia oral de la glucosa para reclasificar a la paciente y luego un control anual, en prevención de la DBT.	I	A
– Toda mujer debe realizarse precozmente en la vida control de FRC y estilo de vida: cesación tabáquica, cambio estilo de vida, 150 min/ semana de ejercicio moderado, dieta saludable rica en frutas y verduras, cereales, pescado, baja en grasas saturadas, bajo consumo de sal y limitar el consumo de alcohol.	I	B
– Las recomendaciones de estilo de vida saludable debe indicarse en todas las consultas, independientemente de la etapa de la vida.	I	A
– Se recomienda control de peso en caso de incremento según indicación durante cada embarazo y recuperar el peso previo este a este luego del parto.	I	C
– Se recomienda el cálculo de IMC y la medición de perímetros de cintura en las consultas médicas de seguimiento para la evaluación de sobrepeso, obesidad y obesidad central posterior al embarazo.	I	B
– Debe transmitirse a la paciente la importancia de recuperar el peso luego del embarazo por la asociación con incremento del riesgo de enfermedad CV, DBT y mortalidad.	I	B

BIBLIOGRAFÍA

1. Tooher J, Thornton C, Makris A, Ogle R, Korda A, Hennessy A. All Hypertensive Disorders of Pregnancy Increase the Risk of Future Cardiovascular Disease. *Hypertension* 2017;70:798-803.
2. Bellamy L, Casas JP, 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.
3. Riise HKR, Sulo G, Tell GS, Igland J, Egeland G, Nygard O, et al. Hypertensive pregnancy disorders increase the risk of maternal cardiovascular disease after adjustment for cardiovascular risk factors. *Int J Cardiol* 2019;282:81-7.
4. Ilekis JV, Tsilou E, Fisher S, Abrahams VM, Soares MJ, Cross JC, et al. Placental origins of adverse pregnancy outcomes: potential molecular targets: an Executive Workshop Summary of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(1 Suppl):S1-S46.
5. Hilfiker-Kleiner D, Haghighi A, Nonhoff J, Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives. *Eur Heart J* 2015;36:1090-7.
6. Gotsch F, Gotsch F, Romero R, Erez O, Vaisbuch E, Kusanovic JP, et al. The preterm parturition syndrome and its implications for understanding the biology, risk assessment, diagnosis, treatment and prevention of preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22(suppl 2):5-23.
7. Irgens HU, Reisæter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after preeclampsia: population based cohort study. *BMJ* 2001;323:1213-7.
8. Rich-Edwards JW, Klungsoyr K, Wilcox AJ, Skjaerven R. Duration of pregnancy, even at term, predicts long-term risk of coronary heart disease and stroke mortality in women: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(4):518.e1-8.
9. Robbins CL, Hutchings Y, Dietz P, Kuklina EV, Callaghan WM. History of preterm birth and subsequent cardiovascular disease: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210(4):285-97.
10. Bonamy AK, Parikh NI, Cnattingius S, Ludvigsson JF, Ingelsson E. Birth characteristics and subsequent risks of maternal cardiovascular disease: effects of gestational age and fetal growth. *Circulation* 2011;124(25):2839-46.
11. Cain MA, Salemi JL, Tanner JP, Kirby RS, Salihu HM, Louis JM. Pregnancy as window to future health: maternal placental syndromes and short-term cardiovascular outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(4):484.e1-484.e14.
12. Oliver-Williams CT, Heydon EE, Smith GC, Wood AM. Miscarriage and future maternal cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2013;99(22):1636-44.
13. Kharazmi E, Dossus L, Rohrmann S, Kaaks R. Pregnancy loss and risk of cardiovascular disease: a prospective population-based cohort study (EPIC-Heidelberg). *Heart* 2011;97(1):49-54.

14. Schaefer-Graf U, Napoli A, Nolan CJ. Diabetic pregnancy study group. Diabetes in pregnancy: a new decade of challenges ahead. *Diabetologia* 2018; 61:1012-21.
15. DeSisto CL, Kim SY, Sharma AJ. Prevalence estimates of gestational diabetes mellitus in the United States, Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), 2007-2010. *Prev Chronic Dis* 2014;11:E104.
16. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Curr Diab Rep* 2016;16:7.
17. WHO website. <http://www.who.int/about/regions/en/>. Accessed 10 Sept 2015.
18. Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl 2):S141-6.
19. Anna V, van der Ploeg HP, Cheung NW, Huxley RR, Bauman AE. Sociodemographic correlates of the increasing trend in prevalence of gestational diabetes mellitus in a large population of women between 1995 and 2005. *Diabetes Care* 2008;31(12):2288-93.
20. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103(2):176-85.
21. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Lancet* 2009;373(9677):1773-9.
22. Bao W, Yeung E, Tobias DK, et al. Long-term risk of type 2 diabetes mellitus in relation to BMI and weight change among women with a history of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Diabetologia* 2015;58:1212-9.
23. Rayanagoudar G, Hashi AA, Zamora J, Khan KS, Hitman GA, Thangaratinam S. Quantification of the type Diabetes risk in women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of 95,750 women. *Diabetologia* 2016;59(7):1403-11.
24. Hedderson M, Ehrlich S, Sridhar S, Darbinian J, Moore S, Ferrara A. Racial/ethnic disparities in the prevalence of gestational diabetes mellitus by BMI. *Diabetes Care* 2012;35(7):1492-8.
25. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, et al. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30(8):2070-6.
26. Kim SY, England L, Sappenfield W, Wilson HG, Bish CL, Salihu HM, et al. Racial/ethnic differences in the percentage of gestational diabetes mellitus cases attributable to overweight and obesity, Florida, 2004-2007. *Prev Chronic Dis* 2012;9:E88.
27. Tobias DK, Hu FB, Forman JP, Chavarro J, Zhang C. Increased risk of hypertension after gestational diabetes mellitus: findings from a large prospective cohort study. *Diabetes Care* 2011;34(7):1582-4.
28. O'Higgins AC, O'Dwyer V, O'Connor C, Daly SF, Kinsley BT, Turner MJ. Postpartum dyslipidaemia in women diagnosed with gestational diabetes mellitus. *Ir J Med Sci* 2017;186(2):403-407.
29. 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 Med* 2018;15(1):e1002488.
30. Tobias DK, Stuart JJ, Li S, et al. Association of history of gestational diabetes with long-term cardiovascular disease risk in a large prospective cohort of US Women. *JAMA Intern Med* 2017;177:1735-42.
31. McKenzie-Sampson S, Paradis G, Healy-Profitts J, St-Pierre F, Auger N. Gestational diabetes and risk of cardiovascular disease up to 25 years after pregnancy: a retrospective cohort study. *Acta Diabetol* 2018;55:315-22.
32. Caliskan M, Turan Y, Caliskan Z, Gullu H, Ciftci FC, Avci E, et al. Previous gestational diabetes history is associated with impaired coronary flow reserve. *Ann Med* 2015;47:615-23.
33. Tobias DK, Zhang C, Chavarro J, Olsen S, Bao W, Bjerregaard AA, et al. Healthful dietary patterns and long-term weight change among women with a history of gestational diabetes mellitus. *Int J Obes (Lond)* 2016;40(11):1748-53.
34. Tobias DK, Hu FB, Chavarro J, Rosner B, Mozaffarian D, Zhang C. Healthful dietary patterns and type 2 diabetes mellitus risk among women with a history of gestational diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2012;172(20):1566-72.
35. Li S, Zhu Y, Chavarro JE, Bao W, Tobias DK, Ley SH, Forman JP, et al. Healthful dietary patterns and the risk of hypertension among women with a history of gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study. *Hypertension* 2016;67:1157-65.
36. Bao W, Li S, Chavarro JE, Tobias DK, Zhu Y, Hu FB, Cuillin Zhang et al. Low carbohydrate-diet scores and long-term risk of type 2 diabetes among women with a history of gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study. *Diabetes Care* 2016;39:43-9.
37. Bao W, Tobias DK, Bowers K, Chavarro J, Vaag A, Grunnet LG, et al. Physical activity and sedentary behaviors associated with risk of progression from gestational diabetes mellitus to type 2 diabetes mellitus: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2014;174(7):1047-55.
38. Bao W, Yeung E, Tobias DK, Hu FB, Vaag AA, Chavarro JE, et al. Long-term risk of type 2 diabetes mellitus in relation to BMI and weight change among women with a history of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Diabetologia* 2015;58(6):1212-9.
39. Guo J, Chen JL, Whittemore R, Whitaker E. Postpartum Lifestyle Interventions to Prevent Type 2 Diabetes among Women with History of Gestational Diabetes: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *J Womens Health (Larchmt)* 2016;25(1):38-49.
40. Zhang C, Olsen SF, Hinkle SN, Gore-Langton RE, Vaag A, Grunnet LG, et al. Diabetes & Women's Health (DWH) Study: an observational study of long-term health consequences of gestational diabetes, their determinants and underlying mechanisms in the USA and Denmark. *BMJ Open* 2019;9(4):e025517.
41. Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. Weight Gain during Pregnancy: Reexamining the Guidelines. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009. PMID: 20669500.
42. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000;894:i-xii,1-253.
43. Reynolds RM, Allan KM, Raja EA, Bhattacharya S, McNeill G, Hannaford PC, et al. Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1.323.275 person years. *BMJ* 2013;347:f4539.
44. Gilmore LA, Klempel-Donchenko M, Redman LM. Pregnancy as a window to future health: Excessive gestational weight gain and obesity. *Semin Perinatol* 2015;39(4):296-303.
45. Viswanathan M, Siega-Riz AM, Moos MK, Deierlein A, Mumford S, Knaack J et al. Outcomes of maternal weight gain. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2008;168:1-223.
46. Gore SA, Brown DM, West DS. The role of postpartum weight retention in obesity among women: a review of the evidence. *Ann Behav Med* 2003;26(2):149-59.
47. Rooney BL, Schauburger CW. Excess pregnancy weight gain and long-term obesity: one decade later. *Obstet Gynecol* 2002;100(2):245-52.
48. Cohen AK, Chaffee BW, Rehkopf DH, Coyle JR, Abrams B. Excessive gestational weight gain over multiple pregnancies and the prevalence of obesity at age 40. *Int J Obes* 2014;38(5):714-8.

49. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, Misso ML, Boyle JA, Harrison CL, et al. Gestational weight gain across continents and ethnicity: systematic review and meta-analysis of maternal and infant outcomes in more than one million women. *BMC Medicine* 2018;16:153.
50. Li N, Liu E, Guo J, Pan L, Li B, Wang P, et al. Maternal Prepregnancy Body Mass Index and Gestational Weight Gain on Pregnancy Outcomes. *PLoS ONE* 2013;8(12):e82310.
51. Pigatti Silva F, Souza RT, Cecatti JG, Passini R Jr, Tedesco RP, Lajos GJ, et al. Brazilian Multicenter Study on Preterm Birth (EMIP) study group. Role of Body Mass Index and gestational weight gain on preterm birth and adverse perinatal outcomes. *Sci Rep* 2019;9(1):13093.
52. 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;37:1998-2006.
53. Linné Y, Dye L, Barkeling B, Rössner S. Long-term weight development in women: a 15-year follow-up of the effects of pregnancy. *Obes Res* 2004;12:1166-78.
54. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano 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.
55. Salzberg S, Alvarínas J, López G, Gorbán de Lapertosa S, Linari MA, Falcón E, y cols. Guías de diagnóstico y tratamiento de diabetes gestacional. *Rev ALAD* 2016;6:155-69.

3.D. Cáncer de mama como factor de riesgo cardiovascular

Hoy en día existe disponibilidad de múltiples posibilidades terapéuticas para combatir las neoplasias. En la mujer el cáncer más prevalente es el de mama, cuya mortalidad disminuyó gracias a la prevención y los tratamientos. En este apartado solo nos referiremos al cáncer de mama, aunque debe extrapolarse las medidas a otras entidades oncológicas.

Tanto la radioterapia como la quimioterapia afectan al corazón y los vasos. Dependiendo de la radiación y, en especial cuando se irradia la mama izquierda, existe una ionización incidental sobre el corazón. En el caso de la quimioterapia, dependiendo de los fármacos aplicados puede ocasionar alteraciones o daño en diferentes estructuras como miocardio, endocardio y vasos. Para fármacos, diagnóstico y tratamiento de cardiotoxicidad se remitirá al **Consenso de Cardio-oncología SAC 2019** (1).

La mayor causa de morbilidad y mortalidad en especial en pacientes más jóvenes con diagnóstico de cáncer de mama es la cardiovascular (CV). El riesgo absoluto de muerte CV mostró un rango de 1.6 a 10.4% luego de un tratamiento de cáncer de mama en un metanálisis de 41 estudios que incluyeron 1.217.910 mujeres. Las mujeres con antecedente de cáncer de mama tienen un incremento del riesgo con respecto a aquellas sin el antecedente oncológico. La edad al diagnóstico, los tumores del lado izquierdo y la población negra son factores de riesgo relacionados con mortalidad CV (2).

En la evaluación de la etiología de la mortalidad, la edad y los factores de riesgo CV (FRC) desempeñan un importante papel. Se siguieron 98.999 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama en estadios tempranos por 4,2 años. La etiología oncológica fue la principal causa de mortalidad en aquellas mujeres menores de 66 años sin FRC. En mayores de 66 años, el riesgo de mortalidad por cáncer fue de 11,9% y la cardiovascular de 7,6% a 10 años. Pero en presencia de FRC previos dicha incidencia se equiparaba a 14,6% vs 16,9%, respectivamente, y en mayores de 66 años se invierte esta relación, con mayor prevalencia de la mortalidad CV (3).

Buttros y cols. compararon 96 mujeres postmenopáusicas sobrevivientes de cáncer de mama con controles. Las pacientes con antecedente oncológico evidenciaban significativamente más síndrome metabólico (OR=4,21), obesidad central (OR=11,22), diabetes (OR=4,42), hipertrigliceridemia (OR=2,32), placas ateromatósas (OR=2,61) que los controles. Esto demostró una fuerte asociación con FRC de las pacientes posmenopáusicas con antecedente oncológico (4).

Cuando se evaluó el índice de masa corporal (IMC) y la distribución de grasa con un seguimiento a 6 años de 2.943 pacientes posmenopáusicas con antecedente de cáncer de mama sin antecedentes CV, hubo 328 eventos CV: accidente cerebrovascular (ACV) no fatal, infarto, fallo cardíaco, o muerte CV. Con cada desvío estándar (DS) de adiposidad visceral y muscular se incrementa el riesgo de evento (HR 1,15 y HR 1,21, respectivamente). Hallaron adiposidad excesiva visceral como intramuscular en todas las categorías de IMC. Incluso en pacientes con peso normal cada DS de adiposidad visceral aumenta el riesgo cardiovascular (RCV) (HR 1,70). En la conclusión, los autores de este trabajo resaltan que el IMC no evidencia ni permite evaluar la grasa visceral, lo que destaca la necesidad de realizar una prevención CV con estilo de vida saludable, ejercicio regular incluso con un IMC normal (5).

La tasa de supervivencia en sobrevivientes de cánceres depende, en muchos casos de comorbilidades que exponen a un mayor RCV. Un estilo de vida inadecuado con inactividad física, baja ingesta de frutas y verduras, tabaquismo y consumo de alcohol incrementan la susceptibilidad de los individuos tanto al cáncer como a la enfermedad CV (6-9). Debe combatirse el llamado “tiempo sentado”: cuanto mayor quiescencia mayor correlación con eventos CV (4). Frecuentemente, en el paciente oncológico, existen algunas barreras para una vida sana que se relaciona con el contexto psicológico y físico de la enfermedad oncológica (fatigabilidad, anemia, depresión, etc.), que el médico debe insistir en revertir (10,11).

La intervención con cambio de estilo de vida, dieta y ejercicio modifica, en particular, la calidad de vida con mayor beneficio en estadios oncológicos tempranos (11-14).

Un apartado especial, constituye el **tratamiento médico de los FRC en el paciente oncológico**. Tanto la enfermedad CV como la oncológica comparten activación de cascadas pro-inflamatorias e inflamatorias. Todos los FRC convencionales tienen un efecto sobre el sistema CV y el cáncer de mama (como otros procesos oncológicos) con superposición de procesos de inflamación crónica con incremento del estrés oxidativo (15). Las estatinas tienen indicación en las dislipidemias (DLP) al inhibir la HMG-CoA reductasa (hidroximetil-glutaril coenzima A reductasa), paso fundamental de la vía del mavelonato, reduciendo el colesterol circulante. Pero también inhiben la formación de subproductos de esta vía que intervienen en la señalización de la proteína G, lo que tendría un efecto directo sobre la proliferación, migración y supervivencia celular. En particular, en el cáncer de mama, las **estatinas lipofílicas** pueden ingresar en la célula, ejerciendo un efecto proapoptótico, inhibiendo vías de señalización involucradas en la carcinogénesis y reducción de secreción de citoquinas proinflamatorias. Los 4 mecanismos son la supresión de crecimiento, inducción de apoptosis, efecto antiinvasivo y antimetastático (16).

El registro prospectivo danés demuestra 10% de reducción en la recurrencia del cáncer en pacientes bajo tratamiento con simvastatina, no así con estatinas hidrofílicas (17). En 2016 un metanálisis evidenció una reducción en recidiva y mortalidad (18). En cuanto al uso de estatinas prediagnóstico en el registro irlandés, Smith y cols. también demuestran reducción en la mortalidad total y específica por cáncer; en especial, con tumores con receptores positivos para estrógenos (ER) (19). Borgquist y cols. evaluaron 20.559 mujeres suecas con diagnóstico de cáncer de mama mediante un seguimiento a más de 5 años. La estatina más prescrita fue la simvastatina (lipofílica) (82% prediagnóstico, 93% postdiagnóstico). Los autores compararon la no-toma o toma irregular con tratamiento regular de estatinas que en prediagnóstico. La toma regular se asoció a un bajo riesgo de muerte por cáncer de mama (HR = 0,77; 0,63-0,95, P = 0,014). Al igual que en el posdiagnóstico en comparación con la no-toma tuvo 17% menor riesgo (HR = 0,83, 0,75- 0,93, P = 0,001) (20).

Existe el mito de que todo lo que **no** atañe específicamente a la enfermedad oncológica activa, pasa a un segundo plano, descuidando o desestimando los FRC con el consecuente riesgo de la ECV, como también una mejor calidad de vida y un mejor pronóstico de la enfermedad oncológica. Por ejemplo, en el caso de la diabetes e insulinorresistencia, estas promueven la liberación de hormonas sexuales (estrógenos y testosterona), pudiendo agravar la enfermedad oncológica como también el beneficio del tratamiento de las dislipidemias con estatinas (lipofílicas) que interceden en las cascadas inflamatorias de la aterosclerosis y la neoplásica (15).

La guía de la Sociedad Americana de Cancer/Sociedad de Cuidado Clínico y Oncológico de sobreviviente de cáncer de mama recomienda un monitoreo de niveles de lípidos como cardiovascular de acuerdo a las recomendaciones para poblaciones de alto riesgo cardiovascular (21).

Puntos clave: Cáncer de mama como factores de riesgo

- La mortalidad cardiovascular en pacientes con antecedente oncológico se relaciona en especial con la presencia de factores de riesgo (FRC) convencionales, y en particular si son pre-existentes al cáncer.
- Estos afectan más a la población más añosa y con FRC preexistentes.
- Las pacientes con antecedentes de cáncer de mama pueden presentar un aumento de todos los FRC. También se evidencia un incremento de grasa visceral, incluso en aquellas con peso normal (no evidenciable por IMC).
- Es fundamental combatir tempranamente todos los FRC para mejorar y disminuir la morbi-mortalidad cardiovascular: estilo de vida saludable, dieta rica en frutas y verduras, cese tabáquico, ejercicio físico moderado, meditación para mejorar la calidad de vida y el pronóstico.
- Dichas intervenciones mejoran no solo el pronóstico cardiovascular sino también el oncológico.
- Frecuentemente en el paciente oncológico existen algunas barreras para una vida sana que se relaciona con el contexto psicológico y físico de la enfermedad oncológica (fatigabilidad, anemia, depresión, etc.), que el médico debe pesquisar e insistir en revertir, dado que estas interurrencias pueden comprometer la calidad de vida como la adherencia a tratamientos farmacológicos y no-farmacológicos.
- No se debe escatimar en el tratamiento médico de los FRC como tampoco en las indicaciones de vida y dieta saludable y ejercicio físico que benefician ambas entidades (CV y oncológica).
- Las estatinas tienen un efecto no solo sobre la DLP sino sobre vías pro-inflamatorias de la aterosclerosis y la enfermedad oncológica.

Recomendaciones: Cáncer de mama como factores de riesgo (1,10,13,14,17,18,20,21)	Clase	Nivel de evidencia
– Se recomienda indagar en la primera consulta antecedentes oncológicos para evaluar el perfil de riesgo de la paciente.	I	A
– Se debe alertar a toda paciente con cáncer de mama (u otro proceso oncológico), activo o previo (como antecedente o actual) del incremento del riesgo cardiovascular, por lo que deberá realizar consultas médicas periódicas y cumplir con el cambio de estilo de vida y el control de FRC factores de riesgo convencionales (FRC-C).	I	A
– Debe transmitirse a la paciente que el control de los FRC convencionales mejora tanto el pronóstico cardiovascular (CV) como el oncológico, acorde con las recomendaciones para la población general.	I	A
– La paciente sobreviviente de cáncer de mama debe mantener un peso adecuado (≤ 25 IMC), y en caso de sobrepeso y obesidad debe realizar dieta saludable hipocalórica, suspender la ingesta de bebidas hipercalóricas e incrementar la actividad física para mejorar pronóstico CV y oncológico.	I	A
– Se recomienda combatir el tiempo sedentario, y realizar actividad física aeróbica según indicación para la población general, comenzando lo más temprano posible luego del diagnóstico oncológico . Debe incluirse ejercicios de estiramiento 2 veces por semana. En caso de impedimento o limitación física debe recomendarse un plan de ejercicio personalizado o asistido.	I	A
– Se recomienda dieta rica en frutas y verduras, granos enteros y legumbres, pescado, evitar grasas saturadas, y limitar consumo de alcohol para beneficiar el pronóstico CV y oncológico.	I	A
– Cese tabáquico, y en aquellas que fumen y ofrecer asistencia para dejar hacerlo, a fin de beneficiar el pronóstico CV y oncológico.	I	A
– La asistencia a la paciente oncológica debe ser realizada por un equipo multidisciplinario (clínico, ginecólogo, oncólogo, cardiólogo y psicólogo y/o psiquiatra) tanto durante el tratamiento como después del mismo.	I	A
– Las pacientes bajo tratamiento oncológico por cáncer de mama y/o las sobrevivientes deben ser seguidas por cardiología a causa de la cardiotoxicidad de los tratamientos, y para monitorización del perfil lipídico y riesgo CV.	I	A
– Se recomienda tratamiento hipolipemiante para prevención CV según la indicación para la población general, controlando efectos adversos desde su inicio.	I	A
– En mujeres con antecedente de o actual cáncer de mama, se prefiere optar por estatinas lipofílicas (p. ej. simvastatina, atorvastatina), que tendrían efecto beneficioso sobre el pronóstico oncológico en este tipo de neoplasia (17,19).	Ila	A
– El control de todos los FRC en el paciente oncológico corresponde al de la población general.	I	A
– En la paciente oncológica con síndrome coronario agudo o crónico, el tratamiento médico es igual al de la población general (1).	I	A

BIBLIOGRAFÍA

1. Lax J y cols. Consenso de Cardio-Oncología, Sociedad Argentina de Cardiología. Rev Argent Cardiol 2019;87(Supl 5):1-88.
2. Gernaat SAM, Ho PJ, Rijnberg N, Emaus MJ, Baak LM, Hartman M, et al. Risk of death from cardiovascular disease following breast cancer: a systematic review. Breast Cancer Res Treat 2017;164(3):537-55.
3. Abdel-Qadir H, Austin PC, Lee DS, Amir E, Tu JV, Thavendiranathan P, et al. A Population-Based Study of Cardiovascular Mortality Following Early-Stage Breast Cancer. JAMA Cardiol 2017;2(1):88-93.
4. Buttros DAB, Branco MT, Orsatti CL, Almeida-Filho BS, Nahas-Neto J, Nahas EAP. High risk for cardiovascular disease in postmenopausal breast cancer survivors. Menopause 2019;26(9):1024-30.
5. Céspedes Feliciano EM, Chen WY, Bradshaw PT, Prado CM, Alexeeff S, Albers KB, et al. Adipose Tissue Distribution and Cardiovascular Disease Risk among Breast Cancer Survivors. J Clin Oncol 2019;37(28):2528-36.
6. Weaver KE, Foraker RE, Alfano CM, Rowland JH, Arora NK, Bellizzi KM, et al. Cardiovascular risk factors among long-term survivors of breast, prostate, colorectal and gynecologic cancers: a gap in survivorship care? J Cancer Surviv 2013;7:253-61.
7. Katzmarzyk PT, Church TS, Craig CL, Bouchard C. Sitting time and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer. Med Sci Sports Exerc 2009;41(5):998-1005.
8. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. N Engl J Med 2000;343(1):16-22.
9. Huxley RR, Ansary-Moghaddam A, Clifton P, Czernichow S, Parr CL, Woodward M. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. Int J Cancer 2009;125:171-80.
10. Luan X, Tian X, Zhang H, Huang R, Li N, Chen P, Wang R. Exercise as a prescription for patients with various diseases. J Sport Health Sci 2019;8(5):422-41.

11. Morey MC, Snyder DC, Sloane R, Cohen HJ, Peterson B, Hartman TJ, et al. Effects of home-based diet and exercise on functional outcomes among older, overweight long-term cancer survivors: RENEW: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301(18):1883-91.
12. Maxwell-Smith C, Zeps N, Hagger MS, Platell C, Hardcastle SJ. Barriers to physical activity participation in colorectal cancer survivors at high risk of cardiovascular disease. *Psychooncology* 2017;26(6):808-14.
13. Turner RR, Steed L, Quirk H, Greasley RU, Saxton JM, Taylor SJ et al. Interventions for promoting habitual exercise in people living with and beyond cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;9:CD010192.
14. Pudkasam S, Polman R, Pitcher M, Fisher M, Chinlumprasert N, Stojanovska L, Apostolopoulos V. Physical activity and breast cancer survivors: Importance of adherence, motivational interviewing and psychological health. *Maturitas* 2018;116:66-72.
15. Gulati M, Mulvagh S. The connection between the breast and heart in a woman: Breast cancer and cardiovascular disease *Clinical Cardiology* 2018;41:253-7.
16. Beckwitt CH, Brufsky A, Oltvai ZN, Wells A. Statin drugs to reduce breast cancer recurrence and mortality. *Breast Cancer Res* 2018;20(1):144.
17. Ahern TP, Pedersen L, Tarp M, Cronin-Fenton DP, Garne JP, Sillimanet RA, al. Statin prescriptions and breast cancer recurrence risk: a Danish nationwide prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(19):1461-8.
18. Mansourian M, Haghighi-Javanmard S, Eshraghi A, Vaseghi G, Hayatshahi A, Thomas J. Statins Use and Risk of Breast Cancer Recurrence and Death: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Pharm Pharm Sci* 2016;19(1):72-81.
19. Smith A, Murphy L, Zgaga L, Barron TI, Bennett K. Pre-diagnostic statin use, lymph node status and mortality in women with stages I-III breast cancer. *Brit J Cancer* 2017;117:588-96.
20. Borgquist S, Broberg P, Tojjar J, Olsson H. Statin use and breast cancer survival - a Swedish nationwide study. *BMC Cancer* 2019;19(1):54.
21. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(6):611-35.

3.E. Trastornos hormonales como riesgo cardiovascular

1. Insuficiencia ovárica prematura, menopausia precoz, síntomas vasomotores y riesgo cardiovascular

2. Síndrome ovárico poliquístico

1. Insuficiencia ovárica prematura, menopausia precoz, síntomas vasomotores y riesgo cardiovascular

La insuficiencia ovárica prematura (IOP) se define como amenorrea, status hipoestrogénico y elevación de gonadotrofinas debido a la declinación de la función ovárica antes de los 40 años. El término “menopausia precoz” (MP) se refiere al inicio de la menopausia entre los 40 y 45 años. En la práctica clínica, ambos grupos deben ser evaluados y tratados de manera similar con respecto a la protección ósea y cardiovascular (CV) (1). En este apartado nos referiremos a MP para ambos grupos.

En un metanálisis con 310.000 mujeres con MP (natural y quirúrgica), Muka y cols. encontraron un riesgo relativo (RR) para enfermedad cardiovascular (ECV) de 1,5 (1,28-1,76) y 1,19 (1,08-1,31) para mortalidad CV, no así en el caso de menopausia luego de los 50 años (2).

Por cada 1 año más temprano que ocurra la menopausia, se incrementa el riesgo cardiovascular (RCV), en especial en menopausia quirúrgica, en comparación con una menopausia natural (HR 1,25; 1,1-1,42, $p < 0,001$). También se asoció mayor riesgo en aquellas mujeres con un índice de masa corporal (IMC) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (3).

Se evaluaron las variables de edad, tabaquismo (TBQ) y uso de terapia de reemplazo hormonal (TRH) como FRC en 11.287 mujeres con menopausia promedio a los 45,2 años con un seguimiento a 7.1 años. Se halló asociación en especial con la TRH. Aquellas que usaron en algún momento TRH tenían más RCV (HR: 1,31; 1,10-1,56) que aquellas que nunca tuvieron dicho tratamiento (HR 1,01; 0,85-1,20). No se encontró relación con raza (blanca o negra) ni con TBQ (4).

Como parte del estudio MESA (*Multi-Ethnic Study Atherosclerosis*) se evaluaron mujeres con MP de cualquier etiología, y hallaron que tenían enfermedad coronaria (EC) más grave y menos sobrevivida libre de evento cerebrovascular ($p = < 0,008$). El riesgo de evento coronario (HR 2,08; 1,17- 3,70) y cerebrovascular (HR 2,19; 1,11-4,32) persistió incluso en el modelo ajustado a edad, raza, FRC. Los autores concluyen que la MP es un factor de riesgo independientemente de los FRC convencionales (5).

Las mujeres con MP antes de los 40 años tienen mayor riesgo de cardiopatía isquémica que aquellas luego de los 45 años (HR 2,1; 1,3-3,5). En especial, aquellas con ooforectomía antes de los 40 años tienen significativamente más riesgo de enfermedad isquémica (HR 8,7; 2,0-38,1), algo menor en el caso de la MP espontánea antes de los 40 años (HR 2,2; 1,0-4,9), comparadas con aquellas luego de 45 años. Esto incluso en el modelo ajustado, teniendo en cuenta que las mujeres con MP evidenciaron tener mayor incidencia de tabaquismo, más tendencia a la inactividad física y tienen mayor autopercepción de un peor estado de salud (6).

Se observó que aquellas mujeres con MP que en algún momento recibieron terapia de reemplazo hormonal (TRH) tenían menor riesgo de cardiopatía isquémica que aquellas que nunca tuvieron dicho tratamiento (6). Un estudio de la Clínica Mayo evidencia un incremento de mortalidad de mujeres ooforectomizadas antes de los 45 años, aunque esta se atenúa en aquellas que recibieron TRH hasta esa edad (7).

En la MP habría una activación crónica del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) con la pérdida de estrógenos endógenos que lleva a la disfunción endotelial y aterosclerosis (8).

La indicación de TRH en niveles fisiológicos demostró en un estudio aleatorizado abierto, en comparación con el tratamiento estándar, menor presión arterial sistólica y diastólica, mejores parámetros de función renal y menor activación del SRAA en mujeres con insuficiencia ovárica prematura (9).

Las pacientes con MP presentan frecuentemente *síntomas vasomotores* (“calores”, sudoración nocturna o síntomas relacionados), como también pueden experimentar otros síntomas como insomnio, dolores articulares, desgano, labilidad emocional, trastornos de memoria y concentración, sensación de falta de energía y de libido, como también síntomas urogenitales. Todos los síntomas citados comprometen principalmente la calidad de vida de la paciente. Asimismo, el TRH mejora los síntomas vasomotores, previene la osteoporosis y tiene efecto favorable sobre la función cognitiva (1,9). Este tratamiento parecería favorecer el sistema CV, aunque se requieren más estudios en especial aleatorizados. Vale la pena recalcar que se requieren más estudios y que, independientemente del tratamiento, debe realizarse un seguimiento estricto por el ginecólogo y el cardiólogo o clínico. Se requiere la intervención temprana con evaluación del RCV y control de los FRC convencionales, dado que este grupo de mujeres sintomáticas tiene mayor RCV. El profesional debe indicar e incentivar la cesación tabáquica, el ejercicio físico regular y un estilo de vida saludable que parecen ser las intervenciones más importantes en estas pacientes jóvenes. Dichas medidas favorecen no solo la salud CV sino también la ósea (1). La Sociedad Británica de Menopausia y Salud de la Mujer sugiere TRH *con niveles fisiológicos* de estradiol (no estándar) para las pacientes con menopausia precoz, en ausencia de contraindicación, hasta la edad de la menopausia natural. Luego de esta edad *debe suspenderse la terapéutica*. Refiere esta guía que las indicaciones de TRH aplicadas para MP, no deben extrapolarse a la población de mujeres con menopausia natural (>50 años) (1).

El hecho de presentar síntomas vasomotores también se asocia al incremento del riesgo de evento CV. En un metanálisis con 213.976 mujeres con menopausia (precoz y natural) incluidas (10.037 eventos), se encontró un riesgo relativo (RR) aumentado de aquellas con síntomas vasomotores para EC (RR 1,34; 1,13- 1,58) y para ECV de 1,48 (1,21-1,80), respectivamente, pero no resultó significativo para eventos cerebrovasculares (RR 1,30; 0,99-1,70) (10).

Se evaluó la relación entre RCV y los síntomas vasomotores en la menopausia natural como parte del “Women’s Health Initiative Observational Study” (WHI-OS). En él se halló que las mujeres que presentaron síntomas únicamente con el comienzo de la menopausia, comparables con aquellas sin síntomas, no tienen un incremento del RCV e incluso este puede disminuir. En las mujeres con síntomas persistentes no se halló relación significativa con RCV, pero sí en aquellas que experimentan síntomas tardíos (11). La TRH en esta etapa de la vida tiene un incremento del RCV (12) (véase apartado 13. Corazón y mujer en ginecología). Debe ser evaluado cuidadosamente su requerimiento por parte del especialista en ginecología, como evaluación exhaustiva del RCV por el cardiólogo, y un control intensivo de los FRC como un estilo de vida saludable.

2. Síndrome ovario poliquístico

El síndrome ovario poliquístico (SOP) tiene varias definiciones, pero esencialmente se compone de oligo-ovulación o anovulación crónica, hiperandrogenismo (clínico o biológico) y poliquistosis ovárica. Se estima una prevalencia entre 6- 8% de las mujeres en edad reproductiva. Se asocia a trastornos metabólicos como síndrome metabólico (SM), obesidad abdominal, diabetes tipo 2 (DBT2), dislipidemia, e hipertensión arterial. El grado de obesidad mundial y el SOP interactúan en el compromiso de aterosclerosis prematura y el riesgo cardiovascular (RCV) (13).

Se describe resistencia a la insulina en un 50-70%, independientemente de la obesidad, y existe entre 3 y 5 veces más riesgo de diabetes (DBT) e incremento de RCV (OR 1,44; 1,13-1,84) (14-16).

En el seguimiento de una cohorte dinamarquesa de 18.112 mujeres por más de 11 años, se halló significativamente más incidencia de eventos CV ($p < 0,001$) en comparación con una población control. Aquellas mujeres que presentaron un evento CV eran más añosas, con mayor índice de masa corporal (IMC), mayor presión arterial, un perfil lipídico adverso y menos control de la DBT (17). Pareciera que el RCV se asocia a los factores de riesgo cardiovasculares (FRC) aunque existe alguna controversia al respecto (18).

En el metanálisis de Remazani y cols. los pacientes con SOP tienen más SM que los controles independientemente de edad, IMC y origen de población (OR 2,5; 2,0-3,2), en especial en adolescentes (OR 4,7; 1,8- 11,9). Se evidenció un incremento del riesgo de eventos CV en especial en edad reproductiva en comparación con controles sanos (HR 1,43; 1,27-1,61) (19). Existe evidencia del compromiso vascular e incremento de calcio coronario en estas pacientes (20,21).

Queda clara la asociación con múltiples FRC que requieren intervención temprana, y donde el ejercicio y el cambio de estilo de vida parecen ser las intervenciones más importantes (22-24). Depende del profesional indicar y poder transmitir la importancia del control de los FRC convencionales y las medidas referentes a un estilo de vida saludable (25).

Las guías de sobrepeso y obesidad dedican un apartado especial a esta entidad (26). Esta incluye que, en la pesquisa de SOP en la mujer premenopáusica con sobrepeso, es fundamental hacer hincapié en la reducción de este. La disminución del sobrepeso no solo mejora el pronóstico CV sino también el ginecológico, llevando a la disminución del hiperandrogenismo, a la mejoría de la oligomenorrea (o anovulación), de la insulinoresistencia y la dislipidemia. De lo antedicho se desprende que el sobrepeso se relaciona también con la infertilidad (26).

También se halla frecuentemente asociación con el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). Esta se asocia no solo a ronquidos y trastornos del sueño, somnolencia diurna, fatigabilidad, trastornos psicológicos

(depresión, irritabilidad), sino también a deterioro del perfil cardiometabólico con incremento de riesgo de DBT. Frecuentemente lleva a un deterioro de la calidad de vida con hábitos no saludables como tabaquismo, mayor ganancia de peso, sedentarismo, entre otros, así como a la no adherencia a un estilo de vida saludable y tratamientos indicados. Debe sospecharse e indagarse SAOS en pacientes con SOP. También se le debe transmitir a la paciente la posibilidad, las implicancias y la importancia de adherir a un estilo de vida saludable, descenso de peso y eventual tratamiento específico del SAOS (27).

Kumarendran y cols. evaluaron 76.978 mujeres con SOP, que evidenciaron un incremento del riesgo de presentar SAOS (HR ajustado 2,26; 1,89- 2,69, $P < 0,001$). Independientemente de un peso normal, el sobrepeso y la obesidad tuvieron el mismo riesgo (28). También se asocia a hígado graso no alcohólico (28). Parecería que ambos se relacionan con el hiperandrogenismo (27,28).

Puntos clave: Trastornos hormonales
• Para ambas entidades, siendo mujeres jóvenes generalmente, debe realizarse en particular una pesquisa de FRC y estilo de vida saludable que es el pilar del tratamiento. Los objetivos no difieren de aquellos de la población general. • Depende del profesional indicar cómo poder transmitir la importancia del control de los FRC convencionales y las medidas referentes a estilo de vida saludable, sorteando las barreras. • La menopausia precoz es un factor de riesgo independiente para morbimortalidad por enfermedad coronaria y cerebrovascular. • La menopausia precoz quirúrgica tiene mayor riesgo que la espontánea, y cuanto más precoz mayor riesgo CV. • El riesgo CV es aún mayor en caso de sobrepeso y obesidad. • Son fundamental el control de FRC y el estilo de vida saludable para mejorar la salud CV. • Los síntomas vasomotores en mujeres con menopausia precoz se relacionan también con incremento del riesgo cardiovascular. • Las pacientes con menopausia precoz podrían beneficiarse con TRH con niveles fisiológicos (no estándar) de estradiol hasta la edad de la menopausia natural, luego de lo cual debe suspenderse. Esto disminuiría la enfermedad coronaria y la mortalidad como los síntomas vasomotores entre otros y, consecuentemente, la calidad de vida. Faltan estudios para ello y, en caso de realizar dicho tratamiento requiere seguimiento estrecho por cardiología y ginecología y control intensivo de FRC. • El síndrome de ovario poliquístico (SOP) involucra una conjunción de FRC que determinan un incremento de aterosclerosis prematura y el riesgo cardiovascular. Es una población particularmente de alto riesgo. • Es fundamental un diagnóstico precoz como la intervención de todos los FRC, siendo muy importante el control de peso, el estilo de vida saludable y el ejercicio. Este último es fundamental, en especial, por que el SOP involucrar población joven. • Es importante el descenso de peso no solo para la prevención CV sino para mejorar parámetros de la esfera ginecológica/ reproductiva (hiperandrogenismo, la oligomenorrea, anovulación), la insulinoresistencia y la dislipidemia. • El SOP también se asocia con síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) que se asocia con deterioro del perfil cardiometabólico con incremento de riesgo de DBT. Aunque, en caso de ser sintomático, puede presentar tanto trastornos del sueño, somnolencia nocturna, fatigabilidad como trastornos psicológicos (depresión, irritabilidad) con compromiso de la calidad de vida. Esto puede llevar a la no adherencia a estilo de vida saludable y tratamiento. • También se asocia al SOP el hígado graso no alcohólico y la esteato hepatitis, que son otro FRC no tradicional.

Recomendaciones: Insuficiencia ovárica prematura, menopausia precoz, síntomas vasomotores y síndrome ovario poliquístico (SOP)	Clase	Nivel de evidencia
Menopausia precoz (1,26)		
– Se recomienda indagar en la primera consulta, antecedentes de menopausia precoz para evaluar el perfil de riesgo de la paciente.	I	A
– Se debe alertar a toda paciente con menopausia precoz del incremento del riesgo cardiovascular por lo que deberá realizar consultas médicas periódicas y cumplir con cambio de estilo de vida y control de FRC si los tuviese (con su médico de referencia).	I	A
– Se debe considerar a las pacientes con menopausia precoz con riesgo CV incrementado por lo que requieren enfatizar todas las medidas de prevención.	I	A
– Debe realizarse control temprano de FRC y estilo de vida saludable: cesación tabáquica, cambio estilo de vida, 150 min/semana de ejercicio moderado, dieta saludable rica en frutas y verduras, cereales, pescado, baja en grasas saturadas, bajo consumo de sal y limitar el consumo de alcohol.	I	B
– Es fundamental el control de peso con un índice de masa corporal (IMC) <25 kg/m ² , por el riesgo adicional en mujeres con menopausia precoz.	I	B
– Investigar exhaustivamente todos los FRC convencionales con completo interrogatorio y examen físico (control de la presión arterial, medición de la cintura abdominal), evaluar perfil lipídico y trastornos glucémicos.	I	C
– La terapia de reemplazo hormonal (TRH) hasta los 50 años (edad de menopausia esperable) con niveles estrogénicos fisiológicos (no estándar) podría disminuir los síntomas vasomotores, el riesgo CV, la osteoporosis y tener efecto sobre la función cognitiva.	IIb	B
– Debe avisarse a la paciente que la TRH es únicamente hasta los 50 años bajo seguimiento estricto por los profesionales, luego de la cual debe suspenderse (excepto indicación específica del profesional ginecólogo).	IIb	B
Síndrome de ovario poliquístico (SOP) (24-26,30-32)		
– En toda mujer pre-menopáusica con sobrepeso u obesidad debe descartarse síndrome de ovario poliquístico (SOP).	IIa	B
– Se debe alertar a toda paciente con SOP del incremento del riesgo cardiovascular, por lo que deberán realizar consultas médicas periódicas y cumplir con cambio de estilo de vida y control de FRC si los tuviese (con su médico de cardiólogo y ginecólogo).	I	A
– Considerar pacientes con SOP con riesgo CV incrementado, por lo que requieren enfatizar todas las medidas de prevención.	I	A
– Debe realizarse control temprano de FRC y estilo de vida saludable: cesación tabáquica, cambio estilo de vida, 150 min/semana de ejercicio moderado, dieta saludable rica en frutas y verduras, cereales, pescado, baja en grasas saturadas, bajo consumo de sal y limitar el consumo de alcohol.	I	B
– Es fundamental el control de peso con un IMC <25 kg/m ² , por el riesgo adicional en mujeres con menopausia precoz.	I	B
– Investigar exhaustivamente todos los FRC convencionales con un interrogatorio y examen físico completo (control de la presión arterial, medición de la cintura abdominal), evaluar el perfil lipídico y trastornos glucémicos.	I	C
– En las pacientes con SOP deben evaluarse periódicamente los trastornos de la glucemia e insulina y descartarse DBT.	I	B
– Las mujeres con SOP y sobrepeso/obesidad deben realizar un cambio de estilo de vida con reducción de peso del 5-15% o más para mejorar el hiperandrogenismo, la oligomenorrea, la anovulación, la insulinoresistencia y la dislipidemia.	I	A
– En mujeres con SOP y sobrepeso/obesidad que no logran el objetivo de reducción de peso con modificación de estilo de vida, debería considerarse asociar tratamiento (orlistat, metformina, o liraglutida) para mejorar con descenso de peso la resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa, la dislipidemia, el hiperandrogenismo, la oligomenorrea y la anovulación.	I	A
– Se sugiere descartar en pacientes con SOP hígado graso no-alcohólico y/o esteatohepatitis.	IIa	B
– Se sugiere investigar en toda paciente con sobrepeso/obesidad la posibilidad de síndrome de apnea de sueño en especial para ofrecerle una mejor calidad de vida y pronóstico.	IIa	B

BIBLIOGRAFÍA

1. Hamoda H; British Menopause Society and Women's Health Concern. 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.
2. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JS, Fauser BC, Chowdhury R, et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: A Systematic Review and Metaanalysis. *JAMA Cardiol* 2016;1:767-76.
3. Dam V, van der Schouw YT, Onland-Moret NC, Groenwold RHH, Peters SAE, Burgess S, et al. Association of menopausal characteristics and risk of coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis. *Int J Epidemiol* 2019;pii:dyz016.
4. Malek AM, Vladutiu CJ, Meyer ML, Cushman M, Newman R, Lisabeth LD, et al. The association of age at menopause and all-cause and cause-specific mortality by race, postmenopausal hormone use, and smoking status. *Prev Med Rep* 2019;15:100955.
5. Wellons M, Ouyang P, Schreiner PJ, Herrington DM, Vaidya D. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the multiethnic study of atherosclerosis. *Menopause* 2012;19:1081-7.
6. Lokkegaard 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;53:226-33.
7. Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, Malkasian GD, Melton LJ 3rd. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet* 2006;7(10):821-8.
8. Zhao Z, Wang H, Jessup JA, Lindsey SH, Chappell MC, Groban L. Role of estrogen in diastolic dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;306:H628-40.
9. Langrish JP, Mills NL, Bath LE, Warner P, Webb DJ, Kelnar CJ, et al. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertension* 2009;53:805-11.
10. Muka T, Oliver-Williams C, Colpani V, Kunutsor S, Chowdhury S, Chowdhury R et al. Association of Vasomotor and Other Menopausal Symptoms with Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2016;11(6):e0157417.
11. Szmulowicz ED, Manson JE, Rossouw JE, Howard BV, Margolis KL, Greep NC et al. Vasomotor symptoms and cardiovascular events in postmenopausal women. *Menopause*. 2011;18(6):603-10.
12. 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(1):CD004143.
13. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol* 2013;6:1-13.
14. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1989;38(9):1165-74.
15. Zhao L, Zhu Z, Lou H, Zhu G, Huang W, Zhang S, Liu F. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the risk of coronary heart disease (CHD): a meta-analysis. *Oncotarget* 2016;7:33715-21.
16. Ding DC, Tsai IJ, Wang JH, Lin SZ, Sung FC. Coronary artery disease risk in young women with polycystic ovary syndrome. *Oncotarget* 2018;9:8756-64.
17. Glintborg D, Rubin KH, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Cardiovascular disease in a nationwide population of Danish women with polycystic ovary syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:37.
18. Carmina E, Lobo RA. Is there really any increased cardiovascular risk in women with Polycystic Ovary Syndrome? *J Women's Health* 2018;27:1385-8.
19. 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* 2019;6:1-12.
20. Talbott EO, Zborowski J, Rager J, Stragand JR. Is there an independent effect of polycystic ovary syndrome (PCOS) and menopause on the prevalence of subclinical atherosclerosis in middle aged women? *Vasc Health Risk Manag* 2008;4(2):453-62.
21. Zoet GA, Meun C, Benschop L, Boersma E, Budde RPJ, Fauser BCJM, et al. Cardiovascular Riskprofile - IMaging and gender-specific disOrders (CREW-IMAGO): rationale and design of a multicenter cohort study. *BMC Womens Health* 2017;17(1):60.
22. Benham JL, Yamamoto JM, Friedenreich CM, Rabi DM, Sigal RJ. Role of exercise training in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Clin Obes* 2018;8(4):275-84.
23. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(2):CD007506.
24. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2018;110(3):364-79.
25. Blackshaw LCD, Chhour I, Stepto NK, Lim SS. Barriers and Facilitators to the Implementation of Evidence-Based Lifestyle Management in Polycystic Ovary Syndrome: A Narrative Review. *Med Sci* 2019;7(7):76.
26. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocr Pract* 2016;22(Suppl 3):1-203.
27. Fernández RC, Moore VM, Van Ryswyk EM, Varcoe TJ, Rodgers RJ, March WA, et al. Sleep disturbances in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, pathophysiology, impact and management strategies. *Nat Sci Sleep* 2018;10:45-64.
28. Kumarendran B, Sumilo D, O'Reilly MW, Toulis KA, Gokhale KM, Wijeyaratne CN, et al. Increased risk of obstructive sleep apnoea in women with polycystic ovary syndrome: a population-based cohort study. *Eur J Endocrinol* 2019;180(4):265-72.
29. Kumarendran B, O'Reilly MW, Manolopoulos KN, Toulis KA, Gokhale KM, Sitch AJ, et al. Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the risk of nonalcoholic fatty liver disease in women: a longitudinal study based on a United Kingdom primary care database. *PLoS Med* 2018;15(3):e1002542.
30. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano 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.
31. Salzberg S, Alvarinas J, López G, Gorbán de Lapertosa S, Linari MA, Falcón E, y cols. Guías de diagnóstico y tratamiento de diabetes gestacional. *Rev ALAD* 2016;6:155-69.

32. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E; 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.

3.F. Hígado graso como factor de riesgo cardiovascular en la mujer

La enfermedad hepática por infiltración grasa no alcohólica tiene dos fenotipos que son el hígado graso no alcohólico (HGNA), que es una entidad progresiva de infiltración grasa (>5% de los hepatocitos), y la esteatohepatitis (EHNA), hacia la que puede evolucionar la primera, y esta, a su vez, hacia la cirrosis. En la esteatosis simple existen depósitos de triglicéridos en los hepatocitos mayor del 5% del peso celular. Los criterios diagnósticos incluyen ausencia de consumo significativo de alcohol (>14 tragos/semana en la mujer y >21 tragos/semana en el hombre, por 2 años) (véase apartado 5.C.a.3-Dieta saludable y consumo de alcohol), ausencia de otra entidad que pudiera comprometer o determinar una enfermedad hepática crónica, y el diagnóstico por imagen o histología (1-3).

La esteatosis hepática, se ha transformado en la primera causa de hepatopatía. Esta, que originalmente fue considerada inocua, está adquiriendo creciente relevancia debido al mayor cuerpo de evidencia, con respecto a su asociación con el riesgo cardiovascular (RCV), siendo esta última la primera causa de mortalidad. Se estima una prevalencia en los Estados Unidos de América del Norte (EE.UU.) del 30%, con mayor prevalencia en población hispana que blanca o de color. En España tiene una prevalencia del 26% (4) y afecta al 50-90% de las personas obesas, dependiendo edad y grado de obesidad (5). El HGNA se incrementa con la edad y es más prevalente en el sexo masculino (1,4). Es tan importante el tejido adiposo subcutáneo, como el visceral, este último es más prevalente en el hombre (6).

Tanto el HGNA como la enfermedad CV comparten FRC, en particular con alteraciones cardiometabólicas (1-3). La obesidad y los ácidos grasos libres llevan a la resistencia a la insulina en el músculo y en el hígado con reducción de la depuración de esta (7). Existe un incremento de niveles de dimetil-arginina que es un potente antagonista endógeno del óxido nítrico en estos pacientes, como también de la hiperhomocisteinemia, activación plaquetaria y de cascadas inflamatorias. La obesidad desempeña un importante papel con secreción de citoquinas proinflamatorias que llevan a la disfunción endotelial y alteración del tono vascular como de la función plaquetaria. También se altera el perfil lipídico aterogénico con aumento de los triglicéridos (TG), de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y las de baja densidad (C-LDL) con disminución del colesterol de alta densidad (C-HDL). El perfil lipídico lleva también a su vez a la esteatosis hepática (8,9).

La obesidad visceral es un factor de riesgo importante para el HGNA. La acumulación de grasa ectópica, incluyendo la visceral y en el hígado, lleva a la disfunción del tejido adiposo con incremento de producción de citoquinas proinflamatorias (10).

En pacientes del estudio *British Women's Heart and Health Study*, la alteración de las enzimas hepáticas evidencia una afección más grave y permite predecir la asociación con diabetes (DBT). El aumento de las enzimas hepáticas, la alanin-aminotransferasa (GPT) (HR 2,02) y la gamma glutaril-transferasa (GGT) (HR 2,94), fueron sus mejores predictores ($P < 0,05$) (11). Solo la GGT se relacionó independientemente con el aumento de la grasa visceral (6).

Mahfood y cols. relacionan en su metanálisis el HGNA con RCV. El riesgo relativo (RR) se halla incrementado para enfermedad coronaria (EC) (RR 2,26; 1,0- 4,92, $p < 0,001$), para evento cerebrovascular (RR: 2,09; 1,46-2,98, $p < 0,001$) como para mortalidad (RR 1,46; 1,31- 1,64, $p < 0,001$) en el grupo de HGNA (12). Un mayor compromiso hepático se asocia a mayor RCV (HR 2,97; 1,03-8,52) como muestra otro metanálisis (13).

Monamet y cols. evaluaron una cohorte de 2804 sujetos (40-74 años) donde los pacientes con HGNA, tanto hombres como mujeres, exhibían un mayor RCV por escala de riesgo, aunque los hombres más que las mujeres. La prevalencia de DBT fue significativamente mayor en las mujeres con HGNA (31,7% vs 17,1%, $P = < 0,0001$) (14).

En esta entidad, como también en la ECV, los estrógenos endógenos funcionan como protectores, por lo que originalmente existe un predominio en hombres hasta la menopausia. La incidencia se duplica en mujeres posmenopáusicas con respecto a la premenopausia. La terapia de reemplazo hormonal (TRH) no modifica esta incidencia significativamente (15).

El riesgo de HGNA también se asoció en mujeres que recibían tamoxifeno (inhibidor estrogénico) en 5408 mujeres en 5 años de seguimiento (16).

En un estudio del Reino Unido se evaluaron retrospectivamente 2 cohortes de mujeres, una con diagnóstico de poliquistosis ovárica (SOP) y una segunda con niveles elevados de testosterona. El HGNA se asoció a SOP (HR 2,23; 1,86-2,66, $p < 0,001$), como también niveles $> 3,0$ nmol/L de testosterona (HR 2,30; 1,16- 4,53, $p = 0,017$). A mayor dosaje de testosterona mayor asociación a HGNA (17), lo cual resulta un predictor independiente de este (18).

El HGNA no solo afecta a personas añosas sino podemos encontrarlo en niños y adolescentes donde está muy ligado a la obesidad (19).

Las mujeres con diabetes gestacional (DG) tienen más riesgo de presentar HGNA en el futuro (20). A la inversa, el hallazgo de HGNA en el primer trimestre permitió predecir la aparición de DG u otros trastornos del metabolismo de la glucemia (21,22). El diagnóstico es muy sencillo por ultrasonografía, y la búsqueda de hígado graso en los momentos del embarazo, mientras se hace la ecografía obstétrica, sería un excelente recurso para la detección temprana de la mujer con incremento del RCV, durante el mismo embarazo y en el futuro.

EL HGNA, en especial en los estadios iniciales (I y II), podría ser reversible si el paciente es adecuadamente tratado. El tratamiento se basa en el descenso de peso, el ejercicio regular y una dieta saludable que permite la redistribución de la grasa hepática (10).

Hohenester y cols. hallaron, con cambio intensivo del estilo de vida con un descenso del 10% del peso, una reducción de la grasa hepática en forma significativa en un seguimiento a 52 semanas ($P < 0,001$), como también de los niveles de transaminasas (23).

El tratamiento con estatinas es parte del tratamiento de las dislipidemias, y en caso de HGNA es un tratamiento seguro. Incluso puede indicarse con leve elevación de transaminasas hepáticas. Algunos estudios refieren hasta un descenso de las enzimas hepáticas y el nivel de esteatosis, por histología e imagen de ultrasonido (24-26).

Del Ben y cols. evaluaron 605 pacientes por trastornos metabólicos, incluyendo la evaluación de HGNA. El 52% de los pacientes con indicación de estatinas no las recibía, y de los pacientes con HGNA, el 56%. Los pacientes con HGNA bajo tratamiento con estatinas tenían significativamente menor GPT ($p < 0,05$) (27).

Las conductas tanto en prevención primaria como secundaria del HGNA se superpone con la prevención CV y, por lo tanto, benefician el sistema CV y la hepatopatía. Los pilares fundamentales son el ejercicio físico, dieta saludable con vegetales, frutas granos enteros, pescado, legumbres y nueces. Debe limitarse la cantidad de sal de sodio, hidrato de carbonos refinados, bebidas azucaradas, así como de carnes rojas. El segundo pilar es la pesquisa y el control de los FRC convencionales, en especial los relacionados con la alteración de la insulina y la glucemia, el sobrepeso/ obesidad y las alteraciones lipídicas (1-3,29,30).

Puntos clave: Hígado graso no alcohólico
• Esta entidad, en apariencia inocua, tiene riesgo de progresión hacia una hepatopatía grave.
• La primera causa de mortalidad de pacientes con hígado graso no alcohólico (HGNA) y esteatohepatitis (EHNA) es la cardiovascular.
• Se relaciona en especial con FRC "cardiometabólicos" como diabetes, insulinoresistencia, dislipidemia y obesidad.
• El riesgo cardiovascular en la mujer también en esta entidad está infraestimado.
• Aunque afecta más al hombre y a la mujer posmenopáusica, al hallarse muy asociado a la obesidad, puede afectar todos los estratos etarios.
• El HGNA se asocia a otros FRC no convencionales ligados al embarazo como la diabetes gestacional (DG), y también a la poliquistosis ovárica (SOP).
• El diagnóstico de HGNA permite alertar acerca del riesgo CV durante el embarazo y en la vida futura; el diagnóstico se alcanza simplemente por ecografía hepática.
• En pacientes con sobrepeso y/o diabetes debería incluirse la ecografía hepática en la evaluación inicial del riesgo CV.
• El tratamiento fundamental de esta entidad se basa en optimizar el peso, la dieta saludable, el ejercicio y el control de FRC convencionales.
• El tratamiento con estatinas es un tratamiento seguro, incluso cuando las enzimas hepáticas se hallan elevadas. Frecuentemente se beneficia también la hepatopatía con el tratamiento con estatinas.

Recomendaciones: Hígado graso no-alcohólico (HGNA) (1-3,29,30)	Clase	Nivel de evidencia
– Debe descartarse hígado graso no-alcohólico (HGNA) o esteatohepatitis en toda paciente con sobrepeso, obesidad, diabetes y/o síndrome metabólico con función hepática y ecografía del hígado.	IIa	B
– En toda paciente con sobrepeso/ obesidad con diagnóstico de HGNA deben primeramente realizarse medidas de cambio de estilo de vida, incluyendo restricción calórica y ejercicio físico de moderado a vigoroso con pérdida de peso de 4-10% (efectos dosis-dependiente sobre hígado).	I	A
– En el caso de la hepatoesteatosis, se requiere un descenso de peso mayor (10-40%) para disminuir inflamación hepática y fibrosis.	I	A
– Control de FRC y estilo de vida: cesación tabáquica, cambio de estilo de vida, ejercicio moderado (150 min/ semana), dieta saludable rica en frutas y verduras, cereales, pescado, baja en grasas saturadas, bajo consumo de sal y limitar el consumo de alcohol.	I	B
– Debe investigarse exhaustivamente todos los FRC convencionales.	I	A
Recomendaciones: Tratamiento		
– Los pacientes con HGNA/ esteatohepatitis deben recibir estatinas como tratamiento preventivo según el riesgo CV y/o por hipercolesterolemia según la recomendación de las guías, siendo un tratamiento seguro por la hepatopatía.	I	A
– En caso de haber sufrido un evento cardiovascular o cerebrovascular debe realizarse prevención secundaria.	I	A
– El tratamiento con estatinas podría también ser beneficioso para la hepatopatía de esta entidad.	IIb	B

BIBLIOGRAFÍA

1. Stahl EF, Dhindsa DS, Lee SK, Sandesara PB, Chalasani NP, Sperling LS. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(8):948-63.
2. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol* 2018;24(30):3361-73.
3. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocr Pract* 2016;22 (Suppl 3):1-203.
4. Le MH, Devaki P, Ha NB, Jun DW, Te HS, Cheung RC, Nguyen MH. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and risk factors for advanced fibrosis and mortality in the United States. *PLoS One* 2017;12:e0173499.
5. Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci* 2018;75(18):3313-27.
6. Kure T, Mawatari S, Imamura Y, Oda K, Kumagai K, Hiramine Y, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with both subcutaneous and visceral adiposity: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(46):e17879.
7. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut* 2017;66:1138-53.
8. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology* 2012;142:711-25.e6.
9. DeFilippis AP, Blaha MJ, Martin SS, Reed RM, Jones SR, Nasir K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and serum lipoproteins: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2013;227:429-36.
10. Divella R, Mazzocca A, Daniele A, Sabbà C, Paradiso A. Obesity, Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Adipocytokines Network in Promotion of Cancer. *Int J Biol Sci* 2019;15(3):610-6.
11. Fraser A, Harris R, Sattar N, Ebrahim S, Davey Smith G, Lawlor DA. Alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, and incident diabetes: the British Women's Heart and Health Study and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009;32:741-50.
12. Mahfood Haddad T, Hamdeh S, Kanmanthareddy A, Alla VM. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 2017;11(Suppl 1):S209-16.
13. Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:33386.
14. Motamed N, Rabiee B, Poustchi H, Dehestani B, Hemasi GR, Khonsari MR, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and 10-year risk of cardiovascular diseases. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017;41(1):31-38.
15. Hamaguchi M, Kojima T, Ohbora A, Takeda N, Fukui M, Kato T, et al. Aging is a risk factor of nonalcoholic fatty liver disease in premenopausal women. *World J Gastroenterol* 2012;18:237-43.
16. Bruno S, Maisonneuve P, Castellana P, Rotmensz N, Rossi S, Maggioni M, et al. Incidence and risk factors for non-alcoholic steatohepatitis: prospective study of 5408 women enrolled in Italian tamoxifen chemoprevention trial. *BMJ* 2005;330:932.
17. Kumarendran B, O'Reilly MW, Manolopoulos KN, Toulis KA, Gokhale KM, Sitch AJ et al. Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the risk of nonalcoholic fatty liver disease in women: A longitudinal study based on a United Kingdom primary care database. *PLoS Med* 2018;15(3):e1002542.
18. Rocha ALL, Faria LC, Guimarães TCM, Moreira GV, Cândido AL, Couto CA, Reis FM. Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2017;40(12):1279-88.

19. Fang YL, Chen H, Wang CL, Liang L. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From “two hit theory” to “multiple hit model”. *World J Gastroenterol* 2018;24(27):2974-83.
20. Lavrentaki A, Thomas T, Subramanian A, Valsamakis G, Thomas N, Toulis KA, et al. Increased risk of non-alcoholic fatty liver disease in women with gestational diabetes mellitus: A population-based cohort study, systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications* 2019;33(10):107401.
21. De Souza LR, Berger H, Retnakaran R, Vlachou PA, Maguire JL, Nathens AB, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Early Pregnancy Predicts Dysglycemia in Mid-Pregnancy: Prospective Study. *Am J Gastroenterol* 2016;111(5):665-70.
22. Lee SM, Kwak SH, Koo JN, Oh IH, Kwon JE, Kim BJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in the first trimester and subsequent development of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 2019;62(2):238-48.
23. Hohenester S, Christiansen S, Nagel J, Wimmer R, Artmann R, Denk G, et al. Lifestyle intervention for morbid obesity: effects on liver steatosis, inflammation, and fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2018;315:G329-38.
24. Athyros VG, Boutari C, Stavropoulos K, Anagnostis P, Imprialos KP, Doumas M, Karagiannis A. Statins: An Under-Appreciated Asset for the Prevention and the Treatment of NAFLD or NASH and the Related Cardiovascular Risk. *Curr Vasc Pharmacol* 2018;16(3):246-53.
25. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, et al. Safety and efficacy of longterm statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: A post-hoc analysis. *Lancet* 2010;376:1916-22.
26. Tikkanen MJ, Fayyad R, Faergeman O, Olsson AG, Wun C-C, Laskey R, et al. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on cardiovascular outcomes in coronary heart disease patients with mild-to-moderate baseline elevations in alanine aminotransferase levels. *Int J Cardiol* 2013;168:3846-52.
27. Del Ben M, Baratta F, Polimeni L, Pastori D, Loffredo L, Averna M, et al. Under-prescription of statins in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017;27(2):161-7.
28. van den Berg EH, Wolters AAB, Dullaart RPF, Moshage H, Zurakowski D, de Meijer VE, Blokzijl H. Prescription of statins in suspected non-alcoholic fatty liver disease and high cardiovascular risk, a population-based study. *Liver Int* 2019;39(7):1343-54.
29. Doumas M, Imprialos K, Dimakopoulou A, Stavropoulos K, Binas A, Athyros VG. The Role of Statins in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Pharm Des* 2018;24(38):4587-92.
30. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA* 2020;323(12):1175-83.

4. EVALUACIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA MUJER

4.A. Estratificación de riesgo por escalas de puntuación

La enfermedad cardiovascular (ECV) se manifiesta menos frecuentemente en la mujer premenopáusia que en los hombres de su misma edad (1). Después de la menopausia la incidencia es comparable entre los dos sexos, e incluso esta relación puede invertirse a mayor edad (2). La pérdida de la protección estrogénica fue clásicamente el principal mecanismo propuesto para explicar dichos hallazgos (3). Sin embargo, otros factores como la elevada prevalencia de síndrome metabólico en el climaterio (y su sustrato fisiopatológico: la insulinorresistencia), justificarían también la mayor incidencia de eventos cardiovasculares después de la edad fértil (4-7). En los apartados previos se ha expuesto que ciertas condiciones específicas relacionadas con la salud propia de la mujer aumentan el riesgo de ECV (8-10). Esta sigue siendo la principal causa de muerte en el sexo femenino (11,12), por lo que es fundamental realizar una adecuada prevención de la ECV en la mujer; para ello primero se debe estratificar el riesgo cardiovascular (RCV) y determinar cuán intensas deben ser las medidas. La estratificación adecuada del RCV del paciente, independientemente del género, permite identificar a un grupo de pacientes con un RCV más elevado que pueden beneficiarse con la implementación de medidas preventivas más intensivas (13-17). Esto es fundamental en los pacientes asintomáticos, en particular, en las mujeres asintomáticas (8-10,16).

4.A.a. Estimadores de riesgo

La evaluación del riesgo cardiovascular (RCV) a través de los puntajes (“scores”) de riesgo, que usan diferente combinación de factores de riesgo cardiovasculares (FRC), principalmente convencionales modificables y no-modificables, debe ser el paso inicial. Entre los objetivos de la utilización de una escala de puntuación de RCV está poder facilitar la objetivación de RCV de un paciente, como también simplificar dicha tarea en la consulta del profesional. En el Cuadro 1 se citan 6 de los calculadores de estimación de riesgo vigentes con las variables consideradas.

Una escala de RCV debe tener la propiedad de poder predecir el RCV en una determinada población. En lo que atañe a este documento el puntaje de RCV que se emplee requerirá una validación para Latinoamérica y, específicamente, para la población femenina. La segunda propiedad debería ser la simplicidad y fácil acceso, para el profesional en su labor diaria.

Muchos modelos de predicción tienen la limitación al momento de la aplicación en países de bajos y medios ingresos, y específicamente tienen limitaciones al estimar el RCV en el sexo femenino (13-17).

La primera escala de puntaje de RCV desarrollada es el **score de Framingham** que incluye los FRC convencionales (FRC-C) (18). En un subestudio del estudio MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) se evalúan 3601 mujeres clasificadas por la escala de Framingham como de bajo riesgo; sin embargo, el 32% de ellas presen-

tan evidencia de calcio en el territorio coronario mediante tomografía con un puntaje >0 unidades Hounsfield (o sea evidencia de ateromatosis), por lo que deben ser reclasificadas. Esto indica una subestimación del RCV en un porcentaje significativo de las mujeres que presentan ECV subclínica (19).

La **escala de puntaje de riesgo de Reynolds** es una herramienta validada en una gran población de mujeres y probablemente mejoraría la predicción del RCV. Su aplicación permite reclasificar en ambas direcciones (mayor o menor riesgo) al 40-50% de las mujeres que fueron consideradas inicialmente como de riesgo intermedio. Este calculador suma al anterior la proteína C-reactiva (PCR) ultrasensible y la historia familiar de infarto agudo de miocardio (IAM), pero tampoco incluye FRC específicos de la mujer (20). Más aún, la mujer tradicionalmente tiene un menor RCV a corto plazo, pero una vida útil más prolongada que la del hombre, por lo que subestima el RCV en la mujer a largo plazo (20).

Los estimadores más actuales de RCV son el propuesto por el Colegio Americano de Cardiología/ Asociación Americana de Cardiología (ACC/ AHA) y el de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). El **calculador del ACC/AHA para ECV (ASCVD Risk Estimator)** (21,22) discrimina entre mujer y varón de población blanca y afroamericana, pero no incluye la población latina. Este determina un riesgo a 10 años de aterosclerosis y a lo largo de la vida, pero en edad avanzada sobreestima el RCV. Los autores recalcan que no es extrapolable a población que no sea caucásica o afroamericana (13,17,23).

El sistema de **evaluación sistemática del riesgo coronario europeo (SCORE “Systematic Coronary Risk Evaluation”** = evaluación sistemática del riesgo coronario) tampoco incorpora FRC específicos de la mujer en sus evaluaciones del riesgo de ECV. Entre las limitaciones de este estimador se destacan su aplicabilidad solo a personas entre 40 y 65 años, se limita a predecir la probabilidad de aparición de episodios cardiovasculares mortales, y no tiene en cuenta la diabetes, por falta de datos fiables en las cohortes (24). Este calculador alerta que el riesgo para la mujer puede subestimarse a cualquier edad en comparación con el varón, y debe “correrse” en 10 años, dado que el RCV de una mujer de 60 años es equivalente al de un hombre de 50 años. Esta escala también puede subestimar el RCV en pacientes sedentarios, obesos, con historia familiar de ECV prematura, privación social y diabéticos; y alerta en caso de bajo colesterol de alta densidad (C-HDL), hipertrigliceridemia, fibrinógeno elevado o la PCR incrementada, como también en caso de ateromatosis subclínica o insuficiencia renal crónica (24). La subestimación del RCV a 10 años por esta escala (*score*) es evidente en especial en mujeres jóvenes (39-50 años) (25).

En 2011 la AHA propone específicamente una guía para la prevención de enfermedades cardiovasculares en mujeres, teniendo en cuenta algunos FRC exclusivos de las mujeres (26). Dicho documento clasifica a las mujeres en tres niveles: “en alto riesgo”, “en riesgo” y “salud cardiovascular ideal”, incorporando factores específicos del sexo femenino no considerados en otras guías o sistemas de calificación. Estos ítems son los antecedentes de complicaciones en el embarazo, la presencia de enfermedades autoinmunes, la obesidad central o la capacidad funcional al ejercicio. Esta estrategia, permitiría que algunas mujeres que, bajo la evaluación convencional no serían candidatas para recibir tratamientos preventivos debido a la subestimación del RCV, se puedan identificar, recalificar “en riesgo” y beneficiarse con intervenciones preventivas tempranas y más enérgicas (26).

El **score de INTERHEART** está destinado a predecir mortalidad y eventos CV, basándose en la población del estudio PURE (*Prospective Urban Rural Epidemiology*), se valida en las 7 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. Esta escala cuenta con una vertiente con variables clínicas y otra de laboratorio. En el caso de este último, destinado a un punto final secundario según colesterol plasmático en ayunas. La ECV se definió como la combinación de mortalidad CV, IAM, accidente cerebrovascular (ACV), insuficiencia cardíaca (IC) o revascularización coronaria. Incorpora 15 variables, agregando variables como dieta (consumo de frutas y verduras, alimentos no saludables fritos o con grasas trans, con sal (“snacks”), elevado consumo de carne roja), ejercicio, depresión y estrés general, y también incorpora medidas antropométricas (relación cintura-cadera). En el caso de la variable de tabaquismo (TBQ), discrimina en actual y pasado, cantidad de cigarrillos y fumador pasivo (27).

Más recientemente la **Organización Mundial de Salud (OMS/WHO)** desarrolló un modelo de predicción de eventos fatales y no-fatales (IAM y ACV) a partir de 85 cohortes ($n = 376.177$) de “*Emerging Risk Factors Collaboration*” con participantes sin evidencia de ECV con una proyección a 10 años. Se adapta a países de ingresos bajos y medios y finalmente se aplica a 79 países de 21 regiones. Específicamente, Latinoamérica se divide en 5 regiones: Caribe (Cuba, República Dominicana, Puerto Rico, entre otros), América Latina Central (Colombia, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Venezuela), América Latina Andina (Bolivia, Ecuador, Perú), América Latina tropical (Brasil, Paraguay), América Latina del Sur (Argentina, Chile, Uruguay). La validación externa del estimador se realiza a través de la participación de individuos de otras 19 cohortes prospectivas (28,29).

La recalibración se realiza separadamente para hombres y mujeres. Los modelos sexo-específicos se derivarán por separado para los eventos coronarios y cerebrovasculares. En el Cuadro 1 de este apartado se detallan las variables del estimador. Se realiza una evaluación de RCV con un modelo de laboratorio (que incluye dosaje de colesterol total, y un modelo de RCV pragmático (sin laboratorio) con índice de masa corporal (IMC), en caso de no disponer de una

valoración de lípidos. Solo se encuentra una pequeña diferencia (reducción del índice C) entre ambos modelos. El estimador de RCV de la OMS/WHO incorporado en el paquete de “*WHO HEARTS*” permitió su aplicación en las 21 regiones (28,29) (véase Cuadro 1, apartado 4: Calculadores de estimación de riesgo vigentes).

Cuadro 1, Apartado 4: Calculadores de estimación de riesgo vigentes. Se detallan las variables consideradas en cada uno de ellos

Variables	Framingham (18)	Reynolds (20)	ASCVD (ACC/ AHA) (13,21,22)	SCORE (ESC)	INTERHEART (27)	OMS/ WHO (28,29)
Validación	EE.UU	EE.UU	EE.UU	EE.UU, Europa, Canadá, China	7 Regiones Geográficas (52 países)	21 Subregiones (79 países) –
Riesgo extendido	30 años	–	30 años/ a lo largo de la vida	–	–	–
Evento	IAM y mortalidad CV	Evento cardiovascular*	Mortalidad cardiovascular y cerebrovascular	Mortalidad cardiovascular	Evento CV (Mortalidad CV, IAM, ACV, IC o revascularización)	Evento fatal y no-fatal (IAM y ACV)
Género	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
HTA	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí (PAS)
TBQ	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí (Categorías: TBQ/ ex TBQ/ TBQ paSÍvo)	Sí (status actual vs otro)
DLP/ C-Total	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Opcional
C-LDL	–	–	Sí	–	Sí	No
C-HDL	Sí	Sí	Sí	Relación Col-T/ C- HDL	Sí	No
DBT	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí
Tratamiento	–	–	HTA, DLP, AAS	–	HTA	–
Medidas antropométricas	–	–	–	–	Sí	IMC (como alternativa de medición colesterol)
Ejercicio, Dieta, Estrés	–	–	–	–	Sí	–
PCR	–	Sí	–	–	–	–

ASCVD: Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Score. ACC/ AHA: American college of Cardiology/ American Heart Association, ESC: European Society of Cardiology, OMS/WHO: organización mundial de la salud, IAM: infarto agudo de miocardio, CV: cardiovascular, ACV: accidente cerebrovascular, IC: insuficiencia cardíaca, PAS: presión arterial sistólica, TBQ: tabaquismo, HTA: hipertensión arterial, DLP: dislipidemia, C-Total: colesterol total, C-LDL: colesterol LDL, C-HDL: colesterol HDL, AAS: ácido acetil salicílico/ aspirina, PCR: Proteína C-reactiva.

4.A.b. ¿Estimación de riesgo a 10 años, 30 años o a lo largo de la vida?

Los mayores determinantes del RCV son los FRC convencionales (FRC-C). La edad es un FRC no modificable y que está incluido en todos los estimadores. Sin embargo, en la estimación del RCV en la mujer joven, se lo subestima, en especial cuando este es a 10 años, que es el período habitual de la mayoría de los estimadores (30). En la encuesta nacional de salud de Estados Unidos de Norteamérica (*National Health and Nutrition Examination Survey*) con una media de edad de 44 años, hallan 82% con riesgo bajo a 10 años. Sin embargo, cuando se extiende a una **estimación de riesgo a lo largo de la vida** o “*lifetime risk*” (LR), aproximadamente dos tercios de esta población debe ser reclasificada a alto riesgo (31). La mayoría de los estimadores se derivan de cohortes de edad media, por lo que se subestima el RCV de personas jóvenes (<40 años) como también quedan excluidas aquellas >80 años (32).

Como se señala arriba, los **FRC convencionales** son los mayores determinantes de la ECV también en mujeres jóvenes. Sin embargo, no se consigna en los puntajes de RCV **el tiempo de exposición a un determinado FRC** (32). Por ejemplo, en un estudio se compara un grupo de mujeres ≤45 años con síndrome coronario agudo

(SCA) que se comparan con 2 grupos control: grupo de mujeres de 63-64 años con SCA y otro de mujeres jóvenes sanas. El perfil de RCV es significativamente diferente en los 3 grupos. El grupo de mujeres sanas tiene la menor cantidad de FRC. Las mujeres jóvenes con SCA tienen la mayor prevalencia de TBQ (48,7%). La DBT es un predictor independiente más fuerte en mujeres jóvenes con SCA, que incrementa el RCV en 6 veces (OR 6,66; 3,47- 12,74], seguido por HTA (OR 4,30; 3,42-5,38) y la DLP (OR 3,45; 2,60- 4,29). En el estudio INTERHEART, la DBT, el síndrome metabólico y el TBQ son los mayores predictores en mujeres menores de 50 años (34).

La ausencia de FRC convencionales en mujeres (y hombres) jóvenes se asocia a bajo riesgo a lo largo de la vida y así es calificado por las escalas de puntaje de RCV. Luego de los 55 años, la mayoría de las mujeres tienen por lo menos un FRC mayor, habiendo perdido la oportunidad de realizar una prevención tempranamente con cambio de estilo de vida saludable (dieta, ejercicio, mantener un peso óptimo, controles periódicos, etc.) antes de llegar a la menopausia (35).

En pacientes con **FRC no convencionales**, estos adquieren relevancia en un subgrupo de mujeres jóvenes o en edad fértil en quienes la evaluación de RCV a 10 años habitual no es adecuada.

Smith y cols. evalúan el RCV a 10 años, 30 años y a lo largo de la vida, en pacientes con antecedente de preeclampsia (PE) en comparación con controles. Hallan RCV elevado a 10 años en un 18,2% en pacientes con PE vs. 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 elevado RCV proyectado a lo largo de la vida 41,4% vs. 17,8% (OR 3,25; 1,76- 6,11), respectivamente (36).

El RCV a largo plazo está aumentado en prácticamente todas las mujeres, por lo que se debe realizar prevención en todas ellas y a todas las edades (26,37). Frecuentemente, diferentes FRC convencionales (como sobrepeso, inactividad física, TBQ, etc.) se inician en la premenopausia. Y muchos FRC no- convencionales o emergentes, como por ejemplo aquellos ligados al embarazo y las enfermedades autoinmunes, entre otros, se inician en la juventud y durante el período de fertilidad. Por los inicios en momentos tempranos de la vida, el **tiempo de exposición** a estos FRC puede ser prolongado en la mujer asintomática. Este es uno de los motivos por los cuales se subestima el RCV en la mujer joven. Existe evidencia de compromiso vascular desde edades tempranas relacionado con FRC (38). Independientemente de los pros y los contras de cada escala de riesgo, el profesional debe elegir la escala de riesgo con la que se halla más familiarizado, y estimar un RCV inicial. Sería preferible que el puntaje que se emplee tenga una validación en la región. Siempre debe tenerse en cuenta que todos los estimadores de riesgo subestiman el RCV en la mujer, en particular en la mujer joven. El resultado del estimador elegido dará una primera objetivación del RCV.

En la primera consulta (Paso 1) debe integrar el examen físico, antecedentes personales de eventos CV, antecedentes familiares de ECV prematura, así como una exhaustiva evaluación de FRC convencionales y no-convencionales, en especial aquellos ligados a embarazos, enfermedades autoinmunes u oncológicas. El examen físico debe incluir medidas antropométricas como índice de masa corporal, perímetro abdominal y relación circunferencia cintura/cadera para determinar obesidad central (véase apartado 5.B. ¿Qué debe incluir la primera consulta para la prevención CV?).

La objetivación del RCV con una escala de riesgo es útil para guía del profesional como también se recomienda su utilización en pacientes de bajo y moderado riesgo, a fin de mejorar la adherencia a las medidas no farmacológicas y al tratamiento médico (14). La evaluación de RCV y su categorización no deben reemplazar nunca el criterio clínico.

Puntos clave: Estratificación de riesgo por escalas de puntuación

- Las escalas (scores) de riesgo cardiovascular (RCV) frecuentemente subestiman el riesgo en la población femenina en especial en la mujer joven y/o premenopáusica.
- Se recomienda, en lo posible, una estratificación de riesgo a 10 años y a largo plazo (a lo largo de la vida, "lifetime risk") que mejora la estimación del RCV.
- El RCV a largo plazo está aumentado en prácticamente todas las mujeres, por lo que debe realizarse prevención en todas ellas y a todas las edades.
- A pesar de la subestimación por parte de los estimadores de RCV, el primer paso en la estratificación del RCV de la mujer debe realizarse con alguna escala de riesgo, evaluando principalmente los FRC convencionales.
- El profesional elegirá aquel estimador con el que se sienta más familiarizado. Esto permitirá una primera estimación del RCV.
- La objetivación del RCV en las poblaciones de bajo y moderado riesgo, no solamente será útil para el profesional, sino también para la paciente al mejorar la adherencia a las medidas no- farmacológicas y al tratamiento médico.
- Los FRC convencionales son los determinantes más importantes del RCV.
- En el caso de la mujer joven frecuentemente presenta mayor tiempo de exposición a los FRC, en especial aquellos no-convencionales.

Cuadro 2. Determinación de Riesgo

Variable	Bajo o Riesgo Optimo (Sin FRC)	En Riesgo (≥ de uno de los FR limítrofe y corregible sin evidencia de enfermedad CV)	Riesgo Moderado (≥ de uno de los FR establecido)	Alto Riesgo (≥1 hallazgo o compromiso CV)
Factores de riesgo Convencionales	• Edad (< 50 años) • PA: <130/85 mmHg • Glucemia ayunas: <100 ml/dl • Colesterol total <200 ml/dl • Colesterol LDL <100 ml/dl • Colesterol HDL >50 ml/dl • No TBQ • IMC <25 kg/m² • Perímetro abdominal ≤ • Ejercicio aeróbico regular (>150 min/semana ejercicio moderado) • Dieta saludable	• Edad (≥50 años) • PA = 140/90 mm Hg • Glucemia plasmática en ayunas: > 100 ml/dl • Colesterol total >200 ml/dl • Colesterol LDL >100 ml/dl • Colesterol HDL <50 ml/dl • Tabaquista • IMC >25 kg/m² (Sobrepeso, Obesidad) • Perímetro abdominal >80 a < 88 cm. • Sedentarismo • Dieta pobre frutas y verduras, elevado consumo carnes rojas, consumo de bebidas azucaradas, azúcares y harinas refinadas, grasas saturadas, etc. • Ergometría: baja capacidad funcional (<5METS), recuperación anormal de la FC post-ejercicio	• Edad • TBQ • HTA • DLP • Sobrepeso/ obesidad/ obesidad central (Perímetro abdominal ≥88) • Síndrome metabólico • Sedentarismo • Baja capacidad funcional (<5 METS) • O bajo tratamiento de cualquier FRC	• Escala de riesgo alto • Diabetes
Otros FRC	No	• Post-menopausia • Antecedentes heredofamiliares (muertes tempranas: varón 1er grado <55 años o mujer <65 años) • Cáncer de mama u otro proceso oncológico (radioterapia, quimioterapia), actual o pasado • Depresión/ ansiedad • Preeclamsia u/o trastorno hipertensivo	• SOP	• Insuficiencia renal crónica avanzada o Diálisis
FRC relacionado con el embarazo	Normales	• Diabetes gestacional • Parto pretérmino/ abortos espontáneos • Lupus,		
Enfermedad autoinmunes o inflamatorias crónicas	No	• Artritis reumatoidea • Psoriasis • Otra enfermedad autoinmune	• Lupus, • Artritis reumatoidea • Psoriasis • Otra enfermedad autoinmune	
Ateromatosis	No	No	• Subclínica • Ateromatosis positivo (placas en carótida, femoral o aorta) • Score de Calcio positivo	• Estenosis carotídea significativa • AAA • EVP • ITB <0,9
Evento cardiovascular	No	No	No	• Evento o alto riesgo de coronario (SCA, IAM) • ICC • ACV o AIT • EVP claudicante

Variables que determinan “Riesgo Bajo”, “En Riesgo”, “Riesgo Moderado o Intermedio” y “Riesgo Alto”: 1) Factores de riesgo, 2) Otros FRC, 3) FRC relacionado c/ Embarazo, 4) Enfermedad autoinmunes o inflamatorias crónicas, 5) Ateromatosis, 6) Evento cardiovascular.

FRC: Factores de riesgo cardiovasculares. TBQ: tabaquismo, HTA: hipertensión arterial, DLP: dislipidemia, SOP: Síndrome de ovario poliquístico, ACV: accidente cerebrovascular, AIT: accidente cerebrovascular transitorio, EVP: enfermedad vascular periférica, IAM: infarto agudo de miocardio, ICC: insuficiencia cardíaca congestiva, AAA: aneurisma de aorta abdominal, ITB: índice tobillo/brazo.

4.B. Evaluación de enfermedad ateromatosa subclínica

La ateromatosis es un proceso que depende principalmente de los FRC convencionales, aunque, de lo presentado al momento, se desprende que el proceso puede desencadenarse también por otros factores, denominados “incrementadores de riesgo”, FRC no-convencionales o emergentes. Es difícil determinar el momento de inicio y la tasa de progresión, dado que el proceso dependerá del tiempo de exposición, intensidad y “virulencia” del o los factores “gatillo” como predisposición de la o del paciente. La evolución de la aterosclerosis requiere un tiempo de exposición a alguna noxa (FRC convencionales y/o no-convencionales), por lo que es poco probable encontrar placas ateromatosas en pacientes muy jóvenes, aunque se describen alteraciones vasculares como estrías grasas en la aorta y arterias coronarias. También en estas etapas de la vida tiene relación con FRC convencionales (38).

En la mujer se suman a los FRC convencionales otros disparadores que pueden determinar un proceso aterosclerótico más temprano, predisponiendo a la enfermedad CV más temprana con consecuente riesgo de evento. Estos son los FRC no-convencionales, emergentes o también denominados factores “modificadores de riesgo”. En el otro extremo (etario) se encuentran la actuación de los FRC convencionales como la hipertensión arterial (HTA) o la dislipidemia (DLP) que difieren en 10 años el compromiso vascular con respecto al hombre (13,14,39).

Una forma inicial de evaluar el riesgo de evento CV por el proceso de aterosclerosis son las escalas de puntaje previamente descriptas, que traducen el RCV de acuerdo con los FRC convencionales. Sin embargo, existen eventualidades en la vida de la mujer que no están contempladas en las escalas de puntuación, como son los FRC no-convencionales o emergentes, muchos de estos exclusivos o predominantes de la mujer. Estos pueden determinar el inicio del proceso aterosclerótico en la mujer joven y de edad media, por lo que debe anticiparse al diagnóstico para su prevención (23,26).

Una vez evaluado el RCV en la mujer según alguna escala (*score*) de estratificación de riesgo, se adicionan los FRC no-convencionales y antecedentes familiares. En caso de ser categorizada mujer “en riesgo” o “de riesgo intermedio”, dependiendo de los FRC y de la edad, es importante poder reclasificarla en un nivel superior (moderado y alto) o inferior (riesgo bajo en su ausencia), y determinar si la paciente requiere medidas de prevención más o menos intensivas. Se denominan “**modificadores de riesgo**” a aquellas variables que permiten reclasificar el riesgo, entre las cuales se encuentran los **métodos de imágenes para la evaluación de ateromatosis subclínica**. A través de ellos se puede realizar la evaluación de la edad vascular (edad de las arterias) y determinar el compromiso arterial, cualitativa y cuantitativamente. Dado que el proceso aterosclerótico es un fenómeno sistémico, permite inferir compromiso en otros territorios diferentes del evaluado: por ejemplo, el compromiso del territorio carotídeo o de miembros inferiores se asocia a afectación de las arterias coronarias (39,40).

Aunque existe evidencia de compromiso vascular con lesiones incipientes a edades tempranas (en la literatura), el proceso aterosclerótico requiere tiempo de exposición a una noxa (FRC) (38-40). Debido a su fisiopatología, no se recomienda la búsqueda de placas ateromatosas (PA) antes de los 40 años. En el Gráfico 2 (Enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica y cascada isquémica) se esquematiza la evolución de la enfermedad coronaria en la parte superior y de la vascular en la parte inferior.

La presencia de PA carotídeas, como biomarcador vascular, sumada a un modelo conformado por los FRC convencionales, mejora la predicción de eventos CV, tanto en hombres como en mujeres (41). Esto vale no solo para los FRC convencionales sino también para los no-convencionales u otros modificadores de riesgo. Según el hallazgo patológico permitirá reclasificar la paciente en un nivel superior o inferior de acuerdo con la edad vascular (13-16,39-41). La reclasificación en un nivel superior permitirá adoptar las medidas de prevención necesarias, más intensivas, destinadas a evitar eventos CV futuros, que también amortiguará los costos que pueden ocasionar los **métodos para la evaluación de la edad vascular**.

Se disponen de diferentes **métodos diagnósticos no-invasivos** (ver gráfico 2: Enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica y Cascada isquémica):

- Doppler vascular (carotídeo, femoral, aorta abdominal)
 - o Grosor mio-intimal (GMI)
 - o Placas ateromatosas (PA)
- Puntaje (*Score*) de calcio coronario (SCC) (tomografía)
- Calcificaciones coronarias en mamografía
- **Índice tobillo/brazo (ITB)**

El estudio más utilizado en nuestro medio es el **Doppler vascular arterial carotídeo o femoral** por la disponibilidad. Este utiliza ultrasonido, es inocuo, en tiempo real, de relativamente bajo costo, que permite evaluar la pared vascular y, específicamente, descartar presencia de placas ateromatosas en los diferentes territorios vasculares periféricos (14,39,40). El grosor mio-intimal (GMI) permite determinar normalidad o, en caso de

encontrarse incrementado, evidenciar un estadio temprano de ateromatosis, aunque esto puede ser consecuencia de otros fenómenos como hiperplasia. El mejor sitio de medición es generalmente a nivel de la carótida común (no en bifurcación), y no tiene una correlación lineal con eventos CV. Por ello se desaconseja este parámetro en la evaluación de ateromatosis subclínica (13-15). El eco-Doppler vascular permite detección, caracterización y significación de la placa en diferentes territorios vasculares periféricos (39,40).

El **score de calcio coronario (SCC)** es un método por tomografía, no invasivo, rápido, sencillo, que no lleva contraste intravenoso e implica baja dosis de radiación. Este puede ser un complemento útil en la estratificación de RCV de las mujeres (42).

El hallazgo de calcio en las arterias coronarias por tomografía con SCC se correlaciona con ateromatosis fibrocálcica (o sea un estadio avanzado de ateromatosis) y con la carga aterosclerótica subyacente (carga total de placa). Es importante destacar que el método no identifica la placa vulnerable sino al paciente vulnerable. Es un método diagnóstico-pronóstico, independiente y aditivo a las escalas de RCV. El hecho de poder percentilar su valor acorde con sexo, edad y raza permite entender el riesgo aditivo potencial de un paciente en particular, al esperado. La presencia de calcio coronario es un fuerte predictor de evento CV a 10 años, incluso con una escala de puntuación de bajo riesgo y estudio de apremio físico negativo. En el otro extremo, un SCC de cero tiene un elevado valor predictivo negativo (42,43). El valor pronóstico del SCC es independiente del sexo (43-46). En 2447 mujeres sometidas a tomografía cardíaca, donde 90% de ellas estaban calificadas como bajo riesgo por escala de Framingham, el 84% presentan calcio coronario igual al percentil 75 o mayor (47). Petisco y cols. evalúa ateromatosis en 138 mujeres asintomáticas posmenopáusicas ($56,1 \pm 4,9$ años de edad) con la escala de puntuación de Framingham de bajo e intermedio riesgo. Se les realiza tomografía para evaluar calcio coronario y aórtico, y ultrasonido para evaluar GMI y presencia de placas ateromatosas. Solo el 22,4% de las participantes son normales. Se encuentra aumento de GMI (37,7%), placas (45,7%), SCC + (62,3%), SCC >1 (23,9%) y placas aórticas (45,7%). Casi el 80% tienen algún territorio vascular comprometido. El 37% presenta compromiso de un territorio vascular, 26,8% dos y 13,8% tres, determinando una elevada prevalencia de ateromatosis en esta población (48). El estudio PESA investiga una población de 4.184 empleados bancarios de edad media (40-54 años), 85% catalogados de bajo riesgo según la escala de Framingham y por la escala "SCORE", a quienes se les realizó Doppler carotídeo, femoral, de aorta abdominal y SCC. Se halla ateromatosis subclínica en el 63% de los participantes (71% varones, 48% mujeres). La distribución de los territorios afectados en las mujeres fue 24% carótida, 5% coronaria, 22% aorta abdominal y 29% femoral. Aproximadamente el 20% de las mujeres con bajo riesgo y más de la tercera parte de aquellas de riesgo intermedio debieron ser recategorizadas (49).

En un subestudio del MESA se compara la tasa de eventos según el SCC en mujeres catalogadas de bajo riesgo por la escala de Framingham (90% de las mujeres). Los autores concluyen que un SCC mayor de cero (0) (algo de calcio coronario) en comparación con las mujeres con un SCC no detectable (sin ateromatosis fibrocálcicas coronarias) se asocia con un incremento significativo en la tasa de eventos (HR 6,5; 2,6-16,4) (19). Aquellas con un SCC ≥ 300 UH (unidades Hounsfield) es altamente predictivo de eventos CV (19). Un metanálisis más reciente demuestra también el valor predictivo del SCC en mujeres de bajo riesgo (50).

En la misma línea, distintos estudios demuestran un aumento en la adherencia a las medidas higiénico-dietéticas por parte de los pacientes luego de conocer los resultados del score de calcio ("ver es creer") (51,52).

De Barros y cols. estudian con ultrasonido carotídeo 823 mujeres ($54,4 \pm 5,4$ años de edad) peri-menopáusicas y posmenopáusicas sin antecedentes CV. Encuentran PAt en 11% de aquellas mujeres de bajo riesgo según la escala de Framingham. Los predictores independientemente asociados a PAt son la edad (OR 1,54; 1,25-1,89, $p < 0,001$), el TBQ actual (OR 2,69; 1,48-4,91, $p = 0,001$) y la dislipidemia (DLP) (OR 1,13; 1,03-1,24, $p = 0,008$), y resulta limítrofe la HTA (OR 1,01; 1,00-1,02, $p = 0,030$) (53). En este estudio los FRC convencionales son los mayores predictores de ateromatosis.

También existen otras situaciones que determinan inflamación sistémica y, consecuentemente, un proceso temprano y acelerado de ateromatosis (54). Los pacientes con diagnóstico de **enfermedades autoinmunes** tienen un particular RCV de ateromatosis acelerada que no se incluye en ninguna escala de puntuación tradicional. Estas entidades afectan predominantemente al sexo femenino. Hatri y cols. comparan un grupo de pacientes con arteritis de Takayasu y artritis reumatoidea (AR) con un grupo control, edad promedio 41, 45 y 44 años respectivamente; todos con una valoración de riesgo baja por escala de Framingham ($p = 0,153$). El 87% del grupo de Takayasu y el 76% de AR tienen incremento de GMI o presencia de PAt en comparación con el 48% de los controles ($P < 0,001$) (55). En 124 mujeres con lupus seguidas por 5,8 años, el 26% presentan nuevas placas en el seguimiento y 41% progresión de ellas. Los factores asociados fueron la mayor edad (OR 1,13; 1,0-1,20), presencia de anticuerpos anticardiolipina + (OR 3,36; 1,27-10,40) y anticuerpos anti-Ro (OR 0,31; 0,11-0,86). El 7,2% de las pacientes catalogadas de bajo riesgo por escala de Framingham sufren eventos CV durante el seguimiento (56).

En el metanálisis de Wu y cols. encuentran similar hallazgo con incremento de presencia de PAT en pacientes con lupus (OR: 2,45; 2,02- 2,97; $P < 0,001$). Se relaciona con la enfermedad de base (duración de la enfermedad, eritrosedimentación y tratamiento con corticosteroides), aunque también con FRC convencionales (edad, C-HDL bajo y hipertrigliceridemia) (57). En un metanálisis de pacientes con artritis reumatoide (AR) halla mayor incremento de GMI y presencia de PAT con respecto a controles (OR 3,57; 1,69- 7,51; $p = 0,0008$) y, en particular, en etapas tempranas. Se relaciona con mayor actividad inflamatoria por compromiso articular, proteína C-reactiva (PCR) y velocidad de eritrosedimentación en el análisis de regresión (58). Pareciera que tratamientos específicos antiinflamatorios como el inhibidor TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa) o el metotrexato podrían mejorar el pronóstico CV en estos pacientes, no así los antiinflamatorios no esteroides o glucocorticoides (59).

La sumatoria de FRC convencionales a las enfermedades autoinmunes incrementa la aparición y progresión de la aterosclerosis; son muy comunes la HTA y la resistencia a la insulina, falta de movilidad, la DLP y el **síndrome metabólico**, sumado muchas veces a compromiso renal y tratamiento glucocorticoide (54).

En 70 pacientes con diagnóstico de psoriasis moderada a grave, el hallazgo de placas femorales en comparación con controles es significativo (44,64% vs. 19,07%, $p < 0,005$), no así en el territorio carotideo. Los mayores determinantes fueron la resistencia a la insulina y PCR. Esto último como signo de actividad de la enfermedad de base (60).

Se citaron algunas enfermedades autoinmunes en estos párrafos aunque la determinación del RCV y evaluación de aterosclerosis subclínica deben extrapolarse a todas las enfermedades inflamatorias y/o infecciosas, como por ejemplo enfermedades inflamatorias del intestino, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), hepatitis C, entre otras (61).

Un incremento del RCV de mujeres con **antecedentes de complicaciones durante el embarazo o el perimenstrual** ya se ha mencionado en el apartado de FRC no convencionales. Es importante evaluar los FRC convencionales, pero también la posibilidad de evaluar la edad vascular a aproximadamente 10 años del embarazo. El metanálisis de Melic y cols. incluye estudios que evaluaban el GMI en pacientes con antecedente de preeclampsia (PE). A pesar de ser estudios heterogéneos, el antecedente de PE presenta un incremento del GMI en especial a 10 años del evento (62). Amor y cols. hallan, en pacientes diabéticas con antecedente de PE (44,9 $\pm$ 7,8 años de edad), a más de 5 años del último embarazo, PAT en el 20,5% de las participantes. En el análisis multivariado se encuentra marcada significación para aquellas con diabetes (OR 5,45; 1,36- 21,9) como para el antecedente de PE (OR 4,24; 1,04-17,3) (63).

El compromiso vascular es un fenómeno sistémico, donde cada individuo tiene predominio de uno o varios territorios vasculares de acuerdo con los FRC y la predisposición del paciente (mujer u hombre). El hallazgo de compromiso vascular por aterosclerosis, según la edad vascular de cada individuo significa que el o la paciente se halla en RCV, más allá de la significación hemodinámica (13-17).

En los últimos años se describen las **calcificaciones de las arterias mamarias** (CAM) como hallazgo en la mamografía, como posible biomarcador. Se encontraron CAM en las 837 mujeres que se realizaron una mamografía y esto se relacionó con la edad, tiempo de menopausia, DBT, HTA y síndrome metabólico en comparación con las mujeres sin calcificaciones arteriales ($p = 0,05$). En el análisis multivariado la edad (OR 1,3; 1,1- 1,6, $p = 0,001$) y el síndrome metabólico (OR 4,0; 1,52- 10,4, $p = 0,005$), y de este último el componente de C-HDL bajo (OR 8,1; 1,02-64,0, $p = 0,047$) y la HTA (OR 8,7; 1,52-49,7, $p = 0,014$), son predictores independientes de CAM (64).

En un metanálisis de Hendricks y cols. se halla una prevalencia del 12,7% y se relaciona con la edad, DBT y paridad, con menor asociación al TBQ. Su presencia determina un incremento de riesgo de evento coronario (65).

A pesar de las asociaciones descriptas, la fisiopatología de las calcificaciones coronarias y la CAM sería diferente. Esta última es una manifestación de la aterosclerosis de Mönckeberg o esclerocalcificación de la media con compromiso de esta sin fenómeno inflamatorio, a diferencia de la coronaria que es mio-intimal (66,67).

Entre los métodos de detección de aterosclerosis subclínica, o sea en el paciente asintomático, se encuentra **el índice tobillo/brazo (ITB)**. Es un método con una elevada sensibilidad y especificidad que correlaciona con lesiones mayores o menores al 50%, según un ITB menor o mayor de 0,9, respectivamente (39,40). En la mujer como en el hombre, la DBT y el TBQ son los FRC de mayor asociación con compromiso del territorio arterial de miembros inferiores, aunque no se deben desmerecer otros FRC como la DLP, la HTA y la obesidad, entre otros (68).

Existen otras comorbilidades donde debe sospecharse aumento de riesgo de aterosclerosis en este territorio (68). Heidrich y Hermann encuentran una prevalencia del 38,5% de aterosclerosis de las arterias de miembros inferiores en enfermedades ortopédicas (artritis o artrosis) (69). Este compromiso vascular está ligado a la población femenina (70,71). La osteoporosis es otro factor ligado predominantemente a las mujeres más añosas. Aquellas con menor densidad mineral ósea tienen más prevalencia de enfermedad coronaria, cerebrovascular y vascular periférica (72,73). Mangiafico y cols. encontraron una prevalencia mayor de enfermedad vascular periférica asociada a osteoporosis en comparación con una densidad mineral normal (18,2% vs. 3,8%, $P = 0,001$) (74).

También se halla en pacientes con hipotiroidismo en quienes Powell y cols. encontraron marcada diferencia en el ITB (75). Weissgerber y cols. midieron el ITB y lo correlacionaron con historia de paridad e HTA durante el embarazo. Esto se relaciona significativamente con el antecedente de HTA durante el embarazo (OR 1,61; 1,04- 2,49). No hallaron modificación del riesgo luego de ajustar otros FRC como DBT, TBQ, HTA y DLP (76).

La evidencia del compromiso del territorio de los miembros inferiores no solamente se asocia a los FRC convencionales sino también a otros procesos inflamatorios u otras entidades que están asociados más al sexo femenino como la osteoporosis. Aunque, en este caso, tal vez podrían ser evidencia de un estilo de vida adverso con inactividad física o con algún otro proceso subyacente.

4.C. ¿Cuándo y a qué mujer buscarle ateromatosis subclínica?

El profesional debe evaluar inicialmente el RCV sobre la base del puntaje (*score*) de riesgo (FRC convencionales) y sumarle los FRC no-convencionales. La paciente que tenga alguna de estas variables se considerará “en riesgo”.

Se puede considerar a la paciente como de riesgo intermedio/moderado, dependiendo del tipo de FRC, la agresividad y la exposición a los mismos. En caso de la paciente “en riesgo” o de riesgo intermedio puede considerarse la evaluación de la edad vascular sobre la base del estudio de imagen. El objetivo será:

1. **Permitir su reclasificación** en un nivel superior o inferior (o en su defecto permanecer “en riesgo”. En caso de hallarse evidencia de ateromatosis subclínica se reclasificará en riesgo intermedio/moderado.
2. **Tomar conducta.** En caso de ausencia de ateromatosis, continuará con medidas de prevención relacionadas con estilo de vida saludable y controles periódicos como paciente “en riesgo”. Ante la presencia de ateromatosis subclínica (hallazgo de placas), se adoptarán medidas preventivas más intensivas y, eventual, terapéuticas como las estatinas.
3. **Lograr mayor adherencia** de la paciente, ante la evidencia de ateromatosis subclínica.

El estudio PESA, ya mencionado, con una población de edad media (40- 54 años), con 85% de individuos de bajo riesgo, encuentra ateromatosis subclínica en 63% de los participantes (71% varones, 48% mujeres) en diferentes territorios vasculares. Aproximadamente el 20% de las mujeres con bajo riesgo y más de la tercera parte de las de riesgo intermedio debieron ser recategorizadas por el hallazgo de PAT (vasculares periféricas por Doppler o coronarias por SCC) (49). Frecuentemente, las pacientes con enfermedades inflamatorias, como por ejemplo las autoinmunes, que están expuestas a una noxa inflamatoria desde la juventud, dependiendo de la actividad de esta, serán candidatas a una evaluación por imagen para determinar la edad vascular (54,61). Es poco probable hallar evidencia de ateromatosis patente antes de los 40 años por lo que las recomendaciones indican la búsqueda de la misma partir de esa edad con nivel de evidencian B. Queda a criterio del profesional anticiparse a esa edad, en caso de elevada sospecha. Según el perfil de riesgo y tipo de FRC, se evalúa la búsqueda de ateromatosis subclínica en esos casos.

El profesional debe seleccionar el método según edad de la paciente, tiempo de exposición a la noxa, disponibilidad, costo-beneficio, riesgo-beneficio y criterio médico teniendo en mente las eventuales consecuencias según el resultado del estudio (véase Gráfico 2: Enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica y Cascada isquémica).

4.D. ¿Qué estudio seleccionar para la búsqueda de ateromatosis subclínica?

Cada estudio evidencia un momento diferente de la edad vascular de la paciente. Así un **índice tobillo/ brazo (ITB)** <0,9 evidencia ateromatosis avanzada con lesiones arteriales obstructivas >50% en algún punto del trayecto. Será poco probable que encontremos un ITB significativo en una paciente de <50 años. Este es un estudio muy útil cuando se sospecha enfermedad arterial periférica con lesiones significativas (39,40,68) (véase Gráfico 2).

En el caso del **Doppler arterial periférico y el score calcio coronario (SCC)** es posible evidenciar ateromatosis. El primero puede evaluarla en los diferentes territorios periféricos y determinar la edad vascular. Asimismo, permite visualizar la pared vascular y determinar si el complejo mio-intimal es normal, está aumentado o se evidencia presencia de placas fibrolipídicas, fibrocálcicas o mixtas, caracterizarlas en estable o inestable, como también determinar el grado de obstrucción arterial. Se asume la ateromatosis como fenómeno sistémico infiriendo eventos coronarios o cerebrovasculares (39,40).

El SCC muestra únicamente aterosclerosis avanzada con calcificaciones (placas fibrocálcicas) y correlaciona bien con la carga aterosclerótica subyacente (carga total de placa). Determina únicamente la cantidad de calcio y ateromatosis fibrocálcicas en el circuito coronario (43,44). No permite evaluar grado de estenosis, ni otro tipo de placa que no sea fibrocálcica. Es por ello que se dice que el SCC detecta “paciente vulnerable” y no “placa vulnerable”.

Existen otros métodos de compromiso vascular temprano que no se abordarán en este documento, como la vasodilatación mediada por flujo que evidencia disfunción endotelial (experimental), o la velocidad de onda de pulso que muestra rigidez arterial (39).

El profesional seleccionará el método según costo y riesgo-beneficio y disponibilidad y confianza en cada estudio complementario. Independientemente del método que elija, deberá participar a la o al paciente del motivo de la solicitud del estudio complementario, y transmitirle las posibles consecuencias del resultado, del cambio consecuente del pronóstico y la importancia de las medidas de prevención en caso de evidencia de ateromatosis. Debe empoderarse al paciente de su pronóstico, hombre o mujer. Ya mencionamos que el resultado de los estudios demostraron un aumento en la adherencia a las medidas higiénico-dietéticas por parte de los pacientes luego de conocer los resultados de un estudio complementario, independientemente del tipo de estudio (“ver es creer”) (14,50-52).

La ausencia de aterosclerosis como en el caso de un GMI normal, sin evidencia de placas, o un SCC de cero tienen un elevado valor predictivo negativo (42-44).

Puntos clave: Evaluación de enfermedad ateromatosa subclínica

- Las escalas de RCV no incluyen tiempo de exposición a los FRC ni aquellos no-convencionales que pueden iniciarse en la juventud o premenopausa, por lo que se subestima el riesgo en mujeres jóvenes.
- En mujeres “en riesgo” o riesgo moderado (intermedio) luego de los 40 años, se puede sumar a la evaluación un biomarcador por imagen para buscar enfermedad arterioesclerótica subclínica.
- Es poco probable hallar evidencia de ateromatosis subclínica patente en pacientes <40 años, aunque se puede anticipar –dependiendo de la sospecha– por el tipo, agresividad y tiempo de exposición al o los FRC. Podría ser el caso de las enfermedades autoinmunes.
- Una evaluación con un biomarcador por imagen para determinar la edad vascular, permite la reclasificación de la paciente en un nivel superior o inferior, adoptar conducta de acuerdo con el hallazgo como también lograr mayor adherencia por parte de la paciente.
- La ateromatosis es un fenómeno sistémico, por lo que el hallazgo de compromiso de un territorio, infiere compromiso coronario y cerebrovascular.
- Cada biomarcador por imagen para aterosclerosis subclínica determina momentos diferentes del proceso aterosclerótico (véase Grafico 2).
- La elección del método de evaluación dependerá de la edad, disponibilidad, costo y riesgo- beneficio del paciente.
- El costo del estudio quedará amortiguado con la prevención de eventuales eventos CV.
- Es importante hacer partícipe a la paciente de las implicancias de los hallazgos posibles, así como de la importancia de las medidas de prevención en caso de evidencia de ateromatosis y su consecuente cambio en el pronóstico (en manos de la paciente).
- Existen situaciones más ligadas al sexo femenino en las que debe sospechar enfermedad vascular periférica como la osteoporosis, la enfermedad osteoarticular y el hipotiroidismo.

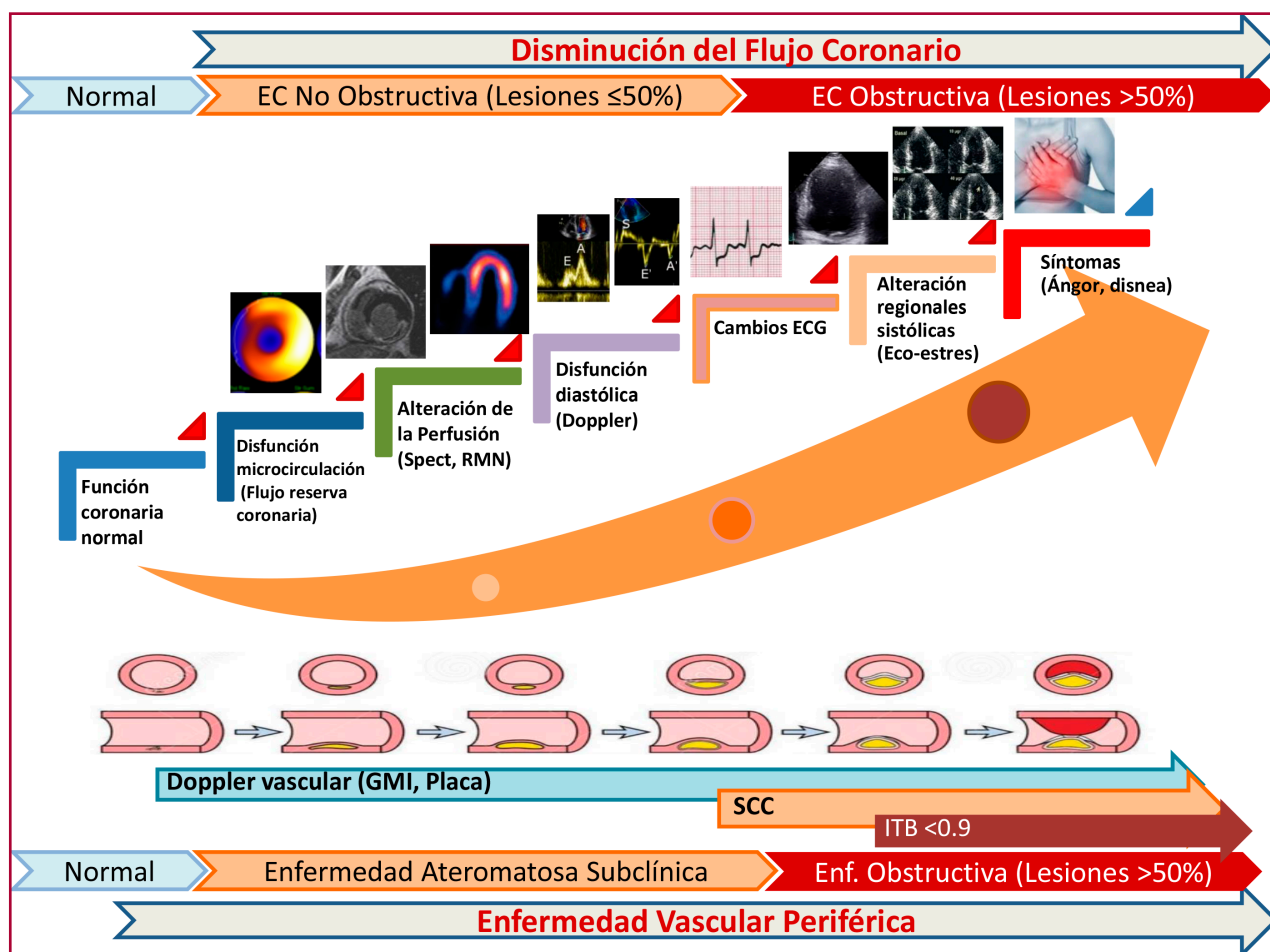


Gráfico 2. Enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica y cascada isquémica: En el centro de la imagen se visualiza la cascada isquémica en forma ascendente de izquierda a derecha y cada estudio por imagen que podría desenmascarar mejor el momento de la enfermedad coronaria (superior), de cascada isquémica (centro). En la parte inferior se evidencia la correlación con la progresión de la enfermedad aterosclerótica coronaria o vascular periférica. En el caso de esta última, qué estudios permiten ver mejor el momento de esta evolución.

EC = enfermedad coronaria, ECG: electrocardiograma, GMI: grosor mio-intimal, SCC = score de calcio coronario, ITB = índice tobillo/brazo.

4.E. Estableciendo el riesgo cardiovascular paso a paso

En el Cuadro 2 se enumeran las diferentes variables requeridas para estratificar a la mujer en riesgo bajo, mujer “en riesgo”, moderado (intermedio) y alto riesgo. La paciente con variables limítrofes de FRC convencionales o con FRC no- convencionales, inicialmente se categoriza como **paciente “en riesgo”**. Este puede ser el caso de una mujer con antecedentes de trastornos relacionados con el embarazo.

Todas las mujeres deben realizar cambio de estilo de vida con dieta saludable, ejercicio y control de peso. Aquellas que se consideran “en riesgo” deben implementar medidas higiénico-dietéticas más intensivas a fin de corregir valores limítrofes como también optimizar el riesgo CV.

En caso de considerarse mujer **“en riesgo” y tener ≥ 40 años**, puede optarse por agregar un **modificador de riesgo por imagen** para evaluar la edad vascular. Y en el caso de evidencia de aterosclerosis (por hallazgo de placas), la paciente se reclasificará a “riesgo moderado”. En caso de ausencia de aterosclerosis (GMI normal, sin evidencia de placas, score de calcio de 0), la paciente continuará como “en riesgo”. El Cuadro 2 permite evaluar el riesgo cardiovascular (RCV) de la paciente en conjunto con una escala de RCV.

En la Figura 1 se propone un algoritmo con evaluación en forma escalonada para la estratificación y toma de conducta según el riesgo de morbimortalidad (véase Cuadro 2 y Figura 1). A continuación, se propone una secuencia en el flujograma:

- **Paso 1 (verde):** evaluación de riesgo cardiovascular inicial
- **Paso 2 (celeste):** la investigación de FRC no- convencionales (FRC-NC) y otros ítems no incluidos en los calculadores de riesgo
- **Paso 3 (naranja):** requerimiento de estudios complementarios no invasivos
- **Paso 4 (amarillo):** toma de conducta/determina la conducta de prevención y/o tratamiento indicada según el RCV

Paso 1: evaluación de riesgo cardiovascular inicial a través de una escala de RCV que resulta de la combinación de los **principalmente de FRC convencionales (FRC-C)**. La escala de riesgo debe seleccionarse según la preferencia del profesional, aunque se sugiere alguna con validación en la región de Latinoamérica. Para poder determinar la presencia de los FRC deberá realizarse una evaluación completa con antecedentes, examen físico con medidas antropométricas, examen de laboratorio (**véase:** apartado 5.B. ¿Qué debe incluir la primera consulta para la prevención CV?).

Paso 2: este paso consta de la investigación de **FRC no-convencionales (FRC-NC) y otros ítems no incluidos en los calculadores de riesgo** (**véase** Cuadro 2), en especial en la paciente de “bajo riesgo”. En caso de presentar uno o varios FRC-C con valores limítrofes y/o algún FRC-NC, la paciente será considerada “en riesgo”. Los FRC-NC deben estar incluidos en la anamnesis de la primera consulta en todos los grados de riesgo.

En caso de presentar uno o varios FRC-C establecidos como también hallarse bajo tratamiento de alguno de ellos, será considerada de “riesgo moderado”.

Paso 3: luego de determinar un RCV inicial, se evaluará el requerimiento y qué tipo de **estudio complementario** debería indicarse a la paciente asintomática de acuerdo con el RCV establecido hasta el momento de la evaluación en Pasos 1 y 2 (**véase** también Apartado 12: Métodos diagnósticos no invasivos):

“**Bajo riesgo**”: en la paciente de bajo riesgo, requiere un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones (ECG), generalmente único estudio, si no presenta alteraciones. Se puede realizar una prueba funcional (prueba ergométrica graduada) en forma opcional para evaluar capacidad funcional y acondicionamiento físico.

“**En riesgo**” con <40 años: igual a la paciente de “bajo riesgo”, se realiza un ECG y, en forma opcional, una prueba ergométrica graduada (PEG) como estudio funcional para evaluar capacidad funcional, acondicionamiento físico y comportamiento hemodinámico.

“**En riesgo**” con ≥40 años: se realiza ECG y PEG para evaluar capacidad funcional y acondicionamiento físico y comportamiento hemodinámico (de presión arterial y frecuencia cardíaca). Se sugiere **búsqueda de ateromatosis subclínica** para reclasificar a la paciente, en particular en el caso de mujeres con antecedente de enfermedad autoinmune, inflamatorias crónicas, antecedente oncológico o trastornos relacionados con el embarazo. En caso de no hallarse evidencia de ateromatosis, con una ECG y una PEG normal con adecuada capacidad funcional (CF) (≥5METs), la paciente continuará siendo “en riesgo” con los controles correspondientes. De lo contrario se reclasifica a un nivel superior (“riesgo moderado”).

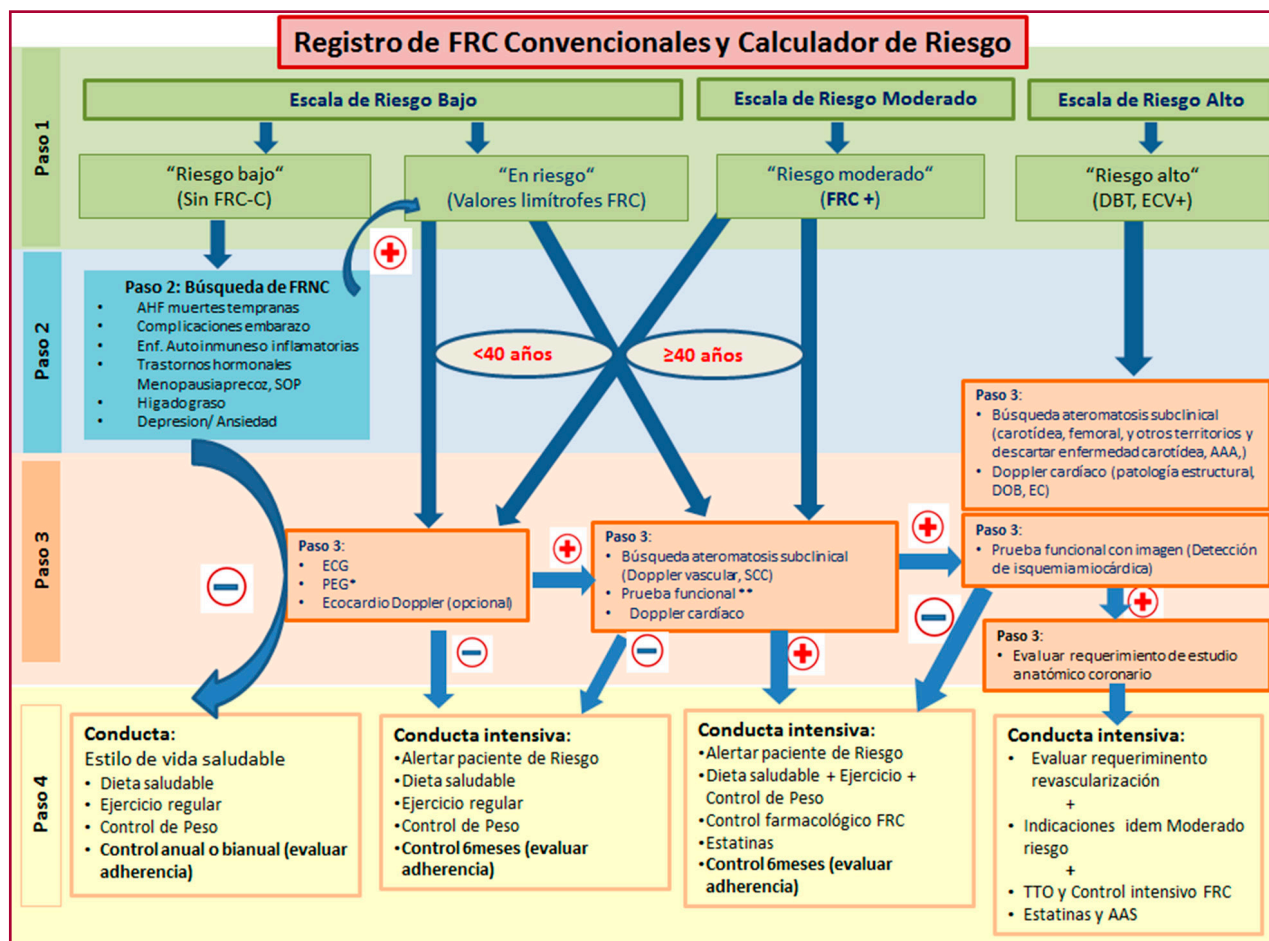
“**Riesgo moderado**” con <40 años: se realiza ECG, PEG y eventual eco-Doppler cardíaco para descartar daño de órgano blanco (DOB) (dependiendo de los FRC).

En caso de hallar alguna alteración en alguno de los estudios (ECG, PEG, Doppler), se deberán evaluar las alteraciones halladas, intensificar medidas de prevención y tratamiento de FRC-C. Dependiendo de la edad de la paciente y la sospecha clínica, se investigará enfermedad aterosclerótica subclínica a través de los métodos sugeridos y/o disponibles. Se sugiere completar con el apartado 4.B. (Evaluación de enfermedad ateromatosa subclínica) y 12 (**Métodos diagnósticos no invasivos**).

Paso 4: este escalón en la evaluación determina la conducta de prevención indicada según el RCV. En la mujer “en riesgo” (en paso 2), <40 años, como la mujer ≥40 años “en riesgo” sin enfermedad vascular subclínica, la conducta estará destinada a cambio de estilo de vida saludable o intensificarlo con dieta y ejercicio según indicación de las guías con control **médico** anual. En caso de **compromiso vascular** se reclasifica a riesgo moderado y se evaluará el agregado de tratamiento con estatinas. Deberán tomarse los recaudos en caso de la mujer fértil.

En la paciente de “en riesgo” o “riesgo moderado” con una PEG anormal, deberá completarse con una prueba funcional con imagen, dependiendo de la alteración. **En la sección 12 se evalúa** la selección del estudio complementario y toma de conducta acorde con el resultado (**véase** también apartado 12: **Métodos** diagnósticos no invasivos, y Cuadro 1 de dicha sección)

Aquella mujer sintomática o con antecedente de algún evento CV o cerebrovascular o con compromiso vascular deberá seguir lineamientos de prevención secundaria (**véase** apartado 6. Cardiopatía isquémica en la mujer, y guías correspondientes de enfermedad coronaria y de enfermedad vascular de la SAC).



* Evaluar síntomas, capacidad funcional, respuesta cronotrópica y de tensión arterial.

** Evaluar requerimiento de prueba funcional con imagen para detección de isquemia miocárdica (véase apartado Métodos diagnósticos no invasivos en la evaluación de la cardiopatía isquémica en la mujer)

FRC-C: factores de riesgo convencionales; FRC-NC: factores de riesgo no-convencionales; FRC +: factores de riesgo positivos; ECG: electrocardiograma; PEG: prueba ergométrica graduada; SCC: score de calcio coronario; EC: enfermedad coronaria; AAA: aneurisma aorta abdominal; DOB: daño órgano blanco

Fig. 1. (Flujograma): Evaluación del Riesgo cardiovascular en la paciente asintomática. (Ver texto apartado 4. E. Estableciendo el riesgo cardiovascular paso a paso)

Puntos clave: Estableciendo el riesgo cardiovascular

- Es importante incorporar una sistemática de evaluación de riesgo cardiovascular (RCV) en toda paciente.
- Inicialmente se evalúa en riesgo inicial con una escala de RCV y los FRC convencionales (FRC-C) (Paso 1).
- El Paso 2 incorpora los factores de riesgo no-convencionales. La paciente que registra valores limítrofes de FRC convencionales o algún FRC-NC se considera mujer "en riesgo". En ausencia de ellos será considerada de "bajo riesgo".
- El Paso 3 determina qué estudios complementarios requiere la mujer.
- Y el Paso 4 qué conducta y medidas no- farmacológicas y/o farmacológicas. (Véase Figura 1. Flujograma: Evaluación del riesgo cardiovascular en la paciente asintomática.
- Se establece búsqueda de ateromatosis subclínica en pacientes mayores a 40 años, dado que es poco probable hallar evidencia de ateromatosis subclínica patente en pacientes < 40 años. Aunque dicho punto de corte debe personalizarse como ya se ha citado en dependiendo del criterio médico según sospecha por el tipo, agresividad y tiempo de exposición al o los FRC.
- Cabe destacar que se le deben indicar medidas de prevención con cambio de estilo de vida, dieta saludable, control de peso y ejercicio, como controles regulares a toda mujer, incluso aquella de "bajo riesgo", como medidas de prevención primaria.

Recomendaciones: Escalas de puntaje de riesgo (13-16,26)	Clase	Nivel de evidencia
– Se recomienda la utilización de una escala de puntaje de riesgo (score de riesgo) para la valoración de riesgo cardiovascular (RCV), en la primera consulta para la estratificación de riesgo en pacientes de prevención primaria.	I	B
– Se recomienda utilizar alguna escala de RCV en adultos >40 años de edad, excepto que se categoricen directamente en un elevado riesgo por diabetes, enfermedad renal avanzada, antecedente de evento CV, o aumento marcado de un FRC (p. ej. hipercolesterolemia familiar).	I	C
– Se recomienda la utilización de una escala de (RCV) a largo plazo (“lifetime risk”) en la mujer, en caso de disponer, para mejorar la adecuada categorización de RCV en particular en la mujer joven o premenopáusica (31).	Ila	B
– Se recomienda la utilización de escalas de RCV en pacientes de bajo y moderado riesgo, para mejorar la adherencia a las medidas no-farmacológicas y al tratamiento médico.	Ila	C
Recomendaciones: Biomarcadores en la evaluación del riesgo (13-16,26,39,49)		
– Se recomienda sumar a la evaluación de riesgo cardiovascular (RCV) un modificador de riesgo (biomarcadores por imagen) en caso de paciente “en riesgo” o riesgo intermedio para reclasificar el riesgo en mujeres >40 años.	Ila	B
– La evaluación de edad vascular (búsqueda de placas ateromatosas carotídeas y/o femorales) con Doppler vascular debe considerarse como modificador de riesgo en mujeres de bajo a moderado (39,49).	Ila	B
– La evaluación con tomografía con score de calcio coronario (SCC) debe considerarse como modificador de riesgo en pacientes asintomáticos de bajo o moderado riesgo (43,49,50).	Ila	B
– El índice tobillo/brazo (ITB) puede considerarse como modificador de riesgo en la evaluación de RCV.	Ilb	B
– La selección del método evaluación de la edad vascular debe realizarse según la disponibilidad, y la confianza en el método por parte del profesional.	Ilb	B
– Sumar un modificador de RCV por imagen para evaluación de edad vascular en mujeres menores a 40 años de edad podría permitir una reclasificación del RCV, en caso de alta sospecha de ateromatosis subclínica (39,49,50).	Ilb	B
– Se recomienda la utilización de un biomarcador de imagen para evaluar edad vascular o envejecimiento vascular, en las poblaciones de bajo y moderado riesgo, para mejorar la adherencia a las medidas no farmacológicas y al tratamiento médico.	Ila	C
– La evaluación del grosor mio-intimal no está recomendado para evaluación del RCV.	III	A
– No se recomienda la determinación de biomarcadores plasmáticos (p. ej. proteína C-reactiva, fibrinogenemia, homocisteína) en la evaluación del RCV en forma rutinaria (15).	III	B

BIBLIOGRAFÍA

1. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, et al. Insights from the NHLBI sponsored women's ischemia syndrome evaluation (WISE) study: Part II: Gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:S21-9.
2. Eaker ED, Chesebro JH, Sacks FM, Wenger NK, Whisnant JP, Winston M. Cardiovascular disease in women. *Circulation*.1993;88:1999-2009.
3. Novella S, Dantas AP, Segarra G, Medina P, Hermenegildo C. Vascular aging in women: Is estrogen the fountain of youth? *Front Physiol* 2012;3:165.
4. Ruan X, Jin J, Hua L, Liu Y, Wang J, Liu S. The prevalence of metabolic syndrome in chinese postmenopausal women and the optimum body composition indices to predict it. *Menopause* 2010;17:566-70.
5. Figueiredo Neto JA, Figueiredo ED, Barbosa JB, Barbosa FF, Costa GR, Nina VJ, et al. Metabolic syndrome and menopause: cross sectional study in gynecology clinic. *Arq Bras Cardiol* 2010;95:339-45.
6. Marjani A, Moghassemi S. The metabolic syndrome among postmenopausal women in Gorgan. *Int J Endocrinol* 2012;2012:953627.
7. Royer M, Castelo-Branco C, Blumel JE. The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III): Prevalence of the metabolic syndrome in postmenopausal Latin American women. *Climacteric* 2007;10:164-70.
8. Maas AH, Appelman YE. Gender differences in coronary heart disease. *Neth Heart J* 2010;18:598-602.
9. Tan YY, Gast GC, van der Schouw YT. Gender differences in risk factors for coronary heart disease. *Maturitas* 2010; 65:149-60.
10. Maas AH, van der Schouw YT, Regitz-Zagrosek V, Swahn E, Appelman YE, Pasterkamp G, et al. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women: proceedings of the workshop held in Brussels on gender differences in cardiovascular disease, 29 September 2010. *Eur Heart J* 2011; 32: 1362-8.
11. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al, on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics- 2016 Update. A report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;133:e38-e360.

12. Dirección de Estadística e Información de Salud (DEIS). <http://www.deis.msal.gov.ar/index.php/estadisticas-vitales/>
13. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, 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-e646.
14. Lerman J y col. Actualización Del Consenso De Prevención Cardiovascular de la Sociedad Argentina de Cardiología Área de Consensos y Normas. *Rev Argent Cardiol* 2016;84(Supl 2). Disponible: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2016/12/actualizacion-del-consenso-de-prevencion-cardiovascular-2016-1.pdf>.
15. 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.
16. 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.
17. Wenger NK. Female-friendly focus: 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Clin Cardiol* 2019;42(8):706-9.
18. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
19. Lakoski SG, Greenland P, Wong ND, Schreiner PJ, Herrington DM, Kronmal RA, et al. Coronary artery calcium scores and risk for cardiovascular events in women classified as "low risk" based on Framingham Risk Score. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med* 2007;167:2437-42.
20. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for assessment of global cardiovascular risk in women. The Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007;297:611-9.
21. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S49-73.
22. ACC/AHA ASCVD Risk Calculator. disponible: <http://tools.cardiosource.org/ASCVD-Risk-Estimator/>
23. Wenger N. Tailoring cardiovascular risk assessment and prevention for women: One size does not fit all. *Glob Cardiol Sci Pract* 2017;2017(1):e201701.
24. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24(11):987-1003.
25. Jørstad HT, Colkesen EB, Boekholdt SM, Tijssen JG, Wareham NJ, Khaw KT, Peters RJ. Estimated 10-year cardiovascular mortality seriously underestimates overall cardiovascular risk. *Heart* 2016;102(1):63-8.
26. 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.
27. Joseph P, Yusuf S, Lee SF, Ibrahim Q, Teo K, Rangarajan S, et al, PURE INVESTIGATORS. 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.
28. 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.
29. WHO. HEARTS technical package. 2018. <https://www.who.int/publications-detail/hearts-technical-package> (accessed July 26, 2019).
30. Akosah KO, Schaper A, Cogbill C, Schoenfeld P. Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: how do the National Cholesterol Education Panel III guidelines perform? *J Am Coll Cardiol* 2003;41(9):1475-9.
31. 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.
32. Papageorgiou N, Briasoulis A, Androulakis E, Tousoulis D. Imaging Subclinical Atherosclerosis: Where Do We Stand? *Curr Cardiol Rev* 2017;13(1):47-55.
33. Bęćkowski M, Gierlotka M, Gaśior 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.
34. Levit RD, Reynolds HR, Hochman JS. Cardiovascular disease in young women: a population at risk. *Cardiol Rev* 2011;19:60-5.
35. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012;366(4):321-9.
36. Smith GN, Pudwell J, Walker M, Wen SW. 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.
37. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006;113:791-8.
38. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998;338(23):1650-6.
39. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifková R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis* 2015;241(2):507-32.
40. Aboyans V, Björck M, Brodmann M, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal* 2018;39:763-821.
41. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: The ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1600-7.
42. Budoff MJ, Hokanson JE, Nasir K, Shaw LJ, Kinney GL, Chow D, et al. Progression of coronary artery calcium predicts all-cause mortality. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3(12):1229-36.
43. Hecht H, Blaha MJ, Berman DS, Nasir K, Budoff M, Leipsic J, et al. Clinical indications for coronary artery calcium scoring in asymptomatic patients: Expert consensus statement from the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2017;11(2):157-68.
44. Ramanathan S. Coronary artery calcium data and reporting system: Strengths and limitations. *World J Radiol* 2019;11(10):126-33.

45. McClelland RL, Jorgensen NW, Budoff M, Blaha MJ, Post WS, Kronmal RA, et al. 10-Year Coronary Heart Disease Risk Prediction Using Coronary Artery Calcium and Traditional Risk Factors: Derivation in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) With Validation in the HNR (Heinz Nixdorf Recall) Study and the DHS (Dallas Heart Study). *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1643-53.
46. Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ, Blankstein R, Agatston AS, Rivera JJ, et al. Implications of Coronary Artery Calcium Testing Among Statin Candidates According to American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Management Guidelines: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1657-68.
47. Michos ED, Nasir K, Braunstein JB, Rumberger JA, Budoff MJ, Post WS, Blumenthal RS. Framingham risk equation underestimates subclinical atherosclerosis risk in asymptomatic women. *Atherosclerosis* 2006;184:201-6.
48. Petisco AC, Assef JE, de Jesus CA, Saleh MH, Barbosa JE, Costa de Souza Le Bihan D, et al. High prevalence of subclinical atherosclerosis in Brazilian postmenopausal women with low and intermediate risk by Framingham score. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;33(3):401-10.
49. Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, Ibáñez B, López-Melgar B, Laclaustra M, et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation* 2015;131(24):2104-13.
50. Kavousi M, Desai CS, Ayers C, Blumenthal RS, Budoff MJ, Mahabadi AA, et al. Prevalence and Prognostic Implications of Coronary Artery Calcification in Low-Risk Women: A Meta-analysis. *JAMA* 2016;316(20):2126-34.
51. Rozanski A, Gransar H, Shaw LJ, Kim J, Miranda-Peats L, Wong ND, et al. Impact of coronary artery calcium scanning on coronary risk factors and downstream testing the EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(15):1622-32.
52. Gupta A, Lau E, Varshney R, Hulten EA, Cheezum M, Bittencourt MS, et al. The Identification of Calcified Coronary Plaque is Associated with Initiation and Continuation of Pharmacological and Lifestyle Preventive Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2017;10:833-42.
53. de Barros IL, Costa L, Bezerra B, Gomes R, Morais N, Strunz CMC, et al. Predictors of subclinical carotid atherosclerosis in middle-aged women. *PLoS ONE* 2018;13(5):e0197582.
54. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J* 2015;36(8):482-9c.
55. Hatri A, Guermaz R, Laroche JP, Zekri S, Brouri M. Takayasu's arteritis and atherosclerosis. *J Med Vasc* 2019;44(5):311-317.
56. Haque S, Skeoch S, Rakieh C, Edlin H, Ahmad Y, Ho P, et al. Progression of subclinical and clinical cardiovascular disease in a UK SLE cohort: the role of classic and SLE-related factors. *Lupus Sci Med* 2018;5(1):e000267.
57. Wu GC, Liu HR, Leng RX, Li XP, Li XM, Pan HF, Ye DQ. Subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: A systemic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2016;15(1):22-37.
58. Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A, Tasso M, Peluso R, Di Minno MN. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. A meta-analysis of literature studies. *Thromb Haemostasis* 2015;113(5):916-30.
59. Ruscitti P, Cipriani P, Liakouli V, Iacono D, Pantano I, Margiotta DPE, et al. Subclinical and clinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis: results from the 3-year, multicentre, prospective, observational GIRRCS (Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale) study. *Arthritis Res Ther* 2019;21(1):204.
60. González-Cantero A, González-Cantero J, Sánchez-Moya AI, Pérez-Hortet C, Arias-Santiago S, Schoendorff-Ortega C, González-Calvin JL. Subclinical atherosclerosis in psoriasis. Usefulness of femoral artery ultrasound for the diagnosis, and analysis of its relationship with insulin resistance. *PLoS One* 2019;14(2):e0211808.
61. Masson W y cols. Consenso Riesgo cardiovascular en las enfermedades inflamatorias crónicas. *Rev Argent Cardiol* 2019;87(Supl 2).
62. Milic NM, Milin-Lazovic J, Weissgerber TL, Trajkovic G, White WM, Garovic VD. Preclinical atherosclerosis at the time of pre-eclampsy pregnancy and up to 10 years postpartum: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49(1):110-5.
63. Amor AJ, Vinagre I, Valverde M, Pané A, Urquiza X, Meler E, et al. Preeclampsia is associated with increased preclinical carotid atherosclerosis in women with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;pii: dgz031.
64. Yildiz S, Toprak H, Aydin S, Bilgin M, Oktay V, Abaci O, et al. The association of breast arterial calcification and metabolic syndrome. *Clinics* 2014;69(12):841-6.
65. Hendriks EJ, de Jong PA, van der Graaf Y, Mali WP, van der Schouw YT, Beulens JW. Breast arterial calcifications: a systematic review and meta-analysis of their determinants and their association with cardiovascular events. *Atherosclerosis* 2015;239(1):11-20.
66. Matsumura ME, Maksimik C, Martinez MW, Weiss M, Newcomb J, Harris K, Rossi MA. Breast artery calcium noted on screening mammography is predictive of high risk coronary calcium in asymptomatic women: a case control study. *Vasa* 2013;42(6):429-33.
67. Bui QM, Daniels LB. A Review of the Role of Breast Arterial Calcification for Cardiovascular Risk Stratification in Women. *Circulation* 2019;139:1094-101.
68. Jelani QU, Petrov M, Martinez SC, Holmvang L, Al-Shaibi K, Alasnag M. Peripheral Arterial Disease in Women: an Overview of Risk Factor Profile, Clinical Features, and Outcomes. *Curr Atheroscler Rep* 2018;20(8):40.
69. Heidrich H, Hermann GM. Concomitant neurological and orthopaedic diseases in the presence of peripheral arterial disease: a prospective study. *VASA. Zeitschrift für Gefässkrankheiten* 2006;35(2):101-5.
70. Yeşil H, Hepgüler S, Öztürk C, Çapacı K, Yeşil M. Prevalence of symptomatic knee, hand and hip osteoarthritis among individuals 40 years or older: a study conducted in İzmir city. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2013;47(4):231-5.
71. Zhang J, Song L, Liu G, Zhang A, Dong H, Liu Z, et al. Risk factors for and prevalence of knee osteoarthritis in the rural areas of Shanxi Province, North China: a COPCORD study. *Rheumatology international* 2013;33(11):2783-8.
72. Aronow WS. Osteoporosis, osteopenia, and atherosclerotic vascular disease. *Archives of medical science: AMS* 2011;7(1):21-6.
73. von Mühlen D, Allison M, Jassal SK, Barrett-Connor E. Peripheral arterial disease and osteoporosis in older adults: the Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int* 2009;20(12):2071-8.
74. Mangiafico RA, Russo E, Riccobene S, Pennisi P, Mangiafico M, D'Amico F, Fiore CE. Increased prevalence of peripheral arterial disease in osteoporotic postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2006;24(2):125-31.
75. Powell J, Zadeh JA, Carter G, Greenhalgh RM, Fowler PB. Raised serum thyrotrophin in women with peripheral arterial disease. *Br J Surg* 1987;74(12):1139-41.
76. Weissgerber TL, Turner ST, Bailey KR, Mosley TH Jr, Kardia SL, Wiste HJ, et al. Hypertension in pregnancy is a risk factor for peripheral arterial disease decades after pregnancy. *Atherosclerosis* 2013;229(1):212-6.

5. PREVENCIÓN PRIMARIA EN ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA MUJER

5.A. ¿Cómo empezar la prevención primaria?

5.A.a. ¿A qué mujer y cuándo comenzar con la prevención primaria?

La primera causa de mortalidad en la mujer es la cardiovascular (CV); los países latinoamericanos no son la excepción en este aspecto. Existen similitudes y diferencias con respecto a la respuesta a los factores de riesgo (FRC) y también a la enfermedad cardiovascular (ECV) entre hombres y mujeres, como se verá en los siguientes apartados. Los mayores causantes de la ECV son los **FRC convencionales** (FRC-C) **modificables** como la hipertensión arterial (HTA), la dislipidemia (DLP), la diabetes (DBT), el tabaquismo (TBQ), los trastornos de peso corporal (sobrepeso, obesidad y obesidad central), la inactividad física y el síndrome metabólico (SM). Se suman a estos los **FRC no-modificables** como edad, sexo, raza y antecedentes heredofamiliares (1-5).

Existen también **FRC no-convencionales** (FRC-NC) como las enfermedades inflamatorias crónicas (autoinmunes, hepatitis crónica, etc.), aquellos ligados al embarazo, la menopausia prematura, el síndrome de ovario poliquístico (SOP), antecedentes de enfermedad oncológicas (cáncer de mama y/u otras), hígado graso no-alcohólico, trastornos psicosociales (depresión, estrés, ansiedad, privación social, etc.); muchos de ellos afectan específicamente a la mujer e incrementan el RCV por se o por asociación a FRC-C (6-8). Los FRC-NC también se han denominado “incrementadores o modificadores de riesgo” donde se incluyen, aparte de los mencionados, los antecedentes heredofamiliares como también otras enfermedades inflamatorias e infecciosas como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, enfermedades inflamatorias crónicas intestinales, o situaciones sociales adversas, enfermedades psiquiátricas entre otros (6-10).

Existen FRC que se hallan más ligados a determinadas etapas de la vida de la mujer como, por ejemplo, la HTA o la DLP a la menopausia, o pueden exacerbarse como el sobrepeso. Algunos FRC pueden iniciarse en la juventud como el sobrepeso y la obesidad, en especial en Latinoamérica. Las complicaciones relacionadas con el embarazo aparecen tempranamente, y frecuentemente las enfermedades oncológicas en la adultez avanzada (3-12).

El comportamiento especial de las ECV en la mujer como la mortalidad (equiparada a la del hombre) ha llevado a que se desarrollen guías específicas relacionadas con la prevención y tratamiento de las ECV (6-8).

Por lo ante dicho, puede ser muy variables el inicio y el tiempo de exposición a los diferentes FRC. Independiente del tipo de suceso, noxa o FRC, se activan cascadas de inflamación que tienen una vía final común que es el compromiso vascular (13,14).

Existe una falsa concepción acerca de que la mujer está protegida por las hormonas sexuales y que debe iniciar su prevención con el inicio de la menopausia (15,16), por lo que las campañas de prevención están destinadas a modificar el paradigma de prevención de la ECV en la mujer: iniciar las medidas de prevención tempranamente en la vida de la mujer (15,16).

5.A.b. ¿Quiénes deben participar en la prevención primaria?

Para poder modificar la morbimortalidad CV de la mujer adulta, la prevención CV debe iniciarse tempranamente en la vida de toda mujer. En este camino de modificación de morbimortalidad CV tienen que participar diferentes profesionales que intervienen en la vida de la mujer: el pediatra, el clínico, el médico de familia, el ginecólogo y el cardiólogo, entre otros. Frecuentemente, el único médico al que consulta la mujer joven es el ginecólogo, quien tendrá la misión de indicar las medidas de prevención, aunque el mensaje también lo pueden transmitir otros profesionales de la salud no- médicos como enfermeros, técnicos, kinesiólogos, etc. Existen FRC que se inician muy temprano en la vida como el sobrepeso y la obesidad, y que se asociarán a otros FRC a lo largo de la vida (17). La prevención primaria (PP) se debe iniciar tempranamente con cambio de estilo de vida con dieta saludable (con abundantes frutas y verduras y bajo consumo de carnes rojas, de sodio, de bebidas azucaradas como de golosinas, etc.) y ejercicio regular, así como evitar el sobrepeso. Probablemente, el profesional más importante en las primeras etapas de la vida será el pediatra o médico de familia, y en la juventud el clínico y el ginecólogo fundamentalmente (véase Gráfico 3).

Todas las medidas de PP generales deben indicarse, aunque la mujer tenga un estado de salud óptimo y aún no se halle “en riesgo”. Si bien este documento está dirigido hacia la ECV de la mujer, es importante destacar que las recomendaciones deben extender también al varón, en el que también debe disminuir la ECV y la mortalidad CV (9-12). Las medidas de prevención primaria no difieren de las del hombre. Se insiste, en especial, en la precocidad de las medidas.



Se describen en este esquema quiénes deben participar (óvalo margen izquierdo). Participan médicos de diferentes especialidades que intervienen en el cuidado médico a lo largo de la vida de la mujer y otros profesionales de la salud. En el óvalo centro-izquierdo se describen qué acciones e indicaciones ("Cuidar con Recomendaciones"). En los óvalos de la centro-derecha "Alerta" ante la presencia de FRC-NC, y a la derecha "Alerta con FRC-C".

FRC-C: factores de riesgo no-convencionales, FRC-C: factores de riesgo convencionales, TBQ: tabaquismo, DBT: diabetes, HTA: hipertensión arterial.

Gráfico 3. Acción médica. Prevención cardiovascular en la mujer

5.B. ¿Qué debe incluir la primera consulta para la prevención cardiovascular?

Se debe investigar, en primera instancia, si la paciente se halla "en riesgo". La primera consulta debe incluir anamnesis y medidas básicas destinadas a investigar FRC-C y FRC-NC, independientemente de la edad. Por ejemplo, es fundamental incluir la toma de presión arterial tanto en la paciente niña, adolescente y joven como en la mujer posmenopáusica, y la paciente debe conocer cuáles son sus propios valores.

La primera consulta debe incluir:

- Una **anamnesis completa** que incluya FRC-C y FRC-NC o emergentes:
 - o Diabetes (DBT), dislipidemia (DLP), hipertensión arterial (HTA), tabaquismo (TBQ) (actual o pasado), sobrepeso y obesidad.
 - o Historia de complicaciones relacionadas con embarazos, en particular diabetes gestacional (DG), preeclampsia, partos pretérmino y retardo de crecimiento del infante y abortos (espontáneos o provocados); también momento de menarca, alteraciones de ciclos menstruales y menopausia dependiendo del momento de la vida de la mujer.
 - o Antecedentes cardiovasculares personales y familiares.
 - o Antecedentes de oncológicos, ginecológicos, enfermedades autoinmunes, y/o quirúrgicos y tratamientos recibidos en cada caso.
 - o Tratamientos habituales: anticonceptivos, hormonales, de fertilización, antihipertensivos, hipolipemiantes, hipoglucemiantes, con analgésicos y psicofármacos, etc.
 - o Síntomas como precordialgia, palpitaciones, disnea, fatigabilidad u otros síntomas equivalentes de los citados.

- o Estilo de vida: dieta (anamnesis alimentaria de tipo y frecuencia: consumo de verduras, frutas, cereales, semillas, carnes rojas, pescado, bebidas azucaradas, consumo de sal, harinas, etc.), frecuencia e intensidad de actividad física
 - o Presencia de factores psicosociales (estrés, ansiedad o depresión) y calidad de sueño (reparador o con algún trastorno).
 - **Examen físico** completo con toma de presión arterial (PA) y de medidas antropométricas, para evaluar sobrepeso y obesidad central (índice masa corporal y perímetro abdominal, relación cintura/cadera), y examen cardiovascular general. La PA deberá tomarse en ambos brazos.
 - **Examen de laboratorio** que incluya perfil lipídico y glucemia en ayunas, función renal, hemograma completo con hemoglobina, ionograma, hepatograma y tirotrofina (en posmenopausia). Estará destinado específicamente a la evaluación general, determinar DLP (hipercolesterolemia, disminución de colesterol HDL e hipertrigliceridemia), y pesquisa de DBT o pre-diabetes. Por lo demás deben personalizarse otras variables según evaluación clínica y criterio médico.
- No están indicados en forma rutinaria parámetros de inflamación como proteína C-reactiva (PCR), o marcadores serológicos específicos para diagnóstico de enfermedades autoinmunes biomarcadores especiales como homocisteína, excepto ante sospecha específica en cada caso.
- Una vez que se determine el perfil de riesgo de la mujer, las recomendaciones se dividen en medidas no-farmacológicas y farmacológicas.

5.C. Medidas no-farmacológicas y farmacológicas en prevención primaria en la mujer

5.C.a. Medidas de prevención no-farmacológicas

Estas medidas están destinadas al control de factores de riesgo cardiovasculares (FRC) con cambio de estilo de vida. Deben indicarse independientemente del riesgo CV y de la etapa de la vida.

Cada consulta es una oportunidad para reiterar las recomendaciones de las medidas no-farmacológicas, especialmente para fomentar mayor adherencia a ellas como también a las medidas farmacológicas. Es muy importante empoderar a la mujer, explicarle la importancia de cada una de las medidas (6-8,16). Para más información se sugiere consultar los apartados correspondientes a cada uno de los FRC-C y FRC-NC (Apartados 2 y 3).

- 1) **Cese de tabaquismo:** se debe informar a la mujer la importancia de evitar el consumo de cigarrillos, asesorarla y ofrecerle medidas para el cese tabáquico. Se debe recomendar el cese tabáquico dado que existe una franca diferencia, en cuanto al RCV, entre aquellos que solo reducen el número de cigarrillos, pero continúan fumando y los que dejan de fumar (18).

Cada consulta es una oportunidad para retomar la necesidad de cese y preguntar acerca del deseo de dejar de fumar por parte de la paciente. Se le debe ofrecer tratamiento médico antitabáquico en caso de requerirlo o derivación especializada.

El cigarrillo electrónico no está recomendado como medida antitabáquica por aumentar el RCV (19).

- 2) **Actividad física:** se recomienda aconsejar a las mujeres realizar un mínimo de 150 minutos por semana de ejercicios moderados, o 75 minutos a la semana de ejercicio intenso o una combinación de ambas. Se proporcionan beneficios CV adicionales, con el incremento de la actividad física aeróbica de moderada intensidad a 5 horas (300 minutos) por semana, 2 1/2 horas/semana de actividad física de intensidad vigorosa, o una combinación equivalente de ambos. Se debe informar a la mujer del beneficio que implica el ejercicio aeróbico regular y eventualmente recomendarle un plan de ejercicio progresivo.

Las mujeres que necesitan perder peso o mantener la pérdida de peso deben acumular un mínimo de 60 a 90 minutos de actividad física de intensidad moderada (p. ej. caminar a paso ligero) la mayoría de los días de la semana (6-11).

- 3) **Dieta saludable y consumo de alcohol:** se recomienda consumir una dieta rica en frutas y verduras, alimentos de grano entero y alto en fibras, pescado por lo menos dos veces por semana, y limitar la ingesta de carnes rojas y grasas saturadas, evitar los ácidos grasos “trans”, así como de colesterol, alcohol, sodio y azúcar refinada, incluyendo bebidas azucaradas y golosinas (6-11).

En cuanto al consumo de alcohol, no se recomienda como parte del estilo de vida saludable. En caso de realizarse debe ser con moderación (niveles no tóxicos). Las guías incluyen recomendaciones o frases como “No consumo de alcohol es seguro para la salud” (20). La evidencia sugiere que las mujeres tienen la misma tasa de eliminación del alcohol que los varones. Pero la diferencia de los niveles de alcoholemia se relaciona con el peso corporal y, principalmente, con el agua corporal. La mujer habitualmente tiene menos peso pero, particularmente, menos agua corporal que el varón, por lo que, a igual peso, una mujer tendrá mayor alcoholemia debido al menor volumen de distribución (21).

En caso de consumir bebidas alcohólicas en adultos, se recomienda no consumir más de 1 trago al día en caso de la mujer, y no más de 2 en el caso del hombre. Un trago se define como 300-350 mL (12 onzas) de cerveza, 150 mL (5 onzas) de vino o 45 mL (1,5 onzas) de licor fuerte (20,22). Estos límites son los permitidos para la población argentina (20). Los niños, adolescentes y mujeres embarazadas no deben consumir alcohol (20-22).

- 4) Lograr un peso adecuado y/o su mantenimiento:** se recomienda un peso adecuado a través de un equilibrio entre la actividad física y la ingesta calórica (incluido el consumo de alcohol). Debe realizarse el diagnóstico a través del peso corporal, el índice de masa corporal (IMC) y otras medidas antropométricas como la circunferencia de cintura para evaluar obesidad central.

Los momentos de la vida fundamentales para la intervención deben ser en:

- a) *la niñez/juventud*, relacionados muchas veces con hábitos alimentarios y sedentarismo de toda la familia, que debe involucrarse.
- b) *el embarazo y puerperio* con ganancia de peso óptimo únicamente, poder recuperar el peso previo al embarazo al año del parto con dieta saludable y ejercicio según recomendación (véase apartado 3.C.d. Persistencia de sobrepeso luego del embarazo).
- c) *Mujer adulta premenopáusica y posmenopáusica*, debe recomendarse dieta saludable, control de peso con dieta saludable y ejercicio diario.

En aquellas pacientes con sobrepeso u obesidad que no puedan bajar de peso, debe promoverse mantenerlo (6,9,23).

En caso de sobrepeso u obesidad deben descartarse otros FRC-C, en especial relacionados con cardiometabolismo (resistencia a la insulina, pre-DBT y DBT), DLP como síndrome metabólico (SM). Y en caso de trastornos menstruales, se debe sospechar síndrome de poliquistosis ovárica (SOP).

Debe transmitirse a la paciente los RCV y la asociación con otros FRC que implican el sobrepeso/obesidad, y la importancia del control del mismo para el control de otros FRC. Se deben proponerse metas progresivas y alcanzables, y eventualmente, programar las consultas a intervalos más cortos para fomentar la adherencia (6,9,23).

5) Medidas no-farmacológicas de los FRC convencionales

Para el control de todos los FRC-C deben indicarse las 4 medidas previamente citadas en forma intensiva, independientemente de requerir tratamiento farmacológico.

- a) Hipertensión arterial:** las primeras medidas para el control de la presión arterial (PA) son las 4 medidas no-farmacológicas citadas y, en especial, la reducción de consumo de sal, como también el cese tabáquico y limitar el consumo de alcohol (7,9,24).

Es importante considerar las posibles causas de HTA secundaria en la mujer tanto premenopásicas como posmenopásicas. La toma de PA inicial debe realizarse con la técnica recomendada en ambos brazos, a fin de descartar posible vasculopatía. Se deben investigar el consumo de otras medicaciones que pueden incrementar la PA como los anticonceptivos combinados, algunos analgésicos o corticosteroides.

En caso de sospecha de HTA se recomienda confirmación con un monitoreo ambulatorio de presión (MAPA). Este es útil para diagnóstico de HTA en la paciente joven, en la paciente embarazada o aquella con sospecha de HTA de guardapolvo blanco (HTA-GB), como también en la mujer posmenopáusica que presenta frecuentemente HTA nocturna (patrón *non-dipper*) (7-11,24,25).

- b) Dislipidemias:** la dieta y el ejercicio físico son medidas fundamentales en el control de las dislipidemias, en particular para incrementar el C-HDL, independientemente del requerimiento de tratamiento farmacológico. Las medidas no-farmacológicas son las medidas principales, y particularmente importantes, en niñas, jóvenes y mujeres adultas premenopásicas, en las que se desea evitar el uso de estatinas (por la teratogenia en caso de un posible embarazo). Deben descartarse eventuales causas secundarias que pudieran empeorar el perfil lipídico (p. ej., hipotiroidismo).

- c) Diabetes:** uno de los mayores FRC que predisponen y están estrechamente relacionados con la diabetes (DBT) son el sobrepeso/obesidad y el sedentarismo, todos relacionados con un estilo de vida adverso, con hábitos inadecuados, como el consumo de alimentos y bebidas con elevado contenido de grasas saturadas y azúcares refinados, de gran disponibilidad en el mercado (26). Si bien la prevalencia de DBT es superior en los hombres, la intolerancia a la glucosa es más común entre las mujeres independientemente de la edad. En la Argentina, una de cada 10 mujeres tiene DBT y cerca de la mitad desconoce el diagnóstico (12). La mujer presenta con mayor frecuencia insulinoresistencia, intolerancia a la glucosa u otras formas de pre-DBT tempranamente en la vida que hacen que tenga mayor tiempo de exposición al FRC. Esto deriva en un significativo incremento de morbilidad en pacientes con DBT2 antes de los 40 años (27-29). Existen factores predisponentes o de riesgo que el profesional debe conocer para realizar una prevención temprana. Estos factores son el antecedente familiar de DBT, sobrepeso u obesidad, la asociación con otros FRC como HTA y DLP, el antecedente de DG, entre otros (26-32).

Es importante realizar tempranamente el diagnóstico de insulinoresistencia, pre-diabetes y DBT, para implementar inicial e intensamente las medidas de prevención no- farmacológicas, y farmacológicas que se requieran.

Se deben investigar también situaciones predisponentes o relacionadas con la DBT como el tratamiento crónico con corticosteroides, hígado graso no alcohólico, acantosis *nigricans*, DG, preeclampsia y síndrome de ovario poliquístico.

También deben identificarse barreras en la adherencia de las medidas tanto no-farmacológicas como farmacológicas (véase apartado 2.C. Diabetes en la mujer) (27,30-32).

Es importante transmitirle a la paciente los riesgos que implica tener DBT y la importancia de la prevención y/o su control para fomentar una adherencia a las medidas no- farmacológicas y farmacológicas.

5.C.b. Medidas de prevención farmacológicas

En general, con relación a las intervenciones farmacológicas en los estudios no existen diferencias por género en cuanto a las indicaciones preventivas y terapéuticas de los distintos medicamentos en términos de indicación, dosis de uso y frecuencia. Para mayor información se sugiere consultar el apartado de cada FRC en particular. Todos los tratamientos farmacológicos de los FRC-C **deben** iniciarse y/o acompañarse de las medidas no-farmacológicas citadas, que son los pilares fundamentales.

1) Tratamiento para hipertensión arterial (HTA):

Independientemente de la sospecha y/o diagnóstico deben implementarse tempranamente las medidas no-farmacológicas.

Una vez confirmada la HTA, debe indicarse el tratamiento según la edad y elección del esquema de tratamiento. No debe escatimarse el tratamiento antihipertensivo teniendo en cuenta que gran parte de la población, en especial las mujeres, no es tratada o es subtratada (12,33). En la elección de la medicación debe tenerse en cuenta el riesgo de teratogenicidad de algunos fármacos, particularmente inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueantes de receptor de angiotensina II (ARA-II), o antagonistas de receptores de aldosterona en la mujer fértil. En caso de optar por estos fármacos, debe asegurarse una adecuada anticoncepción. Estas drogas son las más beneficiosas en la mujer posmenopáusica (24).

Deben realizarse controles pertinentes, teniendo en cuenta que la mujer presenta con mayor frecuencia efectos adversos a las medicaciones (33-35).

2) Tratamiento para las dislipidemias (DLP):

El incremento del colesterol total (Col-T), el colesterol LDL (C-LDL), la hipertrigliceridemia como una disminución del colesterol HDL (C-HDL) implica un incremento del RCV. Hasta el momento, no existen guías específicas para el manejo de las dislipidemias en mujeres. Las indicaciones son las mismas para ambos géneros (9-11,36). Más allá de la menor inclusión de mujeres en los estudios de estatinas, la indicación de estos fármacos en el mundo real es inferior en las mujeres con respecto a los hombres (45% vs. 51%, respectivamente) evaluada en una de las encuestas europeas, al igual que lo que ocurre con otras intervenciones con probada eficacia (37). Se prescriben menos y en menor dosis que las recomendadas, como también hay más resistencia ante el inicio del tratamiento por parte de la paciente como posterior abandono (38).

En prevención primaria (PP), y dada la baja representatividad de las mujeres en los estudios realizados con estatinas, los resultados de estos no demostraron con tanta claridad los beneficios de las estatinas en las mujeres, como sí lo hicieron en prevención secundaria (7-11,37,38).

Se debe indicar tratamiento farmacológico en PP en paciente de “alto riesgo” por una escala de RCV, y en algunas pacientes con “riesgo moderado” o “riesgo limítrofe” por incrementadores de riesgo (FRC no- convencionales como menopausia prematura, antecedentes de complicaciones relacionadas con embarazos, etc.). Aquellas mujeres con evidencia de aterosclerosis subclínica se benefician de estatinas sumadas a la indicación de medidas no- farmacológicas más intensivas (7,39-41).

Las **recomendaciones de estatinas** para las mujeres en prevención secundaria y en los diferentes subgrupos de prevención primaria, deberían ser similares a las efectuadas para los hombres (36,39-42).

Se reconocen más efectos adversos en el sexo femenino a las estatinas, en particular, mialgias. Cambiar la estatina (lipofílica vs. hidrofílica), modificar la dosis o indicar un tratamiento intermitente podría ayudar para mejorar los síntomas y no perder el efecto de esta clase de fármacos (38-41,43,44). Es importante transmitir a la paciente el tipo de efecto y el beneficio que tienen las estatinas sobre la vasculatura y los eventos CV, entre otros.

Las estatinas están contraindicadas en la mujer embarazada y, en caso de que desee embarazarse, deben suspenderse 1-2 meses antes de la concepción. Si el embarazo no es planeado, la estatina debería discontinuarse inmediatamente al conocerlo. El manejo óptimo de colesterol con hábitos saludables debería acordarse en el primer mes de embarazo en mujeres con dislipidemia (7,41,45).

El agregado del **ezetimibe** a una estatina de moderada intensidad ha demostrado también disminuir los eventos en enfermedad cardiovascular establecida (46), aunque el estudio IMPROVE-IT solo incorporó 24,1% de mujeres. Se indica el agregado de este fármaco cuando no se logra el objetivo con dosis máximas de estatinas.

Podría ser una opción en caso de intolerancia a las estatinas. Se define como intolerancia a 2 o más estatinas, y falla en el tratamiento alternante. Como monodroga permite el descenso del 18% del C-LDL (41,45). No se dispone aún de datos suficientes durante embarazo y queda solo limitado a casos de elevado riesgo sopesando riesgo-beneficio. En la embarazada, una opción podrían ser los quelantes de ácidos biliares (45).

3) **Tratamiento de la diabetes mellitus (DBT):**

Uno de los mayores problemas es el subdiagnóstico y subtratamiento de la DBT y la pre-diabetes en las mujeres en comparación con los varones (45,46). La mujer con DBT también tiene menos control de los FRC asociados a esta como HTA y DLP (7,27,28,47,48). Es fundamental realizar un diagnóstico precoz de DBT y pre-DBT e implementar inicial y tempranamente medidas no-farmacológicas.

No existen diferencias de género en el tratamiento de la DBT. Se deben cumplir metas más agresivas de perfil lipídico que para los pacientes no-DBT (7-11,39-41,45).

En diabéticos con 1 o más FRC o daño de órgano blanco (DOB) se recomienda lograr un objetivo de colesterol LDL <70 mg/dL o 50% de reducción de un valor basal. En caso de la paciente DBT sin FRC ni DOB, el objetivo será <100 mg/dL o 50% de reducción del colesterol basal, siendo razonable <70 mg/dL (39).

4) **Tratamiento con ácido acetil salicílico (aspirina)**

No cabe duda de la indicación de la aspirina (AAS) en prevención secundaria. Sin embargo, continúa siendo un aspecto controvertido su beneficio en prevención primaria (PP). Existe una menor disminución del RCV en comparación con la prevención secundaria. Pero más allá de ello se inclina la balanza del riesgo-beneficio hacia un mayor riesgo debido al incremento del riesgo de sangrado (7-9).

El estudio WHS ("Women's health study") asigna casi 40.000 mujeres ≥45 años a AAS vs. placebo con seguimiento a 10 años. Hallan una reducción significativa del riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) pero no del infarto de miocardio (IAM), aunque sí reduce ambos eventos en mujeres ≥ 65 años (49). Tres estudios multicéntricos más recientes evidencian más riesgo por sangrado que beneficio CV. El estudio ASCEND (Efectos de AAS en prevención primaria en pacientes diabéticos) evidencia reducción de eventos CV serios, pero también incremento del riesgo de sangrado (50). El estudio ARRIVE (pacientes de riesgo CV intermedio) no encuentra beneficio en la reducción de los eventos vasculares, con mayor sangrado gastrointestinal (51). Y finalmente el estudio ASPREE (Efecto de la AAS en la mortalidad por todas las causas en paciente mayor sano) en >65 años (56% mujeres) no halla reducción del punto final pero sí aumento del sangrado (52). En el metanálisis de Zheng y Roddick (53% mujeres) se evidencia mayor riesgo de sangrado que beneficio CV (53). La recomendación establece que la mayoría de los individuos sanos no tienen indicación de AAS, y no hay ninguna recomendación específica por género (9,10).

Existe aún un nicho para la AAS en PP de pacientes entre 40 y 70 años que tienen alto RCV que pudieran beneficiarse, siempre y cuando el riesgo de sangrado sea bajo.

Se podrían beneficiar aquellas pacientes fumadoras, con historia familiar prematura de ECV aterosclerótica, con niveles de colesterol muy elevados subóptimamente tratados con estatinas, con aterosclerosis subclínica como un puntaje de calcio ≥100 en el score de calcio coronario (SCC), y otras pacientes seleccionadas con alto RCV. La indicación debe consensuarse con cada paciente y evaluarse riesgo-beneficio, como también tener en cuenta situaciones predisponentes a sangrado como trombocitopenia, alteración de la coagulación o hepatopatía, consumo habitual de analgésicos no-esteroides o HTA no controlada (7-9).

5) **Otros tratamientos y suplementos (hormonas, vitaminas, minerales):**

El **tratamiento de reemplazo hormonal en perimenopausia o posmenopausia** no está recomendado por incrementar el RCV (7,54) (para mayor información véase el apartado 13. Corazón y mujer en ginecología). Los **tratamientos suplementarios** frecuentemente utilizados son suplementos multivitamínicos, β-caroteno, ácido fólico, complejo B, C, E u otros antioxidantes, calcio y otros minerales.

Quedan fuera de estas recomendaciones los tratamientos en situaciones clínicas específicas como deficiencias vitamínicas, enfermedades crónicas o embarazo.

En un metanálisis de Jenkins y cols. concluyen que no hay efecto sobre el RCV con **suplementos multivitamínicos, vitamina C, β-carotenos y selenio**. Habría beneficio, con evidencia de moderada a baja calidad, con suplemento con ácido fólico y complejo B en reducción de accidente cerebrovascular (ACV). El ácido fólico como el complejo B no reducen la mortalidad por todas las causas. Los **antioxidantes como vitamina E y niacina (vitamina B₃)** mostraron un incremento marginal del riesgo de mortalidad por todas las causas. Concluyen los autores que no hay una evidencia concluyente, y que debe sopesarse el riesgo-beneficio (55,56). La **vitamina D (25 [OH] vitamina D)** merece una mención aparte por las últimas evidencias. Se ha observado asociación entre niveles plasmáticos bajos de vitamina D y eventos cardiovasculares. El metanálisis de Wang y cols. (19 estudios observacionales, n = 65.994) evidenció relaciones lineales inversas entre la concentración de 25(OH) vitamina D y la mortalidad CV (RR 1,52; 1,30-1,77), la enfermedad coronaria (RR 1,38; 1,21-1,57) y el ACV (RR 1,64; 1,27-2,10) (57). Sin embargo, el primer estudio placebo/control realizado

por Manson y cols. (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) (58).

Por otro lado, el déficit de vitamina D se asocia a un estilo de vida adverso y a otros FRC como sedentarismo y falta de actividad física al aire libre. Las mujeres posmenopáusicas fumadoras tienen significativa disminución de la vitamina D. El mecanismo de esta asociación negativa no está claro, pero probablemente involucre un estilo de vida adverso (59). Dado que es una vitamina liposoluble, esta es secuestrada por el tejido adiposo en pacientes obesos determinando una menor biodisponibilidad (60).

Aunque se evidencia una asociación entre hipovitaminosis D y riesgo CV, no se ha comprobado beneficio del tratamiento suplementario en prevención primaria CV. Podría eventualmente evaluarse como biomarcador de RCV. Debe tenerse en cuenta que no está exenta de toxicidad a altas dosis (56).

En cuanto al **suplemento de calcio**, frecuentemente indicado en conjunto con la vitamina D en la prevención de osteoporosis, se había sugerido un aumento del RCV.

En particular, aquel suplemento no de fuente natural alimenticia, como informan 2 subestudios observacionales del estudio MESA y EPIC, se asoció con eventos CV (61,62). No se dispone hasta el momento de un estudio aleatorizado que haya investigado esta asociación. En el metanálisis, Jenkins y cols. hallan un incremento de RCV con suplemento de calcio, aunque no estadísticamente significativo (55).

El **suplemento de potasio** debe acompañar la reducción de sodio en pacientes con hipertensión arterial. 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 (7-10,24,63).

5.D. ¿Cómo fomentar adherencia a las medidas de prevención cardiovasculares?

Más allá de la adecuada indicación de las medidas no- farmacológicas y farmacológicas es importante transmitir a la (y el) paciente las consecuencias y beneficios cardiovasculares (CV) y no CV. Se debe **empoderar a la paciente**. La mujer debe **comprender la importancia de las medidas no- farmacológicas**, en especial, tratándose de pacientes asintomáticos a quienes se les indica un esfuerzo por realizar un cambio de estilo de vida, cambio de hábitos dietarios, inicio de ejercicio físico regular o abandono del cigarrillo.

Deben plantearse metas intermedias, personalizadas, progresivas y alcanzables en cada consulta hasta lograr el objetivo, p. ej. en el ejercicio, control de peso, tabaquismo y dieta (6,10,23).

También deben **identificarse limitaciones en la adherencia** a medidas no-farmacológicas y farmacológicas de cada FRC e individualizar las barreras de cada paciente en el cumplimiento.

Las **campañas de prevención** promovidas por sociedades, fundaciones, gobiernos, asociaciones, etc. ayudan en la adherencia a las medidas no- farmacológicas al concientizar a la población.

En el caso de las medidas farmacológicas la simplificación del tratamiento indicado (menos dosis diarias o comprimidos) puede ayudar a su adherencia. Los tratamientos combinados podrían ser una opción (véase Gráfico 3).

Las **visitas de seguimiento** son necesarias para monitoreo de la adherencia a las medidas tanto no-farmacológicas como farmacológicas, y también fomentan la adherencia.

5.E. Visitas de seguimiento de la paciente

Cada visita es una oportunidad para insistir en la importancia de cada medida y evaluar la adherencia. Deben identificarse las barreras psicosociales (en particular depresión), socioeconómicas, limitación en disponer de tiempo, recursos, situación laboral y familiar, condiciones domiciliarias y/o de inaccesibilidad. Las indicaciones de las medidas deberán personalizarse. También puede ayudar el seguimiento por contacto a distancia (telefónico, correo electrónico o similar) (6,64-71).

Deben ofrecerse soluciones simples con metas intermedias, por ejemplo: evitar bebidas azucaradas, más ingesta de frutas y menos golosinas, realizar caminatas diarias con tiempos acotados con incrementos progresivos y cumplibles, etc. (6)

La adherencia de la mujer (como también del hombre) determina mejor pronóstico CV como mejor calidad de vida. Un metanálisis de mayor adherencia a la dieta mediterránea se asocia a 10% de reducción de incidencia de eventos CV o mortalidad (RR 0,90; 0,87-0,93) y 8% en mortalidad por todas las causas (RR 0,92; 0,90-0,94) (72). En pacientes de alto riesgo disminuye significativamente el RCV en un seguimiento a 5 años (RR 0,71; 0,56-0,90) (73).

El embarazo es una oportunidad única de pesquisar pacientes con RCV aumentado (6,8). En el caso de la paciente con alguna complicación durante el embarazo (FRC-NC) o FRC-C, esta debe realizar un control a los 3-6 meses del parto con control de los FRC convencionales y luego consulta anual. La paciente debe recibir asesoramiento de dieta saludable, de inicio de actividad física y de control de peso (7,74).

En mujeres sin FRC entre 20-39 años se recomienda un control CV con toma de presión arterial (PA) cada 2 años (9), y evaluación de RCV con una escala cada 4-6 años (9) con indicación IIaB. En caso de riesgo limítrofe o intermedio deberá realizarse un control anual, y evaluar incrementadores de riesgo (FRC-NC) (IIaB).

Se recomienda realizar una evaluación del perfil lipídico en adultos mayores a 20 años para la evaluación de RCV cada 5 años (IIbC) (9). En mujeres posmenopáusicas sin FRC se hará control por lo menos cada 1 a 2 años con un perfil lipídico.

La mujer (como el hombre) debe comprender la importancia de un estilo de vida saludable, y del cambio del pronóstico que ello implica. Cada visita es una oportunidad para transmitir el riesgo de los FRC y la no-adherencia a las medidas no- farmacológicas y farmacológicas, y fomentar la adherencia a ellas.

Puntos clave: Prevención primaria en la mujer

- Las medidas de prevención primaria no difieren de aquellas del hombre. En especial se insiste en la precocidad de las medidas.
- Las medidas de prevención primaria generales deben indicarse, aunque la mujer no se halle "en riesgo", y extenderse también al varón.
- La primera consulta debe incluir medidas básicas para evaluar FRC convencionales y no- convencionales, independientemente de la edad.
- Las medidas no- farmacológicas deben investigarse e indicarse independientemente del riesgo CV y en todas las etapas de la vida.
- Las 4 medidas no- farmacológicas (dieta saludable, actividad física, control de peso y cese tabáquico) son el pilar fundamental de la prevención primaria junto con un diagnóstico precoz de los FRC.
- Las medidas no- farmacológicas son el pilar fundamental de los FRC. Todos los tratamientos farmacológicos de los FRC convencionales deben iniciarse y/o acompañarse de las medidas no- farmacológicas citadas.
- Cada consulta es una oportunidad para realizar las recomendaciones de las medidas no-farmacológicas y fomentar mayor adherencia a las mismas como también a las farmacológicas.
- Debe empoderarse a la mujer, explicarle la importancia de cada una de las medidas.
- Las campañas de prevención CV en la mujer ayudan a concientizar y empoderar a la población acerca de la prevención de la ECV de la mujer.

Medidas:

- Deben identificarse barreras que limiten la adherencia por parte de la paciente a las medidas no- farmacológicas y farmacológicas.
- Acortar el tiempo entre consultas podría ayudar a fomentar la mayor adherencia, por lo que las recomendaciones presentan una propuesta de régimen de visitas que debe personalizarse.
- El tratamiento con estatinas debe considerarse en mujeres > 40 años y RCV elevado, para reducir el desarrollo de enfermedad macrovascular y microvascular independientemente del valor de colesterol basal.
- La recomendación establece que la mayoría de los individuos sanos no requieren tomar ácido acetil salicílico (AAS), independientemente del género.

Recomendaciones: Prevención primaria en la salud CV de la mujer (6-11, 20-24,27,32,39-41,75)	Clase	Nivel de evidencia
Recomendaciones: Medidas no-farmacológicas		
Recomendaciones: Tabaquismo		
– Debe investigarse en cada consulta médica el consumo de tabaco y cantidad de consumo y promover el cese tabáquico.	I	B
– Se recomienda para el cese tabáquico, agregar tratamiento farmacológico, en caso de requerirlo, a fin de maximizar las posibilidades de éxito.	I	A
– Todo niño, adolescente y adulto debe evitar estar expuesto al humo de cigarrillo de terceros (fumador pasivo).	III	B
– No se recomienda el cigarrillo electrónico como medida antitabáquica.	III	B
Recomendaciones: Ejercicio		
– El ejercicio físico aeróbico regular debe fomentarse en todas las edades comenzando desde edades tempranas.	I	A
– Se recomienda aconsejar a la mujer realizar un mínimo 150 minutos por semana de ejercicios moderados, o 75 minutos a la semana de ejercicio intenso o aeróbico o una combinación de ambas para reducir el RCV.	I	A
– Se proporcionan beneficios cardiovasculares adicionales al aumentar la actividad física aeróbica de moderada intensidad a 5 h (300 minutos) por semana, 2 1/2 horas/semana de actividad física de intensidad vigorosa, o una combinación equivalente de ambas.	I	A
– Se debe indicar un plan de ejercicio accesible a cada paciente con metas intermedias e incrementos progresivos.	IIa	B
– La indicación de un plan de ejercicio debe estar en el mismo nivel de importancia como la prescripción del tratamiento médico.	IIa	C
– La disminución del grado de sedentarismo en adultos sedentarios puede ser razonable para reducir el RCV (9).	IIb	C
– Se recomienda indagar en las consultas periódicamente el grado y tipo de ejercicio para fomentar mayor adherencia al ejercicio regular.	I	B
Recomendaciones: Dieta y consumo de alcohol		
– La dieta saludable es un pilar fundamental en la reducción del RCV en todos los individuos.	I	B
– Se recomienda dieta saludable rica en frutas y verduras, granos enteros y semillas, legumbres y nueces, pescado, y bajo consumo de carnes rojas.	I	B
– Se recomienda evitar el consumo de grasas “trans” y grasas saturadas y remplazarlas por monoinsaturadas o poliinsaturadas.	IIa	B
– La disminución del consumo de colesterol (p. ej. grasas saturadas, carnes rojas) y sal (sodio) puede disminuir el RCV.	IIa	B
– Como parte de una dieta saludable es razonable minimizar el consumo de carnes procesadas, carbohidratos refinados y bebidas azucaradas.	IIa	B
– El consumo de alcohol no está incluido en el estilo de vida saludable, pero se permite un consumo con moderación.	I	B
– Se recomienda un consumo de alcohol con moderación, correspondiendo a 1 trago/día para la mujer adulta y no más de 2 para el hombre adulto. (Equivale a un trago, según bebida alcohólica, a 300-350 mL (12 onzas) de cerveza, 150 mL (5 onzas) de vino o 45 mL (1,5 onzas) de licor fuerte (20,22).	I	B
– La limitación del consumo de alcohol debe ser parte de las medidas preventivas y terapéuticas en la paciente con sobrepeso/obesidad, hipertensión arterial, diabetes y dislipidemia.	I	B
– Los niños, adolescentes y las embarazadas deben abstenerse de consumir bebidas alcohólicas.	III	A

(continúa)

(continuación)

Recomendaciones: Control del peso (6-11,23)	Clase	Nivel de evidencia
– Se recomienda realizar el cálculo de índice de masa corporal (IMC) para identificar pacientes con sobrepeso u obesidad, por lo menos una vez al año.	I	C
– Se recomienda medición de circunferencia abdominal para identificar a aquellas mujeres con obesidad central, y por lo tanto mayor riesgo cardiometabólico.	Ila	B
– Se recomienda descenso de peso en caso de sobrepeso u obesidad para mejorar el perfil de RCV con control de todos los FRC.	I	B
– Se recomienda intervención de estilo de vida con dieta hipocalórica y ejercicio regular para perder y/o mantener peso en caso de sobrepeso u obesidad.	I	B
– Se recomienda proponer metas intermedias para cumplir el objetivo del descenso de peso, acompañado de ejercicio físico regular.	I	B
– Deben investigarse trastornos psicológicos (estrés, ansiedad y depresión) y psicosociales (barreras) que pudieran comprometer la adherencia a las medidas no-farmacológicas (cambio estilo de vida, dieta, ejercicio regular).	Ila	B
– Se sugiere evaluar el aumento de la frecuencia de consultas para lograr mayor adherencia a medidas tanto no-farmacológicas como farmacológicas.	Ila	B
– Se sugiere incluir en la anamnesis las alteraciones del sueño como apnea del sueño que pueden asociarse a aumento del RCV como a disminución de la calidad de vida.	Ila	B
Recomendaciones: Prevención primaria en HTA (6-11,23,24)		
– Debe realizarse control de presión arterial (PA) desde edades tempranas y cada mujer debe conocer sus valores de PA.	I	A
– Se deben recomendar a toda mujer normotensa medidas de intervención de estilo de vida para prevención, en especial control de peso, realizar ejercicio y dieta saludable independientemente del momento de la vida.	I	A
– La medida inicial en todas las pacientes jóvenes con HTA debe comenzar con cambio en el estilo de vida.	I	A
– En pacientes jóvenes (<40 años) con HTA de grado ≥ 2 es preciso descartar la HTA secundaria.	Ila	C
– Se debe tomar la PA antes de indicar anticonceptivos orales combinados y control cada 6 meses.	I	A
– La dieta hiposódica y la reducción del consumo de alcohol deben ser parte de las medidas para el control de la PA de toda persona con sospecha o diagnóstico de HTA.	I	A

Recomendaciones: Prevención primaria en la salud CV de la mujer	Clase	Nivel de evidencia
Medidas farmacológicas		
Recomendaciones: Hipertensión en la mujer (6-11,23,24)		
– Ante una mujer con diagnóstico de HTA, debe normalizarse la PA para reducir el riesgo de evento coronario y accidente cerebrovascular.	I	A
– Aunque no hay diferencias en la indicación entre hombres y mujeres, debe tenerse en cuenta que la mujer presenta más efectos colaterales a varios fármacos (p. ej. amlodipina, IECA, diuréticos).	Ila	C
– Se contraindica el uso de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina II (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II), antagonistas antialdosterónicos u otros bloqueantes receptores en la mujer fértil por sus efectos teratogénicos (contraindicación relativa).	III	A

(continúa)

(continuación)

Recomendaciones: Dislipidemia en la mujer (6-11,23,39-41)	Clase	Nivel de evidencia
– Deben realizarse como medidas iniciales y principales aquellas no-farmacológicas: cesación tabáquica, cambio estilo de vida, 150 min/semana de ejercicio moderado, dieta saludable rica en frutas y verduras, cereales, pescado, baja en grasas saturadas y carnes rojas, y limitar consumo de alcohol.	I	B
– Las recomendaciones de estatinas para las mujeres en prevención secundaria y en los diferentes subgrupos de prevención primaria deberían ser similares a las efectuadas para los hombres.	I	A
– La recomendación de estatinas en prevención primaria para la mujer se indica en caso de alto riesgo cardiovascular (RCV).	I	A
– Las estatinas podrían estar indicadas en mujeres ≤ 30 años diabéticas con daño de órgano blanco, siempre y cuando no se haya planeado un embarazo y/o tenga una adecuada anticoncepción.	IIb	C
– En caso de no alcanzar el objetivo de niveles de colesterol LDL, pueden adicionarse ezetimibe.	I	B
– En las pacientes embarazadas y durante el amamantamiento pueden considerarse resina. Debe tenerse en cuenta que pueden tener mayor requerimiento de suplementos vitamínicos.	IIa	C
Recomendaciones: Diabetes en la mujer (9,24,27,32,41)		
– Debe alertarse a toda mujer de los riesgos de tener una posible diabetes y la importancia de las medidas de prevención tempranamente instauradas.	I	A
– Todas las mujeres con sobrepeso u obesidad deben ser aconsejadas e instruidas acerca de la relación entre esta condición y el potencial riesgo de desarrollo de DBT2.	I	B
– Las intervenciones en el estilo de vida deben ser los pilares del tratamiento junto con el ejercicio: control de peso, cesación tabáquica, aumento de la ingesta de frutas, verduras y fibras, reducción de las grasas saturadas.	I	A
– Reducir la ingesta de azúcares refinados, harinas y bebidas azucaradas en mujeres con sobrepeso y obesidad como medida de prevención de desarrollo de una diabetes.	I	A
– Reducir la ingesta de azúcares refinados, harinas y bebidas azucaradas tanto en DBT como en pre-diabetes.	I	A
– Realizar al menos 150 min/semana de actividad física moderada o bien 75 min/semana de actividad física vigorosa como tratamiento fundamental en la mujer DBT como en pre-diabetes.	I	A
– Deben intensificarse los cambios en el estilo de vida y la actividad física principalmente en mujeres con alteración de la glucemia en ayunas, sobrepeso, triglicéridos TG ≥ 150 mg/dL o C-HDL < 50 mg/dL y la cesación tabáquica.	I	A
– Los cambios de estilo de vida están recomendados para retrasar y/o prevenir la conversión de pre-DBT a DBT2.	I	A
– Ante un caso de alteración de glucemia en ayuno (110-126 mg/dL), se recomienda realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTGO75) y, en caso de ser negativa, repetirla anualmente.	I	A
– Embarazo: realizar pesquisa de DBT gestacional en caso de antecedentes familiares o personales de primer grado, ≥ 30 años u obesidad (32).	I	A
– Embarazo: realizar una glucemia en ayuno en el primer control obstétrico, y en caso de valores ≤ 100 mg/dL (85-99 mg/dL) se debe completar la evaluación con glucemia en ayuno y PTGO75 entre las semana 24 y 28 de embarazo (32).	I	A
– En mujeres con antecedentes de diabetes gestacional (DG), debe realizarse un estrecho seguimiento de sus valores glucémicos por el riesgo de desarrollar DBT en el futuro.	I	A
– Se recomienda control de la presión arterial (PA) en toda paciente diabética e iniciar tratamiento en caso de no controlarse con medidas no-farmacológicas.	I	A
– Se recomienda iniciar tratamiento antihipertensivo en pacientes DBT con PA $> 140/90$ mm Hg con objetivo de 130/80 mm Hg.	I	A
– Se sugiere evaluación psicosocial en consulta con identificación de alteraciones psicológicas como depresión e identificar posibles barreras para cumplir un adecuado estilo de vida y adherencia al tratamiento médico.	IIa	B
	IIa	B
– En mujeres con antecedentes de algún trastorno de hipertensión arterial durante el embarazo deben realizarse controles periódicos de PA y DBT (66).		
– En mujeres con síndrome de poliquistosis ovárica o diabetes gestacional debe considerarse evaluación para descartar DBT periódicamente.	IIa	B
– Se sugiere descartar hígado graso no-alcohólico o esteatohepatitis en toda paciente con sobrepeso, obesidad, diabetes tipo II o síndrome metabólico con función hepática y ecografía del hígado (67).	IIa	B
– En mujeres con historia de parto prematuro deben realizarse controles periódicos de presión arterial y DBT (66).	IIa	B

(continúa)

(continuación)

Recomendaciones: Tratamiento farmacológico en la mujer diabética	Clase	Nivel de evidencia
– En pacientes de riesgo moderado debe considerarse el objetivo de C-LDL <100 mg/dL.	I	A
– En pacientes de alto riesgo debe considerarse el objetivo de C-LDL <70 mg/dL o bien la reducción de 50% del C-LDL basal.	I	A
– Los fármacos hipolipemiantes de primera elección son las estatinas, a excepción de la mujer fértil sin adecuado control de la natalidad para quienes están contraindicadas.	I	A
– En mujeres >40 años y riesgo elevado (diabéticas), la terapia con estatinas debe ser considerada para reducir el desarrollo de enfermedad macro y microvascular independientemente del valor de colesterol basal.	IIb	C
Fármacos hipoglucemiantes:		
– Estos pueden ser útiles para alcanzar una hemoglobina glicosilada (HbA1c) <7,0%. Los tratamientos no difieren entre hombres y mujeres.	IIa	B
– El objetivo de una hemoglobina glicosilada (HbA1c) <7,0 % debe considerarse como medida de prevención de complicaciones macrovascular en todo diabético.	IIa	C
Antiagregación plaquetaria: I		
– La aspirina puede indicarse en las mujeres >60 años con alto riesgo cardiovascular (RCV) y bajo riesgo de sangrado.	IIb	A
– No está indicada la aspirina en pacientes diabéticas de bajo y moderado riesgo cardiovascular.	III	A
– Debe tenerse especial cuidado en la mujer fértil para quien están contraindicados los IECA y AT II, como las estatinas, excepto bajo medidas anticonceptivas estrictas.	III	A
– Los suplementos vitamínicos y antioxidantes no están recomendados para reducir el RCV en la paciente DBT.	III	B
Recomendaciones: Otros tratamientos en la mujer en prevención primaria		
Antiagregación plaquetaria:		
– Está indicada la aspirin en las mujeres > 60 años con alto riesgo cardiovascular con bajo riesgo de sangrado.	IIb	A
– El tratamiento con <i>vitamina D</i> podría ser beneficioso en prevención primaria cardiovascular.	IIb	B
– No están indicados en <i>prevención primaria cardiovascular</i> los tratamientos con suplementos multi-vitamínicos, antioxidantes y suplemento de calcio.	III	A
Recomendaciones: Adherencia y visitas de seguimiento		
– En cada consulta deben transmitirse a la paciente los beneficios de las medidas no-farmacológicas y el cambio de pronóstico que ello implica (empoderar a la paciente de su pronóstico).	I	B
– Se recomienda simplificar la indicación de las medidas no-farmacológicas, dando las explicaciones y justificaciones de cada una de ellas para que la paciente comprenda la importancia de llevarlas a cabo.	I	A
– Se recomienda planificar las visitas de seguimiento para control y optimización de medidas no-farmacológicas (dieta, actividad física, peso y/o cese tabáquico) según adherencia de la paciente.	I	B
– Se recomienda disminuir el tiempo entre cada visita de seguimiento en caso de falta de parcial o total no-adherencia a las medidas no-farmacológicas y/o farmacológicas.	I	B
– En caso de falta de parcial o total no-adherencias deben investigarse causas psicosociales u otras barreras que limiten la adherencia.	IIa	B
– Se recomienda control por lo menos anual en una mujer ≥40 años con uno o más FRC, o con mayor frecuencia si el profesional lo considera para optimizar el control y adherencia.	IIa	B
– Se recomienda control anual en caso de riesgo limítrofe o intermedio , y evaluación de incrementadores de riesgo (FRC no-convencionales) con historia clínica completa.	IIa	B
– El embarazo es una oportunidad única de pesquisar pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, e iniciar prevención cardiovascular.	IIa	B
– Se recomienda realizar un control a los 3 meses posparto en el caso de haber presentado alguna complicación durante el embarazo (FRC no convencionales = FRC-NC) o presentar algún FRC convencional (FRC-C) para evaluación de riesgo CV y luego anual, aunque deben personalizarse el régimen de visitas según adherencia y el tipo de FRC-C y FRC-NC (7,72).	IIa	B
– Se recomienda un control CV con control de presión arterial cada 2 años en pacientes <i>sin FRC</i> entre 20-39 años.	IIa	B
– Se recomienda una evaluación de riesgo CV con una escala cada 4-6 años en pacientes <i>sin FRC</i> entre 20-39 años.	IIa	B
– Se recomienda realizar una evaluación del perfil lipídico en mujeres (y varones) ≥20 años para la evaluación de riesgo cada 5 años.	IIb	C
– Se recomienda realizar un control con perfil lipídico en mujeres en posmenopausia sin FRC, por lo menos cada 1 a 2 años.	I	A
– Se recomienda realizar una evaluación anual de todos los FRC convencionales como un cálculo de riesgo en adultos ≥40 años.	I	B

BIBLIOGRAFÍA

1. Dirección de Estadística e Información de Salud (DEIS). <http://www.deis.msal.gov.ar/index.php/estadisticas-vitales/>
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al, on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics- 2016 Update. A report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;133:e38-e360.
3. Schargrodsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, Silva H, Vinuesa R, Silva Ayçaguer LC, et al; CARMELA Study Investigators. CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *Am J Med* 2008;121:58-65.
4. 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.
5. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Díaz R, Luna M, Islam S, et al. For the INTERHEART investigators in Latin America. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. *Circulation* 2007;115(9):1067-74.
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. Wenger NK. Female-friendly focus: 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *ClinCardiol* 2019;42(8):706-9.
9. 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-e646.
10. Lerman J, y cols. Actualización de Consenso de Prevención Cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2016;84(Supl 2). Disponible: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2016/12/actualizacion-del-consenso-de-prevencion-cardiovascular-2016-1.pdf>
11. 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. Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37(29):2315-81.
12. 4° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, abril 2019. https://www.indec.gov.ar/cuadros/enfr_2018_resultados.pdf
13. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J* 2015;36(8):482-9c.
14. Koenig T, Hilfiker-Kleiner D. Future cardiovascular risk prediction in women with pregnancy complications: the HUNT is on. *Eur Heart J* 2019;40(14):1121-3.
15. Rolandi F, Grinfeld L, Sosa Liprandi ME, Tambussi A, Kazelian L, La Bruna MC, et al. *Rev Argent Cardiol* 2013;81:308-314.
16. 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.
17. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384(9945):766-81.
18. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003;290(1):86-97.
19. Moheimani RS, Bhettaratana M, Yin F, Peters KM, Gornbein J, Araujo JA, Middlekauff HR. Increased Cardiac Sympathetic Activity and Oxidative Stress in Habitual Electronic Cigarette Users: Implications for Cardiovascular Risk. *JAMA Cardiol* 2017;2(3):278-84.
20. International Alliance for Responsible Drinking. Drinking guidelines: General population. London: 2019. Disponible en: <https://iard.org/science-resources/detail/Drinking-Guidelines-General-Population>
21. 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.
22. Dietary Guidelines for Americans 2015-2020, 8th edition. Disponible en: <https://health.gov/our-work/food-nutrition/previous-dietary-guidelines/2015>
23. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al; Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocr Pract* 2016;22(Suppl 3):1-203.
24. Consenso de Hipertensión arterial. *Rev Arg Cardiol* 2018;86(Supl 2):1-53. Sociedad Argentina de Cardiología, Federación Argentina de Cardiología y Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Disponible. <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2018/08/consenso-argentino-de-hipertension-arterial-2018.pdf>
25. Routledge FS, McFetridge-Durdle JA, Dean CR. Stress, menopausal status and nocturnal blood pressure dipping patterns among hypertensive women. *Can J Cardiol* 2009;25:e157-63.
26. Candib LM. Obesity and diabetes in vulnerable populations: reflection on proximal and distal causes. *Ann Fam Med* 2007;5(6):547-56.
27. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41(2):255-323.
28. Huebschmann AG, Huxley RR, Kohrt WM, Zeitler P, Regensteiner JG, Reusch JEB. Sex differences in the burden of type 2 diabetes and cardiovascular risk across the life course. *Diabetologia* 2019;62:1761-72.
29. Sattar N, Rawshani A, Franzén S, Rawshani A, Svensson AM, Rosengren A, et al. Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality risk: Findings from the Swedish National Diabetes Registry. *Circ* 2019;139:2228-37.
30. Engeland A, Borge T, Daltveit AK, Skurtveit S, Vangen S, Vollset SE, Furu K. Risk of diabetes after gestational diabetes and preeclampsia. A registry-based study of 230,000 women in Norway. *Eur J Epidemiol* 2011;26:157-163.
31. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773-79.
32. Salzberg S, Alvarinas J, López G, Gorbán de Lapertosa S, Linari MA, Falcón E, et al. Guías de diagnóstico y tratamiento de diabetes gestacional. *Rev ALAD* 2016;6:155-69.

33. Gu Q, Burt VL, Paulose-Ram R, Dillon CF. Gender differences in hypertension treatment, drug utilization patterns, and blood pressure control among US adults with hypertension: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Am J Hypertens* 2008;21(7):789-98.
34. Ahmad A, Oparil S. Hypertension in Women: Recent Advances and Lingering Questions. *Hypertension* 2017;70(1):19-26.
35. August P, Oparil S. Hypertension in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1862-6.
36. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, 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;385:1397-405.
37. Daly C, Clemens F, Lopez Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, et al; Euro Heart Survey Investigators. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation* 2006;113(4):490-8.
38. 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:e005562.
39. Masson W, Cafferata A, Corral P, Huerín M, Lavalle-Cobo A, Rosende A, y cols. Uso apropiado de Estatinas en Argentina: Documento de Posición. *Rev Argent Cardiol* 2018;86(Supl. I). <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2018/06/documento-de-posicion-consenso-de-estatinas-2018.pdf>
40. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al; ESC Scientific Document Group 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019;pii:ehz455.
41. Grundy SM, Stone JN, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 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. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:e285-350.
42. Kostis WJ, Cheng JQ, Dobrzynski JM, Cabrera J, Kostis JB, et al. Meta-analysis of statin effects in women versus men. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:572-82.
43. Mampuya WM, Frid D, Rocco M, Huang J, Brennan DM, Hazen SL, Cho L. Treatment strategies in patients with statin intolerance: The Cleveland Clinic Experience. *Am Heart J* 2013;166:597-603.
44. Mancini GB, Baker S, Bergeron J. Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Can J Cardiol* 2016;32(7 Suppl):S35-S65.
45. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology Guidelines For Management Of Dyslipidemia And Prevention Of Cardiovascular Disease - Executive Summary 2017;23(4):479-497.
46. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. For the IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
47. Peters SAE, Muntner P, Woodward M. Sex differences in the prevalence of, and trends in, cardiovascular risk factors, treatments, and control in the United States, 2001-2016. *Circulation* 2019;139:1025-35.
48. Wright AK, Kontopantelis E, Emsley R, Buchan IE, Mamas MA, Sattar N et al. Cardiovascular risk and risk factor management in type 2 diabetes: a population-based cohort study assessing sex disparities. *Circulation* 2019;139:2742-53.
49. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, 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;352:1293-304.
50. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1529-39.
51. 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, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1036-46.
52. 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;379:1509-18.
53. Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2019;321:277-87.
54. 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.
55. Jenkins DJA, Spence JD, Giovannucci EL, Kim YI, Josse R, Vieth R et al. Supplemental Vitamins and Minerals for CVD Prevention and Treatment. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(22):2570-84.
56. 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.
57. Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, März W, Michaelsson K, et al. Circulating 25-hydroxy vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:819-29.
58. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al; VITAL Research Group. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2019;380(1):33-44.
59. 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.
60. 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.
61. Anderson JJ, Kruszka B, Delaney JA, 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.
62. 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.
63. 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.

64. Mosca L, Mochari H, Christian A, Berra K, Taubert K, Mills T, et al. National study of women's awareness, preventive action, and barriers to cardiovascular health. *Circulation* 2006;113:525-34.
65. Krumme AA, Glynn RJ, Schneeweiss S, Gagne JJ, Dougherty JS, Brill G, Choudhry NK. Medication Synchronization Programs Improve Adherence to Cardiovascular Medications and Health Care Use. *Health Aff (Millwood)* 2018;37(1):125-33.
66. Hennein R, Hwang SJ, Au R, Levy D, Muntner P, Fox CS, Ma J. Barriers to medication adherence and links to cardiovascular disease risk factor control: the Framingham Heart Study. *Intern Med J* 2018;48(4):414-21.
67. Hines R, Stone NJ. Patients and Physicians Beliefs and Practices Regarding Adherence to Cardiovascular Medication. *JAMA Cardiol* 2016;1(4):470-3.
68. Bihuniak JD, Ramos A, Huedo-Medina T, Hutchins-Wiese H, Kerstetter JE, Kenny AM. Adherence to a Mediterranean-Style Diet and Its Influence on Cardiovascular Risk Factors in Postmenopausal Women. *J Acad Nutr Diet* 2016;116(11):1767-75.
69. Barrea L, Arnone A, Annunziata G, Muscogiuri G, Laudisio D, Salzano C, et al. Adherence to the Mediterranean Diet, Dietary Patterns and Body Composition in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Nutrients* 2019;11(10):2278.
70. Estrada Del Campo Y, Cubillos L, Vu MB, Aguirre A, Reuland DS, Keyserling TC. Feasibility and acceptability of a Mediterranean-style diet intervention to reduce cardiovascular risk for low income Hispanic American women. *Ethn Health* 2019;24(4):415-31.
71. Supervía M, Medina-Inojosa JR, Yeung C, López-Jiménez F, Squires RW, Pérez-Terzic CM, et al. Cardiac Rehabilitation for Women: A Systematic Review of Barriers and Solutions. *Mayo Clin Proc* 2017;92(4):565-77.
72. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1189-96.
73. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-90.
74. American College of Obstetricians and Gynecologists' Presidential Task Force on Pregnancy and Heart Disease and Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 212: Pregnancy and Heart Disease. *Obstet Gynecol* 2019;133(5):e320-e356.

6. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN LA MUJER

6.A. Presentación clínica de la enfermedad coronaria en la mujer

La cardiopatía isquémica afecta a 6.600.000 mujeres cada año en los Estados Unidos representando su principal causa de morbilidad y mortalidad (1). Existe una creciente comprensión respecto de que tanto la fisiopatología como las manifestaciones clínicas de la enfermedad coronaria (EC) resultan diferentes entre hombres y mujeres. Las mujeres suelen presentar con más frecuencia síndromes coronarios agudos (SCA) sin elevación ST y formas no obstructivas de cardiopatía isquémica como el vasoespasmo o la disección coronaria espontánea (DCE), a diferencia de los hombres, en quienes prevalece la EC obstructiva (1,2).

Si bien el ágor típico es la forma de presentación más frecuente en ambos sexos, hasta en un tercio de los pacientes con SCA no tienen precordialgia típica, siendo esto más frecuente de observar en mujeres que en hombres (37 vs. 27%) (3). Un factor importante en la interpretación del dolor precordial en mujeres es la mayor posibilidad de que la angina sea inducida por desencadenantes emocionales, psicosociales, por el sueño y aun en reposo, a diferencia de las formas clásicas secundarias al esfuerzo físico (4,5). Formas atípicas de dolor resultan más frecuentes de encontrar en mujeres, quienes además pueden evidenciar otros síntomas tales como dolor en dorso, cuello, mandíbula, epigastrio, dificultad respiratoria, disnea paroxística nocturna, náuseas, vómitos, dispepsia, falta de apetito, debilidad, mareos, vértigo, fatiga, tos o palpitaciones, en comparación con pacientes masculinos. Dichas diferencias en la presentación clínica generan consecuencias respecto de su oportuna identificación como un síndrome coronario, retrasando medidas diagnósticas y terapéuticas con el consecuente compromiso pronóstico. En mujeres <45 años es más frecuente la presentación del infarto agudo de miocardio (IAM) sin angina típica asociándose a una mayor mortalidad hospitalaria (1-5).

Asimismo, se ha observado diferencias en la forma de relatar los síntomas. Así, mientras que el hombre suele ser más directo en la expresión de estos, lo que resulta útil en la evaluación en agudo, muchas mujeres tienden, en cambio, a interpretar antes que comunicarlos, a lo cual se agregan las referidas manifestaciones atípicas. En la interpretación, muchas mujeres subestiman sus síntomas, otro factor conducente al retraso en la búsqueda de asistencia (3).

A lo anteriormente referido, se suma una equivocada percepción de muchos profesionales en cuanto a que la cardiopatía isquémica es una entidad predominante "masculina". Esto lleva a que, en la mujer, muchas veces el cuadro no sea apropiadamente interpretado como un síndrome coronario, atribuyéndose erróneamente a condiciones diferentes o directamente a manifestaciones hipocondríacas (1).

6.B. Fisiopatología de la enfermedad coronaria en la mujer

La enfermedad aterosclerótica coronaria tiende a afectar en forma diferente al hombre y a la mujer, además de manifestarse en momentos distintos de la vida de ambos (6,7).

La cardiopatía isquémica se caracteriza, tradicionalmente, por la presencia de lesiones ateroscleróticas obstructivas de las arterias epicárdicas, comprometiendo el flujo sanguíneo coronario al miocardio. Se ha reconocido,

con el tiempo, la existencia de una variedad de trastornos que llevan a la isquemia y que, específicamente en la mujer, no se vinculan directamente con dicha forma típica o “formas masculinas” de enfermedad coronaria (EC). De ello resulta evidente que la aterosclerosis tiende a afectar a ambos sexos en forma diferente, y en momentos distintos de la vida (7-10).

La existencia de dicho “patrón femenino” de la EC se basa en determinadas características anatómicas y una fisiopatología distintiva. Anatómicamente, las mujeres presentan arterias coronarias de menor diámetro, aun corrigiendo dicho valor por su superficie corporal. Las placas ateroscleróticas muestran menor grado de calcificación, menor tendencia al desarrollo de obstrucciones focalizadas, mayor enfermedad difusa, presencia de remodelado excéntrico y de placas fibrolipídicas (“blandas”), en comparación con el hombre (7-10).

El síndrome coronario agudo (SCA) secundario a trombosis aguda ocurre más frecuentemente en hombres que en mujeres (53% vs. 46%). El mecanismo de mayor incidencia de la trombosis intracoronaria en mujeres <50 años en comparación con aquellas >50 años, es la erosión de placa (84% vs. 32%, respectivamente), a diferencia de la ruptura de placa que ocurre con mayor frecuencia en mujeres >50 años (53% vs. 16%). Este último mecanismo de SCA es similar entre hombres >50 años y mas jóvenes (75% vs. 69%), pero la erosión de placa es más frecuente en los más jóvenes (29% vs. 18%). Cuando se comparan los 2 mecanismos entre ambos sexos, la erosión de placa es más frecuente en mujeres (58% vs. 24%) y la ruptura en hombres (71% vs. 33%) (10).

Aproximadamente el doble de mujeres, respecto de hombres, padece enfermedad coronaria con lesiones no obstructivas, lo cual conlleva importantes consecuencias respecto de sus formas de presentación clínica, estrategias de diagnóstico, manejo terapéutico y pronóstico (7-10).

Mientras que la presencia de placas obstructivas calcificadas implica peor pronóstico en los hombres que para las mujeres, la enfermedad no obstructiva y las placas fibrolipídicas resultan predictores de mortalidad en mujeres pero no así en hombres (10). Pacientes de sexo femenino con angina estable y EC no obstructiva triplican el riesgo de desarrollar eventos coronarios al año, en comparación con su contraparte masculina.

Debe remarcarse que aquellas placas que presentan un diámetro inferior al 20% no resultan, usualmente, detectadas en una angiografía coronaria convencional pero con el empleo de técnicas de imagen intravascular como el ultrasonido intravascular (IVUS) o la tomografía de coherencia óptica (OCT) pueden, en cambio, ser caracterizadas apropiadamente. La presencia de dicha forma de enfermedad coronaria se asocia con un mayor riesgo de desarrollar síndromes coronarios agudos (SCA) y mortalidad al año, en comparación con la presencia de arterias coronarias normales (9,10).

En mujeres jóvenes y de mediana edad (menores de 65 años) predominan las lesiones no obstructivas con grados variables de componente funcional, incluyendo la disfunción endotelial, por sobre las lesiones focales obstructivas (9,10).

Puntos clave: Presentación clínica y fisiopatología de la enfermedad coronaria en la mujer

- Las mujeres suelen presentarse con síndromes coronarios agudos (SCA) sin elevación ST y formas no-obstructivas de cardiopatía isquémica como el vasoespasmo o la disección coronaria espontánea.
- Formas atípicas de dolor resultan más frecuentes en mujeres, en especial en mujeres jóvenes (<45 años).
- Aunque el esfuerzo es el desencadenante más frecuente de un síndrome coronario en ambos sexos, en la mujer puede desencadenarse también por situaciones diferentes y variadas como por ejemplo estrés u otros estados emocionales.
- El profesional debe estar alerta y sospechar un síndrome coronario antes síntomas atípicos como en situaciones que no sean el esfuerzo.
- Se describen “formas masculinas” de enfermedad coronaria relacionadas con lesiones obstructivas epicárdicas. La enfermedad coronaria en la mujer tiene algunas diferencias como el menor calibre de las arterias coronarias, ateromatosis más difusa, menos calcificaciones, con placas predominantemente fibrolipídicas (“blandas”) en comparación con el hombre.
- En mujeres jóvenes y de mediana edad (<65 años) predomina un patrón con lesiones no obstructivas sobre las lesiones focales obstructivas.
- Las mujeres con lesiones no significativas tienen más síndromes coronarios y mortalidad en comparación con aquellas con arterias normales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, et al. Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:916-47.
2. Ten Haaf ME, Bax M, Ten Berg JM, Brouwer J, Van't Hof AW, van der Schaaf RJ, et al. Sex differences in characteristics and outcome in acute coronary syndrome patients in the Netherlands. *Neth Heart J* 2019;27(5):263-71.
3. Canto J, Goldberg RJ, Hand MM, Bonow RO, Sopko G, Pepine CJ, Long T. Symptom Presentation of Women with Acute Coronary Syndromes. *Arch Intern Med* 2007;167:2405-13.
4. Pathak LA, Shirodkar S, Ruparelia R and Rajebahadur J. Coronary artery disease in women. *Indian Heart J* 2017;69:532-8.
5. Pepine CJ, Abrams J, Marks RG, Morris JJ, Scheidt SS, Handberg E. Characteristics of a contemporary population with angina pectoris. TIDES Investigators. *Am J Cardiol* 1994;74:226.
6. Cenko E, van der Schaaf M, Yoon J, Kedev S, Valvukis M, Vasiljevic Z, et al. Sex-Specific Treatment Effects after Primary Percutaneous Intervention: A Study on Coronary Blood Flow and Delay to Hospital Presentation. *J Am Heart Assoc* 2019;8: e011190.
7. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M et al. WISE Investigators. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(3 Suppl):S21-9.
8. Smilowitz NR, Sampson BA, Abrecht CR, Siegfried JS, Hochman JS, Reynolds HR. Women have less severe and extensive coronary atherosclerosis in fatal cases of ischemic heart disease: an autopsy study. *Am Heart J* 2011;161(4):681-8.
9. Ong P, Athanasiadis A, Hill S, Vogelsberg H, Voehringer M, Sechtem U. Coronary artery spasm as a frequent cause of acute coronary syndrome: The CASPAR (Coronary Artery Spasm in Patients with Acute Coronary Syndrome) Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(7):523-7.
10. Yahagi K, Davis HR, Arbustini E, Virmani R. Sex differences in coronary artery disease: pathological observations. *Atherosclerosis* 2015;239(1):260-7.

6.C. Diferentes patrones de presentación de enfermedad coronaria obstructiva y no-obstructiva

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en la mujer y se estima que el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria (EC) a partir de los 40 años es del 32% (1). Una diferencia importante entre ambos géneros es la progresión de la aterosclerosis coronaria, con placas más vulnerables que se desarrollan más tarde en mujeres que en hombres (2-4).

Los datos obtenidos de estudios invasivos y no invasivos demostraron que existe un “patrón femenino” de cardiopatía isquémica (5-13), como se resume a continuación:

- Arterias coronarias de menor diámetro.
- Enfermedad coronaria no obstructiva (INOCA).
- Aterosclerosis de patrón difuso.
- Placas con menos calcificación, con mayor remodelación extrínseca, más fibrolipídicas “blandas” o vulnerables.
- Más disfunción vascular (aun después de la revascularización por cirugía o hemodinamia).
- Patrón no-obstructivo no implica mejor pronóstico clínico.
- La aterosclerosis puede a menudo progresar hacia estenosis significativas, aunque los SCA surgen predominantemente de lesiones no obstructivas.

Los avances en las nuevas técnicas de imágenes en las últimas décadas instan a los médicos a aplicar un enfoque más sensible al género para la detección de la cardiopatía isquémica y a dejar atrás la angiografía coronaria como el procedimiento de referencia (estándar de oro) (14-16). Esto es especialmente importante en las mujeres que están subdiagnosticadas y subtratadas con respecto a los hombres, por desestimar la EC en ellas (17).

En cada etapa de los SCA se observan diferencias de género en la atención, como la menor probabilidad de una mujer de ser internada en centros con capacidad de revascularización, de realizarse estudios invasivos diagnósticos (coronarioangiografía [CCG]) y de recibir tratamiento invasivo, como angioplastia (ATC) en comparación con los varones (18,19).

Los resultados del estudio GUSTO IIb (*Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes*) mostraron que las mujeres que presentaban ángor inestable/ infarto sin elevación del segmento ST (AI/IAMSEST), a menudo lo hacían con características atípicas con mayor frecuencia que los varones. Estas diferencias podrían explicarse por diferencias anatómicas, fisiopatología de la EC, baja utilización de tratamiento antiplaquetario en el momento de la internación y características clínicas de las mujeres en comparación con los hombres. Este mismo estudio mostró que las mujeres presentan más frecuentemente AI e IAMSEST (20).

Las mujeres con síndrome coronario agudo (SCA) en general se presentan tardíamente a la consulta y, con frecuencia, manifiestan una sintomatología diferente, como dolor en sitios atípicos, náuseas, vómitos, fatiga y disnea. Hasta el presente, las explicaciones de estas diferencias son solo especulativas, pero podrían estar relacionadas con una percepción distinta del dolor, mayor edad u otras comorbilidades (21).

El SCA en la mujer joven es raro, aunque los datos sobre frecuencia de IAM entre las pacientes jóvenes en Estados Unidos revelan que cada año, más de 30.000 mujeres menores de 55 años son hospitalizadas con IAM (22,23).

Existen diferencias raciales entre las mujeres con IAM, en términos de la carga de factores de riesgo, las características de la presentación y los resultados a largo plazo. Las pacientes de etnias distintas de la caucásica presentan

IAM a edades más tempranas (24,25). Las mujeres de origen afroamericano también tienen mayor incidencia de muerte súbita cardíaca como primera manifestación de enfermedad coronaria que en la raza blanca (26-30).

Como ya se ha mencionado más arriba, los síntomas de mujeres con SCA pueden ser tanto típicos como muchas veces inusuales y presentarse como un cuadro agudo pleurítico o urente, fatiga inusual, respiración entrecortada, mareos, palpitaciones, hasta indigestión, sensación generalizada de miedo o síntomas similares a un cuadro gripal (30,31). Entre los pacientes jóvenes que participaron en el estudio GENESIS PRAXY, el dolor de pecho fue el síntoma más frecuente en ambos sexos, independientemente del tipo de SCA. Sin embargo, las mujeres tenían más probabilidades de presentar más síntomas, pero menos dolor de pecho en comparación con los hombres. De manera similar, en comparación con los hombres, las mujeres de ≤ 45 años con IAM tienen significativamente más probabilidades de presentarse sin dolor en el pecho y tener mayor mortalidad hospitalaria. Las diferencias en la presentación clínica pueden explicar algunas de las disparidades de género en la mortalidad. Las mujeres tienen tiempos de presentación y tratamiento más largos, lo que puede contribuir a su mayor mortalidad hospitalaria (32).

La presentación de la enfermedad coronaria como un episodio de muerte súbita alcanza al 40% en la mujer. Cerca del 50% de los casos se deben a infarto recurrente, rotura cardíaca y fallo de bomba dentro de los 30 días del evento, mientras que dentro de los 90 días siguientes la causa predominante son las arritmias (33). En comparación con los varones jóvenes con IAM, en el ensayo VIRGO, las mujeres jóvenes incluidas que recibieron terapia de reperfusión tenían más probabilidades de presentarse con dolor torácico atípico o sin síntomas (16% vs. 10%, $p = 0,008$), y con más probabilidades de presentarse luego de las 6 horas del inicio de los síntomas (35% vs. 23%, $p = 0,002$) (34).

Varios estudios han demostrado que las mujeres acuden más tarde a la consulta para un IAM que los hombres (34-37). Por ejemplo, en un estudio, el tiempo de demora promedio fue de 53,7 horas para las mujeres y 15,6 horas para los hombres (38). Los retrasos en la atención conducen a resultados más pobres para las mujeres (38,39).

Al igual que en el IAM sin evidencia de lesiones obstructivas (MINOCA: infarto de miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva), la prevalencia de insuficiencia secundaria a enfermedad coronaria no obstructiva (INOCA: isquemia sin enfermedad coronaria no obstructiva) también es más frecuente en el sexo femenino (61-65%) (40,41).

Los trastornos estructurales y funcionales combinados de la circulación coronaria están involucrados en diversas manifestaciones de cardiopatía isquémica. En el registro sueco de angiografía coronaria y angioplastia (SCAAR), casi el 80% de las mujeres menores de 60 años con síntomas de angina estable no tenían obstrucciones coronarias visibles en la angiografía, en comparación con el 40% de los hombres (42).

Las mujeres presentan el doble en frecuencia de un patrón de INOCA con disfunción vascular coronaria, que tiene importantes consecuencias con respecto a los síntomas clínicos, estrategias de diagnóstico, opciones de tratamiento y resultados. El pronóstico de las placas calcificadas graves es peor en hombres que en mujeres, a diferencia de las placas fibrolipídicas, vulnerables ("blandas") como la extensión de la INOCA, que predicen la mortalidad en mujeres, no así en hombres (43-44). Las mujeres con angina estable e INOCA tienen tres veces más probabilidades de experimentar un evento cardíaco dentro del primer año después del diagnóstico que sus contrapartes masculinas. En mujeres sintomáticas con INOCA, la tasa de eventos a 5 años es casi un 50% más alta que en aquellas sintomáticas con arterias coronarias "normales" (45-47). En el estudio *Copenhagen City Heart*, se demostró que el pronóstico de INOCA en las mujeres es comparable al patrón obstructivo de enfermedad coronaria, que es más frecuente en los hombres (41). También existe evidencia del beneficio y disminución de eventos mayores de pacientes con diagnóstico de MINOCA, que reciben el tratamiento adecuado y completo de una cardiopatía coronaria, a pesar de no tener lesiones hemodinámicamente significativas, con estatinas (HR 0,77; 0,68-0,87), inhibidores de la enzima convertidora (IECA)/ antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) (HR 0,82; 0,73- 0,93) y β -bloqueantes (HR 0,86; 0,74- 1,01) (40).

Puntos clave: Diferentes patrones de presentación

- En comparación con los hombres, la cardiopatía isquémica en mujeres se presenta con:
 - o Arterias coronarias más pequeñas
 - o Compromiso más difuso, con menos calcificaciones y mayor presencia de placas vulnerables y lesiones difusas.
 - o Arterias más finas con menos remodelado positivo.
 - o Más disfunción vascular, aún después de revascularización.
- La Enfermedad Coronaria no obstructiva es más frecuente en Mujeres.
- Se presenta generalmente en menores de 65 años.
- El pronóstico clínico entre la enfermedad coronaria obstructiva y no obstructiva es similar.
- Independientemente del compromiso coronario (obstructivo i no-obstructivo) deben recibir un tratamiento similar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, et al. Heart disease and stroke statistics-2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006;113:e85-e151.
2. Burke AP, Farb A, Malcom G, Virmani R. Effect of menopause on plaque morphologic characteristics in coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 2001;141(2 Suppl):S58-62.
3. Frink RJ. Gender gap, inflammation and acute coronary disease: are women resistant to atheroma growth? Observations at autopsy. *J Invasive Cardiol* 2009;21(6):270-7.
4. Han SH, Bae JH, Holmes Jr DR, Lennon RJ, Eeckhout E, Barsness GW, et al. Sex differences in atheroma burden and endothelial function in patients with early coronary atherosclerosis. *Eur Heart J* 2008;29(11):1359-69.
5. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(17):1561-75.
6. Maas AH, van der Schouw YT, Regitz-Zagrosek V, Swahn E, Appelman YE, Pasterkamp G, et al. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women: proceedings of the workshop held in Brussels on gender differences in cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2011;32(11):1362-8.
7. EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group, 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.
8. Vaccarino V, Badimon L, Corti R, de Wit C, Dorobantu M, Hall A, et al. Ischaemic heart disease in women: are there sex differences in pathophysiology and risk factors? Position paper from the working group on coronary pathophysiology and microcirculation of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2011;90(1):9-17.
9. Erbel R, Mohlenkamp S, Kerkhoff G, Budde T, Schmermund A. Non-invasive screening for coronary artery disease: calcium scoring. *Heart* 2007;93(12):1620-9.
10. Qureshi W, Blaha MJ, Nasir K, Al-Mallah MH. Gender differences in coronary plaque composition and burden detected in symptomatic patients referred for coronary computed tomographic angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013;29(2):463-9.
11. Smilowitz NR, Sampson BA, Abrecht CR, Siegfried JS, Hochman JS, Reynolds HR. Women have less severe and extensive coronary atherosclerosis in fatal cases of ischemic heart disease: an autopsy study. *Am Heart J* 2011;161(4):681-8.
12. Jacobs AK. Coronary intervention in 2009: are women no different than men? *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2(1):69-78.
13. Narula J, Strauss HW. The popcorn plaques. *Nat Med* 2007;13(5):532-4.
14. Colombo A, Panoulas VF. Diagnostic coronary angiography is getting old! *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(1):11-3.
15. Gaemperli O, Luscher TF, Bax JJ. View point: what should the future design of clinical imaging studies be? *Eur Heart J*. 2013;34(31):2432-5.
16. Pepine CJ, Ferdinand KC, Shaw LJ, Light-McGroary KA, Shah RU, Gulati M et al. Emergence of Nonobstructive Coronary Artery Disease: A Woman's Problem and Need for Change in Definition on Angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(17):1918-33.
17. García M, Mulvagh SL, Bairey Merz CN, Buring JE, Manson JE. Cardiovascular Disease in Women: Clinical Perspectives. *Circ Res* 2016;118(8):1273-93.
18. Fang J, Alderman MH. Gender differences of revascularization in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006;97:1722-6.
19. Radovanovic D, Erne P, Urban P, Bertel O, Rickli H, Gaspoz JM et al. Gender differences in management and outcomes in patients with acute coronary syndromes: results on 20,290 patients from the AMIS Plus Registry. *Heart* 2007;93:1369-75.
20. 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;341:226-32.
21. Towfighi A, Zheng L, Ovbiagele B. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence. *Arch Intern Med* 2009;169:1762-6.
22. Levit RD, Reynolds HR, Hochman JS. Cardiovascular disease in young women: a population at risk. *Cardiol Rev* 2011;19(2):60-5.
23. Towfighi A, Markovic D, Ovbiagele B. National gender-specific trends in myocardial infarction hospitalization rates among patients aged 35 to 64 years. *Am J Cardiol* 2011;108:1102-7.
24. Shaw LJ, Shaw RE, Merz CN, Brindis RG, Klein LW, Nallamothu B, et al; American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry Investigators. Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry. *Circulation* 2008;117:1787-801.
25. Mehta RH, Marks D, Califf RM, Sohn S, Pieper KS, Van de Werf F et al. Differences in the clinical features and outcomes in African Americans and whites with myocardial infarction. *Am J Med* 2006;119:70.e1-70.e8.
26. Hozawa A, Folsom AR, Sharrett AR, Chambless LE. Absolute and attributable risks of cardiovascular disease incidence in relation to optimal and borderline risk factors: comparison of African American with white subjects: Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med* 2007;167:573-9.
27. Clark LT, Ferdinand KC, Flack JM, Gavin JR 3rd, Hall WD, Kumanyika SK, et al. Coronary heart disease in African Americans. *Heart Dis* 2001;3:97-108.
28. Safford MM, Brown TM, Muntner PM, Durant RW, Glasser S, Halanych JH, et al; REGARDS Investigators. Association of race and sex with risk of incident acute coronary heart disease events. *JAMA* 2012;308:1768-74.
29. Burke AP, Farb A, Pestaner J, Malcom GT, Zieske A, Kutys R, et al. Traditional risk factors and the incidence of sudden coronary death with and without coronary thrombosis in blacks. *Circulation* 2002;105:419-24.
30. Becker LB, Han BH, Meyer PM, Wright FA, Rhodes KV, Smith DW, Barrett J. Racial differences in the incidence of cardiac arrest and subsequent survival: the CPR Chicago Project. *N Engl J Med* 1993;329:600-6.
31. Wenger NK. Angina in women. *Curr Cardiol Rep* 2010;12:307-14.
32. Khan NA, Daskalopoulou SS, Karp I, Eisenberg MJ, Pelletier R, Tsadok MA et al; GENESIS PRAXY Team. Sex differences in acute coronary syndrome symptom presentation in young patients. *JAMA Intern Med* 2013;173:1863-71.
33. Pouleur AC, Barkoudah E, Uno H, Skali H, Finn PV, Zelenkofske SL, et al; VALIANT Investigators. Pathogenesis of sudden unexpected death in a clinical trial of patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *Circulation* 2010;122:597-602.
34. D'Onofrio G, Safdar B, Lichtman JH, Strait KM, Dreyer RP, Geda M, et al. Sex differences in reperfusion in young patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: results from the VIRGO study. *Circulation*. 2015;131:1324-32.

35. Moser DK, Kimble LP, Alberts MJ, Alonzo A, Croft JB, Dracup K, et al. Reducing delay in seeking treatment by patients with acute coronary syndrome and stroke: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing and Stroke Council. *Circulation* 2006;114:168-182.
36. Nguyen HL, Gore JM, Saczynski JS, Yarzebski J, Reed G, Spencer FA, Goldberg RJ. Age and sex differences and 20-year trends (1986 to 2005) in prehospital delay in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:590-8.
37. Nguyen HL, Saczynski JS, Gore JM, Goldberg RJ. Age and sex differences in duration of prehospital delay in patients with acute myocardial infarction: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:82-92.
38. Kaur R, López V, Thompson DR. Factors influencing Hong Kong Chinese patients' decision-making in seeking early treatment for acute myocardial infarction. *Res Nurs Health* 2006;29:636-46.
39. DeVon HA, Saban KL, Garrett DK. Recognizing and responding to symptoms of acute coronary syndromes and stroke in women. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2011;40:372-82.
40. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjöld A, Gard A, Jernberg T. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients with Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circulation* 2017;135(16):1481-9.
41. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J* 2012;33:734-44.
42. Johnston N, Schenck-Gustafsson K, Lagerqvist B. Are we using cardiovascular medications and coronary angiography appropriately in men and women with chest pain? *Eur Heart J* 2011;32(11):1331-6.
43. Shaw LJ, Min JK, Narula J, Lin F, Bairey-Merz CN, Callister TQ, et al. Sex differences in mortality associated with computed tomographic angiographic measurements of obstructive and nonobstructive coronary artery disease: an exploratory analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3(4):473-81.
44. Raggi P, Gongora MC, Gopal A, Callister TQ, Budoff M, Shaw LJ. Coronary artery calcium to predict all-cause mortality in elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(1):17-23.
45. Sedlak TL, Lee M, Izadnegahdar M, Merz CN, Gao M, Humphries KH. Sex differences in clinical outcomes in patients with stable angina and no obstructive coronary artery disease. *Am Heart J* 2013;166(1):38-44.
46. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, Johnson BD, Shaw LJ, Handberg EM, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med* 2009;169(9):843-50.
47. Sharaf B, Wood T, Shaw L, Johnson BD, Kelsey S, Anderson RD, et al. Adverse outcomes among women presenting with signs and symptoms of ischemia and no obstructive coronary artery disease: findings from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) angiographic core laboratory. *Am Heart J* 2013;166(1):134-41.

6.D. Síndromes coronarios agudos en la mujer

El síndrome coronario agudo (SCA) en la mujer y la forma de presentación de la cardiopatía isquémica inestable siguen siendo fuente de morbilidad significativa con características distintas de las del hombre, especialmente en mujeres jóvenes. El cuadro ha sido menos estudiado y es menos reconocido tanto por las propias pacientes como por los médicos que las atienden (1-3). Comenzando por la presentación clínica, los síntomas suelen resultar menos "típicos y característicos" tomando como parámetro la angina clásica descrita principalmente en hombres, como ya se ha comentado (4-6).

Las mujeres con SCA son más añosas y acumulan más factores de riesgo (FRC) tradicionales. En las de <65 años, predominan FRC no convencionales como los antecedentes familiares, complicaciones del embarazo y el parto, menopausia precoz, estrés emocional, depresión y enfermedades inflamatorias crónicas (7-12).

El tabaquismo es el FRC más importante en mujeres jóvenes. La incidencia de síndromes coronarios en estas es menor que en varones de la misma edad y se equilibra aproximadamente a los 75 años (7,13).

En cuanto a la fisiopatología, en las mujeres cobra importancia la disfunción microvascular y macrovascular además de la enfermedad aterosclerótica; la etiología del infarto es más amplia que en los hombres y distinta según la edad. Si bien se presentan más frecuentemente como infartos sin elevación del ST, en la Argentina las mujeres representan aproximadamente el 22% de los SCA con y sin elevación del segmento ST (14-16).

Considerando todas las edades, la ruptura de placa con trombosis es la causa de infarto fatal en el 76% de los hombres y el 55% de las mujeres. En aquellas menores de 65 años, se encuentran coronarias angiográficamente normales hasta en el 50% de los SCA. En esta población también es más frecuente la erosión de placas, que genera isquemia por embolia distal y por disfunción endotelial, que muchas veces no es identificable por angiografía convencional, llevando a la conclusión errónea de que no existe enfermedad aterosclerótica (14,17).

Otras causas de infarto sin obstrucciones coronarias en mujeres jóvenes son la disección coronaria espontánea (DCE), el vasoespasmo, la enfermedad microvascular y la enfermedad de Takayasu. La DCE da cuenta del 10-25% de los síndromes coronarios en mujeres <65 años y el 90% ocurren en el sexo femenino (17-22).

La miocardiopatía por estrés (síndrome de Tako-tsubo), se presenta principalmente en mujeres posmenopáusicas; vale destacar la importancia de la búsqueda exhaustiva de la etiología en pacientes con coronarias sin lesiones angiográficamente significativas pudiéndose usar tecnologías como la resonancia magnética para guiar el tratamiento (23,24).

Las recomendaciones para el abordaje del SCA son iguales para ambos sexos, aunque las mujeres suelen demorar en la consulta y, en general, reciben menos tratamientos recomendados por las guías. En la Argentina, según el registro Argen-IAM, las mujeres consultaron en promedio una hora más tarde, recibieron menos terapia

con trombolíticos y menos angioplastia (ATC), con similar uso de cinecoronariografía (CCG) (15,25,26). Según el registro Buenos Aires 1, las mujeres con síndromes coronarios sin elevación del ST (SCASEST) fueron sometidas a menos CCG diagnóstica y menos ATC en comparación con pacientes de sexo masculino. En ambos registros recibieron menos tratamiento con antiagregantes y estatinas (15,16).

Al igual que en registros internacionales, la mortalidad intrahospitalaria del infarto con elevación del ST (SCASEST) en la Argentina es mayor en el sexo femenino que en el masculino. En mujeres jóvenes, la mortalidad se duplica con respecto a los hombres (27-32).

Se propone que la demora en la consulta y el reconocimiento del síndrome coronario, el perfil distinto de factores de riesgo (mayor edad y más comorbilidades), la menor aplicación de tratamientos basados en la evidencia y menor perfusión podrían ser la causa de la mayor mortalidad. Incluso en pacientes con coronarias sin obstrucciones, el pronóstico en las mujeres es peor (15,17,27-32).

Las mujeres, además, presentan mayor riesgo de sangrado con el uso de trombolíticos y luego de una intervención coronaria, con implicancias en el pronóstico dentro del año. El acceso radial disminuye el riesgo de sangrado pero, debido a mayor espasmo, no siempre puede ser usado (33-35). También presentan mayor riesgo de complicaciones mecánicas posinfarto, incluyendo insuficiencia cardíaca y shock cardiogénico, a pesar de menor extensión de aterosclerosis coronaria (36).

Para concluir, existen diferencias de género que afectan la autopercepción de la enfermedad coronaria, su accesibilidad al diagnóstico y tratamiento y el pronóstico. Una mayor representatividad en estudios clínicos e investigación específica que tenga en cuenta las características de género, así como acciones de salud pública, son necesarias para cerrar la brecha en el abordaje de los síndromes coronarios agudos entre mujeres y hombres.

Puntos clave: Síndromes coronarios agudos en la mujer

- Existe mayor incidencia de SCA en las mujeres más afeadas, las cuales concentran más factores de riesgo convencionales.
- El tabaquismo es el FRC más importante en la mujer joven.
- En cuanto al mecanismo del SCA, existe en la mujer, una gama más amplia. Se presenta con menor carga aterosclerótica (frecuentemente con lesiones no- obstructiva), y disfunción microvascular y macrovascular. La erosión de placa es un mecanismo frecuente a diferencia de la ruptura de placa con trombosis que es un mecanismo más frecuente de infarto fatal en el hombre.
- En aquellas menores de 65 años con un SCA, se encuentran coronarias angiográficamente normales hasta en el 50%.
- Los síntomas de un SCA son frecuentemente atípicos, con mayor demora para concurrir a la consulta, y consecuentemente, llegar al diagnóstico.
- En la Argentina, las mujeres representan aproximadamente el 22% de los SCA.
- Las guías sugieren en ambos sexos igual abordaje de diagnóstico y tratamiento, independientemente de un patrón obstructivo o no- obstructivo. Las mujeres, sin embargo, reciben menos tratamiento basados en la evidencia luego de un SCA.
- Estas también presentan mayor tasa de sangrado luego de las intervenciones coronarias y del uso de fibrinolíticos, como una mayor mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kragholm K, Halim SA, Yang Q, Schulte PJ, Hochman JS, Melloni C, et al. Sex-stratified trends in enrollment, patient characteristics, treatment, and outcomes among non-ST-segment elevation acute coronary syndrome patients: insights from clinical trials over 17 years. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8(4):357-67.
2. Lichtman JH, Leifheit-Limson EC, Watanabe E, Allen NB, Garavalia B, Garavalia LS, et al. Symptom recognition and healthcare experiences of young women with acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8(2 Suppl.1):S31-8.
3. Lichtman JH, Leifheit EC, Safdar B, Bao H, Krumholz HM, Lorenze NP, et al. Sex Differences in the Presentation and Perception of Symptoms among Young Patients with Myocardial Infarction: Evidence from the VIRGO Study. *Circulation* 2018; 137(8):781-90.
4. Kreatsoulas C, Crea-Arsenio M, Shannon HS, Velianou JL, Giacomini M. Interpreting angina: symptoms along a gender continuum. *Open Heart* 2016;3(1):e000376.
5. Canto JG, Goldberg RJ, Hand MM, Bonow RO, Sopko G, Pepine CJ, et al. Symptom presentation of women with acute coronary syndromes: myth vs. reality. *Arch Intern Med* 2007;167(22):2405-13.
6. Coventry LL, Finn J, Bremner AP. Sex differences in symptom presentation in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung* 2011;40(6):477-91.

7. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
8. EUGenMed; Cardiovascular Clinical Study Group, Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, Franconi F, Gerds E, Foryst-Ludwig A, et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations management, and outcomes. *Eur Heart J* 2016;37(1):24-34.
9. Choi J, Daskalopoulou SS, Thanassoulis G, Karp I, Pelletier R, Behloul H, et al. Sex and gender-related risk factor burden in patients with premature acute coronary syndrome. *Can J Cardiol* 2014;30(1):109-17.
10. Parashar S, Rumsfeld JS, Reid KJ, Buchanan D, Dawood N, Khizer S, et al. Impact of depression on sex differences in outcome after myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2(1):33-40.
11. Bucholz EM, Strait KM, Dreyer RP, Lindau ST, D'Onofrio G, Geda M, et al. Sex differences in young patients with acute myocardial infarction: a VIRGO study analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016. pii:2048872616661847.
12. Pelletier R, Khan NA, Cox J, Daskalopoulou SS, Eisenberg MJ, Bacon SL, et al. Sex versus gender-related characteristics: which predicts outcome after acute coronary syndrome in the young? *J Am Coll Cardiol* 2016;67(2):127-35.
13. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 1998;316(7137):1043-7.
14. Yahagi K, Davis HR, Arbustini E, Virmani R. Sex differences in coronary artery disease: pathological observations. *Atherosclerosis* 2015;239(1):260-7.
15. Macín SM, del Sueldo M, Perna E, Tajer CD, Cerezo GH, Struminger M, y cols. Características clínicas y evolución hospitalaria de mujeres con Infarto agudo de miocardio en el Registro Nacional de Infarto SAC-FAC. *Rev Fed Arg Cardiol* 2018;47(3):125-9.
16. Pérez GE, Farina JM, Guardiani F, Raggio IM, Mascarello MG, Costabel JP, y cols. Diferencias relacionadas con el género en síndromes coronarios agudos sin elevación del ST. Registro de síndromes coronarios sin elevación del ST. Buenos Aires 1. Libro de Abstracts pag 17, Num 0123. <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2019/09/ALTA-TM2019-libro-abstracts.pdf>
17. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:S21-S29.
18. Smilowitz NR, Sampson BA, Abrecht CR, Siegfried JS, Hochman JS, Reynolds HR. Women have less severe and extensive coronary atherosclerosis in fatal cases of ischemic heart disease: an autopsy study. *Am Heart J* 2011;161(4):681-8.
19. Chandrasekhar J, Mehran R. Sex-based differences in acute coronary syndromes: insights from invasive and noninvasive coronary technologies. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9(4):451-64.
20. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2017;38(3):143-53.
21. Ong P, Athanasiadis A, Hill S, Vogelsberg H, Voehringer M, Sechtem U. Coronary artery spasm as a frequent cause of acute coronary syndrome: The CASPAR (Coronary Artery Spasm in Patients with Acute Coronary Syndrome) Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(7):523-7.
22. Ruiz-García J, Lerman A, Weisz G, Maehara A, Mintz GS, Fahy M et al. Age- and gender-related changes in plaque composition in patients with acute coronary syndrome: the PROSPECT study. *Euro Intervention* 2012;8(8):929-38.
23. Saw J, Mancini J, Humphries KH. Contemporary Review on Spontaneous Coronary Artery Dissection. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:297-312.
24. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015;373:929-38.
25. Tajer C, y cols. Consenso de Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del segmento ST. *Rev Arg Cardiol* 2015;83(Supl 4).
26. Navarro Estrada JL, y cols. Consenso para el manejo de pacientes con Síndrome Coronario Agudo sin Supradesnivel del Segmento ST (Angina Inestable e Infarto de Miocardio sin elevación del ST). *Rev Arg Cardiol* 2014;82(Supl.1).
27. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, Peterson ED, Trynosky K, Diercks DB, et al. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: large-scale observations from the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(6):832-7.
28. Laufer-Perl M, Shacham Y, Letourneau-Shesaf S, Priesler O, Keren G, Roth A, Steinvil A. Gender-related mortality and in-hospital complications following ST-segment elevation myocardial infarction: data from a primary percutaneous coronary intervention cohort. *Clin Cardiol* 2015;38(3):145-9.
29. Kyto V, Sipilä J, Rautava P. Gender and in-hospital mortality of ST-segment elevation myocardial infarction (from a multihospital nationwide registry study of 31,689 patients). *Am J Cardiol* 2015;115:303-6.
30. Champney KP, Frederick PD, Bueno H, Parashar S, Foody J, Merz CN, et al. The joint contribution of sex, age and type of myocardial infarction on hospital mortality following acute myocardial infarction. *Heart* 2009;95(11):895-9.
31. Gupta A, Wang Y, Spertus JA, Geda M, Lorenze N, Nkonde-Price C, et al. Trends in acute myocardial infarction in young patients and differences by sex and race, 2001 to 2010. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(4):337-45.
32. Chandrasekhar J, Baber U, Sartori S, Faggioni M, Aquino M, Kini A, et al. Sex-related differences in outcomes among men and women under 55 years of age with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: results from the PROMETHEUS Study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;89(4):629-37.
33. Feit F, Voeltz MD, Attubato MJ, Lincoff AM, Chew DP, Bittl JA, et al. Predictors and impact of major hemorrhage on mortality following percutaneous coronary intervention from the REPLACE-2 trial. *Am J Cardiol* 2007;100(9):1364-9.
34. Mehta RH, Stebbins AS, Lopes RD, Califf RM, Pieper KS, Armstrong PW, et al. Comparison of incidence of bleeding and mortality of men versus women with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolysis. *Am J Cardiol* 2012;109(3):320-6.
35. Shin JS, Takh SJ, Yang HM, Yoon MH, Choi SY, Choi BJ, et al. Impact of female gender on bleeding complications after transradial coronary intervention (from the Korean Transradial Coronary Intervention registry). *Am J Cardiol* 2014;113(12):2002-6.
36. Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA, Boland J, Dzavik V, Sanborn TA, et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry: Should we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol* 2000;36(suppl A):1063-70.

6.E. Disección coronaria espontánea

La disección coronaria espontánea (DCE) constituye una entidad infrecuentemente observada, consecuencia de la separación de las diferentes capas de la pared del vaso con el desarrollo de una falsa luz, en ausencia de causas traumáticas o iatrogénicas. Su prevalencia resulta inferior al 2% de los pacientes referidos a cinecoronariografía (CCG) pero puede presentarse, clínicamente, como un síndrome coronario agudo (SCA) o muerte súbita (MS). Más del 90% de los casos de DCE ocurren en mujeres de entre 45 y 65 años que puede verse en 1-4% de todos los SCA, y constituye el 23 - 36% de las causas de infarto en mujeres jóvenes menores de 50 años (1-6).

También puede observarse durante el embarazo y el puerperio, donde su prevalencia es de 1,8 cada 100.000 embarazos y se vincularía con el desarrollo de cambios hormonales que modifican la pared arterial. Casi un tercio de las DCE en mujeres ocurren periparto, observándose un pico dentro de las dos semanas del parto (7-9).

Afecta predominantemente la arteria descendente anterior (60% de los casos) seguida por compromiso de coronaria derecha (26%), circunfleja (19%) y tronco de coronaria izquierda (9%). La falsa luz o el *flap* de disección llevan a la compresión u oclusión de la luz verdadera y el desarrollo consecuente de un SCA o de MS (2,10).

La historia natural es muy diferente del síndrome coronario secundario a aterosclerosis con poca o ninguna evidencia de placas ateroscleróticas y con pocos factores de riesgo (FRC) convencionales. Su fisiopatología sigue siendo desconocida, aunque se postulan diferentes mecanismos de disrupción miointimal por fugas en la *vasavasorum*, o inflamación periadventicial con infiltrados eosinofílicos bajo estímulo de estrógenos o progesterona. Hay asociación claramente establecida con otras arteriopatías sistémicas (en particular la displasia fibromuscular, que se observa en el 10-85% de los casos), otras enfermedades inflamatorias autoinmunes (lupus, arteritis, sarcoidosis, etc.), colagenopatías (Ehler-Danlos, Marfan, etc.), exposición a ciertos medicamentos (ciclosporina), presencia de trayectos intramiocárdicos, ejercicio extenuante, y también puede verse en el embarazo (casi la mitad de los infartos en embarazadas obedecen a disección coronaria) (4,5,11-13).

Es importante realizar un diagnóstico precoz, debido a la diferencia en el tratamiento con respecto a la isquemia por aterosclerosis con lesiones obstructivas (2).

Lo que debería dirigir principalmente el diagnóstico es la alta sospecha clínica, ya que, si bien la angiografía sigue siendo el método diagnóstico de primera línea su sensibilidad y especificidad pueden estar limitadas, en parte, por diferentes patrones angiográficos que dificultan su detección (en apenas un tercio de los casos se observa el típico “flap” de disección o la imagen patognomónica de la doble luz). Sería necesario entonces completar el análisis mediante uso de IVUS (ultrasonido intravascular) u OCT (tomografía de coherencia óptica) para visualizar la extensión de la falsa luz y del hematoma intramural; sin embargo, en manos no expertas, ambos métodos podrían causar empeoramiento del cuadro por ampliación iatrogénica de la disección. Se proponen técnicas no invasivas para soslayar estas limitaciones, tales como la angiotomografía que permitirían a su vez evaluar otros territorios vasculares en el seguimiento, como el tamizaje (14-16).

Las pautas de tratamiento dependerán de la localización de la disección, extensión, su accesibilidad y extensión de la isquemia. Se recomienda un abordaje conservador en las pacientes hemodinámicamente estables, siempre que no haya evidencia de isquemia, es por esto que prima mantener una conducta expectante en principio para favorecer la estabilización y cicatrización de la lámina de disección. En pacientes con isquemia activa, especialmente en lesiones proximales se impone el intervencionismo percutáneo con *stent* directo. La fibrinólisis no estaría recomendada por riesgo de empeorar el sangrado de la pared, pudiendo progresar la lámina de disección. Con el correr de los meses se procederá a investigar la o las causas (p. ej., evaluar la presencia de displasia fibromuscular y/o arteriopatías en otros territorios).

No existe un tratamiento específico. Todos los pacientes deberían estar tratados con aspirina (AAS) en bajas dosis, limitando la antiagregación dual para pacientes que fueron sometidos a tratamiento intervencionista.

En presencia de disfunción ventricular, hipertensión o arritmias concomitantemente se sugiere optimizar la terapia con betabloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora (IECA), a menos que se evidencie vasoespasm; en tal caso los antagonistas cálcicos (diltiacem) cumplirían un papel relevante. El dolor torácico recurrente no es infrecuente en el seguimiento, por cuanto la terapia con nitratos mejoraría el cuadro, incluso en ausencia de isquemia inducida por estrés que podría corresponder a vasoespasm (22). Las estatinas no están recomendadas en forma rutinaria, y quedan reservadas a pacientes con criterios de prevención primaria, o diabetes.

No se recomienda tratamiento de hormonas exógenas, incluso se desaconseja el uso de anticonceptivos, en cambio, se sugiere otro tipo de método de anticoncepción. El uso de anticonceptivos con bajas dosis de progesterona es cuestionado y, aunque se postula que podría mejorar los síntomas anginosos, no estaría recomendado y se necesita mayor evidencia al respecto. También se desaconseja el embarazo (2-5,17-23).

El pronóstico de estos pacientes, en general, es favorable con estrategia conservadora temprana, lográndose cicatrización espontánea en la mayoría de los casos. La posibilidad de eventos CV a 10 años es alta, incluyendo recurrencia, insuficiencia cardíaca, infarto o muerte en el 47% (2,22). La recurrencia de la disección varía desde el 10 al 17% habiendo sido sugerido que el grado de tortuosidad de las arterias coronarias podría ser un indicador pronóstico de ella (2,24).

En caso de diagnóstico de displasia fibromuscular (por morfología de tortuosidad de las arterias), debe sospechase compromiso de otros territorios vasculares como ilíaco, renal o carotídeo (18).

La revascularización coronaria resulta limitada a los casos inestables y con gran componente isquémico ya que los resultados angiográficos pueden resultar subóptimos. La cirugía coronaria en este contexto agudo tiene limitada evidencia, y su uso se limitaría a compromiso del tronco (17-22).

Un estrecho y adecuado seguimiento clínico es la clave para prevenir complicaciones ya que los predictores de ocurrencia y recurrencia aún no son claros. Se recomienda una visita anual con examen físico y electrocardiograma, aunque la frecuencia de las visitas dependerá de la recurrencia de síntomas, tipo de eventos CV o complicaciones, o intercorrientes como cirugía electiva o embarazo (2,22,24).

Para concluir, se necesita evidencia sólida mediante estudios específicamente diseñados, prospectivos y multicéntricos para definir con mayor precisión el perfil de los pacientes y así dar respuesta a tantos interrogantes que rodean esta notable condición casi exclusiva del sexo femenino. Si bien desde las comunidades científicas surge un gran esfuerzo por dar visibilidad a esta entidad, establecer posiciones que guíen su diagnóstico precoz y sirvan para optimizar el tratamiento, ante la falta de evidencia sólida aún existen grandes baches de conocimiento que limitan el peso de estas recomendaciones de expertos.

Puntos clave: Disección coronaria espontánea

- La disección coronaria espontánea (DCE) tiene una prevalencia inferior al 2% de los SCA, pero más del 90% ocurre en la mujer.
- La mayor prevalencia se da en pacientes de edad media (45-65 años), aunque también puede ocurrir durante el embarazo y puerperio con un pico a las 2 semanas de este.
- Aunque el mecanismo es desconocido, existe una asociación con otras arteriopatías sistémicas, en particular la displasia fibromuscular, y enfermedades inflamatorias autoinmunes.
- Las hormonas femeninas podrían estar involucradas; el embarazo es un factor predisponente. Casi un tercio de las DCE en mujeres ocurren periparto; se observa un pico dentro de las dos semanas del parto.
- El pronóstico es generalmente favorable con estrategia conservadora temprana.
- Debido a la presentación heterogénea, la conducta depende del compromiso del flujo coronario y la inestabilidad hemodinámica, en cuya presencia puede requerir tratamiento endovascular.
- En el paciente hemodinámicamente estable sin isquemia se recomienda abordaje conservador para favorecer la estabilización y cicatrización de la lesión coronaria.
- El tratamiento médico propuesto se basa en antiagregantes y β -bloqueantes, alternativamente diltiazem (bloqueante cálcico).
- No se recomienda la fibrinólisis por el riesgo de sangrado de la pared y progresión de la lesión como también es controversial el tratamiento antitrombótico intensivo (como en la lesión aterosclerótica).
- Se recomienda evitar el embarazo así como el uso de terapias hormonales, incluidos los anticonceptivos orales.
- Debido a la baja prevalencia hay limitada información en las Guías.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vrints CJ. Spontaneous coronary artery dissection. *Heart* 2010;96(10):801-8.
2. Tweet MS, Gulati R, Hayes SN. What clinicians should know about spontaneous coronary artery dissection. *Mayo Clin Proc* 2015;90(8):1125-30.
3. Alfonso F, García-Guimaraes M, Bastante T, de la Cuerda F, Antuña P, Cuesta J, Rivero F. Spontaneous coronary artery dissection: from expert consensus statements to evidence-based medicine. *J Thorac Dis* 2018;10(7):4602-8.
4. Hayes SN, Kim ESH, Saw J, Adlam D, Arslanian-Engoren C, Economy KE, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Current State of the Science: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e523-57.
5. Adlam D, Alfonso F, Maas A, Vrints C; Writing Committee. European Society of Cardiology, acute cardiovascular care association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. *Eur Heart J* 2018;39(36):3353-68.
6. Alfonso F, Bastante T, García-Guimaraes M, et al. Spontaneous coronary artery dissection: new insights into diagnosis and treatment. *Coron Artery Dis* 2016;27:696-706.
7. Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(3):171-80.
8. Vijayaraghavan R, Verma S, Gupta N, Saw J. Pregnancy-related spontaneous coronary artery dissection. *Circulation* 2014;130(21):1915-20.
9. Faden MS, Bottega N, Benjamin A, Brown RN. A nationwide evaluation of spontaneous coronary artery dissection in pregnancy and the puerperium. *Heart* 2016;102(24):1974-79.
10. Giacoppo D, Capodanno D, Dangas G, Tamburino C. Spontaneous coronary artery dissection. *Int J Cardiol* 2014;175(1):8-20.

11. Saw J, Starovoytov A, Humphries K, Sheth T, So D, Minhas K, et al. Canadian spontaneous coronary artery dissection cohort study: in-hospital and 30-day outcomes. *Eur Heart J* 2019;40:1188-97.
12. Saw J, Ricci D, Starovoytov A, Fox R, Buller CE. Spontaneous coronary artery dissection: prevalence of predisposing conditions including fibromuscular dysplasia in a tertiary center cohort. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:44-52.
13. Saw J, Bezerra H, Gornik HL, Machan L, Mancini GB. Angiographic and Intracoronary Manifestations of Coronary Fibromuscular Dysplasia. *Circulation* 2016;133:1548-59.
14. Alfonso F, Canales E, Aleong G. Spontaneous coronary artery dissection: diagnosis by optical coherence tomography. *Eur Heart J* 2009;30:385.
15. Alfonso F, Paulo M, Gonzalo N, Dutary J, Jiménez-Quevedo P, Lennie V, et al. Diagnosis of spontaneous coronary artery dissection by optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1073-9.
16. Paulo M, Sandoval J, Lennie V, Dutary J, Medina M, Gonzalo N, et al. Combined use of OCT and IVUS in spontaneous coronary artery dissection. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:830-2.
17. Alfonso F, Paulo M, Lennie V, Dutary J, Bernardo E, Jiménez-Quevedo P, et al. Spontaneous coronary artery dissection: long-term follow-up of a large series of patients prospectively managed with a "conservative" therapeutic strategy. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:1062-70.
18. Tweet MS, Eleid MF, Best PJ, Lennon RJ, Lerman A, Rihal CS, et al. Spontaneous coronary artery dissection: revascularization versus conservative therapy. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:777-86.
19. García-Guimaraes M, Bastante T, Cuesta J, Alfonso F. Hybrid percutaneous treatment of iatrogenic coronary artery dissection complicating a spontaneous coronary artery dissection. *EuroIntervention* 2018;14(9):e1038-9.
20. Saw J, Humphries K, Aymong E, Sedlak T, Prakash R, Starovoytov A, Mancini GBJ. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Clinical Outcomes and Risk of Recurrence. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1148-58.
21. Romero-Rodríguez N, Fernández-Quero M, Urbano del Moral JA, Ballesteros Prada S, Díaz de la Llera L, Martínez-Martínez A, y cols. Disección coronaria espontánea y sus implicaciones pronósticas a largo plazo en una cohorte de 19 casos. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(9):1088-91.
22. Tweet MS, Hayes SN, Pitta SR, Simari RD, Lerman A, Lennon RJ, et al. Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation* 2012;126:579-88.
23. Eleid MF, Guddeti RR, Tweet MS, Lerman A, Singh M, Best PJ, et al. Coronary artery tortuosity in spontaneous coronary artery dissection: angiographic characteristics and clinical implications. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:656-62.
24. Otten AM, Ottervanger JP, Symersky T, Suryapranata H, de Boer MJ, Maas AH. Treatment assignment in young women with spontaneous coronary artery dissection. *Int J Cardiol* 2014;176(3):1223-4.

6.F. Enfermedad microvascular en la mujer

Se define la angina microvascular (AM) como aquella causada por disfunción de la microcirculación coronaria (DMVC). En muchos pacientes, esta disfunción puede ser el único mecanismo o factor predominante responsable de la aparición de episodios anginosos y de isquemia de miocardio, lo que da lugar al término conocido como AM. En la literatura se han usado diferentes términos para definir esta entidad: enfermedad arterial coronaria no obstructiva, síndrome X, enfermedad isquémica cardíaca sin enfermedad obstructiva coronaria (INOCA, siglas en inglés: isquemia sin enfermedad coronaria no obstructiva) o con arteria abierta (1,2).

Aproximadamente un 60-70% de las mujeres y 30% de los hombres, a quienes se les realiza una coronariografía, para evaluar enfermedad isquémica cardíaca sospechada, tienen una EAC (Enfermedad Aterosclerótica Coronaria) no obstructiva, por lo que se observa que este patrón, es relativamente común y específico, en las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas (3,4).

El cuadro clínico se define por la presencia de síntomas y signos de isquemia, en ausencia de EAC obstructiva, que –si bien es controvertido– puede ser definida como ausencia de estenosis o estenosis <20% en todas las arterias coronarias, según el estudio WISE (*Women's Ischemic Syndrome Evaluation*) (4). El diagnóstico se sospecha por exclusión.

La *fisiopatogenia* de este síndrome aún no está totalmente dilucidada y es probable que existan varios mecanismos. Los **factores de riesgo cardiovasculares convencionales** (FRC-C) para EC obstructiva son causas conocidas de DMVC. En algunos trabajos, el aumento de la actividad adrenérgica, la alteración de la función de las fibras nerviosas con respuesta vasodilatadora alterada y reducida y la afectación de la reserva de flujo coronario fueron postulados como factores. En la mujer, la deficiencia de estrógenos se considera un mecanismo promotor y causante, y existe una mayor frecuencia de erosión de la placa coronaria y de microembolización, lo que puede ocasionar mayor disfunción microvascular (1,5,6).

Diagnóstico y evaluación (5-10) (para mayor información véase apartado 12. Métodos diagnósticos no invasivos en la evaluación de la cardiopatía isquémica en la mujer, y Figura 1 de dicho Apartado: Algoritmo y selección de método diagnóstico por imagen ante la sospecha enfermedad coronaria en la mujer):

ECG: generalmente es normal, presenta alteraciones inespecíficas en la repolarización o se pueden observar cambios transitorios intradolor como negativización de onda T o infradesnivel del segmento ST.

Ergometría: en la mujer tiene sensibilidad de 61% y especificidad de 70%.

En las mujeres existen falsos positivos secundarios a los estrógenos que generan cambios similares a la digoxina.

Ecocardiograma Doppler con estrés: se observan menos defectos reversibles de la motilidad, debido a que la afectación del miocardio es irregular y compromete a delgadas capas de miocardio. También permite realizar la medición de la reserva de flujo sobre la arteria Descendente Anterior (8,9).

Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT): los hallazgos positivos en la SPECT gatillada pueden no diferenciarse de aquellos encontrados en la enfermedad obstructiva epicárdica.

Tomografía con emisión de positrones (PET): es el estudio de referencia (gold standard) para el diagnóstico, método más fiable y preciso, aunque con poca aplicación rutinaria por su elevado costo y escasa disponibilidad.

Permite calcular la reserva del flujo coronario, calculando en forma absoluta el flujo coronario.

Resonancia cardíaca con adenosina: las pacientes sin enfermedad coronaria obstructivas frecuentemente presentan alteraciones de perfusión subendocárdica con apremio con adenosina (apremio farmacológico), consistente con enfermedad microvascular.

Método invasivo: la utilización de ultrasonido intravascular (IVUS) permite evaluar la disfunción microvascular coronaria, a través de la medición de la reserva de flujo coronario (CFR) medida con guías con sensor Doppler o guías con termistor para cálculo de flujo por termodilución tanto de vasos epicárdicos como de lecho. Para este último, se calcula el índice de resistencia Microvascular (IMR), que se obtiene con una guía con doble transductor. Se mide respuesta independiente del endotelio con adenosina, y con acetilcolina la respuesta dependiente del endotelio (5,6).

Tratamiento (1,2,6,10)

- El tratamiento va dirigido a disminuir los episodios anginosos y proporcionar mejor calidad de vida.
- El control de los factores de riesgo cardiovasculares (FRC) es el pilar de la terapéutica.
- Tratamientos antiisquémicos tradicionales:
 - Los β -bloqueantes reducen consumo de oxígeno e incrementan el tiempo diastólico de llenado de la coronaria. Atenolol demostró disminuir síntomas, y el carvedilol mejorar función endotelial.
 - Antagonistas del calcio: el diltiazem en especial para pacientes con angina de reposo secundaria avasospasmo microvascular.
 - Ivadradina: cronotrópico negativo que mejora la reserva de flujo coronario. Podría tener algún papel en esta entidad.
 - Nitratos orales: tienen escasa o nula respuesta, pero existe poca evidencia de esto.
 - Inhibidores de la enzima convertidora (IECA) permiten limitar los efectos vasoconstrictores y pro-oxidantes de la angiotensina II. Demostraron mejoría de síntomas y mejor tolerancia al ejercicio.
 - Estatinas: mejoran la función endotelial, tienen efecto antiateroesclerótico y antiinflamatorio.
 - Aspirina: aunque no es significativa, la mayoría de los pacientes tienen ateromatosis, por lo que se extrapola el tratamiento de la enfermedad coronaria estable.
 - Los antiinflamatorios están bajo investigación.
 - Otras opciones: imipramina y amitriptilina, fármacos que actúan en las áreas del sistema nervioso central (SNC), modulando la percepción del dolor y la estimulación de la médula espinal.
 - Deficiencia de estrógenos: no está claro, que aporten beneficio o mejoría en la disfunción microvascular y los síntomas. Las evidencias arrojan resultados discrepantes y contradictorios.
 - El ejercicio físico: es uno de los pilares: estimula la liberación de óxido nítrico por el endotelio y genera vasodilatación.

Puntos clave: Enfermedad microvascular en la mujer

- Tiene mayor prevalencia en mujeres posmenopáusicas.
- Si bien la mortalidad es baja, el pronóstico no es tan bueno como se pensaba previamente, teniendo en cuenta la recurrencia de síntomas, la necesidad de internación, el requerimiento de estudios, muchas veces invasivos y la utilización de recursos de salud.
- La enfermedad microvascular (MVA) se está reconociendo cada vez más en la práctica clínica, aunque es un desafío diagnóstico. Es fundamental que el profesional no desestime síntomas como tampoco la falta de hallazgo de enfermedad coronaria (EC) con lesiones significativas.
- El diagnóstico se realiza por exclusión, de una paciente con síndrome coronario sin lesiones coronarias significativas o normales.
- Se dispone de métodos diagnósticos que pesquisan disfunción vascular con medición de la reserva de flujo coronario (CFR), tanto invasivos (IVUS) como no invasivos (véase el apartado 12. Métodos diagnósticos).
- El manejo de la MVA es un desafío, y el mayor objetivo es mejorar la calidad de vida.
- Existen tratamientos farmacológicos y no convencionales, que pueden reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida.
- Los pilares más importantes de esta entidad son el control de los FRC convencionales y el ejercicio físico, que mejora la función vascular, y el tratamiento con estatinas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J* 2014;35:1101-11.
2. Vermeilfoort IA, Rajmakers PG, Riphagen II, Odekerken DA, Kuijper AF, Zwijnenburg A, Teule GJ. Definitions and Incidence of cardiac syndromeX: review and analysis of clinical data. *Clin Res Cardiol* 2010;99:475-81.
3. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J* 2012;33:73444.
4. Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD, Bairey Merz CN, Kim HW, Scott KN, et al. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004;109(24):2993-9.
5. Pepine CJ, Ferdinand KC, Shaw LJ, Light-McGroary KA, Shah RU, Gulati M, et al. ACC CVD in Women Committee. Emergence of Nonobstructive Coronary Artery Disease: A Woman's Problem and Need for Change in Definition on Angiography. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(17):1918-33.
6. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, Fleg JL. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-Based Therapies and Research Agenda for the Next Decade. *Circulation* 2017;135(11):1075-92.
7. Vavas E, Hong SE, Henry S, Rosen SE, Mieres JH. Imaging test, provocative tests, including exercise testing in women with suspected coronary artery disease. *Curr Cardiovasc Riak Rep* 2012;6:46978.
8. Mieres JH, Shaw JL, Arai A, Budoff MJ, Flamm SD, Hundley WG, et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: Consensus statement from the Cardiac Imaging Committee, Council Clinical Cardiology and Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention American Heart Association. *Circulation* 2005;111:686-96.
9. Galiuto L, Sestito A, Barchetta S, Sgueglia GA, Infusino F, La Rosa C, et al. Noninvasive evaluation of flow reserve in the left anterior descending coronary artery in patients with cardiac syndrome X. *Am J Cardiol*. 2007;99(10):1378-83.
10. Fernández JM, Fuentes Jiménez F, López Miranda A. Función endotelial y ejercicio físico. *Revista Andaluza de Medicina del Deporte* 2009;2:61-9.

6.G. Miocardiopatía inducida por estrés (Síndrome de Tako-tsubo)

La miocardiopatía inducida por estrés, también llamada “Síndrome de balonamiento o disquinesia apical” o “Síndrome de corazón roto”, fue descrita por primera vez por Sato y cols. (1). Se caracteriza por presentar una disfunción sistólica transitoria del ventrículo izquierdo, simulando un infarto de miocardio (IAM), pero generalmente sin evidencia angiográfica de enfermedad epicárdica coronaria (2). Sato asemejó la morfología que adopta el ventrículo izquierdo (VI) en la ventriculografía, a un frasco de fondo redondo y de cuello estrecho utilizado en Japón para capturar pulpos, término con el cual también se conoce esta entidad, “Tako”, que significa pulpo, y “Tsubo”, que significa olla.

Los trastornos de motilidad parietal del ventrículo izquierdo pueden estar localizados en los segmentos medios y apicales, aunque una de las características diferenciales es que la extensión del trastorno segmentario suele extenderse más allá del área de distribución de un solo vaso epicárdico. La normalización en la alteración de la motilidad de la pared ventricular puede variar desde horas hasta semanas (3).

En el “*International Takotsubo Registry Study*”, Templin y cols. encontraron que el síntoma de presentación predominante fue el dolor precordial, seguido por disnea y síncope (75,9%; 46,9%-7,7%, respectivamente) (4).

Se ha identificado el estrés mental como desencadenante de este síndrome en un porcentaje sustancial de pacientes (5). Akashi y cols. fueron los primeros en informar concentraciones elevadas de catecolaminas plasmáticas en pacientes con Tako-Tsubo, hallazgo corroborado por Wittstein, quien demostró que en la etapa aguda de la miocardiopatía, los pacientes presentaban incremento de catecolaminas y neuropéptidos varias veces superiores a lo encontrado en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación del ST (6,7).

La prevalencia de esta entidad ha sido informada cercana al 2% en la población general y hasta en un 10% si se considera solamente el género femenino (8).

Se encuentra presente en casi el 5% de las mujeres que concurren a la guardia por sospecha de síndrome coronario agudo (SCA) (9). En más del 80% de los casos son pacientes mayores a los 50 años, con una media que oscila entre los 67 y 70 años (10).

El diagnóstico debe sospecharse ante la sospecha de un SCA, incluyendo la tríada de dolor precordial, alteraciones electrocardiográficas y elevación de marcadores tales como la troponina, con trastornos de motilidad parietal por ecocardiografía junto a la ausencia de enfermedad de las arterias coronarias epicárdicas. Es frecuente encontrar, durante la anamnesis, un estresor emocional previo (11).

En algunos casos, es posible detectar coronariopatía severa asociada, al realizarse la cinecoronariografía. En estos casos, el diagnóstico de Tako-Tsubo puede ser sostenido siempre y cuando los trastornos de motilidad parietal no estén relacionados con el territorio coronario enfermo (*Mayo Clinic Diagnostic Criteria*) (12). En casos seleccionados se puede completar la evaluación con una resonancia cardíaca con gadolinio a fin de descartar otras patologías, tales como una miocarditis (13).

No existen estudios aleatorizados para el tratamiento específico de la miocardiopatía por estrés. El tratamiento actual está orientado a disminuir complicaciones que puedan ser potencialmente riesgosas para el/la paciente, tales como arritmias ventriculares complejas, insuficiencia cardíaca o shock cardiogénico (14). Se han comuni-

cado eventos cardíacos significativos hasta en un 20% de los pacientes en la etapa aguda, lo cual es comparable a los cuadros de SCA, por lo que se recomienda la monitorización electrocardiográfica por lo menos durante un período no menor de 24 horas (15).

El uso de inhibidores de la enzima convertidora (IECA) o los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), asociados a β -bloqueantes también son opciones válidas en esta fase (16). Estos últimos estarían también indicados como terapia de mantenimiento para prevención de recurrencias a pesar de que dos metanálisis recientes no mostraron beneficio (17,18). Por otra parte, los IECA y/o ARA II sí mostraron brindar menor tasa de recurrencia y mayor sobrevida al año durante el seguimiento (15,19).

Puntos clave: Miocardiopatía inducida por estrés

- La miocardiopatía inducida por estrés determina una disfunción sistólica transitoria con trastornos segmentarios.
- La etiología se atribuye a concentraciones elevadas de catecolaminas y neuropéptidos plasmáticos, gatillados por una situación de estrés.
- Existe mayor prevalencia en mujeres.
- El tratamiento inicial depende del compromiso hemodinámico, y generalmente correlaciona con el de un síndrome coronario (SCA) por lesiones obstructivas con insuficiencia cardíaca o sin ella.
- El diagnóstico requiere certificar la ausencia de lesiones coronarias que justifiquen el cuadro, por lo que frecuentemente es retrospectivo; el seguimiento se realiza por ecocardiografía.
- El tratamiento crónico está destinado a prevenir la recurrencia, aunque no existen estudio aleatorizados.
- La recurrencia puede ocurrir tanto a los pocos días como a los años del primer evento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara MJ. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases. *J Cardiol* 1991;21(2):203.
2. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, Oh-mura N, Kimura K, Owa M, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. J Am Coll Cardiol* 2001;38(1):11.
3. Kurowski V, Kaiser A, von Hof K, Killermann DP, Mayer B, Hartmann F, et al. Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (tako-tsubo cardiomyopathy): frequency, mechanisms, and prognosis. *Chest* 2007;132(3):809.
4. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015;373(10):929-38.
5. Y-Hassan S. Acute cardiac sympathetic disruption in the pathogenesis of the Takotsubo syndrome: a systematic review of the literature to date. *Cardiovasc Revasc Med* 2014;159:35-42.
6. Akashi YJ, Nakazawa K, Sakakibara M, Miyake F, Musha H, Sasaka K. 123I-MIBG myocardial scintigraphy in patients with "Takotsubo" cardiomyopathy. *J Nucl Med* 2004;45:1121-7.
7. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005;352:539-48.
8. Akashi YJ, Nef HM, Lyon AR. Epidemiology and pathophysiology of takotsubo syndrome. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:387-97.
9. Redfors B, Vedad R, Angeras O, Ramunddal T, Petursson P, Haraldsson I, et al. Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction- a report from the SWEDEHEART registry. *Int J Cardiol* 2015;185:282-9.
10. Roshanzamir S, Showkathali R. Takotsubo cardiomyopathy a short review. *Curr Cardiol Rev* 2013;9:191-6.
11. Dec GW. Recognition of the apical ballooning syndrome in the United State. *Circulation*. 2005;111(4):388.
12. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008;155(3):408-17.
13. Athanasiadis A, Schneider B, Sechtem U. Role of cardiovascular magnetic resonance in takotsubo cardiomyopathy. *Heart Fail Clin* 2013;9:167-76.
14. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, et al. Current state of knowledge on takotsubo syndrome: a position statement from the Taskforce on Takotsubo syndrome of the Heart failure association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18:8-27.
15. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, et al. Clinical features and outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015;373:929-38.
16. Isogai T, Matsui H, Tanaka H, Fushimi K, Yasunaga H. Early β -blocker use and in-hospital mortality in patients with takotsubo cardiomyopathy. *Heart* 2016;102:1029-35.
17. Santoro F, Ieva R, Musaico F, Ferraretti A, Triggiani G, Tarantino N, et al. Lack of efficacy of drug therapy in preventing takotsubo cardiomyopathy recurrence: a meta-analysis. *Clin Cardiol* 2014;37:434-9.
18. Singh K, Carson K, Usmani Z, Sawhney G, Shah R, Horowitz J. Systematic review and meta-analysis of incidence and correlates of recurrence of takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2014;174:696-701.
19. Medina de Chazal H, Del Buono MG, Keyser-Marcus L, Ma L, Moeller FG, Berrocal D, Abbate A. Stress Cardiomyopathy Diagnosis and Treatment: JACC State-of-the-Art Review *J Am Coll Cardiol* 2018;72(16):1955-71.

6.H. Tratamiento de la enfermedad coronaria

6.H.a. Tratamiento en el síndrome coronario agudo

Si bien en las últimas 3 décadas se han observado progresos destacables en materia de prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares (ECV), estas constituyen, todavía, la principal causa de mortalidad tanto masculina como femenina. Desde la década del ochenta resulta notable que los beneficios obtenidos no han sido compartidos en forma igualitaria entre hombres y mujeres evidenciando las segundas mayor mortalidad respecto de los primeros (1).

Si bien ha sido ampliamente observado que la cardiopatía isquémica se presenta entre 7 y 10 años más tardíamente en las mujeres y que los síndromes coronarios agudos son 3 a 4 veces más frecuentes en hombres por debajo de los 60 años, después de los 75 años dicha situación se invierte pasando a representar las mujeres, en la mayoría de la población (2).

Las mujeres tienden a presentar síntomas atípicos, hasta en un 30% de los casos en algunos estudios, además de consultar más tardíamente, en comparación con los hombres. Esto hace importante mantener un nivel superior de sospecha ante la evaluación de un probable síndrome coronario en pacientes de sexo femenino, ya que diversos estudios indican que las mujeres tienen menos intervenciones y reciben menos tratamientos de reperfusión que los hombres (3).

Debe considerarse el hecho de que tanto los hombres como las mujeres reciben igual beneficio de las estrategias de reperfusión y que, ante un **síndrome coronario con supradesnivel del segmento ST**, ambos sexos deberían ser tratados en forma semejante, sobre la base de las evidencias publicadas en las correspondientes guías de tratamiento, si bien se han propuesto y deben mencionarse ciertas características diferenciales (3).

Así, en relación con el aspecto del diagnóstico electrocardiográfico, las guías de la Sociedad Europea de Cardiología han establecido criterios diferentes en la evaluación de hombres y mujeres exigiendo que el supradesnivel (valorado en 2 derivaciones contiguas a nivel del punto J) se considere sugestivo de oclusión coronaria, si es $\geq 2,5$ mm en hombres < 40 años, ≥ 2 mm en hombres ≥ 40 años, o $\geq 1,5$ mm en mujeres en derivaciones V2-V3 y/o ≥ 1 mm en otras derivaciones, en ausencia de hipertrofia ventricular o bloqueo completo de rama izquierda (3).

Otro aspecto que ha sido especialmente considerado en la modificación de las referidas guías es el del MINOCA (infarto de miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva), una condición mucho más frecuentemente observada en mujeres. Entre un 1 y 15% de los pacientes con infarto presenta ausencia de enfermedad coronaria significativa, con lesiones menores del 50% observadas en su coronariografía. Dicho hallazgo en un paciente con manifestaciones típicas de infarto no debería, por un lado, descartar la etiología aterosclerótica del evento considerando que la trombosis puede resultar un fenómeno dinámico y, por otro, el hallazgo de MINOCA debería llevar a investigaciones diagnósticas a fin de determinar o descartar distintas etiologías subyacentes ya que la falla en dicha interpretación podría llevar a tratamientos equivocados o directamente inapropiados (3).

Puntos clave: Tratamiento en el síndrome coronario agudo

- En el síndrome coronario agudo con supradesnivel del segmento ST no hay distinción de sexo.
- Ante la sospecha de un síndrome coronario agudo, deben seguirse los lineamientos terapéuticos y diagnósticos según las guías, independientemente de que haya o no lesiones coronarias significativas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN, et al; American Heart Association Cardiovascular Disease in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133(9):916-47.
2. EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group, Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Prescott E, et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J* 2016;37(1):24-34.
3. Ibáñez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39(2):119-77.

6.H.b. Tratamiento quirúrgico de revascularización en la mujer

Históricamente, la cirugía coronaria en la mujer estuvo asociada a mayor mortalidad, y el sexo femenino es considerado como indicador de riesgo en los predictores que lo estiman (1). Esto se corresponde con el resultado observado en los distintos registros. Varios estudios más recientes muestran que estas diferencias no se han

atenuado y, así, menos mujeres reciben una reperfusión oportuna. En el infarto agudo de miocardio (IAM), el género femenino se asocia a mayor mortalidad a 30 días (2).

En comparación con los hombres, en las mujeres sometidas a cirugía de revascularización miocárdica (CRM) se documenta mayor edad al momento de la cirugía, más incidencia de diabetes, hipertensión arterial, menor superficie corporal, lo que se acompaña de menor tamaño de los vasos coronarios que, sumado a mayor preponderancia de vasculopatía difusa, confieren lechos coronarios delgados y de peor calidad, con mayor necesidad de cirugía de urgencia (3-10). La mortalidad está en relación inversa con el diámetro coronario (5).

Algunos autores han relacionado la cirugía sin circulación extracorpórea como más beneficiosa en mujeres (8-11), aunque esto no se ha corroborado en otras series (4).

La revascularización completa y el mayor número de puentes arteriales no difieren en cuanto a su beneficio con respecto al género masculino. Y al igual que en los hombres, el no uso de la arteria mamaria interna empobrece el resultado quirúrgico (4).

En el posoperatorio también se observa mayor riesgo y, por lo tanto, mayores comorbilidades con mayor porcentaje de fibrilación auricular, mayores requerimientos de inotrópicos, mayor necesidad de uso de balón de contrapulsación intraaórtica y mayor incidencia de infarto perioperatorio. Esto último probablemente relacionado con la mayor proporción de revascularizaciones incompletas por la calidad de los vasos coronarios, la extensión difusa de las lesiones y los FRC asociados. También se observa extubación más tardía por inestabilidad hemodinámica y cierta tendencia a mayor incidencia de infecciones, tanto esterales como de la safenectomía, sobre todo cuando hay sobrepeso (10).

Es indudable el beneficio del *Heart Team* (equipo cardiológico) a la hora de la toma de decisiones (12).

Puntos clave: Tratamiento quirúrgico de revascularización en la mujer

- Las mujeres tienen peor pronóstico y más complicaciones posoperatorias en comparación con los hombres.
- Esto se relaciona con que, al momento de la cirugía de revascularización miocárdica (CRM), las mujeres son más mayores, con más incidencia de diabetes, hipertensión arterial, menor superficie corporal, que se acompaña de diferencias anatómicas de las arterias coronarias como de la enfermedad aterosclerótica.
- La revascularización frecuentemente es incompleta por la calidad de las arterias epicárdicas, con lesiones más difusas y con más factores de riesgo asociados.
- Menos mujeres reciben una reperfusión oportuna.
- La revascularización completa y el mayor número de puentes arteriales no difiere en cuanto a su beneficio con respecto al género masculino.
- Al igual que en los hombres, el no uso de la arteria mamaria interna empobrece el resultado quirúrgico.
- La revascularización completa y el mayor número de puentes arteriales determina el pronóstico, lo que no difiere en cuanto a su beneficio con respecto al sexo masculino.

BIBLIOGRAFÍA

1. Edwards FH, Carey JS, Grover FL, Bero JW, Hartz RS. Impact of gender on coronary bypass operative mortality. *Ann Thorac Surg* 1998;66:125-31.
2. Araújo C, Laszczyńska O, Viana M, Dias P, Maciel MJ, Moreira I, Azevedo A. Calidad del Cuidado y Mortalidad a 30 días de mujeres y varones con Infarto Agudo de Miocardio. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2019;72(7):543-52.
3. Hernández Antolín RA, Rodríguez Hernández JE. Estrategias de revascularización: importancia del sexo [Effect of sex on revascularization strategy]. *Rev Esp Cardiol* 2006;59(5):487-501.
4. López J, González E, Miguelena J, Martín M, Cuerpo G, Rodríguez-Roda J. Toma de decisiones en cirugía coronaria. Indicaciones y resultados del tratamiento quirúrgico del paciente con cardiopatía isquémica. *Revista Española de Cirugía Cardiovascular* 2017;24(2):91-6.
5. O'Connor NJ, Morton JR, Birkmeyer JD, Olmstead EM, O'Connor GT. Effect of coronary artery diameter in patients undergoing coronary bypass surgery. *Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Circulation* 1996;93:652-5.
6. Sosa Liprandi MI, Harwicz PS, Sosa Liprandi A. Causas de muerte en la mujer y su tendencia en los últimos 23 años en la Argentina. *Rev Argent Cardiol* 2006;47(4):297-303.
7. Barrios M, Fusaro Casellas L, Coria N, Duronto EA, Beck E, Bozovich GE. Las mujeres con síndromes coronarios agudos reciben menos intervenciones en la fase aguda que los hombres en una población argentina. *Rev Argent Cardiol* 2013;81(4):316-32.
8. Gualis J, Carrascal Y, Casquero E, Bustamante J, Di Stefano S, Echevarría JR, et al. Revascularización Miocárdica en la población femenina. *Arch Cardiol Méx* 2007;77(1):25-30.
9. Brown PP, Mack MJ, Simon AW, Battaglia S, Tarkington L, Horner S, et al. Outcomes experience with off-pump coronary artery bypass surgery in women. *Ann Thorac Surg* 2002;74:2113-20.

10. Guzmán-González R, Careaga-Reyna G, Cardoza-Pacheco H, Argüero-Sánchez R. Resultados de la revascularización miocárdica sin derivación cardiopulmonar en pacientes femeninas. *Cir Ciruj* 2008;76:29-36.
11. Mack MJ, Brown PP, Houser F, Katz M, Kugelmass A, Simon A, et al. On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery in a matched sample of women: a comparison of outcomes. *Circulation* 2004;110(11 Suppl 1):1-6.
12. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and de European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothoracic Surg* 2014;46:517-92.

6.H.c. Intervencionismo coronario en mujeres

6.H.c.1) Tratamiento intervencionista en la mujer

Las intervenciones coronarias percutáneas (ATC) han presentado un notable avance en términos de nueva tecnología aplicada a los procedimientos, ya sean diagnósticos o terapéuticos, y a resultados clínicos evidenciados a corto, mediano y largo plazo en distintos subgrupos clínicos de intervención. Sin embargo, algunas publicaciones recientes han demostrado una significativa diferencia de resultados de mortalidad en relación con el género en los pacientes después de una angioplastia (ATC); es así como, en una extensa revisión sistemática realizada por Guo y cols sobre más de un millón de procedimientos incluidos en 49 ensayos clínicos (25% mujeres) estos autores demostraron una menor mortalidad en hombres según su evolución intrahospitalaria (OR 0,58; 0,52-0,63, $p < 0,001$), a 30 días (OR 0,64; 0,61-0,66, $p = 0,04$), a 1 año (OR 0,67; 0,60-0,75, $p < 0,001$) y a 2 años de seguimiento (OR 0,71; 0,63-0,79, $p = 0,005$) (1).

El primer Registro Argentino de Angioplastia Coronaria (RaDAC) publicado con 1905 pacientes revascularizadas mediante ATC en distintos escenarios clínicos incluyó 421 mujeres (23,7%), las cuales fueron más añosas e hipertensas con menor proporción de tabaquismo, infarto previo y enfermedad de múltiples vasos que los hombres, y evidenciaron una mayor mortalidad intrahospitalaria (2,4% vs. 1,4%), aunque esta no alcanzó significancia estadística (2,3).

Estas diferencias de resultados pos intervención podrían deberse a múltiples factores que diferencian a las mujeres de los hombres, como: presentación clínica atípica (fatiga, disnea, síncope, dolor de brazos, etc.), lo cual retrasa la consulta y la interpretación correcta del cuadro coronario durante la evaluación médica inicial. Asimismo, es importante mencionar la mayor prevalencia de enfermedad coronaria aguda infrecuente, como el infarto con arterias coronarias normales (MINOCA) o disección coronaria espontánea (DCE) y la menor aplicación en las internaciones hospitalarias de la terapéutica de intervenciones farmacológicas y/o invasivas recomendadas por la evidencia actual (4-8).

Wilkilson y cols. realizaron una revisión de los indicadores de calidad en la atención de pacientes ingresados por infarto agudo de miocardio (IAM) en 233 centros del Reino Unido durante 10 años ($n = 691.290$, 34,5% mujeres). Evidenciaron que de los 16 indicadores recomendados por las guías, las mujeres recibieron menos frecuentemente 13 de estos, entre los que se encuentran, principalmente, el tiempo a la reperusión en el IAM con elevación del ST (76,8% vs. 78,9%; $p < 0,001$), el tiempo a la coronariografía (CCG) en el IAM sin elevación del ST (24,2% vs. 36,7%; $p < 0,001$), terapia antiplaquetaria dual al ingreso (75,4% vs. 78,7% $p < 0,001$) y las terapéuticas farmacológicas en prevención secundaria (p. ej. estatinas 87,2% vs. 89,6% $p < 0,001$) (9).

6.H.c.2) Tratamiento intervencionista de los diferentes cuadros coronarios

I. Angina estable: diferentes estudios realizados sobre pacientes con angina estable (AE) evidencian una significativa diferencia en términos de género en cuanto al tratamiento médico y estrategias diagnóstico-terapéuticas. Es así como Daly y cols. realizaron una encuesta en 197 centros de Europa a 3779 pacientes con AE, de los cuales el 42% fueron mujeres. Las mujeres recibían menor tratamiento médico recomendado por las guías (antiagregantes y estatinas, $p < 0,001$) como también se les indicaba menor porcentaje de estudios diagnósticos coronarios no invasivos (73% vs. 78%, OR 0,81; $p < 0,0001$), angiografías diagnósticas (31% vs. 49%, OR 0,59; $p < 0,001$), menos procedimientos de revascularización (13% vs. 29%, OR 0,38; $p < 0,001$) en comparación con los hombres; también tenían mayor mortalidad e infarto no fatal al año de seguimiento con enfermedad coronaria diagnosticada (4,2% Vs. 8,7% - HR 2,09; $p < 0,001$) (10).

En cuanto a los resultados posteriores a una angioplastia (ATC), en este subgrupo de pacientes se evidenció que las mujeres presentan un mayor riesgo de reestenosis del vaso tratado, postulando en parte que esto podría deberse al menor diámetro de las arterias coronarias que poseen, lo cual es un predictor de restenosis binaria; los *stents* farmacoactivos (SF) resultan de gran utilidad para disminuir este evento al seguimiento (11,12). Sin embargo, este tipo de *stents se emplea* menos en las mujeres, en particular las añosas (> 75 años), como muestra un registro alemán publicado recientemente sobre más de cien mil *stents* implantados durante 5 años (28,3% vs. 31,3%, OR 0,93, 0,89-0,97, $p < 0,001$) (13).

II. SCA sin supradesnivel del segmento ST (SCASEST): la estrategia invasiva temprana en la angina inestable (AI) e IAM sin elevación del ST (IAMSEST) es actualmente indiscutible desde ya hace varios años; sin embargo, en el subgrupo de mujeres, los resultados en los primeros ensayos aleatorizados sobre esta estrategia

no evidenciaron los claros beneficios que se obtenían en los hombres, resultados que fueron utilizados para diferir a las mujeres hacia una conducta conservadora (14-16). Posteriores revisiones sistemáticas y metanálisis realizados demostraron que en el grupo de mujeres con alto riesgo (biomarcadores positivos), los beneficios eran claros en la estrategia invasiva precoz (17). El registro sueco SWEDHEART con 46.455 pacientes incluidos con AI/IAMSEST ($n = 14.819$, 32% mujeres) demostró una disminución similar de la mortalidad en los pacientes referidos tempranamente a CCG en ambos sexos por igual (RR 0,46; 0,38-0,55) evidenciando así la clara indicación de este tipo de estrategia en este subgrupo de pacientes (18).

III. SCA con supradesnivel del segmento ST (SCACEST): desde el incremento en los programas de tratamiento del infarto con elevación del segmento ST (IAMCEST) con la creación de redes integradas de atención, la mortalidad global de este SCA ha disminuido considerablemente en el mundo, como también en nuestro país según publicaciones recientes (19-22). Sin embargo, las mujeres continúan teniendo tasas de sobrevida menores que los hombres. Pacholy y cols. realizaron un metanálisis sobre 68.536 pacientes ($n = 18.555$ mujeres, 27%) ingresados por IAMCEST en donde evidenciaron una significativa elevada mortalidad intrahospitalaria en el subgrupo de mujeres (RR 1,48, $p = 0,02$) (23). Esta diferencia podría deberse a múltiples factores, entre los que podemos mencionar como principal variable el retraso en los tiempos de reperfusión, dados por la presentación clínica atípica hallable en las mujeres, lo cual retrasa los tiempos de consulta por parte de la paciente, así como también dificulta la interpretación del cuadro clínico, los errores diagnósticos por parte del primer contacto médico, prolongando de tal modo los tiempos hacia la apertura de la arteria culpable. Una revisión sistemática publicada recientemente demostró un aumento significativo en los tiempos de isquemia en las mujeres debido principalmente al retraso en la consulta desde el inicio de dolor (24). Sadowski y cols., en el registro polaco de SCACEST, evidenciaron que a las mujeres se les realizaban significativamente menos ATC primarias dentro de las 12 horas del inicio de los síntomas que a los hombres (35,8% vs. 44%, $p < 0,0001$) como así también tenían significativamente mayores tiempos de inicio de síntoma-balón y puerta-balón (25).

Asimismo, las mujeres presentan una mayor tasa de ATC primaria frustra, con el consiguiente incremento en la morbilidad intrahospitalaria y en la evolución. Barbash y cols evidenciaron una disminución en la sobrevida intrahospitalaria y al seguimiento en los pacientes con ATC primaria frustra, siendo el género femenino un predictor independiente de fallo en la intervención percutánea (OR 1,54) (26).

IV. Cardiopatía isquémica compleja (múltiples vasos, bifurcación y tronco de coronaria izquierda): el grupo colaborativo WIN-DES incluyó más de 10.000 mujeres enroladas en 26 ensayos clínicos aleatorizados de las cuales fueron analizadas 4.629 pacientes a quienes se les realizó una ATC compleja definida por >30 mm de longitud total de stent, ≥ 2 stents implantados, ≥ 2 lesiones tratadas o lesión de bifurcación. En comparación con las pacientes intervenidas con lesiones no complejas, las mujeres con ATC compleja tuvieron significativamente más eventos combinados (muerte, IAM y nueva revascularización del vaso tratado) en tres años de seguimiento (HR 1,63; 1,45-1,83; $p < 0,0001$). Asimismo, la utilización de stents de segunda generación en este subgrupo de enfermedad coronaria compleja tuvo significativamente menos eventos combinados, nueva revascularización de la lesión tratada y trombosis del stent en el seguimiento alejado que los stents de primera generación (27).

En cuanto al tratamiento percutáneo del tronco de la coronaria izquierda (TCI), es importante mencionar diferencias en cuanto a la anatomía y localización de las lesiones, ya que en las mujeres el diámetro de este vaso es menor que en el hombre ($3,9 \pm 0,4$ mm vs. $4,5 \pm 0,5$ mm) y la lesión se ubica más frecuentemente en el ostium, esto es relevante a la hora de decidir y planificar una intervención terapéutica (28,29). El ensayo clínico "Excel" asignó 1.905 pacientes (23% mujeres) con lesión severa de TCI a tratamiento con ATC con SF (stent farmacoactivos) de segunda generación versus cirugía de revascularización miocárdica (CRM) sin evidencia de diferencias significativas de eventos combinados (muerte, accidente cerebrovascular o IAM) entre los dos grupos de intervención a 3 años. Sin embargo, el subgrupo de mujeres tuvo más eventos combinados (19,7% vs. 14,1%, $p = 0,06$), diferencia ocasionada principalmente por mayor tasa de IAM periprocedimiento. En comparación con los hombres, las mujeres eran más añosas, hipertensas, diabéticas y con menor enfermedad coronaria compleja según el puntaje (score) de Syntax (24,2 vs. 2,2, $p < 0,001$) (30).

6.H.c.3) Aspectos técnicos y complicaciones

El acceso arterial a través de la arteria radial es actualmente de elección en casi todos los escenarios clínicos y en intervenciones coronarias, por los beneficios que otorga este acceso con respecto al antiguamente denominado "tradicional" o acceso femoral. Permite la deambulación y alta temprana en los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, disminuye la tasa de complicaciones relacionadas con el acceso (hematomas, pseudoaneurisma, etc.) y, como principal beneficio en los pacientes con SCA intervenidos con ATC ha demostrado disminuir la mortalidad, así como también las complicaciones graves relacionadas con el procedimiento (p. ej., sangrado mayor) (31,32). Asimismo, el uso de esta vía disminuye los costos relacionados con las internaciones prolongadas y las complicaciones de la intervención (33). Uno de los más grandes ensayos clínicos publicados (*Matrix Trial*) que incluyó 8.404 pacientes ($n = 2.244$, 26,7% mujeres) que compara el acceso radial versus el femoral, demostró un claro beneficio de la estrategia radial en la reducción de eventos adversos totales, resultados que no mostraron

diferencias significativas en cuanto al sexo, pero que sí evidenciaron un incremento de sangrado en el sitio de punción, sangrado severo y necesidad de transfusión en las mujeres. El beneficio del acceso radial en la reducción de eventos cardiovasculares combinados mayores (MACE) fue más marcado en las mujeres que en los hombres (RR 0,73, $p = 0,019$). Sin embargo, la tasa de conversión al acceso femoral fue mayor en las mujeres (7,6% vs. 5,2%); esto podría deberse al menor diámetro de la arteria radial y a la mayor tasa de espasmo arterial de esta vía en el sexo femenino (34,35).

En cuanto al implante de *stent* farmacoactivo (SF), el grupo colaborativo WIN-DES ha demostrado, en 2.176 mujeres intervenidas en el contexto de un IAM, la seguridad y eficacia en el uso de este tipo de *stent*, evidenciando significativamente mejores resultados en el seguimiento a tres años de los SF de 2^{da} generación en comparación con los de 1^o generación en términos de MACE (14.9% vs. 18.4% - HR 0.78) y trombosis definida o probable del *stent* (1.4% vs. 4.0% HR 0.36) (27,36).

El Registro colaborativo de angioplastias coronarias británico (BCIS) y sueco (SCAAR), recientemente publicado, sobre 458.261 ATC (26% mujeres) evidenció una subutilización de recursos diagnósticos y terapéuticos en las mujeres intervenidas. Es así como este grupo de pacientes recibió significativamente menor tasa en el uso de acceso radial, ultrasonido intravascular (IVUS), medición de reserva de flujo fraccional (FFR), colocación de *stents* e inhibidores de las glicoproteínas IIb/IIIa (37).

En cuanto a las complicaciones periprocedimiento, el mismo registro evidenció una mayor tasa de eventos adversos en las mujeres, como insuficiencia renal, taponamiento cardíaco, perforación coronaria y necesidad de transfusión sanguínea. Asimismo, el registro alemán de ATC sobre 18.334 pacientes (25,8% mujeres) evidenció una mayor tasa de disecciones coronarias y sangrado mayor en las mujeres intervenidas (38).

En cuanto a las consideraciones técnicas, se sugiere:

- o Acceso por la arterial radial es de preferencia.
- o Utilizar medidas farmacológicas de rutina antiespasmo arterial (p. ej. nitroglicerina [NTG], verapamilo, etc.)
- o Se recomienda doble esquema de antiagregación según guías, considerando que la mujer tiene mayor riesgo de sangrado.
- o Anticoagulación: ajustar la dosis de heparina sódica según el peso del paciente y el tiempo de coagulación activado según guías.

6.H.c.4) Mortalidad intrahospitalaria y al seguimiento

Como se mencionó previamente, existe una significativa diferencia entre hombre y mujer en cuanto a la mortalidad global pos-ATC en los distintos subgrupos intervenidos. Pendyala y cols. evaluaron durante un año a una población intervenida en el contexto de un síndrome coronario agudo (SCA) y encontraron que la mortalidad durante el seguimiento era significativamente mayor en las mujeres que en los hombres (10,7% vs. 7,5%, $p < 0,001$) (39). El registro BCIS/SCAAR evidenció una significativa tasa de mortalidad pos-ATC en el sexo femenino a 30 días y al año de seguimiento tanto en los pacientes con SCASEST (30 días = 1,9% vs. 1,45% $p < 0,0001$; 1 año = 5,8% vs. 4,6% $p < 0,0001$) con los que se presentaban con SCACEST (30 días = 8,2% vs. 5,1% $p < 0,0001$; 1 año = 13,1% vs. 8,05% $p < 0,0001$) (37). El registro alemán pos-ATC con un seguimiento a largo plazo (3 años) presenta asimismo una significativa mayor mortalidad en las mujeres que en los hombres con una tasa del 13,4% vs. 11,6%, respectivamente (HR=1,18; 1,01-1,36, $p = 0,033$) (38).

6.H.c.5) Ensayos clínicos. Medicina basada en la evidencia

Es importante mencionar en este aspecto la escasa representatividad de las mujeres en los distintos ensayos clínicos aleatorizados (ECR) publicados sobre intervenciones coronarias en las mujeres cuyo fin es el de obtener información de buena calidad para luego así poder definir conductas consensuadas diagnóstico-terapéuticas en este género. Es así que sobre el total de pacientes aleatorizados por SCA en los principales ECR solo el 23-37% son mujeres (40,41). En cuanto a los ECR sobre intervención coronaria, Head y cols., en un metanálisis recientemente publicado con los principales ensayos clínicos que comparan ATC vs. CRM, evidenciaron que sobre 11.518 pacientes reclutados solo el 23,9% eran mujeres ($n = 2753$) (42).

La Asociación Americana del Corazón (AHA) publica un documento de posición para las recomendaciones sobre la base de lo expuesto previamente y el documento de posición de sobre el manejo de la cardiopatía isquémica específicamente en la mujer sobre el enfoque intervencionista percutáneo diagnóstico-terapéutico de la enfermedad coronaria en la mujer (43,44).

Puntos clave: Intervencionismo coronario en mujeres

- Las mujeres parecen tener más mortalidad posangioplastia intrahospitalaria, a 30 días y mortalidad alejada (2 años), aunque frecuentemente son más afeosas e hipertensas, con menor proporción de tabaquismo, infarto previo y enfermedad de múltiples vasos que los hombres.
- Una de las mayores diferencias entre hombres y mujeres en los síndromes coronarios agudos, es la demora de estas últimas en llegar a la consulta como a los procedimientos intervencionistas. Debe instruirse a la comunidad general y médica sobre la pesquisa temprana.
- Las mujeres están subrepresentadas (< 30%) en los ensayos clínicos sobre intervención coronaria simple y compleja en los diferentes escenarios clínicos de presentación, que debe ser equilibrada para objetivar los beneficios y eventuales diferencias.
- Los protocolos de diagnósticos y terapéuticos en el SCA deben ser aplicados por igual para ambos sexos según las guías de la práctica médica actuales, lo que significa que tanto hombres como mujeres deben recibir la misma terapéutica farmacológica e intervencionista, sin sesgo.
- Las mujeres presentan más complicaciones con los procedimientos como en accesos vasculares y en las intervenciones coronarias como vasoespasmos como restenosis de la coronaria tratada. Estas intercorrencias podría relacionarse con el menor diámetro de los vasos. También tienen mayor incidencia de sangrado en respuesta a la doble antiagregación posterior.
- Debido al mayor riesgo de restenosis observado en las intervenciones realizadas en mujeres, estas se benefician con *stents* farmacológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guo Y, Yin F, Fan C, Wang Z. Gender difference in clinical outcomes of the patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e11644.
2. Cherro A, Fernández Pereira C, Torresani E, Mauro D, Álvarez JA, Allin JG y cols. Resultados hospitalarios y factores asociados con morbilidad y mortalidad del Registro Argentino de Angioplastia Coronaria (RADAC). *Rev Argent Cardiol* 2012;80:461-70.
3. Videla Lynch A, Sarmiento R, Álvarez Sevillano J, Pérez Balaño P, Gallardo Galeas P, Flores A, y cols. Resultados hospitalarios de las mujeres tratadas con angioplastia coronaria en el registro argentino RADAC. *Rev Arg Cardiol* 2011;79(Supl.3):TL 0114:109.
4. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, Peterson ED, Trynosky K, Diercks DB, Brogan GX Jr, et al. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: large-scale observations from the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the American College of Cardiology/ American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:832-7.
5. Coventry LL, Finn J, Bremner AP. Sex differences in symptom presentation in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung* 2011;40:477-91.
6. Canto JG, Goldberg RJ, Hand MM, Bonow RO, Sopko G, Pepine CJ, Long T. Symptom presentation of women with acute coronary syndromes: myth vs. reality. *Arch Intern Med* 2007;167:2405-13.
7. Costabel JP, Burgos L, Duczynski MP, Cigalini I, Godoy CL, Giordanino E et al. Infarto de miocardio con supradesnivel del segmento ST en mujeres en Argentina. Subanálisis del registro CONAREC XVII *Rev Argent Cardiol* 2017;85:435-43.
8. Saw J, Humphries K, Aymong E, Sedlak T, Prakash R, Starovoytov A, Mancini GBJ. Spontaneous coronary artery dissection: clinical outcomes and risk of recurrence. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1148-58.
9. Wilkinson C, Bebb O, Dondo TB, Munyombwe T, Casadei B, Clarke S, et al. Sex differences in quality indicator attainment for myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Heart* 2019;105:516-23.
10. Daly C, Clemens F, López Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, et al. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation* 2006;113:490-8.
11. Argulian E, Patel AD, Abramson JL, Kulkarni A, Champney K, Palmer S, et al. Gender differences in short-term cardiovascular outcomes after percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2006;98:48-53.
12. Lansky AJ, Ng VG, Mutlu H, Cristea E, Guirán JB, Midei M, et al. Gender-based evaluation of the XIENCE V everolimus-eluting coronary stent system: clinical and angiographic results from the SPIRIT III randomized trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;74:719-27.
13. Russ MA, Wackerl C, Zeymer U, Hochadel M, Kerber S, Zahn R et al; ALKK-Study Group. Gender based differences in drug eluting stent implantation- data from the German ALKK registry suggest underuse of DES in elderly women. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17:68.
14. Lagerqvist B, Säfström K, Ståhle E, Wallentin L, Swahn E; FRISC II Study Group Investigators. Is early invasive treatment of unstable coronary artery disease equally effective for both women and men? *J Am Coll Cardiol* 2001;38:41-8.
15. Clayton TC, Pocock SJ, Henderson RA, Poole-Wilson PA, Shaw TR, Knight R, Fox KA. Do men benefit more than women from an interventional strategy in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction? The impact of gender in the RITA 3 trial. *Eur Heart J* 2004;25:1641-50.
16. Glaser R, Herrmann HC, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, Cannon CP, Braunwald E. Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;288:3124-9.

17. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, et al. Early invasive vs. conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:71-80.
18. Alfredsson J, Lindback J, Wallentin L, Swahn E. Similar outcome with an invasive strategy in men and women with non-ST-elevation acute coronary syndromes: from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Eur Heart J* 2011;32:3128-36.
19. Cequier Á, Ariza-Solé A, Elola FJ, Fernández-Pérez C, Bernal JL, Segura JV, y cols. Impacto en la mortalidad de diferentes sistemas de asistencia en red para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. La experiencia de España. *Rev Esp Cardiol* 2017;70(3):155-61.
20. Dharma S, Andriantoro H, Dakota I, Purnawan I, Pratama V, Isnaniyah H, Suling F. Organisation of reperfusion therapy for STEMI in a developing country. *Open Heart* 2015;2(1):e000240.
21. Huber K, Gersh BJ, Goldstein P, Granger CB, Armstrong PW. The organization, function, and outcomes of ST-elevation myocardial infarction networks worldwide: current state, unmet needs and future directions. *Eur Heart Journal* 2014;35(23):1526-32.
22. Candiello A, Cigalini I, Zangroniz P, Garcia Escudero A, Ripa L, Lasave L, y cols. Iniciativa Stent-Save a Life! Argentina. *Rev Argent Cardiol* 2019;87(3):210-6.
23. Pancholy SB, Shantha GP, Patel T, Cheskin LJ. Sex differences in short-term and long-term all-cause mortality among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous intervention: a metaanalysis. *JAMA Intern Med* 2014;174:1822-30.
24. Rao U, Buchanan GL, Hoye A. Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention in Women: Are There Differences When Compared with Men? *Interventional Cardiology Review* 2019;14(2):70-5.
25. Sadowski M, Gasior M, Gierlotka M, Janion M, Poloński L. Gender-related differences in mortality after ST-segment elevation myocardial infarction: a large multicentre national registry. *EuroIntervention* 2011;6(9):1068-72.
26. Barbash IM, Ben-Dor I, Torguson R, Maluenda G, Xue Z, Gaglia MA Jr, et al. Clinical predictors for failure of percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction. *J Interv Cardiol* 2012;25:111-7.
27. Giustino G, Baber U, Aquino M, Sartori S, Stone GW, Leon MB, et al. Safety and efficacy of new-generation drug-eluting stents in women undergoing complex percutaneous coronary artery revascularization: from the WIN-DES collaborative patient-level pooled analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:674-84.
28. Dodge JT Jr, Brown BG, Bolson EL, Dodge HT. Lumen diameter of normal human coronary arteries. Influence of age, sex, anatomic variation, and left ventricular hypertrophy or dilation. *Circulation* 1992;86:232-46.
29. Yildirimturk O, Cansel M, Erdim R, Ozen E, Demiroglu IC, Aytekin V. Coexistence of left main and right coronary artery ostial stenosis: demographic and angiographic features. *Int J Angiol* 2011;20(1):33-8.
30. Serruys PW, Cavalcante R, Collet C, Kappetein AP, Sabik JF 3rd, Banning AP et al. Outcomes after coronary stenting or bypass surgery for men and women with unprotected left main disease: The EXCEL Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:1234-43.
31. Hamon M, Pristipino C, Di Mario C, Nolan J, Ludwig J, Tubaro M, et al. Consensus document on the radial approach in percutaneous cardiovascular interventions: position paper by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions and Working Groups on Acute Cardiac Care and Thrombosis of the European Society of Cardiology. *EuroIntervention* 2013;8:1242-51.
32. Rao SV, Hess CN, Barham B, Aberle LH, Anstrom KJ, Patel TB, et al. A registry-based randomized trial comparing radial and femoral approaches in women undergoing percutaneous coronary intervention: the SAFE-PCI for Women (Study of Access Site for Enhancement of PCI for Women) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:857-67.
33. Amin AP, House JA, Safley DM, Chhatrwalla AK, Giersiefen H, Bremer A, et al. Costs of Transradial Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:827-34.
34. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, Vranckx P, Rothenbühler M, Tebaldi M, et al. Radial versus femoral access and bivalirudin versus unfractionated heparin in invasively managed patients with acute coronary syndrome (MATRIX): final 1-year results of a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;392:835-48.
35. Gargiulo G, Ariotti S, Vranckx P, Leonardi S, Frigoli E, Ciociano N, et al. Impact of sex on comparative outcomes of radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: data from the randomized MATRIX-Access trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:36-50.
36. Giustino G, Harari R, Baber U, Sartori S, Stone GW, Leon MB, et al. Long-term safety and efficacy of new-generation drug-eluting stents in women with acute myocardial infarction: From the Women in Innovation and Drug-Eluting Stents (WIN-DES) Collaboration. *JAMA Cardiol* 2017;2:855-62.
37. Kunadian V, Qiu W, Lagerqvist B, Johnston N, Sinclair H, Tan Y. Gender Differences in Outcomes and Predictors of All-Cause Mortality After Percutaneous Coronary Intervention (Data from United Kingdom and Sweden). *Am J Cardiol* 2017;119(2):210-6.
38. Ndrepepa G, Kufner S, Mayer K, Cassese S, Xhepa E, Fusaro M, et al. Sex differences in the outcome after percutaneous coronary intervention - A propensity matching analysis. *Cardiovasc Revasc Med* 2019;20(2):101-7.
39. Pendyala LK, Torguson R, Loh JP, Kitabata H, Minha S, Badr S, et al. Comparison of adverse outcomes after contemporary percutaneous coronary intervention in women versus men with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2013;111:1092-8.
40. Tan YC, Sinclair H, Ghoorah K, Teoh X, Mehran R, Kunadian V. Gender differences in outcomes in patients with acute coronary syndrome in the current era: a review. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 2016;5(7):51-60.
41. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA* 2001;286:708-13.
42. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, Ahn JM, Boersma E, Christiansen EH, et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet* 2018;391(10124):939-48.
43. McSweeney JC, Rosenfeld AG, Abel WM, Braun LT, Burke LE, Daugherty SL, et al. Preventing and experiencing ischemic heart disease as a woman: state of the science: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133(13):1302-31.
44. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 2011;124(23):e574-e651.

6.H.d. Tratamiento farmacológico en los síndromes coronarios en la mujer

El tratamiento farmacológico de los síndromes coronarios ha tenido enormes avances en las últimas décadas. Sin embargo y a pesar de sus claros beneficios, las mujeres reciben, con menor frecuencia, un tratamiento óptimo y completo para la enfermedad coronaria aguda y crónica, en comparación con los hombres. Esta disparidad terapéutica es aún mayor en mujeres menores de 55 años, que se da tanto durante la estadía hospitalaria como a largo plazo en prevención secundaria (1,2). Debido a ello y sumado a otros factores como son: un mayor retraso en acudir al hospital, mayor dificultad por parte del médico para identificar un diagnóstico etiológico y diferencias en la fisiopatología del infarto, mayor resistencia a fármacos antiplaquetarios, las mujeres principalmente las más jóvenes presentan un peor pronóstico en comparación con los hombres y en consecuencia mayores tasas de readmisión, reinfarcto y muerte en el primer año después de un IAM (infarto agudo de miocardio) (3).

El tratamiento farmacológico de la enfermedad coronaria, tanto en hombres como en mujeres, incluye: agentes antiplaquetarios, β -bloqueantes, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueantes de los receptores de angiotensina (ARA II) y estatinas.

Los beneficios se vieron en términos de morbilidad, con mejorías pronósticas a corto y largo plazo, asociado a una mejor calidad de vida. Los datos firmes sobre las diferencias de género en cuanto a su eficacia y seguridad reflejan beneficios similares, independientemente del sexo. Sin embargo, las mujeres representan solo un 25% del total de la población de los estudios multicéntricos de evidencia farmacológica en síndromes coronarios.

Las recomendaciones actuales establecidas en las guías terapéuticas tanto internacionales como nacionales indican que las mujeres con síndromes coronarios por accidente de placa sean tratadas con los mismos agentes farmacológicos que los utilizados en los hombres (4). Se recomienda especial atención en el peso con ajuste de dosis a este, y monitorización de la función renal con la depuración de creatinina, no solo al valor aislado de creatinina sérica, para guiar las decisiones de las dosis de todos los fármacos, como cuidado de agentes antiplaquetarios y anticoagulantes debido a que el riesgo de hemorragia es mayor en la población femenina (4).

Quedan subrayadas también las recomendaciones clase III (contraindicación) en donde luego del infarto está indicado discontinuar la terapia de reemplazo hormonal y vitaminas antioxidantes (B, C, A), ácido fólico, vitaminas B₆ y B₁₂ (5).

- **Antiplaquetarios y anticoagulantes:** los agentes antitrombóticos cumplen un papel fundamental en el síndrome coronario agudo (SCA) y en prevención secundaria. El beneficio de la doble antiagregación es similar en hombres y mujeres (4). No obstante, tanto la aspirina como el clopidogrel y los inhibidores IIb/IIIa son subutilizados en la población femenina.

A diferencia de los hombres, las mujeres presentan mayor resistencia a los fármacos antiplaquetarios (aislados o combinados). Esto puede estar vinculado a una mayor reactividad plaquetaria y un mayor estado proinflamatorio determinado por una mayor concentración de proteína C-reactiva y mayores cantidades de leucocitos y plaquetas (6).

- **Aspirina (AAS):** en los SCA con y sin elevación del segmento ST (SCACEST/ SCASEST), la AAS tiene una indicación clase IA tanto para mujeres como para hombres. En el caso de las mujeres con SCASEST debe emplearse una dosis más baja (75 a 160 mg) para reducir el incremento del riesgo de sangrado, especialmente en la combinación con clopidogrel (4).

En los ensayos de prevención secundaria, el beneficio de la AAS en la prevención de eventos isquémicos recurrentes fue similar tanto en hombres como en mujeres. En un análisis de 11.265 pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y de 6765 pacientes con antecedentes de enfermedad cerebrovascular (ataque isquémico transitorio o ictus), la AAS reduce el riesgo de eventos coronarios mayores en un grado similar en hombres y mujeres (reducción del 19% en hombres y reducción del 25% en las mujeres) y redujo el riesgo de accidente cerebrovascular (reducción del 17% en los hombres y reducción del 22% en las mujeres) en un grado similar (7).

- **Clopidogrel:** En un metanálisis de 5 grandes ensayos clínicos aleatorios, el tratamiento con clopidogrel se asoció con una reducción significativa del riesgo cardiovascular global en comparación con el placebo, tanto en hombres como en mujeres. Las mujeres representaban entre el 20 y el 39% de la población total en estos estudios. Sin embargo, la reducción en el riesgo entre las mujeres fue significativa solo para el infarto agudo de miocardio (IAM), no para el accidente cerebrovascular (ACV) o la mortalidad por todas las causas, mientras que las reducciones significativas en los 3 puntos finales fueron vistas en los hombres. No hubo heterogeneidad estadísticamente significativa cuando el efecto de clopidogrel se comparó entre los sexos, lo que sugiere que esta observación podría ser el resultado de la casualidad (8).

- **Prasugrel:** el beneficio es el mismo en ambos sexos. No obstante, a diferencia de otros antiagregantes, esta tienopiridina está contraindicada en las mujeres mayores y/o con menos de 60 kg de peso debido al mayor riesgo de sangrado.

- **Ticagrelor:** según el estudio PLATO, el ticagrelor (antagonista reversible del receptor P2Y₁₂) presenta un perfil de eficacia y seguridad similar en ambos sexos sin diferencias en el punto final primario punto final de muerte por causas vasculares, IAM o ACV en pacientes hospitalizados por síndrome coronario agudo (SCA) (9).

- **Inhibidores glicoproteína IIb/IIIa:** respecto al uso de estos fármacos, en el contexto de una revascularización percutánea, el abciximab es igual de eficaz en varones que en mujeres (10). Sin embargo, la administración de eptifibatida y tirofiban debe reservarse para las mujeres en las que se va a realizar un intervencionismo percutáneo en el curso de un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) o en aquellas con troponinas elevadas o diabéticas. En ausencia de estas indicaciones, no deben administrarse esos fármacos, ya que incluso pueden provocar efectos adversos en la mujer (11).
- **Anticoagulación:** las diferencias en la eficacia de los anticoagulantes según el sexo no han sido bien descritas. Tener en consideración la función renal y el peso a la hora de prescribir dosis.
- **Beta (β)-Bloqueantes:** estos fármacos son subutilizados en la población femenina a pesar de que los beneficios en prevención secundaria son similares en ambos géneros.
- **IECA/ ARA II:** las mujeres están subrepresentadas en los ensayos que examinan IECA y ARA II en los SCA. No se han encontrado diferencias específicas en el sexo femenino. Un metanálisis mostró que en los pacientes con SCA e insuficiencia cardíaca (IC) asintomática que recibieron tratamiento con IECA /ARA II hubo una disminución de la mortalidad en hombres, no así en mujeres (12). Tanto los IECA como los ARA II están contraindicados en el embarazo por ser causantes de malformaciones congénitas y muertes neonatales.
- **Estatinas:** El beneficio en prevención secundaria está bien establecido y es independiente del sexo. Las tasas de interrupción del tratamiento como consecuencia de efectos adversos fueron mayores en las mujeres en la mayoría de los ensayos revisados. Por ello incentivar la adherencia al tratamiento es importante. El uso de estos fármacos está contraindicado en el embarazo. Un metanálisis reciente encontró que el tratamiento con estatinas en prevención secundaria fue una intervención eficaz tanto en hombres como en mujeres, pero no halló beneficios significativos en mujeres en cuanto a prevención de ACV y mortalidad por causas cardiovasculares (13).
- **Papel de la terapia de reemplazo hormonal:** a pesar de los efectos cardioprotectores del estrógeno endógeno, varios estudios randomizados demostraron ausencia de beneficio con la terapia hormonal (14). Contrariamente a ello, algunos ensayos clínicos observaron un aumento en el riesgo de enfermedad coronaria; por tal motivo, la terapia de reemplazo hormonal no debe indicarse en forma rutinaria para prevención primaria o secundaria en mujeres posmenopáusicas (15).
- **Otros tratamientos:** tampoco se recomienda que continúen dicho tratamiento si ya lo venían recibiendo. Si las mujeres desean continuar la terapia hormonal para otra indicación convincente, deben conocer que el riesgo de eventos cardiovasculares es mayor.
Los suplementos de vitamina y antioxidante (p. ej., vitaminas E y C y β-caroteno) y ácido fólico, con o sin B₆ y B₁₂, no deberían ser utilizados para la prevención secundaria después de un IAM porque no hay evidencia de su beneficio.
- **Riesgo de sangrado:** el riesgo de sangrado es mayor en mujeres que en hombres y se debe a una mayor reactividad plaquetaria y a factores de género no modificables tales como índice de masa corporal inferior, menor depuración de creatinina y diferencias anatómicas incluyendo pequeño tamaño del vaso. El sexo femenino sigue siendo un factor independiente de alto riesgo de complicaciones hemorrágicas en el sitio de acceso vascular. El acceso radial puede ayudar a sortear este riesgo, a pesar del pequeño calibre y mayor tasa de espasmo vascular (9).

Puntos clave: Tratamiento farmacológico en los síndromes coronarios en la mujer

- El concepto general y más importante para tener en cuenta es que el tratamiento farmacológico de las mujeres con síndromes coronarios agudos debe regirse por los mismos principios que se aplican a los hombres (Indicación IB), siendo el tratamiento con estatinas un pilar fundamental en la prevención secundaria.
- Aun así, se necesitan mayor número de ensayos clínicos con inclusión de 50% mujeres para certificar el mismo beneficio de los fármacos para ambos sexos.
- Debe considerarse que frecuentemente la mujer tiene mayor riesgo hemorrágico ante tratamientos antiagregantes.
- El ajuste de dosis a la superficie corporal y depuración de creatinina (no un valor aislado de creatinina sérica) es fundamental para guiar el tratamiento y minimizar los efectos adversos.
- La terapia de reemplazo hormonal luego de un evento isquémico está contraindicada.

Recomendaciones: Enfermedad cardiopatía isquémica en la mujer (*1-4)	Clase	Nivel de evidencia
Recomendaciones: Clínica, fisiopatología y síndrome coronario agudo (SCA)		
– El abordaje del SCA debe ser igual en la mujer como en el hombre.	I	A
– Es fundamental la <i>educación pública y médica</i> para posibles presentaciones atípicas del SCA, y utilizar protocolos estandarizados en ambos sexos. Esto evitaría demoras en la atención y resolución del SCA.	I	B
– Considerar la posibilidad, especialmente en mujeres jóvenes, de presentaciones sintomáticas atípicas de un evento coronario agudo como crónico.	I	C
Recomendaciones: Enfermedad coronaria obstructiva y no obstructiva		
– En la mujer la patología no obstructiva es la más frecuente. Se recomienda jerarquizar estudios complementarios no invasivos, indicándose estrategia de prevención secundaria igual a la enfermedad obstructiva.	IIb	C
Recomendaciones: Disección coronaria espontánea		
– Considerar la posibilidad de disección coronaria espontánea (DCE) en los eventos coronarios en mujeres jóvenes, especialmente en relación con el embarazo y el puerperio.	I	C
– Considerar la posibilidad de DCE ante un evento coronario agudo en pacientes con diagnóstico de enfermedades mixtas del tejido conectivo o displasia fibromuscular.	I	C
– Considerar el empleo de técnicas de imágenes intravasculares, de encontrarse disponibles, como el ultrasonido intravascular (IVUS) y/o la tomografía de coherencia óptica, ante la sospecha de disección coronaria espontánea que no resulte evidente en la coronariografía convencional.	IIa	C
– En una paciente con DCE, debe brindarse información de posible recurrencia, y recomendar evitar un nuevo embarazo, terapias hormonales y/o uso de anticonceptivos orales en lo posible.	I	C
– Efectuar un seguimiento con angiotomografía coronaria en pacientes estables con disección coronaria espontánea.	IIa	C
– No está recomendado plantear la utilización de técnicas de imagen intravascular en toda paciente con un evento coronario agudo.	III	B
Recomendaciones: Enfermedad microvascular en la mujer		
– Las intervenciones en el estilo de vida saludable son las medidas más importantes: control de peso, cesación tabáquica, aumento de la ingesta de frutas, verduras y fibras, reducción de las grasas saturadas y ejercicio físico.	I	A
– Debe transmitirse a la paciente con diagnóstico de enfermedad coronaria no obstructiva/ microvascular la importancia de las medidas citadas, que constituye el pilar del tratamiento y la mejora de la calidad de vida.	I	A
– De ser posible, realizar al menos 150 min/semana de actividad física moderada o bien 75 min/semana de actividad física vigorosa.	I	A
– En caso de incapacidad para cumplir con metas de ejercicio por síntomas incluir a la paciente en programa de rehabilitación cardiovascular (RHCv) o plan de ejercicio personalizado con metas alcanzables.	I	A
– Control intensivo de FRC convencionales: cesación tabáquica, HTA, DLP, DBT, sedentarismo.	I	A
– En caso de requerirlo, ofrecer asistencia especializada para cese tabáquico.	I	A
– Tratamientos como los β -bloqueantes, calcioantagonista, ivabradina permiten disminuir la frecuencia cardíaca, por lo tanto, el consumo de oxígeno, mejorar el flujo diastólico coronario y el alivio de síntomas.	I	A
– El tratamiento con estatinas, similar a la enfermedad coronaria obstructiva, permite el control de la dislipidemia y mejorar la función vascular.	I	A
– Los β -bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora (IECA), estatinas y ácido acetil salicílico (aspirina [AAS]) están indicados en pacientes con isquemia, sin lesiones significativas.	I	A
– El tratamiento con aspirina (AAS) está indicado, extrapolado del tratamiento del síndrome coronario obstructivo.	I	A
– Se recomienda jerarquizar estudios complementarios no invasivos positivos en la mujer con patología coronaria no obstructiva.	IIb	C
Aspectos psicosociales:		
– La evaluación de factores psicosociales y síntomas depresivos con eventual asistencia profesional y/o terapéutica podría ser beneficiosa.	IIa	B
– Ante la persistencia de síntomas coronarios podría ser beneficioso, para mejorarlos, el uso de anti-inflamatorios, imipramina o amitriptilina para la mejoría de los mismos.	IIa	B

(continúa)

(continuación)

Recomendaciones: Enfermedad cardiopatía isquémica en la mujer (*1-4)	Clase	Nivel de evidencia
Recomendaciones: Síndrome de miocardiopatía por estrés		
– El tratamiento agudo estará destinado a la estabilización hemodinámica, con tratamiento establecido para insuficiencia cardíaca y remodelación ventricular.	I	A
– El tratamiento con β -bloqueantes podría ser beneficioso para el control del tono simpático.	IIa	B
– El tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora (IECA) y bloqueantes del receptor de la angiotensina II (AT II) podrían disminuir la recurrencia del episodio.	IIa	B
– Podría ser útil la asistencia psicológica o psiquiátrica, dependiendo del evento estresor desencadenante del evento coronario.	IIa	B
Recomendaciones: Tratamiento médico en el síndrome coronario agudo		
– Las mujeres con síndrome coronario agudo (SCA) por accidente de placa deben recibir el mismo tratamiento que el indicado en los hombres.	I	B
– Debe tenerse especial atención en la administración de los fármacos con la adecuación a peso y monitorización de la función renal con creatininemia y depuración de creatinina para adecuar la dosificación, y evitar efectos adversos.	I	B
– En caso de uso de agentes antiplaquetarios y anticoagulantes debe realizarse seguimiento y monitorización de la paciente debido al mayor riesgo de hemorragia en la mujer.	I	B
– Luego de un infarto de miocardio está contraindicado la terapia de reemplazo hormonal y/o debe discontinuarse según el caso.	III	A
– No están indicados los tratamiento vitamínicos ni antioxidantes (vitamina A, C, complejo B, E u otros) como tratamiento y/ o prevención secundaria.	III	A
Recomendaciones: Revascularización (cirugía o hemodinamia)		
– La indicación de angiografía coronaria (CCG) y el tratamiento de revascularización (endovascular o quirúrgica) no difieren de aquellos del hombre.	I	A
Recomendaciones: Intervencionismo coronario		
– Educación pública y médica de las presentaciones atípicas, y utilizar protocolos estandarizados en ambos sexos.	I	A
– Utilizar estrategia invasiva temprana en síndrome coronario agudo (SCA) de moderado alto riesgo.	I	B
– Debe indicarse las mismas terapias farmacológicas, anticoagulación y antiagregación plaquetaria basadas en la evidencia actual en el SCA para mujeres y hombres.	I	B
– Se prefiere el acceso por arteria radial por menor complicaciones con medidas farmacológicas antiespasmódicas como nitroglicerina (NTG), verapamilo.	I	B
– Elección de <i>stents</i> farmacoactivos de segunda generación, en especial en enfermedad coronaria compleja.	IIb	A
– En lesión de tronco de coronaria izquierda considerar tipo de lesión, localización, puntaje (<i>score</i>) de Syntax y riesgo.	IIb	A

*Referencias de Recomendaciones: 1) McSweeney JC, Rosenfeld AG, Abel WM, Braun LT, Burke LE, Daugherty SL, et al. Preventing and Experiencing Ischemic Heart Disease as a Woman: State of the Science: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133(13):1302-31.
2) Medina de Chazal H, Del Buono MG, Keyser-Marcus L, Ma L, Moeller FG, Berrocal D, Abbate A. Stress Cardiomyopathy Diagnosis and Treatment: JACC State-of-the-Art Review *J Am Coll Cardiol* 2018;72(16):1955-71.
3) Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and de European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothoracic Surg* 2014;46:517-92.
4) Navarro Estarada JL, y cols. Consenso para el manejo de pacientes con síndrome coronario agudo sin supradesnivel del segmento ST. *Rev Argent Cardiol* 2014;82. Disponible en: <https://www.sac.org.ar/consenso/consenso-para-el-manejo-de-pacientes-con-sindrome-coronario-agudo-sin-supradesnivel-del-segmento-st-angina-inestable-e-infarto-de-miocardio-sin-elevacion-del-st/>

BIBLIOGRAFÍA

1. Mega JL, Hochman JS, Scirica BM, Murphy SA, Sloan S, McCabe CH, Merlini P, et al. Clinical features and outcomes of women with unstable ischemic heart disease: observations from metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non-ST-elevation acute coronary syndromes-thrombolysis in myocardial infarction 36 (MERLIN-TIMI 36). *Circulation* 2010;121(16):1809-17.
2. Ibáñez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39(2):119-77.
3. Khamis RY, Ammari T, Mikhail GW. Gender differences in coronary heart disease. *Heart* 2016;102(14):1142-9.
4. Navarro Estarada JL, y cols. Consenso para el manejo de pacientes con síndrome coronario agudo sin supradesnivel del segmento ST. *Rev Argent Cardiol* 2014;82. Disponible en: <https://www.sac.org.ar/consenso/consenso-para-el-manejo-de-pacientes-con-sindrome-coronario-agudo-sin-supradesnivel-del-segmento-st-angina-inestable-e-infarto-de-miocardio-sin-elevacion-del-st/>

5. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(24):e139-e228.
6. Jastrzebska M, Marciniowska Z, Oledzki S, Chelstowski K, Siennicka A, Klysz M, Clark JS. Variable gender-dependent platelet responses to combined antiplatelet therapy in patients with stable coronary-artery disease. *J Physiol Pharmacol* 2018;69(4):595-605.
7. Hennekens CH, Hollar D, Baigent C. Sex-related differences in response to aspirin in cardiovascular disease: an untested hypothesis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3(1):4-5.
8. Berger JS, Bhatt DL, Cannon CP, Chen Z, Jiang L, Jones JB, et al. The relative efficacy and safety of clopidogrel in women and men a sex-specific collaborative meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(21):1935-45.
9. Madonis SM, Skelding KA, Roberts M. Management of acute coronary syndromes: special considerations in women. *Heart* 2017;103(20):1638-46.
10. Cho L, Topol EJ, Balog C, Foody JM, Booth JE, Cabot C, et al. Clinical benefit of glycoprotein IIb/IIIa blockade with Abciximab is independent of gender: pooled analysis from EPIC, EPILOG and EPISTENT trials. Evaluation of 7E3 for the Prevention of Ischemic Complications. Evaluation in Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty to Improve Long-Term Outcome with Abciximab GP IIb/IIIa blockade. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stent. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(2):381-6.
11. Lansky AJ, Hochman JS, Ward PA, Mintz GS, Fabunmi R, Berger PB, et al. Percutaneous coronary intervention and adjunctive pharmacotherapy in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2005;111(7):940-53.
12. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(9):1529-38.
13. Gutiérrez J, Ramírez G, Rundek T, Sacco RL. Statin therapy in the prevention of recurrent cardiovascular events: a sex-based meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172(12):909-19.
14. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. 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.
15. 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.

7. INSUFICIENCIA CARDÍACA EN LA MUJER

Las mujeres tienden a desarrollar insuficiencia cardíaca (IC) a una edad más avanzada en comparación con los hombres. La IC con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) preservada es más común en mujeres y representa al menos la mitad de los casos de IC en ellas. El síndrome de IC tiene aspectos diferenciales en las mujeres en cuanto a epidemiología, fisiopatología, presentación clínica y tratamiento (1).

7.A. Epidemiología

Se estima que la incidencia de IC se acerca a 21 por 1000 habitantes después de los 65 años. El aumento en la incidencia de la IC con la edad se traduce, de la mano de una mayor supervivencia de la IC, con mayor población añosa, en un aumento de la prevalencia (1,2). En general, las mujeres tienden a desarrollar IC a una edad mayor que los hombres, siendo también, más frecuente la IC con FEVI preservada (ICFP) en ellas. Comparando los síntomas de hombres y mujeres con IC con FEVI reducida (ICFR), estas últimas se presentan más sintomáticas y con una evolución más desfavorable. Si bien los síntomas son semejantes, las mujeres tienen peor escala de disnea y mayor presencia de edemas, así como peor calidad de vida (3-5).

7.B. Diagnóstico

La valoración de dimensiones, espesores, volúmenes y función como de otras estructuras cardíacas se debe realizar por ecocardiografía (por complejidad y accesibilidad), aunque hay otras técnicas de imágenes. Las mediciones de tamaños cavitarios y volúmenes deben indexarse por superficie corporal, dado que los valores difieren de acuerdo con edad, sexo e índice de masa corporal (IMC).

Los valores de péptidos natriuréticos (BNP) fueron más altos en las mujeres que en los hombres, por lo que tomar el mismo valor de corte podría llevar a un diagnóstico erróneo. La interpretación de los péptidos debe incluir la consideración de valores de corte específicos de edad, sexo y tipo de ensayo utilizado (6-9).

7.C. Tratamiento farmacológico

En las últimas décadas, los ensayos clínicos con fármacos en pacientes con IC produjeron reducciones notables en cuanto a morbilidad y mortalidad, pero la mayoría de los pacientes fueron hombres, las mujeres representan menos del 20%, por lo que no está claro si los verdaderos efectos de estas intervenciones terapéuticas difieren según el sexo. Las recomendaciones formales para una representación adecuada de las mujeres han sido incor-

poradas a las directrices por el Instituto Nacional de Corazón, Pulmones y Sangre de Estados Unidos (10). El tratamiento farmacológico de acuerdo con las guías no muestra diferencias en cuanto a las recomendaciones generales para el tratamiento estándar de la IC en mujeres con respecto a hombres, pero esto se basa en estudios con poca representatividad del sexo femenino.

a) *Beta-bloqueantes:* los β -bloqueantes son los fármacos que cuentan con mayor cantidad de datos para respaldar su utilización en mujeres con ICFR. Se demostró disminución de mortalidad y hospitalización con la utilización de metoprolol, con bisoprolol, con carvedilol, con nebivolol (11) y en IC grave con carvedilol (11-15). En el metanálisis de Kotecha y cols. que incluyó 11 trabajos, con un total de 13.833 pacientes (24% mujeres) se confirma que no hay diferencia en la eficacia de los β -bloqueantes en ICFR por género. Las causas de muerte mostraron proporciones y patrones semejantes para muerte súbita (MS), IC y muerte no cardiovascular (16). Los β -bloqueantes son los fármacos de elección en la prevención y control de frecuencia cardíaca de la fibrilación auricular (FA) en la ICFR (7-9).

b) *Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II):* los estrógenos aumentan la síntesis de angiotensinógeno y los niveles plasmáticos de angiotensina II, pero regulan en baja la actividad de la renina, la enzima convertidora de angiotensina y la expresión de los receptores de angiotensina II tipo 1, mientras que los andrógenos regulan en alta el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). La menor utilización de inhibidores de SRAA en mujeres jóvenes podría estar relacionada con sus posibles efectos teratogénicos, pero se ha observado que su menor uso persiste en mujeres en todos los grupos etarios. Esto se debe posiblemente a la mayor incidencia de efectos adversos, incluida la disfunción renal y la tos inducida por los IECA. Este sesgo de sexo puede contribuir a los síntomas persistentes de IC en las mujeres (17).

En el estudio CONSENSUS (30% mujeres), dedicado a evaluar IECA, los hombres experimentaron una reducción significativa de riesgo en mortalidad a 6 meses (51%), no así las mujeres (6%) (18). En el estudio SOLVD, la utilización de enalapril redujo la mortalidad y las hospitalizaciones en ambos sexos, pero esta reducción fue menor en las mujeres. Impresiona que estas últimas no se beneficiaran del tratamiento con IECA de la misma manera que los varones al igual que en los datos de seguimiento a 12 años (19-21). En los estudios SAVE y TRACE, la disminución del *Hazard ratio* (HR) en las mujeres no fue significativa (2% y 10%, respectivamente). Sin embargo, en los ensayos AIRE y HOPE se encontraron beneficios significativos para las mujeres, especialmente en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares (CV) en pacientes de alto riesgo. En un metanálisis de 12.763 pacientes de cinco estudios clínicos sobre el efecto de IECA en pacientes con IC y deterioro de la función ventricular posterior o no a un infarto de miocardio (SAVE, AIRE, TRACE, SOLVD-T y SOLVD-P), no fue más beneficiosa la utilización de IECA que de placebo en cuanto a muerte y/o rehospitalización por IC en mujeres (OR 0,85; 0,71-1,02) (22), aunque otro metanálisis mostró beneficios (22-25). Las mujeres con disfunción asintomática podrían no lograr beneficios en mortalidad con IECA (23). Debido a estos datos parecería haber menos evidencia en términos de beneficio de los IECA en mujeres que en varones (26). En el caso de la ARA II en comparación con IECA, confieren beneficio significativo en la supervivencia en mujeres según diferentes estudios y metanálisis (26-31).

En pacientes con ICFR, una recomendación actual sugiere el uso de antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) para disminuir las hospitalizaciones por IC sobre la base del estudio CHARM-Preserved (estudio con candesartan). Tanto el estudio I-PRESERVE (estudio con irbesartan) como los ensayos CHARM-Preserved identificaron subgrupos específicos con diferentes características clínicas, resultados y respuesta al tratamiento (26,32).

c) *Sacubitrilo-Valsartán:* en el estudio PARADIGM-HF de ICFR, este fármaco fue superior en reducir el riesgo de muerte CV u hospitalizaciones por IC. También mejoró la supervivencia con una reducción de la mortalidad CV y mortalidad por cualquier causa. Si bien el punto final primario en el subgrupo de mujeres alcanzó una reducción de eventos, en el análisis de mortalidad CV, esta droga producía una mejoría significativa en los varones, pero no en las mujeres. Sin embargo, se desconoce si estas diferencias se deben solamente al menor número de mujeres incluidas en el estudio (21,7%) o si existe una diferencia relacionada con el sexo en el beneficio pronóstico de este fármaco (33). El estudio más reciente, PARAGON-HF (~51% mujeres), comparó sacubitrilo/valsartán vs. valsartán en pacientes con ICFR, evaluando reducción en la hospitalización total y muerte CV. Hubo específicamente mayor beneficio en pacientes con FEVI <57% (45-57%) y en mujeres. En estas últimas se halló una reducción del 27,5% (RR 0,73; 0,59- 0,90). Estos datos sugieren que podría haber un beneficio diferencial en las mujeres, ya que respondieron diferente (34).

d) *Digoxina:* las concentraciones plasmáticas de digoxina en las mujeres son más altas debido a que presentan un menor volumen de distribución y una depuración renal más lenta. El grupo del estudio DIG mostró que la digoxina se asoció con un riesgo significativamente mayor de muerte entre las mujeres, pero no entre los hombres. Sin embargo, un análisis retrospectivo del mismo demostró una relación lineal significativa entre esta y la mortalidad en mujeres, por lo que concluyen que la digoxina tendría un efecto beneficioso sobre morbilidad en mujeres con concentraciones séricas de 0,5 a 0,9 ng/ mL, mientras que las concentraciones

séricas $\geq 1,2$ ng/ml parecen dañinas (35-38). Al final de 5 años de seguimiento, las mujeres bajo tratamiento con digoxina tuvieron una mortalidad más alta que aquellas bajo tratamiento con placebo (33,1% vs. 28,9%; 0,5- 8,8) (38).

- e) **Ivabradina:** el estudio SHIFT (23,6% mujeres) con IC crónica y disfunción del ventrículo izquierda (VI), en ritmo sinusal con frecuencia cardíaca mayor de 70 lpm en clase funcional NYHA II a IV (clase funcional según la New York Heart Association) evidenció una reducción de la morbimortalidad similar en ambos sexos (21,7% en mujeres del grupo ivabradina vs. 28% del grupo placebo) (39).
- f) **Nitratos- hidralazina:** esta combinación había mostrado beneficio en especial en población afro-americana en estudios sin población femenina. En el estudio A-HeFT (African-American Heart Failure Trial) incluyó 40% de mujeres (afro-americanas), para evaluar la respuesta en mujeres. La mortalidad por todas las causas fue menor en las mujeres que en los hombres tratados, aunque sin significación por sexo. Se evidenció mejoría similar en punto final combinado de mortalidad, primera hospitalización por IC y mejoría en calidad de vida para ambos sexos a 6 meses (26,40).
- g) **Diuréticos:** las mujeres tratadas con diuréticos experimentan trastornos electrolíticos más frecuentes (como hiponatremia e hipopotasemia). Los estudios de farmacovigilancia indican que las mujeres tienen un mayor riesgo de reacciones adversas debido a los diuréticos (26,41).
- h) **Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides:** los antagonistas de la aldosterona, demostraron un beneficio de mortalidad entre las mujeres con ICFR en el análisis de subgrupos *post-hoc* de los ensayos RALES, EMPHASIS HF y EPHEsus (42-44).
- i) **Inhibidores del cotransporter 2 sodio-glucosa (iSGLT2):** el estudio DAPA- HF es el primer ensayo en IC con un iSGLT2 (dapagliflozina), estudiado en el tratamiento de ICFR. La dapagliflozina, adicionada al tratamiento estándar de IC, redujo la muerte CV, por todas las causas y síntomas de IC. El estudio incluyó 23,5% de mujeres. En este subgrupo, si bien se observó una disminución de los eventos comparada con placebo, no fue significativa (HR 0,79; 0,59-1,06) (45).

7.D. Otras conductas

La IC es una epidemia creciente y un número considerable de pacientes son mujeres, especialmente mayores de 65 años. Las mujeres con IC generalmente son mayores, tienen un IMC más alto y una mayor prevalencia de hipertensión (HTA), diabetes (DBT) y enfermedad renal. Tienen más probabilidades de presentar IC con FEVI preservada en la cual el tratamiento no tiene indicaciones tan claras como para ICFR. La fibrilación auricular (FA) tiene valor predictivo para el desarrollo de ICFP en mujeres.

Las intervenciones dirigidas a mantener o alcanzar un peso corporal saludable y reducir los factores de riesgo para IC, especialmente la HTA y la FA, pueden ayudar a reducir las tasas de IC en las mujeres. Además, las complicaciones del embarazo, los tratamientos para el cáncer de mama y la menopausia pueden aumentar el riesgo de IC.

Hasta el momento, los ensayos clínicos reclutaron solo un pequeño número de participantes femeninas, lo que deriva estudios que no tienen el poder adecuado para demostrar beneficio claro para las mujeres. Si tenemos en cuenta las diferencias basadas en el sexo, factores de riesgo diferentes, particularidades miocárdicas, etiología y efectos hormonales, no deberíamos suponer que los mismos tratamientos tienen los mismos efectos sobre las mujeres. A pesar de que las mujeres con IC y FEVI disminuida viven más que los hombres, esos años de vida adicionales tienen una pobre calidad de vida. La explicación para estas diferencias se desconoce fehacientemente, pero las mujeres continúan recibiendo tratamiento subóptimo sin una explicación clara. Los ensayos clínicos deberían incluir una representatividad similar de hombres y mujeres en todas las fases del desarrollo clínico de las terapias.

Es fundamental realizar cambio de estilo de vida, control de peso y de todos los FRC en forma temprana para disminuir la prevalencia e incidencia de IC con función tanto deteriorada como preservada. Las mujeres deben ser tratadas en forma igual al varón. Aunque estas suelen ser más sintomáticas, frecuentemente el profesional desestima los síntomas (que pueden ser referidos como fatigabilidad o bien otros síntomas que confunden el cuadro), así como también reciben dosis subóptimas para el bloqueo del SRAA. Con frecuencia la mujer por la calidad de vida disminuida puede requerir asistencia psicológica para mejor adherencia y, eventualmente, un seguimiento personalizado como la inclusión en un plan de rehabilitación cardiovascular (7-9).

7.E. Insuficiencia cardíaca avanzada

Trasplante cardíaco y asistencia ventricular: de los más de 140.000 trasplantes cardíacos realizados, las mujeres representan el 22%, a pesar de que el número de receptoras se encuentra en aumento. Según datos prospectivos internacionales de la base de datos *United Network of Organ Sharing* (UNOS) en 41.830 receptores de primer trasplante cardíaco, 22,7% fueron mujeres. Las mujeres eran más jóvenes que los hombres, tenían menos

cardiopatía isquémica y recibieron menos asistencia ventricular como puente al trasplante. La supervivencia luego del trasplante fue comparable en ambos sexos, aunque las mujeres tuvieron una tendencia a mayor fallo y menor vasculopatía del injerto, así como menos desarrollo de neoplasias (46). Lo mismo ocurre con el número de mujeres que acceden al implante de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda de larga duración. Las mujeres presentan más frecuentemente una condición inestable (Intermacs 1 y 2): experimentan hemorragias graves, arritmias y fallas del ventrículo derecho, con soporte adicional de este. La supervivencia de las mujeres con apoyo de soporte circulatorio ventricular izquierdo fue peor. En ellas, la trombosis de la bomba se relacionó más fuertemente con mortalidad en comparación con los hombres. El primer factor de riesgo de mortalidad fue la edad avanzada, seguido por el sexo femenino (HR 1,44 y 1,28, respectivamente) (47,48).

7.F. Miocardiopatías específicas en la mujer: miocardiopatía periparto

La miocardiopatía periparto (MCP-PP) es una afección poco frecuente en la que se desarrolla una disfunción sistólica del VI idiopática durante el embarazo o el período posparto, sin enfermedad cardíaca previa. En 2010 la Sociedad Europea de Cardiología definió la MCP-PP como IC que ocurre **“hacia el final del embarazo o en los meses posteriores al parto, donde no se encuentra ninguna otra causa de IC”** (49-52).

La incidencia de esta afección en Estados Unidos es aproximadamente 1 en 3000 partos, que es significativamente mayor en mujeres afroamericanas, >30 años, con antecedentes de hipertensión asociada al embarazo y embarazos multifetales. La patogenia de la MCP-PP sigue siendo desconocida y es un diagnóstico por exclusión (49-52).

Los factores de riesgo propuestos para esta entidad son la edad, una tasa creciente de edad materna avanzada, preeclampsia y gestación múltiple (impulsadas en parte por el uso de tecnologías de reproducción asistida), como también el aumento de la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (FRC) como hipertensión (HTA), diabetes (DBT) y obesidad en mujeres en edad reproductiva. También existe el creciente reconocimiento de la MCP-PP como entidad. La mayoría de las mujeres muestran una recuperación parcial o completa dentro de 2 a 6 meses después del diagnóstico. Se describe una persistencia de la disfunción ventricular grave hasta un 14% dependiendo de las series, pudiendo haber complicaciones graves en la evolución como, arritmias, eventos tromboembólicos, requerimiento de trasplante y muerte. En la IC avanzada con inestabilidad hemodinámica puede ser necesario considerar el parto urgente independientemente de la edad de gestación (49-52).

Las guías internacionales aconsejan el tratamiento estándar para ICFR, prestando atención a evitar efectos fetales adversos en aquellas pacientes que aún están embarazadas. La base del manejo del volumen es la restricción de sodio, pudiendo requerir el agregado de un diurético de asa. Es importante evitar la diuresis exagerada durante el embarazo, ya que podría producir hipotensión materna con hipoperfusión uterina. De ser posible, se deberían utilizar β -bloqueantes, especialmente selectivos β_1 (tartrato de metoprolol) para evitar estimular la contracción uterina a través de la inervación β_2 . Los inhibidores de la enzima convertidora (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina II tipo I (ARA II) están contraindicados durante el embarazo debido a su teratogenicidad que se ha informado en numerosos estudios, aunque algunos son compatibles con la lactancia. El sacubitrilo-valsartán está contraindicado en el embarazo y no se ha estudiado durante la lactancia. La hidralazina y los nitratos se pueden usar como terapia vasodilatadora. Los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides deben evitarse durante el embarazo debido a sus efectos antiandrogénicos, pero pueden usarse durante la lactancia. La digoxina puede usarse de manera segura durante el embarazo (49-52).

Se recomienda la anticoagulación de pacientes con disfunción grave del VI, debido a la incidencia aumentada de formación de trombo intraventricular, que se describe en 10-17%, y eventos tromboembólicos (5-9%) en pacientes con MCP-PP asociado a un estado de hipercoagulabilidad del embarazo y puerperio. Los puntos de corte de fracción de eyección (FEVI) difieren según la Asociación Americana (AHA) o la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), para la AHA es <30% y para la ESC <35%. Debe indicarse la anticoagulación desde el diagnóstico hasta semana 6 a 8 posparto (49-52).

En cuanto a la duración del tratamiento médico, debe ser indefinido en caso de disfunción ventricular persistente. Se le debe transmitir a la paciente la importancia del tratamiento y el riesgo de recurrencia de IC y complicaciones, como también la posibilidad de recidiva en embarazos sucesivos. En caso de recuperación de la FEVI no está clara la duración en caso del tratamiento (51).

La bromocriptina, agonista del receptor dopamina D2, inhibidor de la secreción de prolactina, es utilizada habitualmente para cese de la lactancia. Este fármaco tendría un efecto citoprotector prolactina-independiente. El tratamiento con bromocriptina se asoció con una alta tasa de recuperación completa de la función del VI y una baja morbi-mortalidad en pacientes con MCP-PP en comparación con otras cohortes de mujeres no tratadas con bromocriptina. Se realizaron varios estudios multicéntricos prometedores, en particular en Sudáfrica y Alemania, que evidencian mejoría de la función ventricular en pacientes con MCP-PP.

Un estudio evaluó el efecto relacionado con la dosis de bromocriptina para el tratamiento de la MCP-PP (52). Se indicó tratamiento de 1 semana vs. 8 semanas de bromocriptina bajas dosis (2,5- 5 mg) en 63 pacientes con

diagnóstico de MCP-PP con FEVI $\leq 35\%$ y se evidenció una recuperación de la función (FEVI $\geq 50\%$) en 52% con una semana de tratamiento y en 68% con el segundo esquema (no significativo) (53). El agregado de bromocriptina al tratamiento estándar de IC parecería promisorio, aunque se requieren más estudios aleatorizados. La guía de manejo de cardiopatía en el embarazo de la ESC (2018) recomienda la bromocriptina luego del parto con indicación IIb B (49,52).

En cuanto al riesgo de recurrencia es potencial durante o después de embarazos posteriores, en especial con una recuperación incompleta de la función ventricular. El riesgo es bajo con una recuperación de la FEVI $> 50\%$, aunque existe. La tasa de recidiva se estima en 20% (51). Se debe desaconsejar un nuevo embarazo, en cualquier situación, en especial con disfunción ventricular persistente. En el caso de que la paciente desee volver a embarazarse, debe realizarse un seguimiento estricto. Se le debe transmitir a la paciente el riesgo de recurrencia y consensuar un futuro embarazo con ella. También se le debe transmitir la importancia del tratamiento médico y el control de los FRC (49-52).

Aún existen muchos interrogantes relacionados con esta entidad, como el tratamiento con bromocriptina, la estrategia óptima de anticoagulación, el momento de indicación de cardiodefibrilador implantable, la predicción de riesgo y la duración de medicación luego de la recuperación de la función ventricular (49-51).

Puntos clave: Insuficiencia cardíaca en la mujer

- Las mujeres tienden a desarrollar insuficiencia cardíaca (IC) a una edad más avanzada en comparación con los hombres, tienen un índice de masa corporal más alto y una mayor prevalencia de FRC y comorbilidades (HTA, DBT y enfermedad renal crónica).
- La prevalencia de IC con fracción de eyección preservada (ICFP) es mayor en las mujeres, para la cual no hay un tratamiento de probada eficacia por los estudios multicéntricos, a diferencia en la IC con disfunción ventricular (ICFR).
- En la ICFP, entidad de mayor prevalencia en la mujer, se recomienda control estricto de la presión arterial, acorde con las guías.
- Las mujeres muestran síntomas con peor escala de disnea y mayor presencia de edemas, por lo que también tienen peor calidad de vida.
- En el diagnóstico, los valores de péptido natriurético (BNP) son más altos en las mujeres que en los hombres, por lo que tomar el mismo valor de corte podría llevar a un diagnóstico erróneo. La evaluación de este método debe incluir la consideración de valores de partición específicos de edad, sexo y tipo de ensayo utilizado.
- En cuanto al tratamiento, lo más relevante es la *falta de inclusión en los estudios aleatorizados de población femenina*, cuya representación ronda menos del 25%. Esto es fundamental para poder tener respuesta a las supuestas diferencias encontradas en algunos subgrupos en mujeres.
- El tratamiento, en líneas generales, no difiere del hombre, excepto por presentar más efectos adversos a los tratamientos, que puede comprometer la adherencia a él por parte de la mujer.
- La *Miocardopatía periparto* es considerada una MCP idiopática sin una etiología definida. Ocurre por definición hacia el final del embarazo o en las semanas posteriores al parto, con diagnóstico por exclusión.
- El cuadro clínico es variable pudiendo ser grave. Un elevado porcentaje presenta recuperación parcial o completa dentro de 2 a 6 meses después del diagnóstico.
- Los factores de riesgo asociados a la MCP-PP son la edad materna avanzada, antecedente de preeclampsia, y embarazo múltiple fetal como los factores de riesgo convencionales (FRC-C) (hipertensión, diabetes y obesidad) en mujeres en edad reproductiva. También se evidencia mayor incidencia en mujeres de razas de color (africanas y afroamericanas).
- El tratamiento se basa en el mismo esquema indicado para pacientes con ICFR, teniendo precaución de la teratogenicidad. Con deterioro grave de la función debe indicarse anticoagulación.
- La paciente debe recibir tratamiento establecido para ICFR por tiempo indefinido en caso de persistencia de disfunción ventricular. No queda claro la duración del tratamiento en caso de recuperación de la función ventricular.
- La bromocriptina parecería un tratamiento prometedor para la recuperación de la función ventricular, aunque requiere más estudios aleatorizados, al momento tiene indicación IIb B (desde 2018 Guías europeas de "Cardiopatía y Embarazo").
- Se describe recidiva en un 20%, cuyo riesgo es bajo en caso de haber recuperado la función ventricular (FEVI $> 50\%$).

Recomendaciones: Insuficiencia cardíaca en la mujer (7-9, 49-51)	Clase	Nivel de evidencia
– Es fundamental el control de los factores de riesgo cardiovasculares (FRC) en forma temprana (HTA, DLP, DBT, TBQ, sobrepeso, sedentarismo) para prevenir el desarrollo de insuficiencia cardíaca (IC) con función tanto conservada como reducida.	I	A
– Indicar actividad física regular en pacientes estables (mujeres y hombres) según capacidad funcional con un plan de actividad física personalizado.	I	A
– Las medidas no farmacológicas como el tratamiento médico de la IC son similares para ambos géneros; realizar la monitorización y los controles teniendo en cuenta que las mujeres presentan más efectos adversos a, por ejemplo, los inhibidores de la enzima convertidora (IECA) o los diuréticos.	I	A
– Es fundamental el control de la presión arterial sistólica y diastólica en pacientes con IC con función sistólica tanto deteriorada (ICFR) como conservada (ICFP) para mejorar el pronóstico y los síntomas, en particular en las últimas.	I	B
– La educación de la o del paciente con IC (con función conservada o reducida) es fundamental (indicando la importancia de la dieta hiposódica, control de FRC, control de peso, importancia de la medicación, etc.) para lograr mejor adherencia a las medidas tanto farmacológicas como no farmacológicas.	I	C
– Se sugiere reducción de peso en pacientes con sobrepeso u obesidad.	Ila	C
– Incluir a la paciente con IC en programas de manejo de insuficiencia cardíaca (sin distinción de género).	Ila	A
– Incluir a los pacientes con IC en programas de rehabilitación cardiovascular (sin distinción de género).	Ila	B
– Se pueden indicar β -bloqueantes, IECA y ARA II para el control de la presión arterial en pacientes con insuficiencia cardíaca con función preservada (ICFP).	Ila	C
– En mujeres con IC con síntomas compatibles de isquemia, a pesar de la medicación óptima, debe planificarse la revascularización.	Ila	C
– Deben adoptarse medidas intensivas de prevención y control de la fibrilación auricular.	Ila	C
Recomendaciones: Miocardiopatía periparto (49-52)		
– En la miocardiopatía periparto (MCP-PP) , las guías internacionales aconsejan tratamiento estándar para IC con función sistólica deteriorada (ICFR) prestando atención a evitar efectos adversos sobre el feto, en caso de hallarse aún embarazada.	I	B
– Se recomienda informar a la paciente con diagnóstico de MCP-PP de los riesgos durante el embarazo y en período de puerperio, como posibles recidivas en embarazos posteriores, incluso en caso de recuperación de la función ventricular.	I	C
– Se recomienda anticoagulación en caso de disfunción ventricular con trombo intraventricular o con evidencia de tromboembolismo sistémico.	I	C
– Se recomienda anticoagulación de las pacientes con fibrilación auricular con el esquema recomendado, dependiendo del momento del embarazo o puerperio.	I	C
– Es fundamental en el caso de MCP-PP como en la miocardiopatía dilatada de otro origen realizar un diagnóstico precoz de insuficiencia cardíaca aguda con actuación de un equipo multidisciplinario.	Ila	C
– El tratamiento con bromocriptina podría ser favorable para la recuperación de la función ventricular, aunque ocasionara cese de la lactancia.	Ilb	B
– El tratamiento con bromocriptina debe acompañarse de un tratamiento anticoagulante.	Ila	C
– Se contraindica tratamiento con IECA, ARA II, inhibidores de la aldosterona, ibavradina como sacubitril-valsartán en mujeres en edad fértil sin métodos anticonceptivos como también en embarazadas.	III	A

BIBLIOGRAFÍA

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139(10):e56-e528.
2. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive Heart failure in US men and women. NHANES I epidemiologic follow up study. *Arch Intern Med* 2001;161(7):996-1002.
3. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002;106(24):3068-72.
4. Masoudi FA. Gender, age, and Heart Failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:217-23.
5. Keyzer JM, Hoffmann JJ, Ringoir L, Nabbe KC, Widdershoven JW, Pop VJ. Age- and gender-specific brain natriuretic peptide (BNP) reference ranges in primary care. *Clin Chem Lab Med* 2014;52(9):1341-6.
6. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(5):976-82.
7. Marino J, Barisani JL, Thierier J, Liniado G, Pereiro SM, Francesia A, y cols. Consenso de Insuficiencia Cardíaca Crónica. *Rev Argent Cardiol* 2016;84 (Suplemento 3). <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2016/10/consenso-de-insuficiencia-cardiaca-cronica-2016-1.pdf>
8. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37(27):2129-200.
9. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2017;136(6):e137-e161.
10. NIH guidelines on the inclusion of women and minorities as subjects in clinical research. 59 Federal Register 14508-14513 (1994). <https://grants.nih.gov/policy/inclusion/women-and-minorities/guidelines.htm>.
11. Ghali JK, Piña IL, Gottlieb SS, Deedwania PC, Wikstrand JC; MERIT-HF Study Group. Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure: analysis of the experience in Metoprolol Extended-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). *Circulation* 2002;105(13):1585-91.
12. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353(9146):9-13.
13. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJS, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106(17):2194-9.
14. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart Journal* 2005;26:215-25.
15. Schekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CSW, Tu W, Maglione M, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Card* 2003;41:1529-38.
16. Kotecha D, Manzano L, Krum H, Rosano G, Holmes J, Altman DG, et al. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of β blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis. *BMJ* 2016;353:i1855.
17. Rabi DM, Khan N, Vallee M, Hladunewich MA, Tobe SW, Pilote L. Reporting on sex-based analysis in clinical trials of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker efficacy. *Can J Cardiol* 2008;24(6):491-6.
18. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316(23):1429-35.
19. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325(5):293-302.
20. Limacher MC, Yusuf S, for the SOLVD Investigators. Gender differences in presentation, morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD): a preliminary report. In: Wenger NK, Speroff L, Packard B, editors. *Cardiovascular Health and Disease in Women*. Greenwich (CT): Le Jacq Communications 1993:345-8.
21. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA, Bangdiwala S. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003;361:1843-8.
22. Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1575-81.
23. Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Miura M, Shiroto T, Shimokawa H. Sex Differences in Patients with Chronic Heart Failure with Reference to Left Ventricular Ejection Fraction: A Report From the CHART-2 Study. *Gender and the Genome* 2018;2:27-42.
24. Tamargo J, Rosano G, Walther T, Duarte J, Niessner A, Kaski JC, et al. Gender differences in the effects of cardiovascular drugs. *Eur Heart J* 2017;38:163-82.
25. Hudson M, Rahme E, Behlouli H, Sheppard R, Pilote L. Sex differences in the effectiveness of angiotensin receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors in patients with congestive heart failure – a population study. *Eur J Heart Fail* 2007;9:602-9.
26. Alonso C, Molina B, Tamargo J, Sambola A. Aspectos diferenciales en la insuficiencia cardíaca en la mujer. *Rev Esp Cardiol* 2019;54:253-61.
27. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345(23):1667-75.
28. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB. Sex differences in clinical characteristics and prognosis in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Circulation* 2007;115:3111-20.
29. McMurray JJV, Ostergren J, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-71.
30. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial- the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-7.

31. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997;349:747-52.
32. Eisenberg E, Di Palo KE, Piña IL. Sex differences in heart failure. *Clin Cardiol* 2018;41(2):211-6.
33. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. PARADIGM-HF Investigators. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* 2014; 371:993-1004.
34. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, Martinez F, et al. PARAGON-HF Investigators. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381(17):1609-20.
35. The Digitalis Investigation Group. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* 1997. 336:525-33.
36. Gheorghiade M, Patel K, Filippatos G, Anker SD, van Veldhuisen DJ, Cleland JG, et al. Effect of oral digoxin in high-risk heart failure patients: a pre-specified subgroup analysis of the DIG trial. *Eur J Heart Fail* 2013;15(5):551-9.
37. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(18):1403-11.
38. Adams KF Jr, Patterson JH, Gattis WA, O'Connor CM, Lee CR, Schwartz TA, Gheorghiade M. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial: a retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(3):497-504.
39. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376(9744):875-85.
40. Taylor AL, Lindenfeld J, Ziesche S, Walsh MN, Mitchell JE, Adams K, et al; A-HeFT Investigators. Outcomes by gender in the African-American Heart Failure Trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(11):2263-7.
41. Werner U, Werner D, Heinbüchner S, Graf B, Ince H, Kische S, et al. Gender is an important determinant of the disposition of the loop diuretic torasemide. *J Clin Pharmacol* 2010; 50(2):160-8.
42. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341(10):709-17.
43. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martínez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2003;348(14):1309-21.
44. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364(1):11-21.
45. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martínez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381(21):1995-2008.
46. Baum C, Ruebsamen N, Ojeda F, Blankenberg S, Reichenspurner H, Schnabel RB, et al. Gender Differences in Clinical Characteristics and Outcomes in Patients Undergoing Heart Transplantation. *J Heart Lung Transpl* 2017;36(4):S233:Abstr 604.
47. Magnussen C, Bernhardt AM, Ojeda FM, Wagner FM, Gummert J, de By TMMH, et al. Gender differences and outcomes in left ventricular assist device support: The European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support. *J Heart Lung Transpl* 2018;37(1):61-70.
48. Kirklin JK, Xie R, Cowger J, de By TMMH, Nakatani T, Schueler S, et al. Second annual report from the ISHLT Mechanically Assisted Circulatory Support Registry. *J Heart Lung Transpl* 2018;37(6):685-91.
49. Bauersachs J, Arrigo M, Hilfiger-Kleiner D, Veltmann C, Coats AJ, Crespo-Leiro MG, et al. Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1096-105.
50. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, Cooper LT, Deswal A, Fonarow GC, et al; American Heart Association Committee on Heart Failure and Transplantation of the Council on Clinical Cardiology. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;134(23):e579-e646.
51. Davis MB, Arany Z, McNamara DM, Goland S, Elkayam U. Peripartum Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(2):207-21.
52. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: the International Society of Gender Medicine (IGM), the German Institute of Gender in Medicine (DGesGM), the European Society of Anaesthesiology (ESA), and the European Society of Gynecology (ESG) *European Heart Journal* 2018;39:3165-241.
53. Hilfiger-Kleiner D, Haghighi A, Berliner D, Vogel-Claussen J, Schwab J, Franke A, et al. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. *Eur Heart J* 2017;38(35):2671-9.

8. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN LA MUJER

8.A. Definición y clasificación

La hipertensión pulmonar (HP) es una entidad compleja que se caracteriza por la presencia de una presión arterial pulmonar (PAP) elevada, remodelación vascular pulmonar y, dependiendo de la etiología, lesiones vasculares pulmonares oclusivas, que conducen a la insuficiencia cardíaca derecha (ICD) y muerte precoz (1)

Se define como un aumento en la presión arterial pulmonar media (PAPM) >25 mm Hg en reposo medida mediante cateterismo cardíaco derecho (CCD) (2). Si bien en el Congreso mundial de HP realizado en Niza en 2018 se propuso una nueva clasificación hemodinámica para esta entidad, considerando como criterios la presencia de una PAPM >20 mm Hg, presión capilar pulmonar (PCP) ≤15 mm Hg y resistencias vasculares pulmonares (RVP) ≥3 UW (unidades Wood), actualmente es solo una propuesta de definición, ya que los estudios realizados en fármacos no han sido testeados en PAPM entre 20-24 mm Hg (3).

Clasificación: la HP puede presentarse en 5 grupos de acuerdo con los mecanismos fisiopatológicos subyacentes: Grupo 1: hipertensión arterial pulmonar (HAP); grupo 2: HP asociada a enfermedad cardíaca izquierda; grupo 3: HP asociada a enfermedad respiratoria y/o a hipoxemia; grupo 4: HP tromboembólica crónica (HPTC) y grupo 5: HP por mecanismos poco claros o multifactoriales (2,4).

8.B. Epidemiología

En las últimas dos décadas, la incidencia de enfermedad para todos los tipos de HP ha aumentado, particularmente entre las mujeres (5). Se ha informado que la incidencia de HAP varía de 1,1, 2,0 y 2,4 por millón en la población adulta por año en el Reino Unido/ Irlanda, Estados Unidos y Francia, respectivamente (6).

En el registro REVEAL, cuando se agrupó a la población según la edad al diagnóstico, pudieron observarse los siguientes resultados: en el grupo de entre 19-64 años se encontraba el 83,1% de la población, entre 65-75 años el 12,8% y en el grupo de más de 75 años solo el 4,1% de la población. La edad media al diagnóstico parece ser similar en ambos sexos, 46 ± 19 años para los hombres y 48 ± 17 años para las mujeres (7,8). Datos similares se pueden observar en el registro francés, donde se encontró que la edad media al diagnóstico era de 52 ± 15 años, para ambos sexos (6,9). Sin embargo, los diferentes registros mostraron que los hombres presentaban una PAP significativamente mayor que las mujeres al momento del diagnóstico, sin tener ningún tipo de influencia las comorbilidades preexistentes (10).

La supervivencia a 5 años observada en el registro REVEAL para la HAP es mejor en el sexo femenino (62%) que en el masculino (52%). Esto sugiere que las mujeres responden mejor a las opciones terapéuticas, o que las hormonas sexuales femeninas median efectos protectores. Cuando se tenía en cuenta la edad, la supervivencia solo era diferente entre hombres y mujeres después de los 60 años (1,10-12).

Existen datos epidemiológicos que demuestran que el sexo femenino, dentro del grupo de la HAP, es un factor de riesgo para HAP idiopática, con una relación mujer/hombre de 4,3/1 (10), ocurriendo lo mismo en la hipertensión portopulmonar y la asociada al virus de inmunodeficiencia humana (VIH) que tienden a ocurrir con mayor frecuencia en los hombres (1,6-11).

En la HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo (CTD), la diferencia de género informada varía de 4:1 a 9:1 de mujer a hombre. El registro REVEAL y el Registro Español de HAP encontraron una proporción de sexos de 9:1 para el sexo femenino y masculino, de los cuales la CTD más frecuente fue la esclerodermia. Otras enfermedades autoinmunes dominantes en las mujeres además de esta son el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoide (AR), el síndrome de Raynaud, el síndrome de CREST (variante de esclerodermia), el síndrome de Sjögren y la tiroiditis (1,11).

8.C. Fisiopatología, hormonas sexuales y autoinmunidad

La HAP es multifactorial y de naturaleza compleja. Las *hormonas sexuales endógenas femeninas*, en particular el 17β - estradiol y sus metabolitos, se han implicado en el desarrollo de la enfermedad, aunque la influencia de esta en la fisiopatología sigue siendo controvertida (1).

Los tres estrógenos principales son estrona, estradiol y estriol, como también se halla involucrada la aromatasa CYP19A1, enzima miembro de la superfamilia del citocromo P450, responsable de sintetizar estrógenos a través de la aromatización de andrógenos. Esta última estaría expresada en la capa media de las arterias pulmonares en los pacientes con HTP.

Los estrógenos activan tres receptores de estrógeno (ER), ER α , ER β y receptor de estrógeno acoplado a proteínas G (GPER) (12). El ER β aumenta el tono arterial y la presión arterial, mientras que ER α reduce la lesión vascular. En modelos animales se observó que la señalización de estrógenos a través de ER α , en particular, previene la hipertrofia de miocitos cardíacos y la fibrosis en el sexo femenino, por inhibición de la remodelación de citoquinas y síntesis de colágeno. Por lo tanto, se piensa que el ER β puede promover los efectos negativos de los estrógenos en las arterias pulmonares en HAP, mientras que ER α podría tener un efecto protector (1,11).

Los metabolitos de los estrógenos son hidroxilados por otros citocromos P450 (CYP), incluyendo el CYP1B1, que también se han visto involucrados en la fisiopatología de la HAP. Esto se debe a que esta se encuentra en altas concentraciones en el tejido pulmonar en pacientes con HAP, asociándose con el desarrollo y la progresión de la HAP. En condiciones normales, la expresión de CYP1B1 es baja. Esto hace que los CYP sean enzimas clave en la fisiopatología de la HAP por la formación de metabolitos activos (1,11-13).

Dado que la disfunción del ventrículo derecho (VD) es el mejor predictor pronóstico en la HAP, y que las mujeres se ven afectadas con menos gravedad que los hombres con respecto a la disfunción ventricular, se cree que el estrógeno podría ser cardioprotector al prevenir la disfunción y la hipertrofia del VD, mediante la inhibición de la inflamación, la fibrosis (como se mencionó anteriormente) y la señalización apoptótica, y mejorar así la función mitocondrial y la contractilidad del VD (14). La mayor fracción de eyección (FEVI) del VD y la tasa

de supervivencia en las mujeres se correlacionan con los niveles de estradiol, ya que se ha observado que estos efectos disminuyen luego de la menopausia (14-16).

Mucho se ha escrito sobre la etiología genética de la HAP, teniendo a la mutación del gen que codifica el receptor 2 de la proteína morfogenética ósea (BMP2) como una de las principales. Este receptor está involucrado en la regulación del crecimiento y la apoptosis celular, entre las que se encuentran las células musculares lisas y las células endoteliales pulmonares (17). Las mutaciones de este gen son las responsables de la disminución de la expresión y la función del receptor BMP2, dando lugar a la proliferación anómala de las células musculares lisas pulmonares, así como también, a la aparición de células resistentes a la apoptosis, favoreciendo, por lo tanto, la formación de lesiones plexiformes que son específicas de la HAP (18,19). Recientemente ha surgido evidencia de que ER α tiene un sitio de unión en el receptor BMP2 y, por lo tanto, puede reducir su expresión dando evidencia de un papel funcional de ER α en HAP. Es posible que el aumento de los niveles de estrógenos endógenos en las mujeres en comparación con los hombres, provoque una disminución en la expresión de gen que codifica el BMP2 y contribuya a una mayor incidencia de HAP en ellas (1,9).

Como se ha mencionado previamente, en la diferencia en la supervivencia entre hombre y mujeres que desarrollan HAP se piensa también que los andrógenos pueden desempeñar un papel. La *testosterona* es el esteroide androgénico principal. Se sintetiza principalmente en los testículos y en los ovarios, aunque también se secretan pequeñas cantidades de la corteza suprarrenal. Los efectos de la testosterona están mediados por el receptor de andrógenos, que se encuentra en múltiples tejidos, incluido el músculo liso vascular y las células endoteliales, así como también en el pulmón (20). La testosterona puede activar el receptor directamente, o después de su conversión por la enzima 5 α -reductasa a la dihidrotestosterona (DHT) androgénica. A nivel de la vasculatura pulmonar, se observó que la testosterona actúa como un potente vasodilatador, independientemente del género. De hecho, es más potente que el estrógeno en este lecho vascular. El mecanismo de vasodilatación puede ser independiente del endotelio y el óxido nítrico (ON), así como también de la inhibición de la entrada de calcio (Ca⁺⁺) a través de canales de calcio dependientes de voltaje. Por lo tanto, los efectos vasculares protectores de la testosterona podrían proporcionar una justificación para una menor incidencia de HAP en los hombres, debido a que tienen mayor concentración de esta. Sin embargo, a medida que se establece la HAP, el progreso de la enfermedad puede ser más exagerado en los hombres a causa de los efectos negativos de la testosterona en el VD que conduce al posterior fallo derecho. Varios estudios epidemiológicos mostraron que el hombre tiene una apoptosis de cardiomiocitos más acelerada, una FEVI de VD más baja y mayor masa de VD, lo que lleva a aumento de la inflamación y remodelación adversa del miocardio y de la pared de los vasos, y contribuye a la vasoconstricción de pequeños vasos en el pulmón, y así, a la patogénesis de la HAP (1,21-23).

En resumen, en la HAP, las hormonas sexuales parecen influir en el desarrollo y la progresión de la enfermedad. La evidencia sugiere que el estradiol promueve la cardioprotección, mientras que la testosterona contribuye a la hipertrofia cardíaca y, en consecuencia, al fallo del VD.

Otro factor de riesgo asociado al sexo femenino es el aumento de la *autoinmunidad*, que conlleva niveles elevados de citoquinas y factores de crecimiento, el cual también pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo de HAP. Por ejemplo, la HAP es una complicación devastadora en pacientes con enfermedades autoinmunes como la esclerosis sistémica y el lupus eritematoso sistémico (LES) (24), así como también se asocian el género femenino y la hepatitis autoinmune con un mayor riesgo de hipertensión portopulmonar (1).

La esclerodermia presenta dos formas clínicas: cutánea limitada que ocurre con mayor frecuencia en mujeres y cutánea difusa que ocurre con mayor frecuencia en hombres (25). La forma difusa se presenta de modo más grave, con una progresión más rápida y con mayor incidencia de HAP y, por lo tanto, un mayor riesgo de IC y muerte (26). En las mujeres, en cambio, frecuentemente su afección es localizada y desarrolla una enfermedad menos grave y con mortalidad más baja (25). Un estudio de 63 pacientes con esclerodermia que presentaron HAP aislada, encontró que la menopausia aumentó el riesgo de desarrollar HAP, particularmente en el subgrupo de mujeres con síndrome de CREST (acrónimo para una forma sistémica de esclerodermia). La terapia de reemplazo hormonal mejoró la HAP asociada a la forma localizada de la esclerodermia en mujeres posmenopáusicas. Los 20 pacientes con forma localizada que recibieron reemplazo hormonal no desarrollaron HAP mientras que 8/41 (19,5%) pacientes que no recibieron terapia (también de la forma localizada), desarrollaron HAP después de la menopausia. Estos datos sugieren que la menopausia empeora la enfermedad en mujeres con HAP, debido posiblemente al descenso hormonal que ocurre en la mujer, ya referido anteriormente (10).

Además de los efectos directos de las hormonas sexuales y la autoinmunidad, el tratamiento farmacológico que actualmente se utiliza en HAP también puede tener diferentes efectos sobre el VD según el sexo.

8.D. Diferencias en el tratamiento de la hipertensión pulmonar

Existen varios fármacos actualmente disponibles para el tratamiento de la HAP y HPTC (4).

Un estudio realizado en ratones hembras, demostró que los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (IPDE-5), como el sildenafil, taladafil o vardenafil, presentan acción estrógeno-dependiente mediada por la síntesis cardíaca

del segundo mensajero, guanilato monofosfato cíclico (cGMP) a través del óxido nítrico (ON) sintasa endotelial y la vía de la guanilil ciclasa soluble. Por medio de estos se produce una activación de la proteinquinasa G en los miocitos ventriculares con un efecto dosis-dependiente, aumentando así el inotropismo cardíaco. Esta observación demuestra la mejor respuesta del VD después del tratamiento de pacientes femeninas con HAP en comparación con sus pares masculinos, lo que podría explicar la diferencia significativa en la supervivencia de estos pacientes (13,27).

También se observaron diferencias en la respuesta y pronóstico según sexo, con respecto al tratamiento, con los inhibidores o antagonistas de los receptores de la endotelina (ARE), como bosantán, ambrisentán o macitentan. Se ha informado que los ARE mejoraron la distancia caminada, en la prueba (*test*) de marcha de 6 minutos, especialmente en las mujeres, con una mejora de 44,1 metros en comparación con 16,7 metros en los hombres (1). Estas diferencias en las respuestas clínicas a los ARE podrían estar relacionadas, en parte, con niveles más altos de endotelina-1 (ET-1) circulante y una mayor vasoconstricción mediada por el receptor de ET tipo A en los hombres (13,28).

El uso de ARE o IPDE-5 se correlacionó significativamente con un mejor pronóstico en las mujeres, pero no en los hombres (1). Una hipótesis podría ser que, al presentar los hombres PAP media significativamente mayor que las mujeres al momento del diagnóstico, nos encontraríamos con un fenotipo menos grave en el sexo femenino.

No se han visto diferencias entre sexos con el uso de prostaciclina.

Para concluir, es importante comprender que las diferencias de sexo en los subgrupos de HAP pueden proporcionar información importante sobre la patogénesis de la enfermedad, ya sea desde su fisiopatología y supervivencia hasta la respuesta al tratamiento.

Recomendaciones: no hay recomendaciones específicas para mujer excepto las relacionadas con el embarazo. La mortalidad se estima entre 12 y 17%, relacionada con complicaciones (29,30). En estos casos se debe desaconsejar el embarazo. Debe adicionarse un método de barrera en caso de tratamiento con bosantán, dado que esta medicación disminuye la eficacia de los anticonceptivos orales. En caso de producirse el embarazo, la paciente podría tratarse con terapias específicas para HAP hasta el momento del nacimiento, que debe realizarse con una cesárea planificada (4,31,32).

Y en caso de utilizar anticonceptivos estrogénicos, deben prevenirse también los eventos tromboembólicos. Se recomienda usar anticonceptivos con progestágenos adicionados a un método de barrera (32).

La terapia de reemplazo hormonal no está aconsejada, y se reserva para los casos con síntomas mal tolerados. En caso de requerirla debe asociarse con anticoagulación por vía oral (4,31).

Dado que este grupo de entidades conlleva alteración y limitación de la calidad de vida, los pacientes (sin discriminación de género) requieren asistencia psicológica. Los grupos de autoayuda pueden desempeñar un papel importante (4,31).

Puntos clave: Hipertensión pulmonar en la mujer

- La edad media al diagnóstico de la HP es similar entre mujeres y hombres.
- Los hombres presentaban una PAP significativamente mayor que las mujeres al momento del diagnóstico, excepto cuando la etiología son las enfermedades autoinmunes, de las cuales la más frecuente la esclerodermia.
- La supervivencia a 5 años observada de la HAP es mayor en el sexo femenino, lo que sugiere que las mujeres responden mejor a las opciones terapéuticas.
- En las mujeres el ventrículo derecho (VD) se ve afectado con menor gravedad que los hombres.
- Las hormonas sexuales parecerían jugar un papel en el desarrollo de la HAP. Los estrógenos parecerían promover la cardioprotección, mientras que la testosterona contribuye a la remodelación y consecuente fallo del VD.
- La HP puede empeorar con la menopausia, sugestivo del papel de los estrógenos endógenos.
- No hay recomendaciones específicas para mujer, excepto en contexto del embarazo.
- El mismo se desaconseja por el riesgo materno y fetal.
- Se sugiere instruir a las pacientes del riesgo que implica un embarazo, y realizar control de natalidad.
- Dado que la HP, en muchos casos, conlleva a compromiso y limitación de la calidad de vida, se aconseja soporte psicológico, como también pueden ser útiles grupos de autoayuda.

Recomendaciones: Hipertensión pulmonar en la mujer (4,31,32)	Clase	Nivel de evidencia
– El soporte psicológico y la integración a grupos de autoayuda pueden mejorar la calidad de vida.	I	C
– Se debe desaconsejar el embarazo en toda paciente con HP.	I	C
– Se aconseja ejercicio físico regular aeróbico según las posibilidades de la paciente.	IIa	B
– No se recomienda la terapia de reemplazo hormonal, aunque en caso de requerirla por sintomatología, debe adicionarse anticoagulación.	III	A

BIBLIOGRAFÍA

1. Mair KM, Johansen AK, Wright AF, Wallace E, MacLean MR. Pulmonary arterial hypertension: basis of sex differences in incidence and treatment response. *Br J Pharmacol* 2014;171(3):567-79.
2. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53:1801913.
3. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmüller P, Klinger JR, Nicolls MR, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J* 2019;53(1):1801887.
4. Guías Argentinas de Consenso en Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Pulmonar de la Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2017;85(Supl 3). Disponible: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2017/10/guias-argentinas-de-consenso-en-diagnostico-y-tratamiento-de-la-hipertension-pulmonar.pdf>
5. Hyduk A, Croft JB, Ayala C, Zheng K, Zheng ZJ, Mensah GA. Pulmonary hypertension surveillance-United States, 1980-2002. *MMWR Surveill Summ* 2005;54(5):1-28.
6. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(9):1023-30.
7. Farber HW, Miller DP, Poms AD, Badesch DB, Frost AE, Muros-Le Rouzic E, et al. Five-Year outcomes of patients enrolled in the REVEAL Registry. *Chest* 2015;148(4):1043-54.
8. Ventetuolo CE, Praetgaard A, Palevsky HI, Klinger JR, Halpern SD and Kawut SM. Sex and haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2014; 43:523-30.
9. Memon HA, Park MH. Pulmonary Arterial Hypertension in Women. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2017;13(4):224-37.
10. Ventetuolo CE, Hess E, Austin ED, Barón AE, Klinger JR, Lahm T, et al. Sex-based differences in veterans with pulmonary hypertension: Results from the veterans affairs-clinical assessment reporting and tracking database. *PLoS One* 2017;12(11):e0187734.
11. Batton KA, Austin CO, Bruno KA, Burger CD, Shapiro BP, Fairweather D. Sex differences in pulmonary arterial hypertension: role of infection and autoimmunity in the pathogenesis of disease. *Biol Sex Differ* 2018;9(1):15.
12. Lahm T, Crisostomo PR, Markel TA, Wang M, Wang Y, Tan J, Meldrum DR. Selective estrogen receptor-alpha and estrogen receptor-beta agonists rapidly decrease pulmonary artery vasoconstriction by a nitric oxide-dependent mechanism. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008;295(5):R1486-R1493.
13. Kozu K, Sugimura K, Aoki T, Tatebe S, Yamamoto S, Yaoita N, et al. Sex differences in hemodynamic responses and long-term survival to optimal medical therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Heart Vessels* 2018;33(8):939-47.
14. Jacobs W, van de Veerdonk MC, Trip P, de Man F, Heymans MW, Marcus JT, et al. The right ventricle explains sex differences in survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2014;145:1230-6.
15. Lahm T, Frump AL, Albrecht ME, Fisher AJ, Cook TG, Jones TJ, et al. 17β-Estradiol mediates superior adaptation of right ventricular function to acute strenuous exercise in female rats with severe pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016;311(2):L375-88.
16. Hayward CS, Kelly RP, Collins P. The roles of gender, the menopause and hormone replacement on cardiovascular function. *Cardiovasc Res* 2000;46:28-49.
17. Fujii M, Takeda K, Imamura T, Aoki H, Sampath TK, Enomoto S, et al. Roles of bone morphogenetic protein type I receptors and Smad proteins in osteoblast and chondroblast differentiation. *Mol Biol Cell* 1999;10(11):3801-13.
18. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, Elliott CG, Nichols WC, Soubrier F et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019;53(1):1801899.
19. Teichert-Kuliszewska K, Kutryk MJ, Kuliszewski MA, Karoubi G, Courtman DW, Zucco L et al. Bone morphogenetic protein receptor-2 signaling promotes pulmonary arterial endothelial cell survival: implications for loss-of-function mutations in the pathogenesis of pulmonary hypertension. *Circ Res* 2006;98(2):209-17.
20. Mikkonen L, Pihlajamaa P, Sahu B, Zhang FP, Jänne OA. Androgen receptor and androgen-dependent gene expression in lung. *Mol Cell Endocrinol* 2010;12(1-2):14-2.
21. English KM, Jones RD, Jones TH, Morice AH, Channer KS. Gender differences in the vasomotor effects of different steroid hormones in rat pulmonary and coronary arteries. *Horm Metab Res* 2001;33(11):645-52.
22. Kawut SM, Lima JA, Barr RG, Chahal H, Jain A, Tandri H, et al. Sex and race differences in right ventricular structure and function: the multi-ethnic study of atherosclerosis-right ventricle study. *Circulation* 2011;123(22):2542-51.
23. Arnold AP, Cassis LA, Eghbali M, Reue K, Sandberg K. Sex hormones and sex chromosomes cause sex differences in the development of cardiovascular diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37:746-56.
24. Ruiz-Irastorza G, Garmendia M, Villar I, Egurbide MV, Aguirre C. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and diagnostic strategy. *Autoimmun Rev* 2013;12(3):410-5.
25. Hussein H, Lee P, Chau C, Johnson SR. The effect of male sex on survival in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2014;41:2193-200.
26. Elhai M, Avouac J, Walker UA, Matucci-Cerinic M, Riemekasten G, Airò P, et al. A gender gap in primary and secondary heart dysfunctions in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis* 2016;75:163-9.
27. Sasaki H, Nagayama T, Blanton RM, Seo K, Zhang M, Zhu G, et al. PDE5 inhibitor efficacy is estrogen dependent in female heart disease. *J Clin Invest* 2014;124:2464-71.

28. Polderman KH, Stehouwer CD, van Kamp GJ, Dekker GA, Verheugt FW, Gooren LJ. Influence of sex hormones on plasma endothelin levels. *Ann Intern Med* 1993;118:429-32.
29. Jaïs X, Olsson KM, Barbera JA, Blanco I, Torbicki A, Peacock A, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J* 2012;40:881-5.
30. Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, Torres F, Pacheco LD, Feldman J, de Boisblanc B. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience. *Chest* 2013;143:1330-6.
31. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2016;37:67-119.
32. Hemnes AR, Kiely DG, Cockrill BA, Safdar Z, Wilson VJ, Al Hazmi M, et al. Statement on pregnancy in pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute. *Pulm Circ* 2015;5(3):435-65.

9. ELECTROFISIOLOGÍA EN LA MUJER

Desde el punto de vista electrofisiológico, se han descrito diferencias en relación con el género. Este apartado estará enfocado en la fibrilación auricular, el síndrome de Brugada y la terapia de resincronización cardíaca.

9.A. Fibrilación auricular en la mujer

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente a nivel poblacional general. Sin embargo, su prevalencia varía según el género. La prevalencia es menor en mujeres (373/100.000) comparada con la prevalencia en hombres (596/100.000) (1). Según el estudio Framingham, la incidencia de FA en mujeres es 1,6-2,7 (cada 1.000 personas/año) comparado con 3,8-4,7 en hombres (2). Además, la incidencia aumenta significativamente con la edad y alcanza valores cercanos al 30% en el rango etario entre 85 y 89 años, tanto en hombres como en mujeres (3). Sin embargo, debido a la mayor sobrevivencia de las mujeres, el número absoluto de mujeres con FA es mayor al de los hombres (4).

Los factores de riesgo asociados a FA tanto en hombres como en mujeres incluyen la edad, el índice de masa corporal (IMC), la hipertensión arterial (HTA), la diabetes (DBT), la enfermedad valvular y el infarto de miocardio (IAM) (5). Las mujeres con FA tienen mayor prevalencia de HTA y de cardiopatía de origen valvular, y menor prevalencia de enfermedad coronaria (EC) con respecto a los hombres con FA (6). La edad es el factor de riesgo más importante. La incidencia de FA se duplica por cada incremento de 10 años en la edad. Las mujeres con FA son, en promedio, mayores que los hombres. En el estudio Framingham, el 74% de las mujeres con FA tenían una edad ≥ 70 años, en comparación con el 58% de los hombres (2).

Para predecir el riesgo de accidente cerebro vascular (ACV) en pacientes con FA y guiar el inicio de anticoagulación, las guías de práctica clínica recomiendan el uso de la puntuación CHA₂DS₂-VASc. Según el CHA₂DS₂-VASc, a cada uno de los siguientes factores se les asigna un punto: insuficiencia cardíaca (IC), HTA, edad entre 65-74 años, DBT, enfermedad vascular y sexo femenino; ACV previo y edad ≥ 75 años califican para dos puntos cada uno. El sexo femenino es un factor de riesgo independiente bien reconocido para el ACV relacionado con la FA y el tromboembolismo sistémico (3,7).

Con respecto a la presentación clínica, las mujeres con FA manifiestan mayor sintomatología y peor calidad de vida que los hombres (8). En una revisión sistemática, la FA asintomática fue menos frecuente en las mujeres que en los hombres (RR 0,57; 0,52- 0,64) (9). Además, al momento de la consulta, las mujeres se presentan con síntomas de mayor tiempo de evolución y más frecuentemente con síntomas atípicos, como debilidad y fatigabilidad. La presencia de síntomas atípicos podría ser responsable del retraso en el diagnóstico adecuado y relacionarse con el peor resultado observado en las mujeres (10,11).

En las guías no hay diferencias de género con respecto al diagnóstico y tratamiento, y cuanto más precoz se instaure este último, más eficaz será (5). Diversos estudios han demostrado que las mujeres tienen un diagnóstico más tardío y menor derivación a centros de mayor complejidad para su tratamiento. Se les realiza menor porcentaje de cardioversión eléctrica, así como menos procedimientos de ablación con catéter. La ablación de FA consiste en el aislamiento eléctrico de las venas pulmonares, lugares principales de localización de gatillos que forman parte de la fisiopatología de la FA. En este punto, cabe destacar, que las mujeres que llegan al procedimiento de ablación son más añosas y al momento de la intervención llevan más tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas. Por otro lado, se ha descrito mayor porcentaje de recurrencia al año de la ablación y mayor porcentaje de complicaciones asociadas al procedimiento, sobre todo relacionadas con sangrado. Algunos estudios han descrito en las mujeres la presencia de focos extrapulmonares, lo cual podría estar relacionado con los peores resultados descritos en la ablación (12-14).

Algunas diferencias electrofisiológicas y estructurales podrían relacionarse con las diferencias descritas en FA en cuanto al género. Sin embargo, los datos de la bibliografía aún son inciertos. En modelos experimentales se describen potenciales de acción en el tejido auricular y venas pulmonares más prolongados, y potenciales de reposo de membrana más negativos (14).

Puntos clave: Fibrilación auricular en la mujer

- En la mujer, la FA tiene una prevalencia, una presentación clínica, pronóstico y evolución diferentes con respecto al hombre.
- Tienen mayor presentación con síntomas atípicos, que probablemente es la causa de un diagnóstico más tardío como también de menor cardioversión eléctrica y de que reciban menor porcentaje de ablación.
- La mujer, llega a la ablación a edades más avanzadas, con mayor duración de la arritmia, y tiene más recurrencia luego del procedimiento. También presenta más complicaciones ligadas al procedimiento, en especial asociadas al sangrado.
- En cuanto al accidente cerebro vascular asociado a FA, la mujer tiene mayor riesgo; el sexo femenino es un factor de riesgo independiente para el riesgo embólico.
- No hay diferencias en las recomendaciones entre hombres y mujeres en cuanto a la terapéutica médica e intervencionista.

9.B. Síndrome de Brugada en la mujer

El síndrome de Brugada (SB) es una canalopatía con herencia autosómica dominante caracterizada por presentar una patente electrocardiográfica característica en derivaciones precordiales derechas (V1-V3) en ausencia de enfermedad cardíaca estructural, con un mayor riesgo de muerte súbita (MS) cardíaca.

En 1992 se realiza el informe inicial de 8 pacientes con SB, de los cuales 6 eran masculinos (15). Desde la descripción del síndrome ya se observa una predominancia del género masculino. En los estudios asiáticos, la predominancia masculina es del 90-96% mientras que en los europeos es del 60-70% (16,17). La estratificación de riesgo fue descrita principalmente en poblaciones con mayoría masculina, donde muchas de las características clínicas o electrocardiográficas descritas en los estudios que se desarrollaron a continuación, mostraron asociarse con eventos arrítmicos.

En 2007, un estudio japonés demostró que los hombres con síndrome SB presentaban un mayor nivel de testosterona ($631 \pm 176 \text{ ng/dL}$ vs. $537 \pm 158 \text{ ng/dL}$; $p = 0,002$), un menor índice de masa corporal ($22,1 \pm 2,9 \text{ kg/m}^2$ vs. $24,6 \pm 2,6 \text{ kg/m}^2$; $p < 0,001$) y un menor porcentaje de grasa corporal ($19,6 \pm 4,9\%$ vs. $23,1 \pm 4,7\%$; $p = 0,001$) que un grupo de hombres control (18).

En 2008, Benito y cols. (19) presentaron las diferencias entre los géneros en una serie de 384 pacientes donde 112 (29,2%) eran mujeres. Al momento del diagnóstico los pacientes femeninos presentaban mayor historia familiar de MS (45% vs. 31%; $p = 0,007$), menor historia de MS reanimada (1% vs. 6%, $p = 0,01$) y menor presencia de patente tipo 1 de Brugada espontánea (23% vs. 47%; $p < 0,001$). La tasa de inducción de arritmia ventricular sostenida en el estudio electrofisiológico (EEF) fue menor en mujeres (12% vs. 32%; $p < 0,001$). A pesar de un similar seguimiento, la tasa de eventos [MS, MS reanimada con fibrilación ventricular (FV) documentada o choques apropiados por cardiodesfibrilador implantable (CDI)] fue menor en mujeres (2,8% vs. 11,6%; $p = 0,003$). El género masculino se asoció con una mayor cantidad de eventos en el análisis univariado (HR 4,45; 1,36-14,58; $p = 0,014$), sin lograr diferencias significativas en el análisis multivariado (HR 2,82; 0,64-12,4, $p = \text{NS}$). Al analizar la población femenina, los factores que se asociaron con eventos fueron la presencia de fibrilación auricular (67% vs. 11%; $p = 0,04$) y de un intervalo PR o HV más prolongados ($240 \pm 62 \text{ ms}$ vs. $173 \pm 32 \text{ ms}$; $p = 0,001$ y $60 \pm 11 \text{ ms}$ vs. $46 \pm 8 \text{ ms}$; $p = 0,02$), respectivamente (19).

En 2016, Sieira y cols. presentaron la serie con mayor porcentaje de mujeres hasta esa fecha: 228 (42,1%) de un total de 542 pacientes. Dentro de las características basales, las mujeres presentaban más patente tipo I espontánea (7,9% vs. 23,2%; $p < 0,01$), más historia familiar de MS (51,3% vs. 8,3; $p = 0,04$), un QRS más angosto ($92 \pm 21 \text{ ms}$ vs. $102 \pm 20 \text{ ms}$; $p < 0,01$), menor inducibilidad de taquicardia ventricular (TV)/FV en el EEF (5,5% vs. 22,3; $p < 0,01$) y menos implante de CDI (28,1% vs. 41,7%; $p < 0,01$). Durante el seguimiento las mujeres presentaron menos eventos (MS o choques apropiados por CDI) que los hombres (0,7%/año vs. 1,9%/año; $p = 0,02$). Al considerar las mujeres que presentaron eventos (MS o choques por CDI) en cualquier momento, la presencia de fibrilación auricular (HR 4,7; 1,2-18,1; $p = 0,03$) y el estado de probando (HR 4,0; 1,1-14,4; $p = 0,03$), se asociaron con eventos en el análisis univariado (20).

En 2019 Berthome y cols. (21) presentaron la serie con mayor cantidad de mujeres: 494 (31%) de un total de 1613 pacientes. Las mujeres presentaban mayor edad al momento del diagnóstico (47 ± 16 años vs. 44 ± 16

años; $p = 0,02$), mayor historia familiar de SB (50% vs. 24%; $p < 0,001$) o MS (39% vs. 27%; $p < 0,001$), eran más frecuentemente asintomáticas al diagnóstico (86% vs. 77%; $p = 0,001$) y presentaban un intervalo QTc > 460 ms más frecuentemente (5% vs. 4%; $p = 0,02$). Por el otro lado, las mujeres eran menos frecuentemente probandos (55% vs. 82%; $p < 0,001$), presentaban menos patente tipo I espontánea (22% vs. 36%; $p = 0,001$) o en derivaciones periféricas (2% vs. 4%; $p = 0,03$), menos QRS > 120 ms (8% vs. 15%; $p < 0,001$), menos intervalo onda T-pico/T-fin > 100 ms (37% vs. 45%; $p = 0,003$), menos repolarización precoz (1% vs. 3%; $p < 0,03$), menos signo de aVR (15% vs. 11%; $p = 0,01$), se implantaban menos CDI (20% vs. 34%; $p < 0,001$), se realizaban menos EEF (26% vs. 38%; $p < 0,001$) y presentaban menos inducibilidad de TV/FV en el mismo (27% vs. 42%; $p = 0,003$). Durante un seguimiento medio de 5,5 años, las mujeres sufrieron menos eventos de MS reanimada, choques apropiados por CDI o arritmia ventricular (2% vs. 7%) y presentaban su primer evento a una mayor edad ($48,6 \pm 17,8$ vs. $43 \pm 14,2$; $p < 0,001$). En el análisis univariado el género masculino se asoció con mayor riesgo de eventos (HR 2,96; 1,6-5,4; $p = 0,0005$) y en la población femenina los factores que se asociaron con eventos fueron: la disfunción del nódulo sinusal (HR 18,1; 4,0-82,9; $p = 0,0002$), la patente tipo I en derivaciones periféricas (HR 11,1; 1,8-19,4; $p = 0,0002$) y el signo de aVR (HR 4,9; 1,6-15,7; $p = 0,007$), mientras que en el análisis multivariado el estado de probando (HR 10,2; 1,7-61,4; $p = 0,01$), el antecedente de MS (HR 69,4; 12-321,5; $p < 0,0001$) o síncope (HR 6,8; 1,3-34,4; $p = 0,02$), un QRS > 120 ms en D2 (HR 4,7; 1,2-19,5; $p = 0,03$) y la fragmentación del QRS (HR 20,2; 1,8-228,9; $p = 0,02$), también alcanzaron significancia estadística (21).

El estudio *Survey on Arrhythmic Events in BRUGADA Syndrome* (17) (SABRUS) incluyó 678 pacientes con al menos un evento arrítmico registrado (cualquier arritmia ventricular sostenida documentada al comienzo de una MS reanimada o choques apropiados por CDI) de los cuales 59 eran mujeres. Es el registro con mayor cantidad de pacientes con eventos arrítmicos y el único que analizó las diferencias de género en los diferentes grupos etarios. La tasa hombres/mujeres (H/M) fue de 10,4 en toda la población, con rangos de 25,2 entre los 27 y 37 años a 1,9 y 2,0 en la población pediátrica (< 16 años) y geriátrica (> 70 años), respectivamente, marcando un claro predominio masculino entre los 16 y 70 años, sin diferencias en la población pediátrica y geriátrica. En la población general, las mujeres presentaban menos patente tipo I espontánea (41% vs. 69%; $p < 0,001$), menos inducibilidad de TV/FV en EEF (36% vs. 66%; $p < 0,001$) habiendo realizado una similar proporción de EEF (66% vs. 58%; $p = 0,2$) y mayor expresión de mutaciones en el gen SCN5A (48% vs. 28%; $p < 0,01$) habiendo realizado una similar proporción de pruebas genéticas (71% vs. 72%; $p = 0,8$). Al comparar el tiempo hasta el primer evento arrítmico en > 16 años, las mujeres presentaban mayor edad ($49,5 \pm 14,4$ vs. $43 \pm 12,7$; $p = 0,001$) que los hombres. Por otro lado, en los < 16 años, la presencia de una patente tipo I espontánea en las mujeres se asoció con menor edad al evento ($0,9 \pm 0,7$ vs. $5,9 \pm 4,7$; $p = 0,004$) (17).

Las observaciones que se encontraron consistentemente en los estudios previamente comentados son la menor prevalencia del SB, la menor expresión de una patente tipo I, la menor inducibilidad de TV/FV en el EEF y menor riesgo de eventos arrítmicos en las mujeres.

El riesgo de presentar eventos arrítmicos parece estar afectado por la pubertad y la menopausia, comportándose el ciclo hormonal femenino como un factor protector. Los factores que se comportaron como predictores de eventos arrítmicos en las mujeres fueron el antecedente de MS, el síncope, el estado de probando, la disfunción del nódulo sinusal, la fragmentación y la duración > 120 ms del QRS, la fibrilación auricular y la prolongación del intervalo PR.

Es interesante cómo en una patología que se describe con una herencia autosómica dominante (principalmente asociada a mutaciones en el gen SCN5A del cromosoma 3) se encuentra mayor penetrancia y eventos arrítmicos en el género masculino. Dos hipótesis se han propuesto para explicar las diferencias entre los géneros en el SB: diferencias intrínsecas en la corriente iónica y la influencia hormonal.

Puntos clave: Síndrome de Brugada en la mujer

- Los estudios de síndrome de Brugada han demostrado diferencias de género que deben evaluarse con mayor profundidad.
- Parecería que habría que estratificar el riesgo de MS de forma diferente en hombres y mujeres.
- Por el momento no se pueden emitir diferencias en las recomendaciones para tratamiento y estratificación de riesgo entre hombres y mujeres con SB.

9.C. Terapia de resincronización cardíaca en la mujer

Es muy bien conocido que la Terapia de Resincronización Cardíaca (TRC) en pacientes con Insuficiencia Cardíaca Crónica (ICC), con función ventricular izquierda severa y bloqueo completo de rama izquierda (BCRI), mejora la clase funcional según la New York Heart Association (NYHA), incrementa la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y en algunos casos produce remodelado miocárdico reverso, logrando de esta manera mejorar la calidad de vida, incrementar la sobrevida y disminuir eventos como hospitalización por ICC (22,23).

Sin embargo, existe aproximadamente un 30% de pacientes no respondedores, por diversas causas asociadas al implante o a datos intrínsecos de cada paciente, entre los cuales el sexo ha demostrado ser una variable independiente de respuesta a la TRC, siendo el femenino el más beneficiado, pues incluso llegan a observarse con frecuencia hiperrespondedores en este subgrupo (23).

En 2015, Zusterzeel y cols. en el Registro Nacional Cardiovascular (NDCR) – Food and Drug Administration (FDA), con 75.079 pacientes, 84% con TRC-Desfibrilador (TRC-D), mostraron que ambos sexos con BCRI y QRS ≥ 150 ms (Clase I para recomendación de TRC-D) se benefician con disminución de eventos e incrementa la sobrevida, pero que las mujeres con BCRI y QRS entre 130 y 149 ms también presentaron disminución de eventos y mortalidad significativa, con lo cual también sería válida la indicación de TRC-D en este subgrupo (24).

Por otro lado, en 2017 en la revisión de Costanzo se presentan los resultados obtenidos de estudios observacionales, aproximadamente 145.000 portadores de TRC-D/cardiodesfibrilador implantable (CDI). Los hallazgos, evaluando diferencias por sexo, demostraron que las mujeres tuvieron mayor incidencia de cardiopatía no isquémica y muy frecuentemente presentaron verdadero BCRI. Asimismo, presentaron menor incidencia de FA y volúmenes de ventrículo izquierdo más pequeños que en el hombre, lo cual se encuentra a favor de la mejor respuesta a la TRC (23).

En los 2 registros revisados por Costanzo, solo el IMPROVE-HF, donde los volúmenes ventriculares fueron analizados con área de superficie corporal, los resultados de eventos y mortalidad no difirieron según el sexo (23).

Posteriormente los estudios aleatorizados controlados presentaron resultados no coincidentes, por lo tanto, no concluyentes; por ejemplo, el estudio MIRACLE indica un gran beneficio para sexo femenino, mientras que los estudios COMPANION y CARE-HF niegan diferencia de supervivencia entre ambos sexos (23). El metanálisis conducido por la FDA incluyó los 3 estudios: MADIT-CRT, RAFT y REVERSE, por cumplir con los datos de inclusión de ICC leve con clase funcional II NYHA. Se aleatorizaron 4.076 pacientes a TRC-D versus CDI. Los resultados confirmaron que también se beneficiaron las mujeres con BCRI y QRS entre 130 y 149ms, disminuyendo eventos de ICC y mortalidad (23-25).

Puntos clave: Terapia de resincronización cardíaca en la mujer

- Las guías actuales no discriminan las recomendaciones según el sexo.
- Existe un subgrupo de mujeres con parámetros distintos de aquellos de las guías, que se benefician con la terapia de resincronización cardíaca: *MUJERES con ICC, Clase funcional NYHA $\geq$ II, FEVI $\geq 30\%$, con BCRI y QRS ≥ 130 ms*, por lo que se recomienda su inclusión.

Recomendaciones: Electrofisiología en la mujer	Clase	Nivel de evidencia
Fibrilación auricular en la mujer (3,5,26)		
– Control intensivo de todos los FRC, en especial HTA, DBT, sobrepeso, obesidad como medida prevención de la fibrilación auricular (FA) y de eventos cerebrovasculares (ACV).	I	A
– Se recomienda estatificar el riesgo acorde con el género para evaluar el riesgo de accidente cerebrovascular con escala de riesgo (CHADS2 o CHA2DS2-VASc), con excepción de la FA de origen valvular.	I	A
– Se recomienda una evaluación completa incluyendo antecedentes, examen físico y evaluación de condiciones concomitantes y comorbilidades en todo paciente, independientemente del género, con FA.	I	C
– La mujer puede presentar síntomas atípicos como disnea o fatigabilidad; se debe sospechar la posibilidad de FA.	Ila	C
– Se deben ofrecer las mismas herramientas diagnósticas y terapéuticas de la FA para mujeres y hombres a fin de prevenir el ACV y la morbilidad.	I	A
– Se recomienda anticoagulación oral en pacientes con FA, con escala de CHA2DS2-VASc ≥ 2 en hombres y ≥ 3 en mujeres.	I	A
– Se recomienda un rango adecuado de anticoagulación con warfarina o acenocumarol, independiente del género (RIN: 2,0-3,0).	I	B
– Se recomienda en mujeres mayores, en especial aquellas >75 años, descartar en forma periódica FA con toma de pulso y ECG según hallazgo, por prevalencia y elevado riesgo de FA.	I	B
– Se debe ofrecer el mismo tratamiento para la FA referente a tratamiento médico e intervencionista al hombre como a la mujer.	I	A
– La selección del anticoagulante debe basarse en el riesgo tromboembólico independientemente del patrón de FA (paroxística, persistente o permanente) o aleteo auricular, e instaurarse tempranamente.	I	B
– Los anticoagulantes de nueva generación (no dependientes de la vitamina K) (NOAC) podrían ser una opción en la prevención del ACV en la FA <i>no valvular</i> de acuerdo con su riesgo.	I	A
– En caso de optarse por anticoagulantes de nueva generación (NOAC) debe evaluarse la función renal y hepática antes del inicio del tratamiento y anualmente, independientemente del género.	I	B
– Se debe ofrecer tratamiento antiarrítmico a la mujer igual que al hombre acorde con la función sistólica ventricular, para control de ritmo y/o frecuencia.	I	B
– En mujeres de bajo riesgo se podría optar por antiagregación con aspirina a bajas dosis, excepto contraindicación (en hombres: CHADS2 = 0 y en mujeres: CHA2DS2-VASc = 1).	Ila	B
– No se dispone de información sobre la indicación de los NOAC durante el embarazo como la lactancia, por lo que no debe administrarse en estas situaciones. En caso de la mujer en edad fértil deberá realizar tratamiento anticonceptivo.	III	C
Recomendaciones: Terapia de resincronización cardíaca en la mujer (22,25)		
– Se recomienda Terapia de Resincronización cardíaca (TRC) en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) en ritmo sinusal con duración del QRS ≥ 150 ms con imagen de BCRI y FEVI $<35\%$ a pesar de tratamiento médico óptimo para mejorar los síntomas y reducir la mortalidad tanto en hombre como mujer.	I	A
– Se recomienda TRC en pacientes con ICC en ritmo sinusal con duración del QRS 130-149 ms con imagen de BCRI y FEVI $<35\%$ a pesar de tratamiento médico óptimo para mejorar los síntomas y reducir la mortalidad tanto en hombre como mujer.	I	B
– Las mujeres con ICC leve en clase funcional NYHA $\geq II$, con FEVI $\geq 30\%$, con BCRI, con duración del QRS ≥ 130 ms podrían beneficiarse con TRC.	Ila	A

BIBLIOGRAFÍA

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837-47.
2. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, Mc Manus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2015;386:154-62.

3. 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;45:1545-88.
4. Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF, Jensen PN, Hernández AF, Heckbert SR, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993-2007. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5(1):85-93.
5. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons [published correction appears in *Circulation*. 2019;140(6):e285]. *Circulation* 2019;140(2):e125-e151.
6. Ball J, Carrington MJ, Wood KA, Stewart S; SAFETY Investigators. Women versus men with chronic atrial fibrillation: insights from the Standard versus Atrial Fibrillation spEcific management studY (SAFETY). *PLoS One* 2013;8(5):e65795.
7. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:e38-e360.
8. Humphries KH, Kerr CR, Connolly SJ, Klein G, Boone JA, Green M, et al. New-onset atrial fibrillation: sex differences in presentation, treatment, and outcome. *Circulation* 2001;103(19):2365-70.
9. Xiong Q, Proietti M, Senoo K, Lip GY. Asymptomatic versus symptomatic atrial fibrillation: A systematic review of age/gender differences and cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol* 2015;191:172-7.
10. Scheuermeyer FX, Mackay M, Christenson J, Grafstein E, Pourvali R, Heslop C, et al. There Are Sex Differences in the Demographics and Risk Profiles of Emergency Department (ED) Patients With Atrial Fibrillation and Flutter, but no Apparent Differences in ED Management or Outcomes. *Acad Emerg Med* 2015;22:1067-75.
11. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98(10):946-52.
12. Alegret JM, Viñolas X, Martínez-Rubio A, Pedrote A, Beiras X, García-Sacristán JF et al. Gender Differences in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Electrical Cardioversion. *J Womens Health (Larchmt)* 2015;24:466-70.
13. Santangeli P, di Biase L, Pelargonio G, Natale A. Outcome of invasive electrophysiological procedures and gender: are males and females the same? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:605-12.
14. Westerman S, Wenger N. Gender Differences in Atrial Fibrillation: A Review of Epidemiology, Management, and Outcomes. *Curr Cardiol Rev* 2019;15(2):136-44.
15. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1391-6.
16. Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, Borggreffe M, Corrado D, Guo J, et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *J Arrhythm* 2016;32(5):315-39.
17. Milman A, Gourraud JB, Andorin A, Postema PG, Sacher F, Mabo P, et al. Gender differences in patients with Brugada syndrome and arrhythmic events: data from a survey on arrhythmic events in 678 patients. *Heart Rhythm* 2018; 15:1457-65.
18. Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y, Satomi K, Kurita T, Noda T, et al. Sex hormone and gender difference-role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18(4):415-21.
19. Benito B, Sarkozy A, Mont L, Henkens S, Berrueto A, Tamborero D, et al. Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1567-73.
20. Sieira J, Conte G, Ciconte G, de Asmundis C, Chierchia GB, Baltogiannis G, et al. Clinical characterisation and long-term prognosis of women with Brugada syndrome. *Heart* 2016;102(6):452-8.
21. Berthome P, Tixier R, Briand J, Geoffroy O, Babuty D, Mansourati J et al. Clinical presentation and follow-up of women affected by Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2019;16:260-7.
22. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18(8):891-975.
23. Costanzo MR. Cardiac Resynchronization Therapy in Women. *Heart Fail Clin* 2017;13(1):165-178.
24. Zusterzeel R, Spatz ES, Curtis JP, Sanders WE, Selzman KA, Piña IL, et al. Cardiac resynchronization therapy in women versus men: observational comparative effectiveness study from the National Cardiovascular Data Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8(2 Suppl 1):S4-11.
25. Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, Caños DA, O'Callaghan KM, Carpenter JL, et al. Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data. *JAMA Intern Med* 2014;174(8):1340-8.
26. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37(38):2893-962.

10. ACCIDENTE CEREBROVASCULAR EN LA MUJER

10.A. Introducción

Históricamente, el sexo masculino ha sido considerado un factor de riesgo para sufrir un accidente cerebrovascular (ACV). Sin embargo, por el aumento en la expectativa de vida en la mujer, la mayoría de las muertes por ACV ocurren actualmente en el sexo femenino (1). Es importante remarcar las diferencias entre el hombre y la mujer en el ACV. Entre ellas se destacan particularidades genéticas, diferencias en la inmunidad celular, trastornos de la coagulación, factores hormonales, embarazo, puerperio, uso de anticonceptivos y factores sociales.

10.B. Epidemiología en la Argentina

En el estudio PREVISTA, la incidencia anual de ACV cada 100.000 individuos fue ligeramente mayor en los hombres (87,8; 74,6-102,6) que en las mujeres (73,2; 61,7-86,1) cuando se estandarizó para la población argentina (2).

El estudio EstEPA (*Estudio Epidemiológico Poblacional sobre Accidente Cerebrovascular*) realizado en General Villegas mostró una prevalencia de ACV en la mujer de 1,3% (vs. 2,9% en el hombre) y una incidencia anual de 1,4/cada 100.000 habitantes casos en la mujer (vs. 1 en el varón) (3).

En el registro PROTEGE-ACV, realizado en Buenos Aires, de un total de 1194 pacientes con ACV isquémico, el 57% fueron mujeres. La media de edad fue 78 ± 10 años para las mujeres y 73 ± 11 años en los hombres. En un análisis multivariado, ajustado por edad, las mujeres tenían un mayor riesgo de discapacidad (OR para mRS ≥ 2 : 1,4; 1,05-1,97, $p = 0,02$) y mortalidad a 30 días (OR 1,64; 0,98-2,74, $p = 0,05$). En un centro de la Argentina se observó una peor evolución, medida en escala de Rankin modificada, en mujeres con respecto a los hombres después de un ACV (4).

10.C. Factores de riesgo para ACV en la mujer

Dentro de los factores de riesgo cardiovasculares (FRC) convencionales se destaca la hipertensión arterial (HTA), la obesidad, el síndrome metabólico (SM) y la diabetes (DBT). Se ha demostrado en el estudio “*Women’s Pooling Project*” que la mujer con DBT sin antecedentes cardiovasculares (CV) tiene una mortalidad similar a la de una mujer no diabética con historia de ACV previo. Por lo tanto, se justifica una estrategia de prevención enérgica (5). También se asocia con peor evolución (6,7).

La obesidad es un FRC independiente para evento isquémico, y no solo medido por el índice de masa corporal (IMC). Se recomienda evaluar la obesidad central, que correlaciona con insulinoresistencia, dislipidemia (DLP) y DBT. En un estudio chino (“*Shanghai Women’s Health Study*”) con más de 67.000 mujeres de 40 a 70 años con seguimiento por 7,3 años, se evaluó un incremento del riesgo de ACV. Todas las medidas antropométricas se correlacionaron positiva y significativamente con el riesgo de ACV. Por cada unidad de incremento de circunferencia de cintura, se incrementa el riesgo de evento neurológico (8). No queda claro si la obesidad tiene un pronóstico diferente para la mujer y el hombre (7,9).

La actividad física aporta un franco beneficio en la prevención y evolución del ACV; desde el control de otros FRC y su beneficio *per se* sobre la incidencia del ACV. Diversos estudios epidemiológicos sugieren que la actividad física moderada y regular está asociada con una reducción del 10 al 30% en la incidencia de ACV y enfermedad coronaria, que es dosis- dependiente (7,10-13).

Existen FRC específicos ligados al género, que se relacionan con los eventos neurológicos. En las mujeres, el riesgo relativo (RR) combinado con ACV isquémico, después de cualquier trastorno hipertensivo en el embarazo, preeclampsia o eclampsia, es de 1,80 (1,49-2,18). Los riesgos relativos agrupados de ACV hemorrágico en mujeres menopáusicas es 2,24 (1,19- 4,21) y 5,08 (1,80- 14,34) cuando tuvieron antecedentes de hipertensión gestacional. El RR combinado de mortalidad por ACV fue de 1,57 (1,04- 2,39) después de presentar hipertensión gestacional (14).

La fibrilación auricular (FA) también es un factor de riesgo para ACV. Aunque la incidencia es menor en la mujer que en el hombre, tiene mayor morbilidad. La población más susceptible son las mujeres mayores, en las que se recomienda un control activo de pulso y electrocardiograma (7,13) (véase apartado 9).

10.D. Accidente cerebrovascular durante embarazo y puerperio

El embarazo es una condición única en la mujer. Aunque el ACV es infrecuente en esta etapa (se estiman 34 eventos cada 100 000 embarazos), el riesgo se encuentra aumentado, con la mayor posibilidad de sucesos durante el tercer trimestre y el posparto. Incluso se informó mayor riesgo durante el puerperio (RR 9,7; 1,2- 78,9) que durante el embarazo (RR 2,2; 0,3- 17,5) (15). En particular dentro de las 6 semanas luego del parto (15-17).

Los cambios fisiológicos en esta etapa, particularmente la estasis venosa, el edema y la hipercoagulabilidad (resistencia a la proteína C, caída en los niveles de proteína S, aumento del fibrinógeno) predisponen a eventos vasculares (7). La hipertensión (pre-existente o crónica y gestacional) también desempeña un papel de importancia (9). Como medida de prevención de la preeclampsia, está recomendado que las mujeres con hipertensión crónica (primaria o secundaria) o antecedente de hipertensión relacionado con un embarazo previo, tomen aspirina en baja dosis desde la semana 12 de gestación hasta el parto (Recomendación Clase I; Nivel de evidencia A de la American Heart Association) (7).

La preeclampsia/eclampsia se asocia también a patologías del espectro de los síndromes de vasoconstricción cerebral reversible. Como causas más infrecuentes de ACV durante el embarazo y puerperio se describen la embolia de líquido amniótico y la angiopatía posparto (18) (véase Figura 1: Algoritmo diagnóstico recomendado en la mujer en tercer trimestre de embarazo o primer mes posparto (periparto) que presenta síntomas de sospecha de evento neurológico).

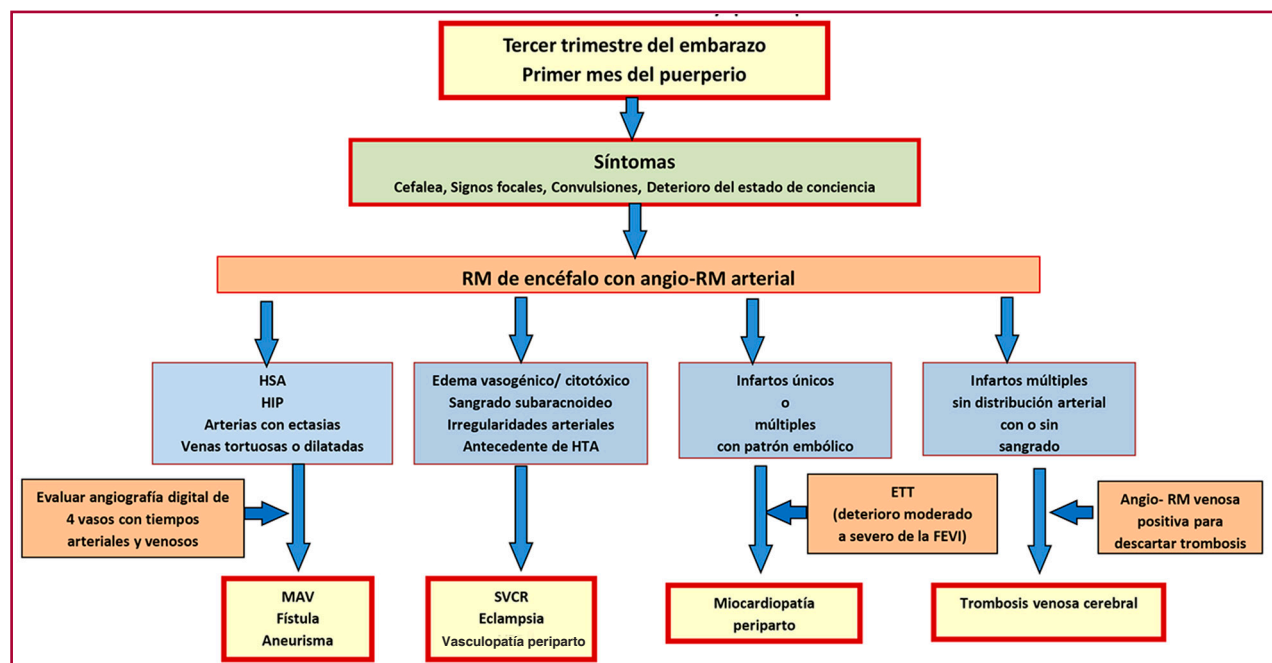
10.D.a. Estudios complementarios durante el embarazo

Las mujeres embarazadas pueden realizarse resonancia magnética cerebral sin inconvenientes, evitando el uso de contraste (gadolinio) ya que cruza la placenta, excepto que esto sea de extrema necesidad. La tomografía de cerebro puede utilizarse ya que la dosis de radiación utilizada es muy baja y no está dirigida al feto. El contraste yodado puede utilizarse sin inconveniente (19). Los estudios de ultrasonografía (ecocardiograma Doppler y de vasos de cuello) pueden realizarse en cualquier momento del embarazo.

Algoritmo diagnóstico recomendado (Figura 1):

En una paciente cursando el tercer trimestre del embarazo o el primer mes del puerperio, que se presente con cefalea, signos focales, convulsiones o deterioro del estado de conciencia, se recomienda realizar como primer estudio una **resonancia magnética de encéfalo con angio-resonancia de arterias cerebrales**.

- En el caso de hallar **hematoma intraparenquimatoso, hemorragia subaracnoidea, arterias con zonas de ectasias y/o venas tortuosas o dilatadas**, se plantean los siguientes diagnósticos diferenciales: aneurisma, malformación arteriovenosa o fístulas arteriovenosas. Se recomienda completar la evaluación con una angiografía digital de 4 vasos.
- En el caso de hallar **edema vasogénico, sangrado subaracnoideo y/o irregularidad en el calibre arterial**, se plantean como diagnósticos diferenciales el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible, la eclampsia o la vasculopatía posparto.
- Ante la presencia de **infartos únicos o múltiples**, se deberá descartar miocardiopatía periparto. Se aconseja realizar un ecocardiograma transtorácico para evaluación de la función sistólica con medición de la fracción de eyección (FEVI).
- Por último, el hallazgo de **infartos múltiples sin distribución arterial** (con sangrado asociado o sin él), es sugestivo de trombosis venosa cerebral. Se sugiere completar la evaluación con una venografía.



Angio RM: angiioresonancia; ETT: ecocardiograma transtorácico; HIP: hematoma intra parenquimatoso; HSA: hemorragia subaracnoidea; HTA: hipertensión arterial; MAV: malformación arteriovenosa; RM: resonancia magnética; SVCr: síndrome de vasoconstricción cerebral reversible; FEVI: fracción de eyección.

Fig. 1. Algoritmo diagnóstico recomendado en la mujer en tercer trimestre de embarazo o primer mes posparto (periparto) que presenta síntomas de sospecha de evento neurológico

10.D.b. Prevención del evento neurológico

El uso de aspirina en bajas dosis durante el embarazo no está asociado a mayor riesgo de malformaciones congénitas, así como tampoco mostró relación con desprendimiento placentario, hemorragia fetal u otras complicaciones, posterior a la semana 12 del embarazo (20).

En mujeres con antecedente de ACV isquémico y/o condiciones de alto riesgo de tromboembolismo como los estados de hipercoagulabilidad, se podría recomendar el uso de heparina no fraccionada (HNF) o heparina de

bajo peso molecular (HBPM), así como está indicado en válvulas cardiológicas mecánicas. En condiciones de bajo riesgo que requieran antiagregación fuera del embarazo, puede optarse por un plan de HNF o HBPM durante el primer trimestre y luego realizar el cambio a aspirina (20). En la Tabla 1 se exponen los diferentes fármacos en relación con momentos del embarazo (20).

En mujeres con antecedentes de síndrome antifosfolípido (SAF) y aborto previo está recomendado el uso de HNF o HBPM durante el embarazo (13).

En caso de pacientes con reemplazo valvular mecánico, sopesando riesgo-beneficio materno-fetal, y con consentimiento de la madre, podría continuarse la anticoagulación oral en caso de requerir solo baja dosis de warfarina (<5 mg) o de acenocumarol. Existen diferentes esquemas que tienen, todos algún riesgo para la madre y el feto. Se debe desaconsejar el embarazo en la paciente con prótesis mecánica valvular (21,22).

10.D.c. Tratamiento del ACV isquémico en la etapa aguda

El tratamiento con Activador Tisular del Plasminógeno (rtPA) endovenoso es motivo de controversia debido a la poca evidencia y la exclusión de este grupo de pacientes en los estudios. El rtPA no cruza la placenta y no existe evidencia de teratogenicidad en estudios en animales. Se considera una medicación de categoría C. En guías actuales, el embarazo se considera una contraindicación relativa. A pesar de esto, existen múltiples informes de casos que han mostrado la seguridad del tratamiento en la mujer embarazada, así como el beneficio a largo plazo (23).

Se debe considerar la administración de rtPA endovenoso cuando el beneficio estimado, en ACV moderados a graves, supere considerablemente el riesgo de sangrado uterino u otras complicaciones (Nivel de evidencia clase IIb, Nivel de evidencia C de la American Heart Association) (24). Se recomienda consulta inmediata con ginecología/obstetricia para la asistencia posterior.

La trombectomía mecánica (en oclusiones proximales de carótida interna o de cerebral media ramas M1 y M2 y déficit neurológico significativo) es probablemente segura (24).

Tabla 1: Fármacos antiagregantes y anticoagulantes y su seguridad durante el embarazo (20,21)

Fármacos	Transferencia placentaria	Primer trimestre	Segundo y tercer trimestre
Aspirina, baja dosis (60-150 mg/día)	Sí	Contraindicada (riesgo de gastrosquisis)	No contraindicada
Otros antiplaquetarios	Sin datos	Sin datos	Sin datos
Antagonistas de vitamina K	Sí	Contraindicado (teratogénico)	No contraindicado (control estricto de RIN)
HNF	No	No contraindicada	No contraindicada (control regular de KPTT)
HBPM	No	No contraindicada	No contraindicada
Anticoagulantes no-vitamina K dependientes	Dabigatrán/ Rivaroxabán: sí Apixabán: sin datos	Sin datos (no indicado al momento)	Sin datos (no indicado al momento)

10.E. Accidente cerebrovascular y factores protrombóticos

10.E.a. Anticonceptivos

Según la OMS, los contraceptivos hormonales (oral, transdérmico y intravaginal) son utilizados por más de 100 millones de mujeres alrededor del mundo. El riesgo de ACV isquémico en mujeres que utilizan anticonceptivos orales (ACO) se ha evaluado en 4 metanálisis, con datos variables. Mientras algunos estudios mostraron un leve aumento del riesgo con el uso de ACO (aproximadamente 1,4 a 2), otros no pudieron demostrar una clara asociación. El riesgo aumentado ocurre en las formulaciones con etinilestradiol, que es dosis- dependiente. Una concentración de 30 µg o menor de estrógenos se considera segura y eficaz. No existe riesgo en formulaciones de ACO con progestágenos.

La asociación entre mayor edad, tabaquismo, hipertensión, migraña y obesidad, junto al consumo de ACO, permiten inferir un mayor riesgo de eventos vasculares en relación con mujeres que no utilizan ACO (25).

Según las recomendaciones de la *American Heart Association*, los ACO pueden asociarse a mayor riesgo de ACV isquémico en mujeres con factores de riesgo vascular adicional, como tabaquismo o evento tromboembólicos previos (Recomendaciones clase III, Nivel de evidencia B). No se recomienda la búsqueda rutinaria de mutaciones protrombóticas antes del inicio de ACO (Clase III, Nivel de evidencia A)(7).

10.E.b. Niveles hormonales endógenos

No existe evidencia que muestre que la fluctuación de los niveles estrogénicos durante el ciclo menstrual de la mujer tenga asociación con los eventos vasculares, así como tampoco en la premenopausia y en la etapa posmenopáusica.

10.E.c. Edad de inicio de la menopausia

El inicio temprano de la menopausia mostró una leve asociación con aumento del riesgo de mortalidad por enfermedades cardiovasculares. Esto remarca la teoría del efecto protector de las hormonas ováricas, particularmente el estrógeno, que a través de la inhibición de la lipasa hepática disminuye los niveles de lípidos en sangre. La menopausia se asocia a un aumento en el colesterol-LDL y VLDL, lo que aumenta el riesgo de aterosclerosis.

10.E.d. Terapia de reemplazo hormonal en la posmenopausia

Varios estudios observacionales demostraron un incremento en el riesgo de ACV isquémico en este grupo de pacientes. El uso de estrógenos orales en esta etapa se asoció a un 25 a 30% de aumento en el riesgo de ACV en comparación con el de mujeres sin dicho tratamiento (26).

10.E.e. Resultado funcional y secuelas a largo plazo

Una de las mayores disparidades entre hombres y mujeres son las diferencias en discapacidad y recuperación pos-ACV. Sobre la base del estudio Framingham, las mujeres estaban más discapacitadas en varias actividades funcionales (comer, vestirse, aseo, etc.) durante la fase aguda y hasta 6 meses posteriores al ACV. También se encontraron niveles mayores de depresión. Por otro lado, el sexo femenino se asoció a mayor chance de derivación posterior al alta a centros de tercer nivel o cuidados paliativos, con menor retorno a sus hogares. Esto podría tener relación con la mayor edad al momento del evento y con la sobrevida en comparación con el sexo masculino (1).

Puntos clave: Accidente cerebrovascular durante embarazo y puerperio

- En la mujer existen particularidades genéticas, trastornos de la coagulación, factores hormonales y ginecológicos (embarazo, puerperio, uso de anticonceptivos) que determinan factores de riesgo vascular específicos.
- La mayoría de las muertes por accidente cerebro vascular (ACV) ocurren actualmente en el sexo femenino. Suele ser a mayor edad y con mayor riesgo de discapacidad.
- Los factores de riesgo cardiovasculares (FRC) para ACV son los FRC convencionales, en especial el TBQ, la HTA, la obesidad y la DBT. Los FRC emergentes o no- convencionales también incrementa el riesgo., en especial los trastornos de hipertensión relacionada con el embarazo.
- La obesidad es un FRC independiente para evento isquémico, en particular la obesidad central que correlaciona con insulinoresistencia, dislipidemia y diabetes. Se recomienda la medición del IMC y la circunferencia abdominal para la evaluación de obesidad central.
- En particular, la actividad física aporta un franco beneficio en la prevención y evolución del ACV, evidenciando una reducción del 10-30% de la incidencia de eventos neurológicos y coronarios, siendo dosis-dependiente.
- El ACV durante el embarazo y el puerperio es infrecuente, aunque el riesgo se encuentra aumentado durante este período, sobre todo en el último trimestre y, en particular, en las primeras 6 semanas del puerperio.
- El primer estudio recomendado, ante la sospecha de evento neurológico en el último trimestre del embarazo y posparto, es una resonancia magnética de encéfalo con angioresonancia de arterias cerebrales, por permitir evaluar patología tanto arterial como venosa, y del parénquima.
- El embarazo es una contraindicación relativa para la trombolisis durante el ACV isquémico agudo, debiendo sopesar riesgo- beneficio. Se considera segura y beneficiosa a largo plazo.
- El uso de anticonceptivos orales en asociación a otros factores (tabaquismo, hipertensión, migraña u obesidad) se asocia a mayor riesgo de eventos vasculares en relación con el de las mujeres que no los utilizan, en particular ACO estrogénicos.
- El sexo femenino se relaciona con mayor posibilidad de discapacidad funcional, depresión y riesgo de institucionalización posterior al ACV.
- Es fundamental pesquisar la posible paciente en riesgo de ACV y control de TODOS los FRC, convencionales y no-convencionales tempranamente.

Recomendaciones: Accidente cerebrovascular (ACV) en la mujer (7,13,21,22)	Clase	Nivel de evidencia
Recomendaciones: Prevención del ACV		
– Se recomienda en la prevención primaria del accidente cerebrovascular (ACV) de la mujer un estilo de vida saludable que incluye actividad física regular, dieta saludable rica en frutas, verduras, nueces, granos, aceite de oliva y grasas insaturadas, y especialmente, control de peso, cesación tabáquica.	I	A
– Se recomienda evaluación y control de peso con índice de masa corporal (IMC) como también circunferencia abdominal, por relacionarse, en particular, la obesidad central con eventos neurológicos isquémicos.	I	A
– Se recomienda la indicación, e intervención por parte del profesional, focalizada en un estilo de vida saludable con actividad física regular en la prevención primaria del ACV.	I	B
– Se recomienda, si corresponde, mencionar en cada consulta la importancia del cese tabáquico, como ofrecer asistencia especializada y tratamiento en caso de requerirlo.	I	A
Recomendaciones: Anticonceptivos orales (ACO)		
– Se recomienda la cesación tabáquica, en particular, asociada a tratamiento con ACO estrogénicos o combinados, o con factores protrombóticos por el riesgo de evento neurológico y/o trombótico.	I	B
– En caso de consumo de ACO debe realizarse control intensivo de todos los FRC y seguimiento por ginecología y cardiología y/o clínica.	IIb	C
– Antes de iniciar tratamiento con ACO estrogénicos se recomienda control de la presión arterial y su monitorización debido a su alteración por este tipo de medicación.	I	B
– Los ACO deberían contraindicarse en mujeres con FRC, en especial TBQ, o antecedente de evento tromboembólico.	III	B
Recomendaciones: Diagnóstico de ACV		
– El profesional debe ofrecer las herramientas diagnósticas como el tratamiento efectivo tanto a la mujer como al hombre por igual para el diagnóstico de un ACV.	I	A
Recomendaciones: Prevención del ACV		
– Se recomienda anticoagulación oral en pacientes con fibrilación auricular (FA), con escala de CHA2DS2-VASc ≥ 2 en hombres y ≥ 3 en mujeres.	I	A
– En mujeres con antecedentes de síndrome antifosfolípido (SAF) y aborto previo, está recomendado el uso de HNF o HBPM durante el embarazo.	IIa	C
– Para aquellas pacientes con un evento neurológico establecido o transitorio sin completar criterios de síndrome antifosfolípido (SAF) se recomienda tratamiento con aspirina (AAS)(antiagregación).	I	B
– Para aquellas pacientes con un evento neurológicos establecidos o transitorio que cumplen criterios de síndrome antifosfolípido (SAF) se recomienda indicar AAS si aún no comenzó tratamiento anticoagulante.	I	A
– Para aquellas pacientes con un evento neurológico establecido o transitorio que cumplen criterios de síndrome antifosfolípido (SAF) debe considerarse anticoagulación evaluando riesgo de evento embólico recurrente y riesgo de sangrado.	IIb	C
– No se recomienda la búsqueda de anticuerpos de SAF en pacientes con evento neurológico en caso de explicación alternativa como aterosclerosis, estenosis carotídea o FA.	III	C
Recomendaciones: Tratamiento con aspirina		
– A las mujeres embarazadas con HTA crónica (primaria o secundaria) o antecedente de HTA relacionado con un embarazo previo, deben indicarse bajas dosis de AAS desde la semana 12 hasta el parto.	I	A
– Se recomienda AAS en paciente con diabetes, excepto contraindicación por sangrado gastrointestinal.	IIa	B
Recomendaciones: Anticoagulación y trombolíticos		
– En pacientes con diagnóstico de estenosis mitral moderada o grave se recomienda anticoagulación terapéutica con heparinas o anticoagulación convencional en caso riesgo de fibrilación auricular (FA), de FA, trombos en aurícula izquierda o embolia previa.	I	C
– Los anticoagulantes no-vitamina K dependientes pueden ser una alternativa a la warfarina o acenocumarol en la prevención de la tromboembolia sistémica o del ACV en la FA paroxística o permanente no valvular (con los cuidados correspondientes a la función renal, hepática y riesgo de sangrado, y contraindicados durante el embarazo y la lactancia).	IIa	B
– En mujeres ≤ 65 años con FA aislada sin otro factor de riesgo (CHADS2=0 or CHA2DS2-VASc=1) no está recomendada la anticoagulación oral.	III	B
– El tratamiento antiagregate plaquetario sería una opción razonable en mujeres de bajo riesgo con FA aislada.	IIa	B
– En el ACV agudo moderado a severo en la embarazada puede considerarse la administración de rtPA (Activador Tisular del Plasminógeno) endovenoso, teniendo en cuenta que el beneficio supere considerablemente el riesgo de sangrado uterino u otras complicaciones.	IIb	C
– No se recomienda la búsqueda rutinaria de mutaciones protrombóticas previa al inicio de anticoagulación.	III	A
– El tratamiento de reemplazo hormonal no se debería indicar en la prevención primaria ni secundaria del evento neurológico en la mujer posmenopáusica (por incrementar el riesgo cardiovascular).	III	A

BIBLIOGRAFÍA

1. Persky RW, Turtzo LC, McCullough LD. Stroke in women: disparities and outcomes. *Curr Cardiol Rep* 2010;12(1):6-13.
2. First-Ever Stroke and Transient Ischemic Attack Incidence and 30-Day Case-Fatality Rates in a Population-Based Study in Argentina. *Stroke* 2016;47(6):1640-2.
3. Pujol-Lereis V, Alet M, Dossi D, González C, Povedano G, Rosales J, et al. Incidence of stroke in Argentina: initial data from a population based epidemiological study (EstePA). E-Poster Viewing. *European Stroke Journal* 2019;4(1-suppl):150-276.ASI6-043. Disponible: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2396987319845581>.
4. Zurru M, Machado PC, Alonzo C, Brescacin L, Luzzi A, Pigretti S, et al. Women Had Worse Stroke Outcome. *Neurology*. 2016;86(16 Supplement):P1.217.
5. Ho J, Paultre F, Mosca L. Is diabetes mellitus a cardiovascular disease risk equivalent for fatal stroke in women? Data from the Women's Pooling Project. *Stroke* 2003;34:2812-6.
6. Bushnell CD, Lee J, Duncan PW, Newby LK, Goldstein LB. Impact of comorbidities on ischemic stroke outcomes in women. *Stroke* 2008;39(7):2138-40.
7. 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.
8. Zhang X, Shu XO, Gao YT, Yang G, Li H, Zheng W. General and abdominal adiposity and risk of stroke in Chinese women. *Stroke* 2009;40(4):1098-104.
9. Bushnell C. Stroke prevention in women: challenges and opportunities. *Curr Atheroscler Rep* 2008;10(4):347-53.
10. Wendel-Vos GC, Schuit AJ, Feskens EJ, Boshuizen HC, Verschuren WM, Saris WH, Kromhout D. Physical activity and stroke. A meta-analysis of observational data. *Int J Epidemiol* 2004;33(4):787-98.
11. Oguma Y, Shinoda-Tagawa T. Physical activity decreases cardiovascular disease risk in women: review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2004;26(5):407-18.
12. Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke* 2003;34(10):2475-81.
13. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45(7):2160-236.
14. Poorthuis MHF, Algra AM, Algra A, Kappelle LJ, Klijn CJM. Female- and Male-Specific Risk Factors for Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol* 2017;74(1):75-81.
15. Lamy C, Hamon JB, Coste J, Mas JL. Ischemic stroke in young women: risk of recurrence during subsequent pregnancies. French Study Group on Stroke in Pregnancy. *Neurology* 2000;55:269-74.
16. Kittner SJ, Stern BJ, Feaser BR, Hebel R, Nagey DA, Buchholz DW, et al. Pregnancy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 1996;335:768-74.
17. Kamel H, Navi BB, Sriram N, Hovsepian DA, Devereux RB, Elkind MS. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *N Engl J Med* 2014;370(14):1307-15.
18. Nakagawa E, Hoffmann M. Young Women's Stroke Etiology Differs from that in Young Men: an Analysis of 511 Patients. *Neurol Int* 2013;5(3):e12.
19. Chansakul T, Young GS. Neuroimaging in Pregnant Women. *Semin Neurol* 2017;37(6):712-23.
20. Caso V, Falorni A, Bushnell CD, Acciarresi M, Remohí J, Sprigg N, et al. Pregnancy, Hormonal Treatments for Infertility, Contraception, and Menopause in Women After Ischemic Stroke: A Consensus Document. *Stroke* 2017;48(2):501-6.
21. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková 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.
22. Steinberg ZL, Domínguez-Islas CP, Otto CM, Stout KK, Krieger EV. Maternal and Fetal Outcomes of Anticoagulation in Pregnant Women with Mechanical Heart Valves. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(22):2681-91.
23. Tate J, Bushnell C. Pregnancy and stroke risk in women. *Womens Health (Lond)* 2011;7(3):363-74.
24. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50(12):e344-e418.
25. Lundberg GP, Volgman AS. Burden of stroke in women. *Trends Cardiovasc Med* 2016;26(1):81-8.
26. Demel SL, Kittner S, Ley SH, McDermott M, Rexrode KM. Stroke Risk Factors Unique to Women. *Stroke* 2018;49(3):518-23.

11. ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA EN LA MUJER

11.A. Enfermedad carotídea en la mujer

11.A.a. Epidemiología

Los accidentes cerebro vasculares (ACV) constituyen la tercera causa de muerte y la primera de discapacidad (1,2). Las mujeres tienen a lo largo de su vida un mayor riesgo de ACV en comparación con los hombres (3). El 9 al 15% de todos los ACV isquémicos son atribuibles a estenosis carotídea superior al 50% (4). El tratamiento médico de la enfermedad aterosclerótica ha disminuido este riesgo durante las últimas décadas (5-7). Las mujeres tienen más complicaciones luego de una endarterectomía o de una angioplastia con *stent* en la arteria carótida (8-15).

11.A.b. Placa carotídea

Los hombres tienen una placa carotídea de mayor volumen que las mujeres, y el volumen de la placa es un fuerte predictor de eventos isquémicos (16). Histológicamente, las mujeres tienen una placa carotídea con menores

cambios inflamatorios, una cubierta fibrosa más gruesa, menor contenido lipídico y menor incidencia de hemorragia dentro de la placa en comparación con los hombres (17,18). Estas diferencias pueden explicar una mayor tasa de eventos en los hombres en comparación con las mujeres (9,10,19). El mayor riesgo de los procedimientos en las mujeres puede estar relacionado con tener arterias carótidas más pequeñas y desarrollar la enfermedad a mayor edad (21,22).

11.A.c. Displasia fibromuscular

La displasia fibromuscular, una afección no inflamatoria, puede causar estenosis arterial, disección o aneurisma. Es más prevalente en mujeres jóvenes (23). Esta se manifiesta típicamente simulando un collar de perlas, irregularidades en la arteria con zonas de estrechamiento y dilatación o en forma de membrana que obstruye parcialmente la luz en forma focal “carotid WEB” (23,24). Las obstrucciones o dilataciones y la arquitectura del vaso relacionadas con la displasia fibromuscular tienen una mayor incidencia de complicaciones, como disección arterial, con tratamiento quirúrgico o endovascular (25,26). En caso de no presentar síntomas, debe adoptarse conducta expectante (27).

11.A.d. Tratamiento de la estenosis carotídea

El riesgo anual de ACV homolateral en pacientes asintomáticos con enfermedad avanzada actualmente es del 0,34 al 1% y de ataque isquémico transitorio homolateral menor al 2%, lo que se corresponde con los avances en el diagnóstico y la modificación de los factores de riesgo cardiovascular (FRC) (5-7). El tratamiento médico incluye estatinas, agentes antiplaquetarios, cesación tabáquica y el control glucémico (25). Dos estudios, el *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study* (ACAS) (8) y el *Asymptomatic Carotid Surgery Trial* (ACST) (12), subestimaron el beneficio de la terapia médica. Aunque el ACAS no tenía suficiente poder estadístico, las mujeres asignadas a endarterectomía carotídea tuvieron una disminución del 17% del riesgo a 5 años de ACV, pero una mayor incidencia de complicaciones posoperatorias (8-12). El beneficio de la endarterectomía en mujeres con ateromatosis carotídea asintomática no está establecido. Las mujeres sintomáticas que se sometieron a endarterectomía con estenosis $\geq 70\%$ tuvieron una prevención de ACV homolateral significativa (28). En un análisis conjunto del *North American Symptomatic Carotid Artery Endarterectomy Trial* (NASCET) y del *European Carotid Surgery Trial* (ECST), las mujeres presentaron una reducción absoluta del 9,9% (IC 95%: 1,8- 18) del riesgo de ACV ipsilateral a 5 años cuando la cirugía se realizó en los primeros 30 días (28). Cuando la intervención fue realizada dentro de las 2 primeras semanas del evento isquémico, estas mujeres tuvieron una reducción absoluta del 41,7% del riesgo de ACV homolateral a 5 años (19). Sin embargo, no se observó un beneficio significativo cuando se realizó la endarterectomía después de las 2 semanas con 70 a 99% de estenosis, o en aquellas con 50 a 69% de estenosis independientemente del momento de la cirugía (19). Las mujeres sintomáticas tienen menos probabilidades que los hombres de someterse a una endarterectomía en forma temprana (22).

La angioplastia con *stent* presenta un mayor riesgo de eventos vasculares peri-operatorios en comparación con la endarterectomía. El mayor riesgo de ACV no ha sido compensado por un menor riesgo de infarto de miocardio (6,14). Un metanálisis de mujeres sintomáticas que se sometieron a endarterectomía o angioplastia con *stent* reveló una tasa de ACV o muerte peri-procedimiento de 1,53 veces mayor después de la angioplastia con *stent* (IC 1,02-2,29) (14). Para los pacientes asintomáticos, los ensayos aleatorizados que compararon ambos tratamientos han tenido poca potencia (6,29,30).

En el *Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial* (CREST), un subgrupo de 872 mujeres asintomáticas y sintomáticas asignadas a la realización de una angioplastia con *Stent* presentaron 1,8 a 2,6 veces más riesgo de ACV peri-procedimiento o muerte. Para la endarterectomía no se observó diferencia por sexo OR = 0,89 (0,4- 1,96) (13). En un estudio más reciente que utiliza dispositivos de protección embólica, existe evidencia de una reducción de las complicaciones de la angioplastia con *stent* en mujeres asintomáticas (31).

Comentario: la atención debe centrarse en la terapia médica en todas las mujeres que tienen estenosis de la arteria carótida. Se necesitan más ensayos clínicos para evaluar la eficacia y la selección de la intervención de menor riesgo. Los ensayos clínicos en curso podrían dar respuesta a muchas preguntas clínicas en relación con el tratamiento médico versus esta más revascularización (32-34). Los análisis de los resultados deben incluir las diferencias conocidas por sexo y edad en el comportamiento de la enfermedad.

Puntos clave: Enfermedad carotídea en la mujer
- Existen diferencias morfológicas de la placa ateromatosa entre hombres y mujeres con placas de menor volumen con menos componentes inestables. - Etiología: la displasia fibromuscular es una afección no inflamatoria que compromete la arteria y puede causar estenosis arterial, disección o aneurisma, con mayor prevalencia en mujeres jóvenes.
Intervención de la estenosis carotídea
- Las mujeres sintomáticas deberían intervenir dentro de las 2 primeras semanas con una marcada reducción de ACV homolateral a 5 años. Antes de los 30 días existe un beneficio pero no tan marcado. - Las mujeres presentan más complicaciones luego de una endarterectomía o de una angioplastia con stent en la arteria carótida. - Lo antedicho podría deberse a tener arterias carótidas más pequeñas y desarrollar la enfermedad a mayor edad. La fibrodisplasia también se relaciona con mayor incidencia de complicaciones posterior al tratamiento intervencionista. - El tratamiento médico que incluye estatinas, agentes antiplaquetarios, cesación tabáquica y el control glucémico debe ser intensivo que no difiere entre hombres y mujeres, y debe ser el pilar de la terapéutica. - La endarterectomía en la mujer asintomática tuvieron una disminución del 17% del riesgo a 5 años de ACV (ACAS, aunque este estudio no tenía suficiente poder estadístico). - Al momento no está establecido el beneficio de la endarterectomía en mujeres con estenosis carotídea asintomática. - Existe una subrepresentación de las mujeres en los ensayos clínicos para evaluar la eficacia y la selección de la intervención de menor riesgo. - Hay ensayos clínicos en curso que podrían dar respuesta a muchas preguntas clínicas en relación al tratamiento médico versus tratamiento médico más revascularización, que es muy necesaria. - Es fundamental ofrecerle a la mujer el mismo tratamiento preventivo con control de FRC y tratamiento con estatinas que al hombre. - Las guías no tienen recomendaciones diferenciadas por género con respecto al diagnóstico y tratamiento.

Recomendaciones: Enfermedad carotídea en la mujer (27,35-37)	Clase	Nivel de evidencia
Recomendaciones: Enfermedad vascular periférica en la mujer		
Recomendaciones: Medidas generales y tratamiento médico		
– Se recomienda en toda paciente con factores de riesgo (FRC), en particular TBQ (tabaquismo), DBT (diabetes) y DLP (Dislipidemia), realizar una anamnesis dirigida a descartar enfermedad arterial periférica.	I	A
– Se recomienda control intensivo de todos los FRC (HTA [hipertensión arterial], DBT, DLP, TBQ, sobrepeso, inactividad física) en toda paciente con ateromatosis carotídea.	I	A
– Se recomienda ejercicio físico según recomendaciones generales a todos los pacientes con evidencia ateromatosis carotídea, y en caso de incapacidad física instaurar ejercicio supervisado o de rehabilitación y en su defecto personalizado.	I	A
– Se recomienda en toda paciente con enfermedad arterial periférica (carotídea, aorta o de miembros inferiores) el cese de cualquier forma de tabaquismo con el objetivo de disminuir el riesgo de enfermedad vascular. Se le debe ofrecer todos los medios farmacológicos como no farmacológicos para este fin, así como recordarle e insistirle en cada consulta médica.	I	A
– Se recomienda un tratamiento antihipertensivo adecuado para control de la presión arterial, el cual disminuye el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) en pacientes con estenosis carotídea, independiente de los síntomas.	I	A

(continúa)

(continuación)

Recomendaciones: Medidas generales y tratamiento médico	Clase	Nivel de evidencia
– Todas las pacientes con enfermedad arterial periférica deben recibir tratamiento con estatinas, en caso de no presentar contraindicaciones, independientemente del nivel del colesterol basal.	I	B
– Se recomienda el tratamiento con estatinas en las pacientes con estenosis carotídea asintomática para reducir el C-LDL por debajo de 100 mg/dL.	I	B
– Se recomienda el tratamiento con estatinas en los pacientes con estenosis carotídea sintomática para reducir el C-LDL por debajo de 70 mg/dL, independientemente del sexo.	Ila	B
– Se recomienda antiagregación con aspirina (75 a 325 mg/día) en pacientes con estenosis carotídea asintomática o sintomática para la prevención de ACV, recurrencia y otros eventos vasculares.	I	A
Recomendaciones: Endarterectomía		
– La endarterectomía preventiva (asintomática) podría ser útil en la mujer en caso de baja morbilidad (<3%) con estenosis carotídea (≥60% por angiografía, ≥70% por Doppler).	Ila	A
– La endarterectomía en mujeres y hombres con evento neurológico homolateral en últimos 6 meses con estenosis carotídea homolateral grave (70-99%) se recomienda únicamente si el riesgo es <6%.	I	A
– La endarterectomía en mujeres con accidente cerebrovascular transitorio (AIT) y accidente cerebrovascular (ACV) isquémico reciente con estenosis carotídea homolateral moderada (50- 69%) se recomienda únicamente si el riesgo es <6%.	Ila	B
– Es razonable no demorar y realizar la endarterectomía dentro de las 2 semanas de un evento neurológico en mujeres si no hay contraindicación.	Ila	B
– No está indicada en el tratamiento quirúrgico o intervencionista en estenosis <50%.	III	A

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization Global Health Observatory (GHO) data. World Health Statistics 2014. Available at: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/en/ [citado 2019 June 15].
2. GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators, Murray CJ, Barber RM, Foreman KJ, Abbasoglu Ozgoren A, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet* 2015;386(10009):2145-91.
3. Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, Kase CS, Au R, Kannel WB, Wolf PA. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study. *Stroke* 2006;37(2):345-50.
4. Abbott AL, Bladin CF, Levi CR, Chambers BR. What should we do with asymptomatic carotid stenosis? *Int J Stroke* 2007;2(1):27-39.
5. Abbott AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. *Stroke* 2009;40(10):e573-83.
6. Abbott A. Critical issues that need to be addressed to improve outcomes for patients with carotid stenosis. *Angiology* 2016;67(5):420-6.
7. Abbott AL, Silvestrini M, Topakian R, Golledge J, Brunser AM, de Borst GJ et al. Optimizing the definitions of stroke, transient ischemic attack, and infarction for research and application in clinical practice. *Front Neurol* 2017;8:537.
8. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995;273(18):1421-8.
9. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998;339(20):1415-25.
10. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351(9113):1379-87.
11. Bond R, Rerkasem K, Cuffe R, Rothwell PM. A systematic review of the associations between age and sex and the operative risks of carotid endarterectomy. *Cerebrovasc Dis* 2005;20(2):69-77.
12. Halliday A, Harrison M, Hayter E, Kong X, Mansfield A, Marro J, et al. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010;376:1074-84.
13. Howard VJ, Lutsep HL, Mackey A, Demaerschalk BM, Sam AD 2nd, Gonzales NR, et al. Influence of sex on outcomes of stenting versus endarterectomy: a subgroup analysis of the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST). *Lancet Neurol* 2011;10(6):530-7.
14. Bonati LH, Lyrer P, Ederle J, Featherstone R, Brown MM. Percutaneous transluminal balloon angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(9):CD000515.
15. Touze E, Trinquart L, Felgueiras R, Rerkasem K, Bonati LH, Meliksetyan G, et al. A clinical rule (sex, contralateral occlusion, age, and restenosis) to select patients for stenting versus carotid endarterectomy: systematic review of observational studies with validation in randomized trials. *Stroke* 2013;44(12):3394-400.

16. Iemolo F, Martiniuk A, Steinman DA, Spence JD. Sex differences in carotid plaque and stenosis. *Stroke* 2004;35(2):477-81.
17. Hellings WE, Pasterkamp G, Verhoeven BA, De Kleijn DP, De Vries JP, Seldenrijk KA, et al. Gender-associated differences in plaque phenotype of patients undergoing carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2007;45(2):289-97.
18. Ota H, Reeves MJ, Zhu DC, Majid A, Collar A, Yuan C, De-Marco JK. Sex differences in patients with asymptomatic carotid atherosclerotic plaque: in vivo 3.0-T magnetic resonance study. *Stroke* 2010;41(8):1630-5.
19. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Sex difference in the effect of time from symptoms to surgery on benefit from carotid endarterectomy for transient ischemic attack and nondisabling stroke. *Stroke* 2004;35(12):2855-61.
20. Krejza J, Arkuszewski M, Kasner SE, Weigle J, Ustymowicz A, Hurst RW, et al. Carotid artery diameter in men and women and the relation to body and neck size. *Stroke* 2006; 37(4):1103-5.
21. Kapral MK, Ben-Yakov M, Fang J, Gladstone DJ, Saposnik G, Robertson A, Silver FL. Gender differences in carotid imaging and revascularization following stroke. *Neurology* 2009;73(23):1969-74.
22. Poisson SN, Johnston SC, Sidney S, Klingman JG, Nguyen-Huynh MN. Gender differences in treatment of severe carotid stenosis after transient ischemic attack. *Stroke* 2010;41(9):1891-5.
23. Olin JW, Gornik HL, Bacharach JM, Biller J, Fine LJ, Gray BH, et al. Fibromuscular dysplasia: state of the science and critical unanswered questions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129(9):1048-78.
24. Haussen DC, Grossberg JA, Bouslama M, Pradilla G, Belagaje S, Bianchi N, et al. Carotid web (intimal fibromuscular dysplasia) has high stroke recurrence risk and is amenable to stenting. *Stroke* 2017;48(11):3134-7.
25. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary. *Stroke* 2011;42(8):e420-63.
26. Tekieli LM, Maciejewski DR, Dzierwa K, Kablak-Ziembicka A, Michalski M, Wojcik-Pedziwiatr M, et al. Invasive treatment for carotid fibromuscular dysplasia. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej* 2015;11(2):119-25.
27. Consenso de Enfermedad Vascular Periférica. *Rev Argent Cardiol* 2015;83:461-86. <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2015/11/v83n5a16-es.pdf>
28. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ; Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363(9413):915-24.
29. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis [published errata appear in *N Engl J Med* 2010;363(2):198 and *N Engl J Med* 2010;363(5):498]. *N Engl J Med* 2010;363(1):11-23.
30. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, Riles T, Ansel GM, Metzger DC, et al. Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med* 2016; 374(11):1011-20.
31. Ansel GM. ACT 1: Carotid stenting beneficial in women, heavy atherosclerotic burden. Disponible: <https://www.healio.com/news/cardiac-vascular-intervention/20170913/act-1-carotid-stenting-beneficial-in-women-heavy-atherosclerotic-burden> [2007 Sep 13].
32. Howard VJ, Meschia JF, Lal BK, Turan TN, Roubin GS, Brown RD Jr, et al; CREST-2 study investigators. Carotid revascularization and medical management for asymptomatic carotid stenosis: Protocol of the CREST-2 clinical trials. *Int J Stroke* 2017;12(7):770-8.
33. Endarterectomy combined with optimal medical therapy (OMT) vs. OMT alone in patients with asymptomatic severe atherosclerotic carotid artery stenosis at higher-than-average risk of ipsilateral stroke (ACTRIS). Disponible: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02841098> [updated 2019 Jul 1].
34. The 2nd European Carotid Surgery Trial (ESCT-2). Disponible: <http://s489637516.websitehome.co.uk/ECST2/index2.htm>.
35. Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, Debus S, de Haro J, Halliday A, et al. Editor's Choice - Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS.). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018;55(1):3-81.
36. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS.): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS.). *Eur Heart J* 2018;39(9):763-816.
37. 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.

11.B. Aneurisma de aorta abdominal en la mujer

El aneurisma de aorta abdominal (AAA) es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en hombres. Si bien su prevalencia es 4 a 6 veces menor en mujeres (1,2), el pronóstico de esta patología en el sexo femenino es peor (3). Por lo tanto, una mejor comprensión de las diferencias epidemiológicas entre ambos sexos, permitirá adecuar los programas de rastreo y ofrecer un tratamiento oportuno en las mujeres.

En diferentes estudios, se observaron las mismas asociaciones en ambos sexos: edad, tabaquismo, antecedentes familiares de AAA y asociación negativa con diabetes (DBT) (4-6). El antecedente familiar tiene un peso relativo mayor en el sexo femenino con respecto al resto de los factores de riesgo convencionales, y se ha observado su asociación con una edad más temprana de aparición de la enfermedad (7). Asimismo, se han descrito diferencias epidemiológicas entre ambos sexos relacionadas con la edad de inicio y el pronóstico. La edad promedio de diagnóstico es 10 años mayor en mujeres en comparación con los hombres (2). En cuanto al pronóstico, un metanálisis evidenció que el riesgo anual de ruptura de aneurismas mayores o iguales a 5 centímetros fue 18% (IC 8- 26%) en mujeres versus 12% (IC 5-20%) en hombres (8). En este sentido, un ensayo clínico británico demostró que la

tasa de ruptura fue 3 veces mayor en mujeres (9). Esto plantea la posibilidad de considerar un punto de corte más bajo en cuanto al diámetro del aneurisma para una posible intervención en el sexo femenino. Sin embargo, son necesarios más estudios para conocer la historia natural de esta enfermedad en mujeres.

En diferentes series de estudios poblacionales, se han descripto tasas de mortalidad posoperatoria 30-50% más elevadas que en el sexo masculino (10,11). En cuanto al tipo de intervención, Katz y cols. publicaron que, en caso de ruptura, los hombres tienen más probabilidades de ser tratados quirúrgicamente (OR 1,4; 1,14-1,9) (12). Según Norman y cols. el sexo femenino es un factor independiente de mal pronóstico en cuanto a mortalidad intrahospitalaria luego de una intervención quirúrgica en el contexto de una ruptura de un AAA (13).

Es bien conocido que en hombres mayores de 65 años (tabaquistas o ex-tabaquistas), el rastreo mediante ultrasonografía se asoció a una reducción significativa de la mortalidad secundaria al AAA (14). Sin embargo, en la población femenina, la evidencia es menos robusta. En cuanto a los diferentes estudios que evaluaron la eficacia de programas de rastreo, encontramos solo uno en población femenina. En un estudio aleatorizado llevado a cabo en la ciudad británica de Chichester se demostró que el rastreo no afecta la incidencia de ruptura de AAA en mujeres menores de 80 años (15).

El beneficio potencial de un programa de rastreo en mujeres entre 65-80 años sería pequeño, dada la baja prevalencia de la enfermedad en este grupo etario. Como se describió previamente, la prevalencia aumenta considerablemente luego de los 80 años. Probablemente ésta sea la explicación del peor pronóstico en el sexo femenino. Se trata de mujeres más añosas, lo que implica mayor número de comorbilidades, lo que se traduciría en mayor tasa de ruptura de aneurismas, menor número de intervenciones quirúrgicas y mayor mortalidad posoperatoria. Por lo tanto, el beneficio de una intervención tras un rastreo positivo en mujeres mayores de 80 años sería mínimo, dadas las comorbilidades propias del grupo etario. Sin embargo, dicho rastreo debería ser individualizado en cada paciente en particular (16-18).

Por lo expuesto, no existe evidencia para el rastreo sistemático del AAA en las mujeres. Sin embargo, dado el mayor peso relativo del antecedente familiar como factor de riesgo en este grupo poblacional, y que determinaría la aparición de esta patología a edades más tempranas, parece razonable rastrear en forma activa a las mujeres mayores de 60 años con antecedentes de un familiar de primer grado con aneurisma de aorta abdominal. Recomendación de clase IIa, nivel de evidencia C.

Puntos clave: Aneurisma de aorta abdominal en la mujer

- Existe mayor prevalencia de aneurisma de aorta abdominal (AAA) en hombres, pero con peor pronóstico para la mujer.
- Los factores de riesgo para AAA son la edad, el tabaquismo y el antecedente familiar de AAA, este último, aparentemente, con más peso en la mujer.
- La edad promedio de incidencia es 10 años mayor en mujeres en comparación con los hombres.
- Con el punto de corte de riesgo de ruptura del aneurisma de 5cm, la mujer tiene una tasa de rotura mayor, con una tasa de mortalidad posoperatoria más elevadas. Esto sugiere que posiblemente debería replantearse el punto de corte para el sexo femenino.
- Los programas de rastreo sistemático de AAA, como están planteados para el hombre (entre 65-80años), no serían útiles en la mujer por tener mayor incidencia a mayor edad. Sí debería incluirse un rastreo sistemático en mujeres con antecedente familiar de primer orden con AAA, donde la edad de incidencia sería similar a la del hombre.
- Las indicaciones de tratamiento e intervención no difieren al momento entre hombre y mujer, como la indicación de control intensivo de todos los factores de riesgo convencionales.

Recomendaciones: Aneurisma de aorta abdominal (16-18)	Clase	Nivel de evidencia
– Debe realizarse control intensivo de todos los factores de riesgo (FRC) (HTA, DLP, TBQ, DBT, sobrepeso, inactividad física) con diagnóstico de dilatación o aneurisma de aorta abdominal (AAA).	I	A
– Se recomienda en todo paciente con enfermedad arterial periférica (carotídea, aorta o de miembros inferiores) la cesación tabáquica (cualquier forma de tabaco) con el objetivo de disminuir tanto el riesgo de enfermedad vascular como su progresión. Se le deben ofrecer todos los medios farmacológicos como no farmacológicos para este fin, y recordarle e insistirle en cada consulta médica.	I	A
– En pacientes con AAA y enfermedad aterosclerótica ya sea manifiesta o subclínica, se recomienda el tratamiento con estatinas a fin de alcanzar un nivel de C-LDL < 70 mg/dL.	I	B
– Es razonable buscar en forma activa la presencia de AAA en hombres y mujeres mayores de 60 años con antecedentes de un familiar de primer orden con AAA.	Ila	C
– Se recomienda una pesquisa personalizada en mujeres con antecedentes de tabaquismo y antecedentes familiares.	Ilb	C
– Es razonable considerar la reparación de los AAA en pacientes con antecedente familiar de AAA al alcanzar un diámetro de 5,0 cm.	Ila	C
– No se recomienda un cribado rutinario de AAA con ultrasonografía en mujeres sin antecedentes de tabaquismo ni historia familiar de AAA.	III	B

BIBLIOGRAFÍA

- García M, Mulvagh S, Merz C, Buring J, Manson J. Cardiovascular disease in women. Clinical perspectives. Circ Res 2016;118:1273-93.
- McFarlane MJ. The epidemiologic necropsy for abdominal aortic aneurysm. JAMA 1991;265(16):2085-8.
- Hafez H, Clayton G, Greenhalgh R, Davies A. Mortality rates from ruptured abdominal aortic aneurysm in England. Br J Surg 2001;88:610
- Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE; Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study. Abdominal aortic aneurysm in women. J Vasc Surg 2001;34:122-6.
- Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Littooy FN, Bandyk D, et al; for the Aneurysm Detection and Management (ADAM) Veterans Affairs Cooperative Study Group. Prevalence and associations of abdominal aortic aneurysm detected through screening. Ann Intern Med 1997;126:441-9.
- Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Hye RJ, Makaroun MS, et al. The aneurysm detection and management study screening program: validation cohort and final results. Arch Intern Med 2000;160:1425-30.
- Linné A, Lindström D, Hultgren R. High prevalence of abdominal aortic aneurysms in brothers and sisters of patients despite a low prevalence in the population. J Vasc Surg 2012;56:305-10.
- US Preventive Services Task Force. Screening for abdominal aortic aneurysm: Recommendation statement. Ann Intern Med 2005;142:198-202.
- Brown LC, Powell JT. Risk factors for aneurysm rupture in patients kept under ultrasound surveillance. Ann Surg 1999;230:289-96.
- Manheim LM, Sohn MW, Feinglass J, Ujiki M, Parker MA, Pearce WH. Hospital vascular surgery volume and procedure mortality rates in California, 1982-1994. J Vasc Surg 1998;28:45-58.
- Pearce WH, Parker MA, Feinglass J, Ujiki M, Manheim LM. The importance of surgeon volume and training in outcomes for vascular surgical procedures. J Vasc Surg 1999;29:768-78.
- Katz DJ, Stanley JC, Zelenock GB. Gender differences in abdominal aortic aneurysm prevalence, treatment, and outcome. J Vasc Surg 1997;25:561-568.
- Norman PE, Powell JT. Abdominal aortic aneurysm: the prognosis in women is worse than in men. Circulation 2007;115:2865-9.
- Takagi H, Goto SN, Matsui M, Manabe H, Umemoto T. A further meta-analysis of population-based screening for abdominal aortic aneurysm. J Vasc Surg 2010;52:1103-8.
- Scott R, Bridgewater S, Ashton H. Randomized clinical trial of screening for abdominal aortic aneurysm in women. Br J Surg 2002;89:283-5.
- García Ceballos M, Ramos Díaz F, Solana Moreno M, Santos García A. Diagnóstico de aneurisma de aorta abdominal mediante ecografía abdominal en atención primaria. Semergen 2010; 36:471-6.
- US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW Jr, et al. Screening for Abdominal Aortic Aneurysm: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA 2019;322(22):2211-8.
- Consenso De Enfermedad Vascular Periférica. Rev Argent Cardiol 2015;83:461-86. <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2015/11/v83n5a16-es.pdf>

11.C. Enfermedad vascular periférica (de miembros inferiores) en la mujer

La enfermedad vascular periférica (EVP) incluye un grupo de cuadros sindrómicos que se producen por la obstrucción u oclusión arterial de diferentes territorios incluidos los miembros inferiores (MMII) y en la mayor parte de los casos debido a enfermedad aterosclerótica grave. Se ha observado aumento de su prevalencia en la última

década a nivel mundial a causa de la mayor expectativa de vida y del incremento o manejo inapropiado de los factores de riesgo cardiovasculares (FRC) tales como hipertensión (HTA), dislipidemia (DLP) y sedentarismo. El consumo de tabaco (TBQ) está asociado a las formas más graves como es el caso de la isquemia crítica. La cesación del hábito tabáquico reduce en forma significativa el riesgo de EVP (1,2). La diabetes (DBT) es un FRC no solo cualitativo, sino cuantitativo, ya que por cada aumento del 1% de la hemoglobina glicosilada se produce un incremento del 25% en el riesgo de enfermedad arterial periférica (EAP) (3). La afectación de vasos distales de las extremidades es típica y, junto con la microangiopatía y la neuropatía, que implican una mala respuesta a la infección y un trastorno específico de la cicatrización, condiciona un riesgo de amputación hasta 10 veces superior al de los pacientes no diabéticos (4).

La EAP afecta a un 15-20% de los sujetos mayores de 70 años (5,6) y, si bien en poblaciones más jóvenes es más frecuente en el hombre en una relación 2:1 o 3:1 respecto de las mujeres, a medida que aumenta la edad esta diferencia tiende a desaparecer debido a que la edad por sí misma es un factor de riesgo de peso. En el censo argentino del año 2010 se destaca el incremento de la participación de los adultos mayores (≥ 65 años) a lo largo de los años censales. Esto ubica a la Argentina entre los países más envejecidos de la región, con una proporción de 10,2% de población adulta mayor en el total nacional en 2010. En cuanto a la estructura poblacional, se destaca el incremento de la proporción de los adultos mayores (≥ 65 años) a lo largo de los años. En la composición de la población adulta mayor predominan ampliamente las mujeres por sobre los varones, diferencia que se acentúa aún más en los tramos de edades más avanzadas (≥ 75 años). En mayores de 65 años, las mujeres sobrepasan en un 30% a los hombres y en el grupo de mayores de 85 años, la población femenina duplica a la masculina (7).

En el estudio de Rotterdam (*The Rotterdam Study*), la prevalencia global de EAP fue del 19,1%, un 16,9% en varones y un 20,5% en mujeres, y aumenta desde un 6,6% en varones entre 55 y 59 años a un 52% en varones con ≥ 85 años, y de un 9,5% en mujeres de entre 55 y 59 años hasta un 59,6% en aquellas ≥ 85 años. La prevalencia de EAP aumenta con la edad, incrementándose desde el 12% en la década de los 50 hasta el 60% en la década de los 80 (8).

Varios estudios poblacionales más recientes han demostrado que la prevalencia de EAP asintomática e isquemia crítica es significativamente mayor en mujeres, y la claudicación intermitente similar entre ambos (9). Las causas que explican estos resultados probablemente se vinculen a las diferencias de diámetro de los vasos y tal vez exista un vínculo hormonal que influye sobre los mecanismos de inflamación que es mayor en el género femenino.

Una prueba poco utilizada en la Argentina, pero muy útil para detectar a estos pacientes es el índice tobillo-brazo (ITB). En sujetos sintomáticos, el ITB $< 0,9$ tiene una sensibilidad $> 95\%$ y una especificidad próxima al 100% para la detección de lesiones $> 50\%$ en comparación con la arteriografía. Un ITB disminuido correlaciona no solamente con EAP sino denota incremento de enfermedad cardiovascular (CV) y un incremento de 3 a 7 veces del riesgo cardiovascular (RCV) en la mujer (10-14). Cabe destacar que, en la Argentina, el estudio de diagnóstico inicial es el eco-Doppler arterial de MMII que puede estar asociado al registro del ITB (15).

McDermontt y cols. en el estudio "*Women's Health and Aging Study*" en 933 mujeres ≥ 65 años, el 35% tenían ITB $< 0,9$, de las cuales el 63% no presentaban claudicación intermitente. Sin embargo, estas pacientes "asintomáticas" tenían una velocidad de caminata más lenta, una puntuación de equilibrio de pie más pobre, un tiempo más lento para levantarse desde una posición sentada y tenían menor capacidad de caminar 6 cuadras por semana, ajustando por edad, sexo, raza, tabaquismo y comorbilidades. Aproximadamente a un 1/3 de los pacientes con un ITB $< 0,9$ que son "asintomáticos", en su mayoría mujeres y añosas, los autores los llaman EAP "enmascarada" (11,13).

En cuanto a los FRC, aparte de la edad, son similares entre el hombre y la mujer incluyendo tabaquismo (TBQ) y DBT en particular, aunque también influyen la HTA y la DLP, aunque muchas mujeres con historia de TBQ de ≥ 10 años tienen asociación con EAP (OR 1,7; IC 1,2-2,4) en comparación con aquellas que nunca fumaron. Dicha asociación solo se observó en el hombre con una exposición al cigarrillo por más de 30 años (9).

La DBT y la DLP parecen aumentar 4 veces más el riesgo en la mujer (16,17).

Es importante analizar las diferencias de los resultados del tratamiento en relación con el género. Para la cirugía convencional, la permeabilidad y tasa de salvación de extremidad en el sector aortoiliaco no se ve influida por el sexo, no hay diferencias en permeabilidad primaria después de *bypass* aortobifemoral, axilofemoral o femorofemoral (10). Sin embargo, hay más controversia acerca de la permeabilidad de puentes infrainguinales, dado que algunos trabajos demuestran la misma permeabilidad entre ambos sexos, pero no otros. En una revisión de más de 2.500 pacientes obtienen menor permeabilidad en mujeres, a pesar de que esto no se traduzca en una menor tasa de salvación de la extremidad (10,18,19).

Con respecto al tratamiento endovascular en el sector aortoiliaco, hay resultados en ambos sentidos (20,21), mientras que a nivel infrainguinal e infrapoplíteo son más uniformes en demostrar que no existen diferencias de permeabilidad primaria, secundaria ni de salvación de extremidad con los procedimientos endovasculares (10, 22,23).

Como ocurre con los AAA y la enfermedad carotídea, la mayor parte de la evidencia que describe la eficacia de la revascularización de la extremidad inferior para la EAP procede de poblaciones de estudio en las que hay

mayoría hombres (32% de mujeres en ensayos aleatorizados) y hay pocos estudios de cohortes que estudien las diferencias entre sexos. Esto se debe a un subdiagnóstico de esta patología en la mujer. La baja representatividad de las mujeres en la mayor parte de los estudios hace que persistan puntos no claros sobre las características clínicas, anatómicas, de tratamiento y evolución en este subgrupo creciente de pacientes (24,25). Sin embargo, la Asociación Americana del Corazón (American Heart Association, AHA) alerta y llama “a la acción” en la EAP en la mujer debido al subdiagnóstico (24).

En el registro RAdAMI (Registro Argentino de Angioplastia de Miembros Inferiores) se evalúa la distribución de los factores de riesgo (FRC) en mujeres con enfermedad vascular periférica (EVP), la presentación clínica y características anatómicas y angiográficas en el género femenino.

Es un registro multicéntrico, prospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo de angioplastia periférica de miembros inferiores, realizado en 14 provincias de la República Argentina. Se incluyeron 1043 pacientes consecutivos, de los cuales 337 (31%) fueron mujeres, a las que se les realizó angioplastia periférica en territorio ilíaco, fémoro-poplíteo, infrapatelar y/o en arterias del pie (26). La edad promedio fue $69,83 \pm 9$ años. Las características clínicas se muestran en la Tabla 1. De esta población 105 pacientes (32,2%) presentaron 3 o más factores de riesgo. En cuanto a la presentación clínica, 35,3% fue por claudicación intermitente (CI) y 59,8% presentó isquemia crítica (ICr) y un 2,7% fue isquemia aguda. En la ICr, la presentación más frecuente fue la presencia de lesiones tróficas (70,2%).

En cuanto al tiempo en el que se indicó la revascularización desde el comienzo de los síntomas: a menos de un mes fue el 14,2% (9,3% fueron por CI y el 90,7% por ICr), entre 1 y 6 meses el 49,8% (34,4% por CI y 65,6% por ICr), y a más de 6 meses el 33,3% (53,4% por CI y el 46,6% por ICr). La indicación fue tardía sobre todo en pacientes de alto riesgo.

En cuanto al tratamiento médico al momento de la angioplastia: 87,4% (285 pacientes) de los pacientes tomaban ácido acetil salicílico (aspirina, AAS), 41,1% (134 pacientes) clopidogrel y 68% (222 pacientes) estatinas. Los pacientes con presentación clínica de claudicación intermitente tenían tratamiento farmacológico aceptable, mientras que, en los pacientes más graves con CI, el tratamiento de estatinas y doble antiagregación fue moderado. La mayoría de los pacientes que tenían tratamiento completo presentaban también compromiso de otros territorios vasculares como enfermedad coronaria o cerebro vascular, sugestivo de su mayor compromiso.

Los territorios afectados: Ilíaco 54% (89 pacientes), fémoro-poplíteo (FP) 81% (273 pacientes), infrapatelar (IP) el 64% (214 pacientes). El 54% de los pacientes tenían al menos 2 territorios afectados. El éxito terapéutico fue del 83%, similar en ambos géneros. La población femenina fue más añosa, de alto RCV y con gran compromiso vascular. Presentan compromiso equivalente tanto del FP como del IP, probablemente en relación con alto porcentaje de HTA. La ICr fue la presentación más frecuente y mayormente en sus estadios más graves. El tratamiento endovascular fue seguro y eficaz en esta población (26,27).

Tabla 1.

Factores de Riesgo Cardiovasculares (FRC)	Números de mujeres (n = 337)	Porcentaje (31% mujeres)
DBT	189	57,8%
Tabaquista	73	22,39%
Ex tabaquista	92	28,22%
HTA	282	79,8%
DLP	204	62,8%
Obesidad	104	32,3%
IRC	51 (diálisis 24)	15,4%
By-pass (revascularización quirúrgica)	19	6 %
ATP previa	70	22,2%
Amputación contralateral	28	8,3%
AAA	8	2,4%
FA	12	3,8%
EC	64	19,6%
ACV	13	3,8%

Características clínicas del registro RAdAMI (Registro Argentino de Angioplastia de Miembros Inferiores) que evaluó la distribución de los FRC en mujeres con EVP, presentación clínica y características anatómicas y angiográficas en el género femenino. FRC: factores de riesgo cardiovasculares, EVP: enfermedad vascular periférica, DBT: diabetes, HTA: hipertensión arterial, DLP: dislipidemia, IRC: insuficiencia renal crónica, ATP: angioplastia periférica, AAA: aneurisma de aorta abdominal, FA: fibrilación auricular, EC: enfermedad coronaria, ACV: accidente cerebrovascular

Puntos clave: Enfermedad vascular periférica de miembros inferiores en la mujer

- La prevalencia de EAP (enfermedad arterial periférica) es mayor en hombres más jóvenes, aunque se invierte en población de más de 80 años a favor de la población femenina.
- Los FRC asociados a EAP son similares entre el hombre y la mujer, aunque esta requiere menos exposición al TBQ. La dislipidemia parece también desempeñar un papel importante en la mujer.
- Un tercio, aproximadamente, de las mujeres con EAP no presentan síntomas de claudicación intermitente (típicos). Sin embargo, tienen limitación en la actividad y disminución de la calidad de vida.
- No hay diferencias de los tratamientos médico como quirúrgico e intervencionista entre ambos sexos.
- Para la cirugía convencional la permeabilidad y tasa de salvación de extremidad en el sector aortoliliaco, no presenta diferencias de género en permeabilidad de los diferentes bypass.
- Pero parecería tener peor pronóstico de puentes infrainguinales en la mujer en comparación con el hombre.
- La presentación a edades mayores al del hombre, la presentación clínica y la relación más difusa con los FRC lleva a subdiagnóstico, menos tratamiento y una inadecuada de la clasificación del riesgo CV.
- Probablemente, por lo antedicho, la mujer que tiene arteriopatía periférica, también en este apartado, está sub-representada en los estudio de enfermedad vascular periférica.

Recomendaciones: Enfermedad arterial periférica de miembros inferiores en la mujer (2,12,15)	Clase	Nivel de evidencia
– Las recomendaciones no difieren en las indicaciones para hombre y mujer	I	A
– Se recomienda en toda paciente con factores de riesgo cardiovasculares (FRC), en particular tabaquismo (TBQ), diabetes (DBT) y dislipidemia (DLP), realizar una anamnesis dirigida a descartar enfermedad arterial periférica.	I	A
– Debe realizarse control intensivo de todos los FRC (HTA, DBT, DLP, sobrepeso, inactividad física).	I	A
– Se recomienda el cese de cualquier forma de uso de tabaco en el paciente con enfermedad arterial periférica (EAP), con el objetivo de evitar la progresión de esta. Se le debe ofrecer asistencia especializada y tratamiento en caso de requerirlo, y debe recordarse e insistirse en cada consulta médica.	I	A
– Se recomienda ejercicio físico (caminata o ciclismo) a todos los pacientes con EVP de miembros inferiores (MMII) que no presenten contraindicaciones para su realización.	I	A
– Se les debe transmitir a pacientes con EAP la importancia terapéutica del ejercicio, y eventualmente ofrecerles un plan de ejercicio personalizado y progresivo.	I	A
– Todos los pacientes con enfermedad arterial periférica deben recibir tratamiento con estatinas, excepto de contraindicaciones, independientemente del nivel del colesterol basal.	I	B
– Todos los pacientes con enfermedad arterial periférica de los MMII deben recibir antiagregación con aspirina en bajas dosis.	I	B
– Se recomienda la utilización de ecografía Doppler color como método diagnóstico de primera línea para confirmar y localizar la enfermedad arterial de los MMII.	I	B
– La medición del índice tobillo/brazo (ITB) está indicada como prueba no invasiva de primera línea para detectar y diagnosticar enfermedad arterial de las extremidades inferiores, como también ofrecer un pronóstico.	I	B
– Se recomienda evaluar compromiso de otros territorios vasculares, especialmente el coronario, en toda paciente con enfermedad arterial periférica significativa.	IIB	B

BIBLIOGRAFÍA

1. Norgren L, Hiatt W, Dormandy J, Nehler M, Harris K, Fowkes F. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:S1-S75.
2. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients with Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017;135(12):e726-e779.
3. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:421-31.
4. Serrano-Hernando FJ, Conejero AM. Enfermedad arterial periférica: aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(9):969-82.
5. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation* 2004;110:738-43.
6. Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation* 1995;91:1472.
7. Dirección de Estadística e Información de Salud (DEIS). <http://www.deis.msal.gov.ar/index.php/estadisticas-vitales/>
8. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(2):185-92.
9. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, Rolandsson O, Wahlberg E. Risk factor profiles and use of cardiovascular drug prevention in women and men with peripheral arterial disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:39-46.
10. Seymour KA, Sadowitz B, Amankwah KS, Gahtan V. Outcome of lower extremity revascularization for peripheral artery occlusive disease: Is there a difference between men and women? *Vascular* 2011;19:59-67.
11. McDermott MM, Fried L, Simonsick E, Ling S, Guralnik JM. Asymptomatic peripheral arterial disease is independently associated with impaired lower extremity functioning: the women's health and aging study. *Circulation* 2000;101(9):1007-12.
12. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39(9):763-816.
13. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Dolan NC, et al. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA* 2001;286:1599-606.
14. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:197-208.
15. Consenso De Enfermedad Vascular Periférica. *Rev Argent Cardiol* 2015;83:461-486. <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2015/11/v83n5a16-es.pdf>
16. Gerhard M, Baum P, Raby KE. Peripheral arterial-vascular disease in women: prevalence, prognosis, and treatment. *Cardiology* 1995;86(4):349-55.
17. Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham study. *J Am Geriatr Soc* 1985;33(1):13-8.
18. Ballotta E, Gruppo M, Lorenzetti R, Piatto G, Da Giau G, Toniato A. The impact of gender on outcome after infrainguinal arterial reconstructions for peripheral occlusive disease. *J Vasc Surg* 2012;56:343-52.
19. Duffy RP, Adams JE, Callas PW, Schanzer A, Goodney PP, Ricci MA, et al. The influence of gender on functional outcomes of lower extremity bypass. *J Vasc Surg* 2014;60:1282-90.
20. Bechter-Hugl B, Falkensammer J, Gorny O, Greiner A, Chemelli A, Fraedrich G. The influence of gender on patency rates after iliac artery stenting. *J Vasc Surg* 2014;59:1588-96.
21. Timaran CH, Stevens SL, Freeman MB, Goldman MH. Predictors for adverse outcome after iliac angioplasty and stenting for limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg* 2002;36:507-13.
22. Tye A, Han DK, Tadros RO, Spyris CT, Teodorescu V, Marin ML et al. Percutaneous intervention for infrageniculate arterial disease in women may be associated with better outcomes when compared to men. *J Vasc Surg* 2013;57:706-13.
23. Tadros RO, Faries PL, Rocha-Singh KJ, Kim S, Malik RK, Ellozy SH, et al. The impact of sex on angioplasty and primary stenting for femoropopliteal occlusive disease: Results of the Durability II trial. *Ann Vasc Surg* 2014;28:1-9.
24. Hirsch AT, Allison MA, Gomes AS, Corriere MA, Duval S, Ershow AG, et al. A call to action: Women and peripheral artery disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:1449-72.
25. López Espada C, Lozano Alonso S, Bravo Molina A. La mujer y la enfermedad vascular: características específicas. *Angiología* 2015;68(1):38-45.
26. Estudio RAdAMI (Registro Argentino de Angioplastia de Miembros Inferiores). <https://www.sac.org.ar/hemodinamia-y-cardiologia-intervencionista-dr-isaac-berconsky/>
27. Mollon A. Peripheral vascular disease in women in Argentina: more serious, under-recognised and undertreated. LINC (Leipzig Interventional Course) 2019 Leipzig, Comunicación personal del registro RAdAMI (Registro Argentino de Angioplastia de Miembros Inferiores). www.leipzig-interventional-course.com.

12. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS NO INVASIVOS EN LA EVALUACIÓN DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN LA MUJER

12.A. Selección de método diagnóstico

a) *Cómo abordar la selección del método diagnóstico*

Se han expuesto, al momento, en apartados previos los factores de riesgo (FRC), formas de presentación de la enfermedad coronaria (EC), compromiso de los diferentes territorios vasculares y evaluación de riesgo cardiovascular (RCV) en la mujer. De ellos se desprende la dificultad frecuente en el diagnóstico y la importancia del profesional de acompañar el cambio de paradigmas en la concepción de la enfermedad cardiovascular (ECV) en la mujer. La presentación de la EC puede ser frecuentemente atípica y debe evaluarse si los síntomas son de origen cardíaco y de otro origen, por ejemplo, neumonológico o musculoesquelético.

En este apartado se presentarán los diferentes estudios complementarios a disposición en la evaluación de síntomas y para descartar enfermedad coronaria (obstruktiva o no). El profesional debe realizarse las siguientes preguntas:

- ¿Necesito un estudio para llegar a un diagnóstico?
- ¿Qué estudio ofrecerá la información para llegar al diagnóstico, teniendo en cuenta el costo-beneficio y el riesgo-beneficio para la paciente?
- ¿Qué conducta adoptaré sobre la base del resultado obtenido?

La selección inicial del estudio debe ser fundamentalmente bayesiana (pre-test) basada en los FRC (factores de riesgo cardiovasculares), antecedentes y síntomas, y determinar la probabilidad de un resultado positivo según el riesgo cardiovascular (CV) evaluado previamente (véase Apartado 4. Evaluación de riesgo).

En la era de la multimodalidad, seleccionar la estrategia inicial en la evaluación de la enfermedad isquémica es un desafío frecuente (1). La probabilidad *pre-test* de la enfermedad coronaria (EC), la sensibilidad y especificidad del método y la prevalencia de la EC obstruktiva (entre otros factores) cumplen un papel central en esa decisión.

La selección del estudio inicial debe basarse en principios de costo-beneficio y riesgo-beneficio.

En la literatura existe un gran debate acerca de las mejores estrategias para la evaluación de la EC en mujeres sintomáticas (2). Se han expuesto en un apartado previo, las diferentes presentaciones de la cardiopatía isquémica, donde parte de esta no siguen las premisas clásicas de reducción de flujo miocárdico por lesiones hemodinámicamente significativas de las arterias coronarias epicárdicas. Aunque esto no implica menor riesgo (3,4). Una interacción compleja entre estenosis focal, enfermedad difusa epicárdica y disfunción microvascular es la responsable de los síntomas y del RCV en la mujer (5,6). Por ello, la evaluación funcional tradicional basada en las consecuencias fisiológicas de una estenosis coronaria epicárdica significativa, como lo es la perfusión miocárdica relativa, podría no desenmascarar el riesgo en la mujer sintomática (6-8).

Es fundamental para el médico tratante conocer no solamente las formas de presentación sino también la cascada isquémica. Cada método ocupa un lugar en la misma, y por lo tanto, será el más apropiado, dependiendo de la enfermedad subyacente, como la disponibilidad de cada método (9) (véase Gráfico 2: Enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica y Cascada isquémica).

b) *Riesgo-beneficio y costo-beneficio*

En cuanto al riesgo-beneficio surge, en particular, la exposición a radiación de los estudios de medicina nuclear, tomografía y angiografía. La exposición a radiación tiene un riesgo bajo para los estudios de imágenes. Estos están destinados a la detección de la enfermedad coronaria, por lo que estarán limitados a la paciente de riesgo en quien el beneficio del resultado del método será mayor que el riesgo de la exposición de a la radiación.

En pacientes pre-menopáusicas de bajo riesgo debe optarse, en lo posible, por un método sin radiación y, en caso de requerirlo, se debe evaluar cuidadosamente el pre-test. También debe tenerse en cuenta en la selección de estudios complementarios, la sumatoria de radiación de los diferentes métodos sucesivos.

Los métodos complementarios para la evaluación de la paciente no deben reemplazar nunca el criterio clínico. La selección del estudio adecuado depende de varios factores inherentes a la paciente (edad, perfil de riesgo, antecedentes cardiovasculares o respiratorios, síntomas, hábito corporal, capacidad de ejercicio) y del estudio (disponibilidad, equipamiento, operador experimentado y familiarizado con la técnica y con la patología) (6,10-12).

El objetivo de este apartado es ofrecer la información que brinda cada técnica de imagen, y qué estudio debería seleccionarse según riesgo-beneficio y costo-beneficio. Y finalmente se ofrecerá un algoritmo de estudio. Debe evitarse una toma de decisión y conducta sobre la base de estudios no- concluyentes.

12.B. Métodos diagnósticos en la evaluación de la cardiopatía isquémica en la mujer

12.B.a. Electrocardiograma

El primer estudio complementario es un electrocardiograma de 12 derivaciones (ECG) en reposo que, hoy en día, es parte de la evaluación rutinaria, como instancia de la primera consulta y fundamentalmente para comparar con ECG previo o posterior en caso de sospecha de EC (enfermedad coronaria).

Se pueden mostrar alteraciones predictivas de eventos cardiovasculares (CV) y mortalidad, tanto en pacientes asintomáticos como sintomáticos, en especial en aquellos con hipertensión arterial (HTA) y/o diabetes (DBT) (13, 14). Como parte del estudio “*Women’s Health Initiative*” (WHI) se evaluaron 14.749 mujeres posmenopáusicas con ECG en reposo con alteraciones menores, mayores (bloqueo completo de rama, bloqueo AV (aurículo-ventricular) de alto grado, fibrilación auricular o aleteo, onda Q patológica, etc.) e incidentales, con un seguimiento de 3 años. Aquellas con alteraciones menores en ECG basal tuvieron menos riesgo para eventos cardiovasculares (CV) (HR 1,55; 1,14-2,11) que aquellas con nuevas alteraciones en el seguimiento (HR 2,60; 1,08-6,27). Se triplica el riesgo de evento CV en aquellas con alteraciones mayores en el estudio basal (HR 3,01; 2,03-4,46). El ECG en este estudio tuvo fundamentalmente un valor agregado a una escala de riesgo que incrementó de 0,69 a 0,74 de área bajo la curva ROC (15).

Varios estudios poblacionales evidencian que el ECG es un predictor de eventos CV independientemente de FRC convencionales. De Bacquer y cols. encuentran más alteraciones del segmento ST y de la onda T en el ECG basal en mujeres. En los hombres hallan con mayor frecuencia arritmias, bloqueos de rama e hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI), aunque el valor predictivo es similar entre ambos (16). La combinación de signos de hipertrofia ventricular izquierda con alteración del segmento ST-T tiene la mayor importancia pronóstica, como también los trastornos de la onda T, tanto en hombres como en mujeres (15-18).

El ECG, como todo estudio complementario, debe evaluarse en el contexto del paciente (hombre o mujer). Y el impacto de los hallazgos en el ECG tiene valor incremental con un poder predictivo sumado al perfil de riesgo convencional, en particular en la paciente asintomática (19-21).

En caso de un ECG indeterminado o anormal (por alteraciones del segmento ST), la prueba de evocación de isquemia deberá sumar un estudio con imagen (6,9,18). La Figura 1 propone un algoritmo y selección de método diagnóstico por imagen ante la sospecha enfermedad coronaria en la mujer que inicia con el ECG como primer estudio (véase Figura 1).

Un ECG basal no interpretable o indeterminado se definió por infradesnivel del segmento ST ($\geq 0,1$ mV), bloqueo completo de rama izquierda (BCRI), síndrome de pre-excitación, ritmo de marcapasos o alguna otra alteración que entorpece su interpretación (9,14,18).

Se debería realizar un ECG como estudio inicial y *único* en conjunto con la evaluación de riesgo, a excepción de la paciente diabética o aquella que presente síntomas. En caso de un mujer premenopáusica podría no requerir otro estudio. Se continuará la evaluación con una prueba de esfuerzo con imagen o sin ella caso de anormalidad del ECG, para evaluar de capacidad funcional o la sospecha de enfermedad coronaria (9,14,18).

Puntos clave: Electrocardiograma
- El electrocardiograma (ECG) tiene valor pronóstico tanto para el hombre como para la mujer. - Un ECG basal con alteraciones tiene un valor incremental en la evaluación de riesgo con un poder predictivo sumado al perfil de riesgo, en particular en el paciente asintomático. - Un ECG anormal o no interpretable predispondrá a estudio de apremio con imagen (de requerirse), por dificultar su interpretación en la prueba ergométrica graduada (PEG). - El ECG es el primer estudio complementario para realizar y, según criterio clínico, en la mujer pre-menopáusica de bajo riesgo frecuentemente no requiere otro estudio.

12.B.b. Prueba ergométrica graduada

1) Evaluación en la cardiopatía Isquémica

La primera causa de muerte en la mujer a nivel global es la enfermedad cardiovascular (ECV) por lo tanto los métodos de *screening* y prevención de esta deben ser aplicados en igual medida que en los hombres (9,18,22). La diferencia de género en la evaluación de ECV se incrementa por la falta de confianza en las pruebas de diagnóstico en las mujeres (23). La ergometría (PEG) es una prueba sencilla, reproducible y no invasiva, adecuada para la detección de isquemia tanto en pacientes sintomáticas como asintomáticas (18).

El problema reside en la sensibilidad de la PEG que, en términos generales, oscila entre el 60-70% para la mujer, para el *análisis de la depresión del segmento ST*. Esto ocurre porque desde el punto de vista del análisis bayesiano, al ser la probabilidad pre-test más baja, el estudio aportaría pocos datos. Según las series, en las mujeres la sensibilidad es un 10% menor respecto de los hombres, aunque sigue justificándose el uso de este método (24).

Respecto de las modificaciones del segmento ST al esfuerzo, en las mujeres existe en promedio una liberación catecolaminérgica mayor, por lo que muchos de los casos supuestamente positivos deben ser analizados cuidado-

samente para determinar si se trata de isquemia genuina o responde a los cambios en la frecuencia cardíaca (25). Además, esta liberación de catecolaminas podría favorecer la vasoconstricción coronaria dando como resultado un estudio positivo en pacientes sin lesiones coronarias significativas.

Deben diferenciarse dos situaciones, la de la mujer que tiene síntomas de aquella asintomática. Respecto de la calidad del síntoma, en el sexo femenino parece ser más inespecífico o incharacterístico, además de ser diferente el umbral del dolor. En el caso de las mujeres asintomáticas debe tenerse en cuenta el riesgo cardiovascular (RCV). La tasa combinada de muerte o infarto en mujeres premenopáusicas es $<0,6\%$, entre $0,6$ y 2% y $>2\%$ para el bajo, moderado y alto riesgo, respectivamente. Por lo tanto, en este grupo la ergometría tendría menor valor. Para las mujeres postmenopáusicas, los estudios han revelado que cada 10 años aumenta el riesgo. Así se establece que un 4% , 13% y 47% de las mujeres entre 50-59, 60-69 y 70-79 años, respectivamente, se encuentran en riesgo moderado o alto, con una tasa anual de muerte o infarto superior al $0,6\%$ (18,26-28).

En cuanto a las mujeres sintomáticas, según el análisis bayesiano, la posibilidad *pos-test* está altamente influenciada por la probabilidad *pre-test*. Según esto, las mujeres sintomáticas con uno o ningún FRC arrojarán una alta tasa de estudios falsos positivos. Estos conceptos se aplican con respecto a los cambios en el segmento ST, pero cabe recordar que la PEG aporta otros datos que complementan el diagnóstico de isquemia, como el comportamiento hemodinámico, la sintomatología y la respuesta eléctrica (arritmia ventricular). Se considera una prueba de alto riesgo para ambos sexos, cuando se evidencia una depresión de segmento ST de ≥ 2 mm o elevación ≥ 1 mm en derivaciones sin onda Q, que ocurra a baja carga [<5 METS (unidad de medida del índice metabólico de una prueba de esfuerzo)] o que persista más de 5 minutos en recuperación (6,9,18).

Se recomienda una PEG como estudio inicial en mujeres de bajo, bajo-intermedio e intermedio riesgo con un ECG normal o interpretable en reposo y que sean capaces de realizar un ejercicio máximo (6,9).

Shaw y cols. evalúan 824 mujeres sintomáticas de *bajo riesgo* con sospecha de EC con ECG interpretable y capacidad de ejercicio con PEG vs. estudio de perfusión miocárdica (EPM) con ejercicio. No se evidencian diferencias significativas de eventos mayores (sobrevivida libre de evento de $98,0\%$ para PEG y $97,7\%$ para EPM; $p = 0,59$) en un seguimiento a 2 años, con una diferencia significativa de los costos a favor de la PEG (29).

De todas formas y por lo antedicho, si bien con valores de sensibilidad menores que para sus pares masculinos, la PEG en la mujer tiene la misma utilidad pronóstica y diagnóstica. De esto se desprende que las indicaciones para su realización son las mismas para ambos sexos (6,9,30).

El *valor predictivo positivo* (VPP) es mejor en el hombre que en la mujer (77% vs. 47% , respectivamente, $p = 0,05$); sin embargo, tiene un elevado *valor predictivo negativo* (VPN) para depresión del segmento ST similar para ambos sexos (78% vs. 81% , respectivamente) (31). Esto evidencia la importancia de una prueba suficiente y negativa para descartar enfermedad coronaria (EC) (31). En el Cuadro 1 se exponen los parámetros de alto riesgo de cada modalidad para cardiopatía isquémica.

2) Capacidad máxima de ejercicio y otros parámetros pronósticos

La PEG proporciona información importante de diagnóstico y pronóstico, mucho más allá de la respuesta del segmento ST. La *capacidad máxima al ejercicio* es un marcador pronóstico consistente. Esta medida está influenciada, por la función del ventrículo izquierdo (VI), la edad, la condición física, las comorbilidades y el estado psicológico de la paciente. La variable específica utilizada para medir la capacidad de ejercicio no es tan importante como la inclusión de este marcador en la evaluación. La puntuación de “*Duke Treadmill Score*” (DTS), que combina el tiempo de ejercicio, la desviación del segmento ST y la angina durante el ejercicio, está validada para calcular el riesgo de evento individual. Si bien está descripta una menor sensibilidad y especificidad para la detección de EC obstructiva en las mujeres, la integración del DTS permite una mayor precisión para su evaluación (2,30-33).

La actividad diaria está considerada equivalente a 4-5 METS (unidad de medida del índice metabólico de una prueba de esfuerzo). Una capacidad funcional ≤ 5 METS es generalmente insuficiente para inducir isquemia y es un predictor independiente de EC (34). Contrariamente, mujeres y hombres que logran ≥ 10 METS tienen baja prevalencia de EC. Aquellos que no logran los 7 METS tuvieron más isquemia inducida ($0,4$ vs. $7,1\%$, $p = 0,001$) (35,36). La capacidad máxima es un predictor independiente de muerte en una cohorte de mujeres asintomáticas (52 ± 11 años) con seguimiento a 8 años (punto de corte 5 a 8 METS) (37). En un trabajo de la *Clínica Mayo* halla un riesgo relativo (RR) aumentado (RR 3,2; 1,4- 7,6), entre otros parámetros, de pacientes con un eco-estrés normal con baja carga definida por <7 METS para el hombre y <5 METS para la mujer (38).

Diferentes estudios en mujeres demuestran una disminución de la mortalidad del 9% y del 17% con el incremento de una unidad en el DTS y de un MET en la capacidad funcional (CF) de la PEG, respectivamente (2,30,33).

En última instancia, la limitación mayor es el menor alcance de la capacidad aeróbica máxima por parte de la mujer (39,40). Se sugiere utilizar protocolos con menores cargas de inicio y de progresión en mujeres que tienen menor masa muscular que los hombres, en menor estado físico y obesidad, para no precipitar disnea y/o fatiga muscular precoz, en especial en mujeres sintomáticas (6).

En este sentido se recomienda, que en aquellos casos en los cuales la paciente no pueda alcanzar los 5 METS en banda, por causas ortopédicas u otras alteraciones no cardíacas, se desestime este estudio y se seleccione una prueba alternativa con imagen no invasiva con apremio farmacológico (2,6,9).

Otros parámetros son el comportamiento de la presión arterial (PA) y la frecuencia cardíaca (FC) como respuesta cronotrópica, y la recuperación de esta posesfuerzo. El índice cronotrópico se asocia con obesidad y tabaquismo (TBQ), y capacidad funcional (CF) como la disminución en la reducción de la FC posejercicio con edad, sobrepeso y obesidad (41). Tanto la imposibilidad de alcanzar la FC predicha para la edad (FC máxima teórica = FCMT) como la incapacidad de recuperarla posesfuerzo son marcadores pronósticos (6,42-44). En el estudio de Mora y cols. en un seguimiento de 2994 mujeres asintomáticas (30-80 años) a 20 años, la baja capacidad de ejercicio, el no lograr la FCMT y la disminución de la capacidad de recuperación de la FC son marcadores pronósticos independientes con mortalidad CV y por todas las causas (26).

Independientemente de si la PEG se asocia o no a imágenes, siendo la base de las pruebas de imágenes con ejercicio, estos parámetros deben evaluarse e integrarse al resultado cuando se interpreta una prueba de esfuerzo (31,37).

Aproximadamente 1:5 mujeres que realizan una PEG requieran una prueba de evocación de isquemia con imagen en el seguimiento. También es el caso de aquella paciente con un ECG basal indeterminado o anormal (29). La Figura 1 propone un algoritmo y selección de método diagnóstico por imagen ante la sospecha enfermedad coronaria en la mujer donde la PEG tiene un lugar fundamental, en particular en la mujer joven y/o con una adecuada capacidad funcional. (véase Figura 1).

Puntos clave: Prueba ergométrica graduada
La ergometría es una prueba sencilla, reproducible y no invasiva, adecuada para la detección de isquemia tanto en pacientes sintomáticas como asintomáticas.
La indicación de la PEG en la mujer tiene la misma utilidad pronóstica y diagnóstica que para los hombres, aunque en las mujeres la sensibilidad sea algo menor.
La mayor utilidad de la PEG en la evaluación de la enfermedad coronaria en la mujer es su valor predictivo negativo elevado (similar al del varón).
La PEG tiene mayor valor en pacientes posmenopáusicas y el resultado va a depender del riesgo CV según FRC y sintomatología (pre-test).
No solamente la alteración del segmento ST sino también la capacidad máxima de ejercicio, el comportamiento de la FC intraesfuerzo y la capacidad de recuperación de la misma son marcadores pronósticos consistentes.
La capacidad máxima de ejercicio, el comportamiento de la FC intraesfuerzo como la recuperación de esta posesfuerzo son marcadores pronósticos.
Si la mujer no pueda alcanzar los 5 METS de ejercicio (baja capacidad funcional), se debe considerar realizar un estudio con apremio farmacológico.

12.B.c. Ecocardiografía y eco-estrés

El **ecocardiograma basal** es el primer estudio de imagen en la evaluación de la cardiopatía isquémica y estructural. Este se halla fácilmente disponible y es de relativamente bajo costo.

El aporte más valioso de este estudio, en tiempo real, es no solo la evaluación de la cardiopatía isquémica sino identificar causas no- isquémicas o descartar el origen cardíaco de síntomas como precordialgia o disnea tanto de reposo como provocado por el ejercicio. Permite evaluar alteraciones estructurales como las miocardiopatías dilatada e hipertrófica, valvulopatías, hipertensión pulmonar, alteraciones pericárdicas, alteraciones de aorta, trastornos congénitos y presencia de signos de daño de órgano blanco (DOB), entre otros. Muestra dimensiones cavitarias auriculares y ventriculares, función sistólica de cámara (fracción de eyección), presiones de llenado del ventrículo izquierdo (VI) (función diastólica) y presiones pulmonares que podrán evaluarse en reposo como en respuesta al ejercicio (45-47).

Las nuevas técnicas pueden colaborar en sensibilizar el método como Doppler tisular o técnicas de deformación miocárdicas al pesquisar alteraciones subclínicas de la disfunción miocárdica como disfunción diastólica (relación E/e') en reposo como con apremio (48). La evaluación de la disfunción diastólica, y especialmente, el reconocimiento de una probable respuesta de presión de llenado anormal al ejercicio puede explicar síntomas inespecíficos, incluida la disnea, que puede atribuirse a enfermedades coronarias y no coronarias. La detección

de una función anormal del miocardio (evaluado mediante imagen Doppler tisular y ecocardiografía con *speckle tracking*) puede facilitar el reconocimiento de la disfunción miocárdica subclínica como explicación de la intolerancia al ejercicio.

El **eco-estrés** es útil para la detección y estratificación de riesgo de la EC. Específicamente en el escenario de la cardiopatía isquémica, el ecocardiograma proporciona información sobre la función sistólica global y regional del VI, así como la extensión y localización de la necrosis y/o isquemia miocárdica en reposo y/o inducida por el estrés, ocasionados por la reducción del flujo al miocardio.

Este es el método de elección con imagen en mujeres premenopáusicas en las que se sospecha EC y no se desea exponerlas a radiaciones (6).

El eco-estrés en la combinación con ejercicio como apremio tendrá los mismos fundamentos y premisas que la ergometría descripta previamente. Al agregar la imagen de ultrasonido, se incrementa la precisión diagnóstica con respecto a la prueba de esfuerzo (PEG), ascendiendo la sensibilidad a 79% (74- 83%) y la especificidad a 83% (74-89%), respectivamente. Estos valores son levemente superiores del eco-estrés con apremio farmacológico con dobutamina, 80% y 84%, respectivamente. El agregado de la evaluación del flujo de reserva coronaria podría tener un valor pronóstico incremental (49-54).

La sensibilidad es similar al estudio de perfusión miocárdica (EPM), aunque con mayor especificidad. Esto es particularmente útil en la mujer de bajo e intermedio riesgo por el elevado valor predictivo negativo (VPN) y el menor costo, en caso de requerir un estudio de imagen (55-57).

Siempre que la paciente esté en condiciones de realizar un ejercicio adecuado, es preferible efectuar el estudio con este apremio, que brindará información pronóstica por la capacidad de ejercicio, y comportamiento de la frecuencia cardíaca (FC) y la presión arterial (PA) como ya se ha descripto en el apartado de PEG. En aquellos pacientes incapaces de realizar un ejercicio adecuado o no logren la FC predicha para la edad, debe optarse por un apremio farmacológico (6,31,54).

La capacidad pronóstica y diagnóstica es similar entre hombres y mujeres, teniendo en cuenta que las mujeres registran menor prevalencia de lesiones angiográficamente significativas. En la evaluación de 1477 pacientes con un eco-estrés anormal, el 32,4% fueron considerados inicialmente estudios “falsos positivos” por no hallarse lesiones coronarias angiográficamente significativas ($\geq 50\%$). El 28% del subgrupo con estudio con resultado marcadamente anormal tuvo arterias coronarias normales o con lesiones leves. En el seguimiento a $2,4 \pm 1$ años hallan diferencias significativas de mortalidad entre pacientes con lesiones hemodinámicamente significativas o sin ellas con una prueba anormal ($p = 0,62$). De los estudios marcadamente anormales, el 77% varones y 44% mujeres tenían lesiones $\geq 70\%$, y con coronarias normales o lesiones leves el 15% y 49%, respectivamente. Esto evidencia 1) el predominio en la mujer de enfermedad isquémica con coronaria sin lesiones significativas y 2) el pronóstico **no benévolo** de una prueba anormal, independientemente del grado de enfermedad aterosclerótica, teniendo un pronóstico similar con lesiones significativas o no significativas (58).

Rachwan y cols. evalúan 305 eco-estrés con resultado positivo de los cuales el 53% resultaron “falsos positivos”. Este resultado se asocia independientemente con sexo femenino ($p = 0,009$), ausencia de DBT ($p = 0,03$), sin antecedentes de enfermedad coronaria ($P = 0,004$), y un índice de motilidad parietal más bajo ($p = 0,03$). Los pacientes de ambos grupos (falsos positivos o verdaderos positivos) tuvieron también en este estudio una mortalidad por todas las causas similar en el seguimiento a 4 años (59).

Un estudio de eco-estrés normal tiene un excelente pronóstico con un elevado valor predictivo negativo (VPN), con una sobrevida libre de eventos CV a 1, 2 y 3 años de 99,2%, 97,8% y 97,4%, respectivamente, con una tasa de evento por años de 0,9%, incluso en los subgrupos de pacientes de riesgo intermedio a alto, excepto en pacientes con comorbilidades como DBT (38).

Siempre que sea posible, debe preferirse una prueba con ejercicio. Una capacidad de ejercicio, aun con una PEG anormal de ≥ 10 METS, predice un estudio de imagen (eco-estrés o perfusión miocárdica) negativo en la mayoría de los pacientes como un excelente pronóstico en seguimiento a 6 años, en 94% hombres y 97% mujeres con una mortalidad anual del 0,1% (60).

El pronóstico no solamente se basa en la respuesta dicotómica normal o anormal, sino en la magnitud del defecto. En el estudio de la *Clínica Mayo* encuentran con más frecuencia eventos cardíacos en hombres, aunque el valor incremental e implicancias fueron comparable en ambos sexos (61). Los predictores independientes de evento tanto en hombres como en mujeres son la carga de trabajo y la magnitud del defecto parietal expresado por el índice de motilidad parietal en el eco-estrés ejercicio. El incremento de 1 MET se asocia a 10% de reducción de evento en el hombre y 14% en la mujer. Un incremento de 0,5 unidades en el índice de motilidad parietal aumenta en 52% el riesgo de evento en el hombre y 48% en la mujer. Un punto de corte del índice de motilidad parietal $\geq 1,25$ con el esfuerzo determina una diferencia de la sobrevida libre de eventos en ambos sexos (61). La capacidad pronóstica es equivalente para ambos sexos (45,61).

Existen algunos *marcadores ecocardiográficos pronósticos de alto riesgo*, sumados a los citados para la PEG. Estos permitirán estratificar y adoptar una conducta terapéutica y preventiva, en particular para la mujer sintomática en riesgo. Algunos de estos parámetros ecocardiográficos son la fracción de eyección (FEVI) menor de

40% o los trastornos extensos de motilidad en reposo y la extensión y gravedad de la isquemia inducida con estrés, dilatación o disfunción del VI, disminución de la FEVI e isquemia del ventrículo derecho en respuesta al apremio (6,45-47). En el Cuadro 1 se exponen los parámetros de alto riesgo de cada modalidad para cardiopatía isquémica.

El eco-estrés como el EPM son estudios comparables tanto por estudios de metanálisis como en los mismos grupos de pacientes con un valor pronóstico similar. En la selección de la modalidad es importante tener en cuenta el contexto de la paciente, la disponibilidad de la modalidad, la experiencia del o de los operadores, y el objetivo buscado para luego poder interpretarlo (62,63). En el Gráfico 2 “Enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica y cascada isquémica” se muestra, en el centro de la imagen, la cascada isquémica. Aunque los estudios de eco-estrés, de perfusión por medicina nuclear y de resonancia están destinados a evaluar enfermedad isquémica y son equivalentes, cada uno de ellos muestra hallazgos que pueden ser diferentes, y en diferente momento de la enfermedad isquémica y, por lo tanto, ubicarse en diferente lugar en la escalera de la cascada isquémica. La Figura 1 propone un algoritmo y selección de método diagnóstico por imagen ante la sospecha enfermedad coronaria en la mujer (véase Figura 1).

Puntos clave: Ecocardiografía y eco-estrés
- El <i>ecocardiograma</i> y <i>Doppler</i> es el primer estudio de imágenes que puede brindar información de patología estructural cardíaca, como daño de órgano blanco, y descartar eventual origen de síntomas no cardíacos. - El eco-estrés permite tanto evaluar la etiología de síntomas como precordialgia o disnea de origen coronario como descartarlo. - Tiene un elevado valor predictivo negativo del 97%. - Está indicado en la paciente de riesgo intermedio y alto. - Se prefiere el eco-estrés en la paciente joven/ premenopáusica para evitar la exposición a radiación. - Una proporción mayor de mujeres que hombres tiene un eco-estrés positivo sin lesiones hemodinámicamente significativas. - El resultado positivo implica pronóstico de evento, independientemente de la presencia de lesiones hemodinámicamente significativas o su ausencia. Dicho resultado implica una conducta activa con medidas de prevención y control de FRC, como en las pacientes con lesiones significativas. - Por lo tanto, las mujeres con enfermedad no obstructiva y anomalías en las pruebas de estrés ya no se definen como que tienen una prueba “falso positivo” sino como prueba “con resultado anormal”, y debe considerarse como un riesgo elevado.

12.B.d. Imágenes de cardiología nuclear

1) Estudios de perfusión miocárdica relativa: SPECT y PET

Las imágenes funcionales no invasivas como el ecocardiograma de estrés y los estudios de perfusión miocárdica (EPM) con tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y tomografía por emisión de positrones (PET) se recomiendan para la evaluación inicial de mujeres sintomáticas con riesgo intermedio a alto de EC obstructiva en quienes la sensibilidad diagnóstica para la detección de EC, es superior respecto de la PEG sola (sensibilidad 78 vs. 61%). También se recomiendan para aquellas pacientes con alteraciones basales del ECG y baja capacidad funcional (CF) o bien con PEG anormales.

Los EPM en reposo y esfuerzo normales tienen un elevado valor predictivo negativo (VPN) siendo esta característica una de las grandes fortalezas de este tipo de método diagnóstico. Similar a lo que ocurre en los hombres, se observó en las mujeres, en un seguimiento a 3 años, 99% de supervivencia libre de eventos. Por otro lado, los EPM añaden valor incremental en el pronóstico de eventos de aquellas pacientes que, sin haber presentado cambios del ECG en la PEG, presentan una perfusión anormal (64,65).

Además de las variables clínicas y de perfusión, el comportamiento de los volúmenes del VI y la fracción de eyección (FEVI) en el posestrés respecto del reposo poseen también valor diagnóstico y pronóstico. En un estudio se observó que mujeres con una FEVI $\leq 51\%$ presentaron una tasa de eventos del 40% respecto de aquellas con FEVI $> 51\%$ cuyo riesgo fue inferior al 11%; a su vez algo similar se observó con el comportamiento del volumen de fin de sístole (66).

La corrección de atenuación mamaria en los EPM SPECT mediante tomografía computarizada de baja dosis, el gatillado de las imágenes, la evaluación de la FEVI y de la motilidad parietal permiten optimizar la precisión

diagnóstica en las mujeres, con una sensibilidad del 82% y especificidad de 81% para la detección de EC obstructiva (63). Si bien el eco-estrés y EPM SPECT poseen similar precisión diagnóstica, en el caso particular de las mujeres jóvenes premenopáusicas o embarazadas, por radioprotección, el eco-estrés sería el método de elección (6,8,9,67).

Los EPM relativos con PET poseen mayor resolución espacial, y aunque la evidencia en ensayos aleatorizados de su performance diagnóstica en mujeres es menor que en los EPM SPECT, demostraron una mayor precisión diagnóstica para la identificación de la EC obstructiva en esta población, especialmente en mujeres obesas (68,69). En el Cuadro 1 se exponen los parámetros de alto riesgo de cada modalidad para cardiopatía isquémica.

2) Cuantificación de flujo coronario por PET

La mujer con enfermedad isquémica frecuentemente presenta arterias coronarias normales o con lesiones no obstructivas en la cinecoronariografía o en la Angiotomografía, por lo cual, como ya se describió, el enfoque de la estratificación de riesgo basado en la estenosis epicárdica puede subestimar la enfermedad vascular coronaria. La tomografía por emisión de positrones (PET) provee imágenes de perfusión relativa y gatilladas, pero además cuantifica el flujo sanguíneo miocárdico (FSM) absoluto en reposo y estrés, lo que permite calcular la reserva de flujo coronario (CFR) a través del cociente entre el FSM hiperémico y el de reposo. Esta propiedad de la PET permite dilucidar otros mecanismos involucrados en la enfermedad isquémica en la mujer, como la disfunción microvascular y la enfermedad difusa (8). Cabe destacar que, desde el punto de vista clínico, la PET es la única técnica validada en la medicina nuclear para cuantificar FSM y calcular CFR. Las guías de la sociedad europea para el diagnóstico de los síndromes coronarios estables, recientemente publicadas, clasifican como indicación clase IIB la cuantificación del FSM por PET en los pacientes sintomáticos con EC no obstructiva (70).

La CFR es considerada hoy un indicador de isquemia más sensible que el que proporciona la evaluación de la perfusión miocárdica relativa, ya que mide las consecuencias de la estenosis epicárdica, de la enfermedad difusa y del daño microvascular sobre el tejido miocárdico (8). Además, es un marcador de riesgo independiente del grado de obstrucción de las arterias coronarias epicárdicas (tanto en mujeres como en hombres) (71). Una reserva coronaria <2 se considera anormal, entre 2-2,5 como límite (borderline) y $>2,5$ como preservada. Es de notar, que la CFR representa un marcador continuo no invasivo de riesgo cardiovascular (RCV): La tasa de eventos cardíacos para aquellos pacientes con CFR <2 se incrementa en forma exponencial a medida que la CFR disminuye, independientemente del grado de estenosis epicárdica (8,72,73). Además, en pacientes con sospecha o EC conocida, la medición de CFR por PET provee una estratificación de riesgo incrementado sobre el riesgo clínico, sobre la función sistólica del VI y la extensión y gravedad de los defectos de perfusión (74,75). Por último, la CFR por PET y el FSM proveen estratificación de riesgo incrementado sobre las calcificaciones del árbol coronario (reflejo del monto de aterosclerosis) (76) (véase Gráfico 2: Enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica y cascada isquémica). La Figura 1 propone un algoritmo y selección de método diagnóstico por imagen ante la sospecha enfermedad coronaria en la mujer (véase Figura 1).

Puntos clave: Imágenes de cardiología nuclear

- Las imágenes funcionales no invasivas como el eco-estrés y los estudios de perfusión miocárdica (EPM) SPECT y tomografía por emisión de positrones (PET) se recomiendan para la evaluación inicial de mujeres sintomáticas con riesgo intermedio a alto de EC obstructiva por la sensibilidad diagnóstica para la detección de EC.
- Los EPM en reposo y esfuerzo normales tienen un elevado valor predictivo negativo.
- Además de las variables clínicas y de perfusión, el comportamiento de los volúmenes del VI y la fracción de eyección en el posestrés respecto del reposo, poseen también valor diagnóstico y pronóstico.
- La corrección de atenuación mamaria en los EPM SPECT mediante tomografía computarizada de baja dosis, el gatillado de las imágenes, la evaluación de la FEVI y de la motilidad parietal permiten optimizar la precisión diagnóstica en la mujer.
- Se prefiere evitar estudios con radiaciones como EPM SPECT en mujeres jóvenes premenopáusicas (edad fértil) o embarazadas, por radioprotección.
- La PET, además de imágenes de perfusión relativa y gatilladas, puede cuantificar el flujo sanguíneo miocárdico (FSM) absoluto en reposo y estrés, y calcular la reserva de flujo coronario (CFR). Esta propiedad de la PET permite determinar otros mecanismos involucrados en la enfermedad isquémica en la mujer, como la disfunción microvascular y la enfermedad difusa no obstructiva.

12.B.e. Resonancia magnética cardíaca y angiotomografía en la enfermedad isquémica de la mujer

1) Resonancia magnética cardíaca

La resonancia magnética cardíaca (RM) es una de las modalidades no invasivas más sólidas que se pueden utilizar en la evaluación de la enfermedad cardiovascular (ECV). La mayor limitación es la disponibilidad y el costo. Es por ello que las publicaciones de RM alcanzan un número sensiblemente menor que el de los métodos alternativos (77,78).

Esta permite evaluar los ventrículos en movimiento con cortes similares a la ecocardiografía con el agregado de poder caracterizar mejor el miocardio. En comparación con los métodos previamente descriptos, este puede ser una opción alternativa en caso de ventana ultrasónica inadecuada. Es un método libre de radiación ionizante, supera los artificios por atenuación mamaria, y la calidad de la imagen no se afecta por obesidad. Permite, con una elevada resolución espacial y temporal de las imágenes de perfusión, evaluar y cuantificar función ventricular, determinar isquemia subendocárdica, infarto no-transmural, escaras y viabilidad miocárdica (77-79).

Su indicación es esencialmente la misma que para el eco-estrés y EPM SPECT: la mujer sintomática de riesgo intermedio a alto (6).

Se utiliza apremio farmacológico como la dobutamina o vasodilatadores como adenosina o regadenosón. Estos últimos permiten acortar el tiempo del estudio. La evaluación de perfusión miocárdica con contraste con gadolinio permite la detección de zonas de realce tardío y es habitualmente seguro y bien tolerado, exceptuando el caso de pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) avanzada (80,81).

La combinación del estudio de perfusión miocárdica por RM con realce tardío mejora la sensibilidad y especificidad del estudio (84 vs. 88%) como demuestra un estudio multicéntrico realizado en mujeres (81,82).

La alteración de la motilidad parietal o de la perfusión en el estudio con dobutamina en altas dosis en una gran cohorte de la Universidad de Heidelberg es un predictor independiente de eventos cardíacos (infarto y muerte: HR 5,4 y revascularización tardía: HR 6,2, $p = 0,001$). Los resultados son independientes del pre-test de los pacientes, permitiendo identificar aquellos con estudio normal de muy bajo riesgo de evento cardíaco (83). En el estudio de Hundley y cols hallan también en el análisis multivariado que la isquemia inducible o una FEVI $<40\%$ (independientemente del hallazgo de isquemia) determina mal pronóstico en un seguimiento a 2 años (79). Tanto la alteración de la motilidad, la isquemia inducible como la disminución de FEVI son predictores independiente de riesgo aterosclerótico (79,83).

Algunos estudios realizados específicamente en mujeres muestran que un resultado anormal tiene 4 veces más riesgo de evento (infarto y muerte CV) en comparación con un estudio normal (HR 4,1) en un seguimiento a 6 años (84).

En el seguimiento de 168 mujeres, aquellas con isquemia presentan una tasa de evento del 15% vs. 0,3% de aquellas sin isquemia. En valor pronóstico entre hombres y mujeres es similar (85).

Al igual que el eco-estrés y la EPM con medicina nuclear, la resonancia tiene un elevado valor predictivo negativo (VPN).

Independientemente del apremio utilizado (adenosina o dobutamina), los pacientes con un resultado normal presentan un excelente pronóstico a 3 años con una sobrevida libre de eventos del 99,2% (100% mujeres y 99% hombres), con un resultado similar a 6 años (86,87).

En pacientes con *estudio anormal* con coronarias “normales”, el hallazgo frecuente es isquemia subendocárdica, en especial en mujeres (88-91).

La RM con técnicas avanzadas también permite estimar flujo de reserva miocárdica y detección de alteración de vasoreactividad. En un estudio en 113 mujeres sintomáticas sin EC obstructiva, encuentran 57% con alteraciones de perfusión subendocárdica con apremio con adenosina, consistente con enfermedad microvascular (92).

Un nicho podría ser la demostración de isquemia en mujeres con enfermedad coronaria no obstructiva. En un sub-estudio de registro WISE (*Women's Ischemia Syndrome Evaluation*) se evidencia elevado riesgo de evento con un pronóstico similar al de los pacientes con enfermedad coronaria obstructiva (93).

La RM brinda una información pronóstica incremental más allá de los FRC y las alteraciones de motilidad parietal en reposo (87). En el Cuadro 1 se exponen los parámetros de alto riesgo de cada modalidad para cardiopatía isquémica. La Figura 1 propone un algoritmo y selección de método diagnóstico por imagen ante la sospecha enfermedad coronaria en la mujer (véase Figura 1).

2) Angiotomografía coronaria

La tomografía, y específicamente la **angiotomografía coronaria (angio-TC)**, es un estudio no-invasivo que permite realizar el estudio anatómico de las arterias coronarias. Varios metanálisis (1/3 en mujeres) muestra una elevada sensibilidad y especificidad (6). El puntaje (*score*) de calcio coronario (SCC) se trató en el apartado “Evaluación de ateromatosis subclínica” (Apartado 4).

Cuando se equiparan gravedad y extensión del compromiso de las arterias coronarias no se evidencian diferencias de mortalidad entre hombres y mujeres (94). El registro CONFIRM (*Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes International Multicenter*) evidencia, en 23.854 pacientes sintomáticos (50% mujeres) sin EC conocida, el elevado riesgo de mortalidad en mujeres para EC obstructiva y no obstructiva, siendo en hombres solo la extensión de lesiones obstructivas (95).

Lin y cols. encuentran, en un estudio de 2.583 mujeres con EC con lesiones $\leq 50\%$, un aumento de riesgo de mortalidad según la extensión y el compromiso de 1, 2 o 3 vasos con lesiones no obstructivas (HR 1,9, 2,7 y 6,1, respectivamente) en comparación con ausencia de lesiones ($P < 0,0001$) (96).

El estudio anatómico de las arterias coronarias por tomografía principalmente podría tener un lugar en el estudio de la enfermedad coronaria en la mujer para identificar lesiones obstructivas y no-obstructivas. En particular estas últimas, teniendo en cuenta que ambos grupos tienen un pronóstico similar, se pueden beneficiar con modificación intensiva del estilo de vida y tratamiento médico (6).

También este estudio tiene un elevado VPN, aunque debe recordarse que es únicamente anatómico, con exposición a radiación, por lo que debe sopesarse riesgo-beneficio, en especial en comparación con una angiografía coronaria invasiva. La selección estará determinada por el pre-test para EC obstructiva. En el Cuadro 1 se exponen los parámetros de alto riesgo de cada modalidad para cardiopatía isquémica. La Figura 1 propone un algoritmo y selección de método diagnóstico por imagen ante la sospecha enfermedad coronaria en la mujer (véase Figura 1).

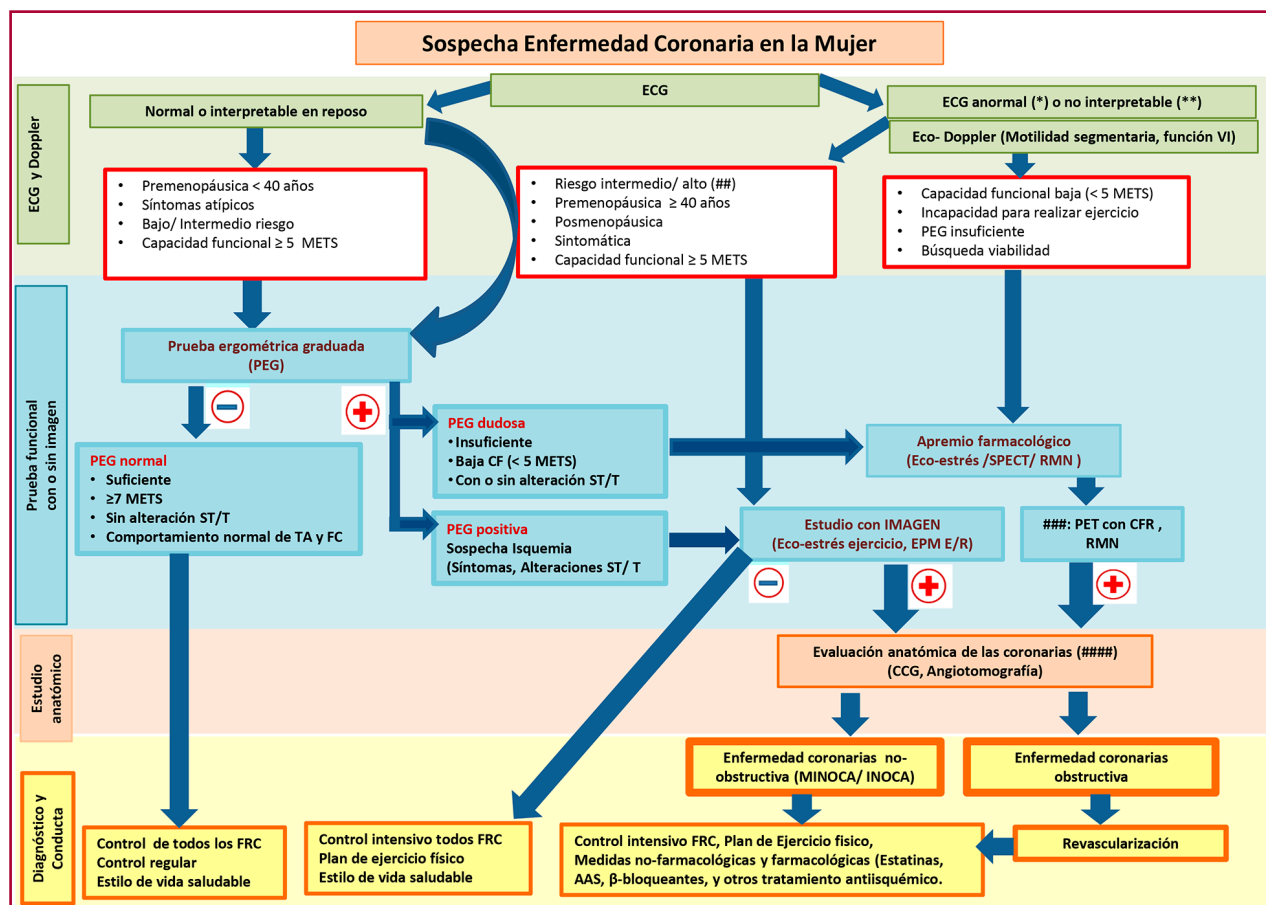
Puntos clave: Resonancia magnética cardíaca y angiotomografía en la enfermedad isquémica de la mujer

- La **resonancia magnética** es un estudio que permite evaluar cardiopatía estructural y funcional con una elevada sensibilidad y especificidad.
- Su indicación es esencialmente la misma que para el eco-estrés y EPM SPECT: la mujer sintomática de riesgo intermedio a alto.
- La mayor limitación es la disponibilidad y el costo.
- Al igual que el eco-estrés y la medicina nuclear, la RM tiene un elevado VPN.
- En especial las mujeres con coronarias "normales" (o con lesiones no-obstructivas) frecuentemente presentan isquemia subendocárdica en la RM.
- Igual que en el eco-estrés y los estudios de medicina nuclear, deben asumirse como "resultado anormal" y no como falsos positivos. Estas pacientes deben asumirse como *pacientes de riesgo* CV elevado sin lesiones significativas con la consecuente conducta preventiva intensiva, con un pronóstico similar a la EC obstructiva.
- La **angiotomografía** es un estudio anatómico que, a diferencia de los estudios previamente citados en este apartado, usa radiación.
- Es un estudio concordante con la angiografía coronaria por lo que tiene un lugar en la búsqueda de lesiones coronarias obstructivas. La precisión diagnóstica no difiere entre hombre y mujer.
- Este estudio tiene un lugar en la identificación de lesiones obstructivas y no obstructivas en la mujer sintomática. En el último caso en particular ayudaría a acentuar la conducta terapéutica en el control de FRC y estilo de vida. Al igual que el score de calcio alterado también ayudaría a una mayor adherencia de la paciente ("ver es creer").
- Debe tenerse en cuenta que la EC obstructiva como la no obstructiva tienen un pronóstico similar.

Cuadro 1. Parámetros de alto riesgo de cada modalidad para cardiopatía isquémica. En este cuadro se citan los parámetros de alto riesgo de cada modalidad en la evaluación de la cardiopatía isquémica (2,6,45,54,70,71).

Estudio por Imagen	Basal	Esfuerzo	Farmacológico
Ergometría	–	- Baja CF (<5 METs) ↓ segmento ST ≥ 2 mm ↑ segmento ST ≥ 1 mm a <5 METs o persistente >5 minutos en recuperación - ST ≥ 2 mm (no en aVr o derivaciones con onda Q) ↓ PAS >10 mm Hg en esfuerzo - Arritmia ventricular persistente	–
Ecocardiograma Doppler/Eco-estrés	- Disfunción sistólica (FEVI $\leq 40\%$) en reposo - Extensos trastornos de motilidad parietal en reposo (≥ 4–5 segmentos) - Alteraciones de contractilidad segmentaria basal con isquemia en otro territorio con estrés	- Isquemia de ≥ 4–5 segmentos (extensa isquemia) - Isquemia multivasos ↑ Diámetro diastólico del VI con estrés - Isquemia del VD ↓ de la FEVI con estrés - Falta de reserva contráctil ventricular (Trastornos de motilidad sin cambio y/o ↓ de la FEVI con estrés y/o ↑ VFS) ↑ del índice de score de motilidad parietal con estrés	- Isquemia a baja dosis (20g/kg/min de Dobutamina o 0,56mg/kg de dipiridamol - Idem esfuerzo
EPM Spect/ PET	Disfunción VI basal (FEVI $\leq 40\%$)	- Puntuación de estrés >8 (<i>Summed stress score</i> [SSS]) - Defecto perfusión reversible $\geq 10\%$ (isquemia) - Dilatación del VI en estrés pico o post-estrés - Disfunción del VI con estrés (FEVI $\leq 45\%$) ↑ $\geq 10\%$ Relación VD/VI con estrés - CRF < 1.5	Idem Esfuerzo
Resonancia magnética cardíaca	Disfunción sistólica (FEVI $\leq 40\%$) en reposo	–	- Disfunción sistólica con estrés (FEVI $\leq 40\%$) - Isquemia inducible en ≥ 3 segmentos por alteración de la motilidad parietal o EPM
Score de calcio coronario (SCC)	Score de calcio ≥ 400	–	–
Angio-TC	- Estenosis $\geq 70\%$ DA proximal - Compromiso de 2 o 3 vasos - Estenosis $\geq 50\%$ de tronco coronario - Compromiso no-obstructivo de 3 vasos coronarios	–	–

CF: capacidad funcional, PAS: presión arterial sistólica, FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo, VI: ventrículo izquierdo, VD: ventrículo derecho, EPM: estudio de perfusión miocárdica, PET: Tomografía por emisión de positrones, SCC: score de calcio coronario, CRF: reserva de flujo coronario, Angio-TC: Angiotomografía, VFS: volumen de fin de sístole, SSS: puntuación de estrés en el estudio de perfusión (*summed stress score*), DA: Arteria coronaria descendente anterior



El primer estudio es el

*Bloqueo completo de rama, bloqueo AV alto grado, fibrilación auricular o aleteo, onda Q patológica, alteraciones del segmento ST y de la onda T, signos de hipertrofia ventricular,

**no interpretable o indeterminado se define por infradesnivel del segmento ST (0,1mV), bloqueo completo de rama izquierda (BCRI), síndrome de pre-excitación, ritmo de marcapasos u alguna otra alteración que entorpece su interpretación

Ejercicio o apremio farmacológico: Depende de CF, búsqueda viabilidad y clínica.

En la paciente de riesgo intermedio/ alto se puede optar por una PEG o estudio con imagen según disponibilidad y grado de sospecha de isquemia.

PET con CFR o RMN son estudios opcionales en caso de desear diagnóstico isquemia en enfermedad coronaria no-obstructiva.

Se optará por Angio-TC (estudio menos invasivo) según el pre-test para enfermedad coronaria (por FRC, edad, síntoma, etc).

PEG: prueba ergometría graduada, CF: clase funcional, ST/T: segmento ST y de la onda T, HVI: hipertrofia ventricular, ECG: electrocardiograma, FRC: factores de riesgo cardiovasculares, EPM: estudio de perfusión miocárdica, CFR: reserva de flujo coronario.

Fig. 1. Algoritmo y selección de método diagnóstico por imagen ante la sospecha enfermedad coronaria en la mujer

Recomendaciones para exámenes complementarios no invasivos	Clase	Nivel de evidencia
Recomendaciones: Electrocardiograma (6,13,14,70)		
– Se recomienda un electrocardiograma (ECG) basal en la evaluación de paciente asintomático con hipertensión arterial (HTA) o diabetes (DBT) para evaluar daño de órgano blanco.	I	A
– Se recomienda un ECG en paciente con diabetes e HTA o con sospecha de enfermedad coronaria.	I	C
– Se sugiere un ECG basal en reposo (único) en mujeres asintomáticas sin factores de riesgo cardiovascular (FRC) para evaluación de riesgo.	IIb	C
– Se recomienda realizar un ECG basal de 12 derivaciones en toda mujer (u hombre) con dolor torácico sin causa obvia no- cardíaca para descartar enfermedad coronaria.	IC	
– Se recomienda realizar un ECG basal de 12 derivaciones en caso de episodio anginoso que se sospeche de enfermedad coronaria (EC) inestable.	I	C
– Se recomienda ECG, en lo posible, intradolor precordial ante la sospecha de enfermedad vasoespástica (70).	I	C
Recomendaciones: Prueba ergométrica graduada (PEG) (6,9,17,70,97)		
– En la mujer sintomática de riesgo bajo, se recomienda la realización de una PEG para la detección de isquemia.	IIa	B
– La PEG debe ser el estudio inicial en la mujer sintomática con riesgo intermedio para enfermedad coronaria (EC) con capacidad de superar los 5 METS con un ECG basal normal.	I	A
– Se recomienda en mujeres de baja capacidad funcional o baja masa muscular un protocolo con incrementos de carga más lentos para lograr mayor capacidad funcional (p. ej., Bruce modificado).	IIa	B
– En pacientes asintomático de alto riesgo cardiovascular (RCV) (antec. de evento cardiovascular (CV), compromiso de algún territorio vascular, diabetes) está indicada una PEG con imagen o sin ella.	I	A
– Se recomienda realizar PEG para objetivar tolerancia a ejercicio, capacidad funcional, comportamiento de la presión arterial o cronotropismo de la paciente y riesgo de evento.	I	C
– Es recomendable realizar una PEG en la o el paciente que desea iniciar ejercicio vigoroso.	IIa	B
– En caso de que el resultado de la PEG sea indeterminado o anormal, debería completarse con estudio funcional con imagen que dependerá del costo-beneficio y riesgo- beneficio y la disponibilidad.	I	B
– En caso de ser insuficiente (incapacidad de lograr el 85% de la frecuencia cardíaca predicha para la edad), deberá optarse por un estudio con imagen con apremio farmacológico.	I	B
– Se podría considerar realizar una PEG para confirmar o descartar enfermedad coronaria (EC) cuando no se encuentre disponible ninguna prueba funcional asociada a imagen cardíaca.	IIb	B
– El informe de la PEG debe incluir capacidad de ejercicio, respuesta cronotrópica y la recuperación de la frecuencia cardíaca posesfuerzo como comportamiento de la presión arterial.	I	B
– Se debe personalizar la conducta en caso de persistir síntomas luego de la PEG de acuerdo con el tipo síntomas y el tipo y grado de alteración durante el estudio.	I	C
– No se recomienda PEG en paciente sintomática en caso de alteración basal de segmento ST para descartar isquemia o incapacidad de lograr un ejercicio adecuado.	III	B
Recomendaciones: Ecocardiograma y eco-estrés (6,9,45-47)		
– El eco-estrés se recomienda para identificar pacientes con cardiopatía isquémica y estimación del pronóstico en mujeres sintomáticas con riesgo intermedio- alto en las que la PEG no puede brindar la información correspondiente: a) ECG con anomalías del segmento ST en reposo, b) discapacidad funcional (farmacológico) o c) PEG indeterminada o de riesgo intermedio.	I	B
– La evaluación adicional de la función diastólica y las presiones de la arteria pulmonar puede ser razonable en la evaluación ecocardiográfica de mujeres que presentan disnea.	IIb	C
– Para la mujer premenopáusica con incapacidad funcional se recomienda la ecocardiografía de estrés farmacológico para la identificación de enfermedad coronaria obstructiva y la estimación del pronóstico (por ausencia de radiación).	I	C
– Debe realizarse un informe completo con comportamiento hemodinámico, síntomas, y de marcadores de riesgo durante el estudio.	I	C

(continúa)

(continuación)

Recomendaciones: Imágenes de cardiología nuclear (6,9,70)	Clase	Nivel de evidencia
– En la mujer sintomática con riesgo intermedio-alto 1) con alteraciones del segmento ST en el ECG basal, 2) incapacidad funcional (farmacológico), 3) PEG indeterminada o anormal (riesgo intermedio), el estudio de perfusión miocárdica (EPM) o la tomografía por emisión de positrones (PET) están recomendados para identificar enfermedad obstructiva y estimación de pronóstico.	I	B
– Se recomienda realizar evaluación con PET con reserva de flujo coronario (CFR) ante la sospecha de enfermedad coronaria con lesiones no- obstructivas, microvascular o vasoespasmos.	IIa	B
– Deben aplicarse técnicas con la menor radiación en toda mujer (de requerir estudio por medicina nuclear).	I	C
– En caso de la mujer premenopáusica con incapacidad funcional o discapacidad se sugiere optar por alguna prueba alternativa con apremio farmacológico: ecoestrés o resonancia magnética, excepto que la radiación sea menor de ≤ 3 mSv.	IIb	C
– En mujeres jóvenes la elección de una prueba debe estar basada en el riesgo por la exposición a la radiación y el mayor riesgo de cáncer relacionado, y no por la mayor precisión informada.	IIb	C
Recomendaciones: Resonancia magnética cardíaca (6,9,70)		
– La indicación de la resonancia magnética (RM) cardíaca es esencialmente la misma que para el eco-estrés y EPM SPECT: la mujer sintomática de riesgo intermedio a alto.	I	B
– La selección del método de imagen no- invasiva dependerá de los síntomas, el pre-test de enfermedad coronaria, las características de la paciente, la experiencia del operador, la disponibilidad y el costo del método.	I	C
– La evaluación del flujo de reserva coronaria puede considerarse por los 3 métodos: Doppler de la arteria descendente anterior, por RM o por tomografía por emisión de positrones (PET).	IIb	B
– La RM podría ser el estudio que permita evidenciar isquemia miocárdica en mujeres con enfermedad coronaria sin lesiones hemodinámicamente significativas con persistencia de síntomas, como también estimar flujo de reserva miocárdica y detectar alteración de la vasoreactividad (92,93).	IIb	B
– Se puede considerar una RM con estrés cuando el eco-estrés no es concluyente.	IIb	C
Recomendaciones: Angiotomografía (6,9,70,97)		
– Se podría considerar una evaluación con angiotomografía (Angio-TC) como alternativa a un estudio no-invasivo funcional para descartar enfermedad coronaria obstructiva.	I	B
– En caso de que existan factores que determinen la presencia de artefactos en la angiotomografía coronaria es recomendable llevar a cabo una prueba funcional para confirmar o descartar la EC.	IIa	B
– Se podría realizar una angiotomografía coronaria, en mujeres con sospecha de EC con baja probabilidad clínica pre-test por su alto valor predictivo negativo (VPN).	IIa	B
– Se podría realizar una Angio-TC diagnóstica en mujeres sintomáticas de riesgo intermedio para EC con alteraciones del segmento ST basal, incapacidad funcional o PEG anormal.	IIb	C
– En cada caso deben utilizarse técnicas con la mayor reducción de dosis de radiación siempre que sea posible en toda mujer.	I	C
– Para mujeres premenopáusicas con incapacidad funcional, la angiotomografía podría considerarse como prueba alternativa a otros estudios no-invasivos, en el caso que los niveles de exposición a la radiación puedan ser ≤ 3 mSv.	IIb	C
– En mujeres jóvenes, la elección de una prueba debe estar basada en el riesgo por la exposición a la radiación y el mayor riesgo de cáncer relacionado, y no por la mayor precisión diagnóstica.	I	C
– La Angio-TC podría considerarse como alternativa a la angiografía coronaria invasiva en caso de que un estudio funcional por imagen no sea concluyente o no- diagnóstico, por el elevado valor predictivo negativo (VPN).	II	a
– Este método no está recomendado en caso de calcificaciones coronarias extensas, ritmo cardíaco irregular, obesidad significativa, incapacidad de colaborar u otra condición que determina una calidad subóptima del estudio.	III	C

BIBLIOGRAFÍA

1. Adamson PD, Newby DE, Hill CL, Coles A, Douglas PS, Fordyce CB. Comparison of International Guidelines for Assessment of Suspected Stable Angina. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11(9):1301-10.
2. Taqueti VR, Dorbala S, Wolinsky D, Abbot B, Heller GV, Bateman TM, et al. Myocardial perfusion imaging in women for the evaluation of stable heart disease-state-of-the-evidence and clinical recommendations. *J Nucl Cardiol* 2017;24(4):1402-26.
3. Pepine CJ, Ferdinand KC, Shaw LJ, Light-McGroary KA, Shah RU, Duvernoy C, et al. Emergence of Nonobstructive Coronary Artery Disease: A Woman's Problem and Need for Change in Definition on Angiography. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(17):1918-33.
4. Sedlak TL, Lee M, Izadnegahdar M, Merz CN, Gao M, Humphries KH. Sex differences in clinical outcomes in patients with stable angina and no obstructive coronary artery disease. *Am Heart J* 2013;166(1):38-44.
5. Eastwood JA, Johnson BD, Rutledge T, Bittner V, Whittaker KS, Krantz DS, et al. Anginal symptoms, coronary artery disease, and adverse outcomes in Black and White women: the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *J Womens Health* 2013;22(9):724-32.
6. Mieres JH, Gulati M, Bairey Merz N, Berman DS, Gerber TC, Hayes SN, et al. Role of non-invasive testing in the clinical evaluation of women with suspected ischemic heart disease: a consensus statement from American Heart Association. *Circulation* 2014, 130(4): 350-79.
7. Baldassarre LA, Raman SV, Min JK, Mieres JH, Gulati M, Wenger NK, et al. Noninvasive imaging to evaluate women with stable ischemic heart disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9(4):421-35.
8. Taqueti VR, Di Carli MF. Clinical significance of noninvasive coronary flow reserve assessment in patients with ischemic heart disease. *Curr Opin Cardiol* 2016;31:662-9.
9. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, Douglas PS, Hendel RC, Kramer CM, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(4):380-406.
10. Einstein AJ, Knuuti J. Cardiac imaging: does radiation matter? *Eur Heart J* 2012;33:573-8.
11. Fazel R, Dilsizian V, Einstein AJ, Ficaro EP, Henzlova M, Shaw LJ. Strategies for defining an optimal risk-benefit ratio for stress myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2011;18:385-92.
12. Douglas PS, Carr JJ, Cerqueira MD, Cummings JE, Gerber TC, Mukherjee D, Taylor AJ. Developing an action plan for patient radiation safety in adult cardiovascular medicine: proceedings from the Duke University Clinical Research Institute/American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1833-47.
13. Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. *Rev Argent Cardiol* 2018;86(Supl 2). Disponible:<https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2018/08/consenso-argentino-de-hipertension-arterial-2018.pdf>
14. 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.
15. Denes P, Larson JC, Lloyd-Jones DM, Prineas RJ, Greenland P. Major and minor ECG abnormalities in asymptomatic women and risk of cardiovascular events and mortality. *JAMA* 2007;297(9):978-85.
16. De Bacquer D, De Backer G, Kornitzer M, Blackburn H. Prognostic value of ECG findings for total, cardiovascular disease, and coronary heart disease death in men and women. *Heart* 1998;80(6):570-7.
17. Larsen CT, Dahlin J, Blackburn H, Scharling H, Appleyard M, Sigurd B, Schnohr P. Prevalence and prognosis of electrocardiographic left ventricular hypertrophy, ST segment depression and negative T-wave; the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J* 2002;23(4):315-24.
18. Consenso Argentino de Prueba Ergométrica Graduada. *Rev Argent Cardiol* 2010;78(1):209-10. Disponible en: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2016/06/consenso-argentino-de-prueba-ergometrica-version-completa.pdf>.
19. DeBacquer D, DeBacker G. Electrocardiographic findings and global coronary risk assessment. *Eur Heart J* 2002;23:268-70.
20. Ashley EA, Raxwal V, Froelicher V. An evidence-based review of the resting electrocardiogram as a screening technique for heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2001;44:55-67.
21. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(25):e50-e103.
22. Hemingway H, Langenberg C, Damant J, Frost C, Pyörälä K, Barrett-Connor E, et al. Prevalence of angina in women versus men: A systematic review and meta-analysis of international variations across 31 countries. *Circulation* 2008;117(12):1526-36.
23. Sketch MD, Mohiuddin SM, Lynch JD, Zencka AE, Runco V. Significant sex differences in the correlation of electrocardiographic exercise testing and coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1975;36:169-73.
24. Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1999;83:660-6.
25. Roger VL, Jacobsen SK, Pellika PA, Miller TD, Bailey KR, Gersh BJ. Gender differences in use of stress testing and coronary heart disease mortality: a population based study in Olmsted county, Minnesota. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:345-52.
26. Mora S, Redberg RF, Cui Y, Whiteman KM, Flaws JA, Sharrett AR, et al. Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all-cause death in asymptomatic women. *JAMA* 2003;290:1600-7.
27. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, D'Agostino RB, Strauss WE. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(5):1007-19.
28. Pasternak RC, Abrams J, Greenland P, Smaha LA, Wilson PW, Houston-Miller N. 34th Bethesda Conference: Task force #1--Identification of coronary heart disease risk: is there a detection gap? *J Am Coll Cardiol* 2003;41(11):1863-74.
29. Shaw LJ, Mieres JH, Hendel RH, Boden WE, Gulati M, Veledar E, WOMEN Trial Investigators, et al. Comparative effectiveness of exercise electrocardiography with or without myocardial perfusion single photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease: results from the What Is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women (WOMEN) trial. *Circulation* 2011;124(11):1239-49.

30. Alexander KP, Shaw LJ, DeLong ER, Mark DB, Peterson ED. Value of Exercise Treadmill Testing in Women. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1657-64.
31. Kohli P, Gulati M. Exercise Stress Testing in Women Going Back to the Basics. *Circulation* 2010;122:2570-80.
32. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Task Force Members, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34(38):2949-3003.
33. Gulati M, Amadorf MF, Haw LJ, Pandey DK, Thisted RA, Lauderdale DS et al. Prognosis value of the Duke treadmill score in asymptomatic women. *Am J Cardiol* 2005;96(3):369-37.
34. Shaw LJ, Olson MB, Kip K, Kelsey SF, Johnson BD, Mark DB, et al. The value of estimated functional capacity in estimating outcome: results from the NHBLI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:S36-S43.
35. Bourque JM, Holland BH, Watson DD, Beller GA. Achieving an exercise workload of ≥ 10 metabolic equivalents predicts a very low risk of inducible ischemia: does myocardial perfusion imaging have a role? *J Am Coll Cardiol* 2009;54:538-45.
36. Elgendy IY, Mansoor H, Li Q, Guo Y, Handberg EM, BaireyMerz CN, Pepine CJ. Long-term mortality and estimated functional capacity among women with symptoms of ischemic heart disease: From the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Am Heart J* 2018;0:1-4.
37. Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, Lauderdale DS, Thisted RA, Wicklund RH, et al. Exercise capacity and the risk of death in women: the St James Women Take Heart Project. *Circulation*. 2003;108(13):1554-9.
38. McCully RB, Roger VL, Mahoney DW, Karon BL, Oh JK, Miller FA Jr, et al. Outcome after normal exercise echocardiography and predictors of subsequent cardiac events: follow-up of 1,325 patients. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:144-9.
39. Guiteras P, Chaitman BR, Waters DD, Bourassa MG, Scholl JM, Ferguson RJ, Wagniar P. Diagnostic accuracy of exercise ECG lead systems in clinical subsets of women. *Circulation* 1982;65:1465-73.
40. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley J, Bricker T, Duvernoy WF, Froelicher VF et al. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice Guidelines (Committee on exercise testing) *Circulation* 1997;96:345-54.
41. Coutinho RQ, Montarroyos UR, de Barros IML, Bezerra Guimarães MJ, BregieiroFernandes Costa LO, de Lima Medeiros AK, et al. Non Electrocardiographic alterations in exercise testing in asymptomatic women. Associations with cardiovascular risk factors. *Clinics (Sao Paulo)* 2019;74:e1005.
42. Panzer C, Lauer MS, Brieke A, Blackstone E, Hoogwerf B. Association of fasting plasma glucose with heart rate recovery in healthy adults: a population-based study. *Diabetes* 2002;51:803-7.
43. Gulati M, Shaw LJ, Thisted RA, Black HR, Bairey Merz CN, Arnsdorf MF. Heart rate response to exercise stress testing in asymptomatic women: the St. James Women Take Heart Project. *Circulation* 2010;122:130-7.
44. Vivekananthan DP, Blackstone EH, Pothier CE, Lauer MS. Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiographic severity of coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:831-8.
45. Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, Chen MH, Marshall JE, Porter TR, Sawada SG. Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2020;33(1):1-41.e8.
46. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, Donal E, Dulgheru R, et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:101-38.
47. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al; European Association of Echocardiography. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr* 2008;9:415-37.
48. Uusitalo V, Luotolahti M, Pietilä M, Wendelin-Saarenhovi M, Hartiala J, Saraste M et al. Two-dimensional speckle-tracking during dobutamine stress echocardiography in the detection of myocardial ischemia in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:470-479.e3.
49. Marwick TH, Anderson T, Williams MJ, Haluska B, Melin JA, Pashkow F, et al. Exercise echocardiography is an accurate and cost-efficient technique for detection of coronary artery disease in women. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:335-41.
50. Sanders GD, Patel MR, Chatterjee R, Ross AK, Bastian LA, Coeytaux RR et al. Noninvasive Technologies for the Diagnosis of Coronary Artery Disease in Women: Future Research Needs: Identification of Future Research Needs from Comparative Effectiveness Review No. 58 [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 Feb. Report No.: 13-EHC072-EF.
51. Kim C, Kwok YS, Heagerty P, Redberg R. Pharmacologic stress testing for coronary disease diagnosis: a meta-analysis. *Am Heart J* 2001;142:934-44.
52. Elhendy A, Geleijnse M, van Domburg R, Nierop PR, Poldermans D, Bax JJ, et al. Gender differences in the accuracy of dobutamine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997;80:1414-8.
53. Shaw LJ, Vasey C, Sawada S, Rimmerman C, Marwick TH. Impact of gender on risk stratification by exercise and dobutamine stress echocardiography: long-term mortality in 4234 women and 6898 men. *Eur Heart J* 2005;26:447-56.
54. Steeds RP, Wheeler R, Bhattacharyya S, Reiken J, Nihoyannopoulos P, Senior R, et al. Stress echocardiography in coronary artery disease: a practical guideline from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract* 2019;6(2):G17-G33.
55. Geleijnse ML, Krenning BJ, Soliman OI, Nemes A, Galema TW, ten Cate FJ. Dobutamine stress echocardiography for the detection of coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 2007;99:714-7.
56. Dionisopoulos PN, Collins JD, Smart SC, Knickelbine TA, Sagar KB. The value of dobutamine stress echocardiography for the detection of coronary artery disease in women. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:811-7.
57. Lorenzoni R, Cortigiani L, Magnani M, Desideri A, Bigi R, Manes C, et al. Cost-effectiveness analysis of noninvasive strategies to evaluate patients with chest pain. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:1287-91.
58. From AM, Kane G, Bruce C, Pellikka PA, Scott C, McCully RB. Characteristics and outcomes of patients with abnormal stress echocardiograms and angiographically mild coronary artery disease ($< 50\%$ stenoses) or normal coronary arteries. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:207-14.
59. Rachwan RJ, Mshelbwala FS, Dardari Z, Batal O. False-positive stress echocardiograms: Predictors and prognostic relevance. *Int J Cardiol* 2019;296:157-63.

60. Beri N, Dang P, Bhat A, Venugopal S, Amsterdam EA. Usefulness of Excellent Functional Capacity in Men and Women with Ischemic Exercise Electrocardiography to Predict a Negative Stress Imaging Test and Very Low Late Mortality. *Am J Cardiol* 2019;124:661-5.
61. Arruda-Olson AM, Juracan EM, Mahoney DW, McCully RB, Roger VL, Pellikka PA. Prognostic value of exercise echocardiography in 5,798 patients: is there a gender difference? *J Am Coll Cardiol* 2002;39:625-31.
62. Fleischmann KE, Hunink MG, Kuntz KM, Douglas PS. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. *JAMA* 1998;280:913-20.
63. Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, Boersma E, Elhendy A, Roelandt JR, Poldermans D. Noninvasive evaluation of ischemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *Eur Heart J* 2003;24:789-800.
64. Metz LD, Beattie M, Hom R, Redberg RF, Grady D, Fleischmann KE. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: A metaanalysis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:227-37.
65. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Bairey CN, Cohen I, Cabico A, et al. Effective risk stratification using exercise myocardial perfusion SPECT in women: Gender-related differences in prognostic nuclear testing. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:34-44.
66. Sharir T, Kang X, Germano G, Bax JJ, Shaw LJ, Gransar H, et al. Prognostic value of poststress left ventricular volume and ejection fraction by gated myocardial perfusion SPECT in women and men: Gender-related differences in normal limits and outcomes. *J Nucl Cardiol* 2006;13:495-506.
67. Samad F, Agarwal A, Samad Z. Stable ischemic heart disease in women: current perspectives. *Int J Womens Health* 2017;9:701[9].
68. Bateman TM, Heller GV, McGhie AI, Friedman JD, Case JA, Bryngelson JR, et al. Diagnostic accuracy of rest/stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT. *J Nucl Cardiol* 2006;13(1):24-33.
69. Shaw LJ, Berman DS, Hachamovich R, Iskandrian A. Prognosis in the era of comparative effectiveness research: where is nuclear cardiology and where should it be? *J Nucl Cardiol* 2012;19(5):1026-43.
70. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41(3):407-77.
71. Taqueti VR, Hachamovitch R, Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, et al. Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization. *Circulation* 2015;131(1):19-27.
72. Herzog BA, Husmann L, Valenta I, Gaemperli O, Siegrist PT, Tay FM, et al. Long-term prognostic value of 13N-ammonia myocardial perfusion positron emission tomography added value of coronary flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(2):150-6.
73. Fukushima K, Javadi MS, Higuchi T, Lautamaeki R, Merrill J, Nekolla SG, et al. Prediction of short-term cardiovascular events using quantification of global myocardial flow reserve in patients referred for clinical 82Rb PET perfusion imaging. *J Nucl Med* 2011;52(5):726-32.
74. Ziadi MC, DeKemp RA, Williams KA, Guo A, Chow BJ, Renaud JM, et al. Impaired myocardial flow reserve on rubidium-82 positron emission tomography imaging predicts adverse outcomes in patients assessed for myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(7):740-8.
75. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, Gaber M, Di Carli G, et al. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. *Circulation* 2011;124(20):2215-24.
76. Naya M, Murthy VL, Foster CR, Gaber M, Klein J, Hainer J, et al. Prognostic Interplay of Coronary Artery Calcification and Underlying Vascular Dysfunction in Patients with Suspected Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(20):2098-106.
77. American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents, Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010;121(22):2462-508.
78. Cardona A, Zareba KM, Raman SV. The role of stress cardiac magnetic resonance in women. *J Nucl Cardiol* 2016;23(5):1036-40.
79. Hundley WG, Morgan TM, Neagle CM, Hamilton CA, Rerkpattanapipat P, Link KM. Magnetic resonance imaging determination of cardiac prognosis. *Circulation* 2002;106:2328-33.
80. Wahl A, Paetsch I, Gollesch A, Roethemeyer S, Foell D, Gebker R, et al. Safety and feasibility of high dose dobutamine-atropine stress cardiovascular magnetic resonance for diagnosis of myocardial ischaemia: experience in 1000 consecutive cases. *Eur Heart J* 2004;25:1230-36.
81. Klem I, Greulich S, Heitner JF, Kim H, Vogelsberg H, Kispert EM, et al. Value of cardiovascular magnetic resonance stress perfusion testing for the detection of coronary artery disease in women. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:436-45.
82. Greenwood JP, Motwani M, Maredia N, Brown JM, Everett CC, Nixon J, et al. Comparison of cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease from the CE-MARC Trial. *Circulation* 2014;129:1129-38.
83. Korosoglou G, Elhmidi Y, Steen H, Schellberg D, Riedle N, Ahrens J, et al. Prognostic value of high-dose dobutamine stress magnetic resonance imaging in 1,493 consecutive patients: assessment of myocardial wall motion and perfusion. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1225-34.
84. Wallace EL, Morgan TM, Walsh TF, Dall'Armellina E, Ntim W, Hamilton CA, Hundley WG. Dobutamine cardiac magnetic resonance results predict cardiac prognosis in women with known or suspected ischemic heart disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:299-307.
85. Coelho-Filho OR, Seabra LF, Mongeon FP, Abdullah SM, Francis SA, Blankstein R, et al. Stress myocardial perfusion imaging by CMR provides strong prognostic value to cardiac events regardless of patient's sex. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:850-61.
86. Jahnke C, Nagel E, Gebker R, Kokocinski T, Kelle S, Manka R, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation* 2007;115:1769-76.
87. Jahnke C, Furundzija V, Gebker R, Manka R, Frick M, Schnackenburg B, et al. Gender-based prognostic value of pharmacological cardiac magnetic resonance stress testing: head-to-head comparison of adenosine perfusion and dobutamine wall motion imaging. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012;28:1087-98.
88. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, Grothues F, Firmin DN, Collins P, Pennell DJ. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med* 2002;346:1948-53.
89. Pilz G, Kloss M, Ali E, Hoefling B, Scheck R, Bernhardt P. Angiographic correlations of patients with small vessel disease diagnosed by adenosine-stress cardiac magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10:8.
90. Vermeltfoort IA, Bondarenko O, Raijmakers PG, Odekerken DA, Kuijper AF, Zijnenburg A, et al. Is subendocardial ischaemia present in patients with chest pain and normal coronary angiograms? A cardiovascular MR study. *Eur Heart J* 2007;28:1554-8.
91. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, Slater JN, Mancini GB, Feit F, et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation* 2011;124:1414-25.
92. Jalnapurkar S, Zarrini P, Mehta PK, Thomson LEJ, Agarwal M, Samuels BA, et al. Role of stress cardiac magnetic resonance imaging in women with suspected ischemia but no obstructive coronary artery disease. *J Radiol Nurs* 2017;36(3):180-3.

93. Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD, BaireyMerz CN, Kim HW, Scott KN, et al. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the National Institutes of Health–National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004;109:2993-9.
94. Lin F, Chinnaiyan K, Dunning AM, Shaw LJ, Achenbach S, Al-Mallah M, et al. Gender differences in all-cause death by extent and severity of coronary artery disease by cardiac computed tomographic angiography: a matched analysis of the CONFIRM registry. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(14 Suppl):E773.
95. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, et al. CONFIRM Investigators. Age- and sex related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the international multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:849-60.
96. Lin FY, Shaw LJ, Dunning AM, Labounty TM, Choi JH, Weinsaft JW, et al. Mortality risk in symptomatic patients with nonobstructive coronary artery disease: a prospective 2-center study of 2,583 patients undergoing 64-detector row coronary computed tomographic angiography. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:510-19.
97. Gagliardi J y cols. Consenso de Síndromes Coronarios Crónicos - 2019 <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2019/11/consenso-csc-2019.pdf>.

13. CORAZÓN Y MUJER EN GINECOLOGÍA

13.A. Hormonas sexuales en las diferentes etapas de la vida de la mujer

A lo largo de toda su vida, la mujer transcurre por tres fases diferentes durante las cuales las hormonas sexuales desempeñan un papel fundamental en la contribución de los riesgos cardiovascular y coronario. Estas son la contracepción, el embarazo y la menopausia (1).

1. **Contracepción:** en 1995 la Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO) publicó por primera vez los “Criterios Médicos de Elegibilidad” (CME) para el uso de los distintos métodos contraceptivos. Estos criterios consideraron más de 160 situaciones de salud de las mujeres dónde se incluyó el capítulo cardiovascular. Se dividió el uso de todos los métodos anticonceptivos para cada situación médica en 4 categorías. Estas guías se actualizaron y la versión 2015 fue la última en publicarse (2) (Tabla1).

El riesgo cardiovascular (RCV) asociado al uso de métodos contraceptivos está relacionado con el estrógeno combinado con progestágenos, dependiendo de la dosis de estrógeno. El principal riesgo para el infarto miocárdico (IAM) es la asociación con tabaco y la edad mayor de 35 años, por lo cual esta combinación es considerada categoría 4 para los CME.

En cambio, los riesgos de trombosis venosa se asocian no solo con la dosis de estrógeno, sino también con el tipo de progestágeno asociado. Tanto es así que el mayor riesgo se observa con los contraceptivos que combinan estrógenos con acetato de ciproterona y con progestágenos de últimas generaciones (gestodeno, desogestrel, drospirenona). La Tabla 2 resume los CME de los distintos métodos contraceptivos disponibles en relación con el RCV.

Tabla 1. Clasificación de los CME (Criterios Médicos de Elegibilidad) para el uso de métodos anticonceptivos (2)

Clasificación de los CME para el uso de anticonceptivos:	
Categoría 1:	Situación para la que no existen restricciones al uso del método anticonceptivo.
Categoría 2:	Situación en la que, en general, las ventajas de utilizar el método anticonceptivo supera a los riesgos teóricos o demostrables.
Categoría 3:	Situación en la que, en general, los riesgos teóricos o demostrables superan a las ventajas de utilizar el método anticonceptivo.
Categoría 4:	Situación en la que el uso del método anticonceptivo en cuestión constituye un riesgo inaceptable para la salud.

Tabla 2. En esta tabla se resume los CME de los distintos métodos contraceptivos disponibles en relación con el riesgo cardiovascular

Enfermedad cardiovascular	ACOC	POP	MAP Depot	Implantes ENG	DIU de cobre	DIU de LNG
Múltiples factores de riesgo para enfermedad arterial cardiovascular (tales como edad avanzada, tabaco, diabetes, hipertensión y dislipidemias conocidas)	3/4	2	3	2	1	2
Hipertensión (HTA)						
a) Historia de HTA donde la tensión arterial NO PUEDE ser evaluada (incluyendo HTA en embarazo)	3	2	2	2	1	2
b) HTA adecuadamente controlada, donde la presión PUEDE ser evaluada	3	1	2	1	1	1
c) Elevados niveles de presión arterial (apropiadamente medidas)						
I) sistólica 140-159 o diastólica 90-99 mmHg	3	1	2	1	1	1
II) sistólica ≥ 160 o diastólica ≥ 100 mmHg	4	2	3	2	1	2
III) Enfermedad vascular	4	2	3	2	1	2
Presencia o historia de enfermedad cardíaca isquémica	4	2	3	2	1	2
ACV (historia de accidente cerebrovascular)	4	2	3	2	1	2
Dislipemias conocidas sin otros factores de riesgo conocidos	2	2	2	2	1	2
Enfermedad cardíaca valvular						
a) No complicada	2	1	1	1	1	1
b) Complicada (hipertensión pulmonar, riesgo de fibrilación auricular, historia de endocarditis subaguda bacteriana)	4	1	1	1	2	2

ACOC: anticoncepción o contracepción hormonal combinada (combina estrógenos y progestágenos, ya sea vía oral, transdérmica, vaginal o inyectable), POP: método conteniendo solo progestágenos vía oral, MAP Depot: acetato de medroxiprogesterona de depósito, DIU: dispositivo intrauterino, ENG: etonogestrel, LNG: levonorgestrel.

2. Embarazo: durante el embarazo el IAM ocurre principalmente en el período periparto o posparto. No está demostrado que los tratamientos de fertilidad se asociasen a un aumento del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV).

3. Menopausia: es conocido que este período de la vida transcurre sin secreción estrogénica ovárica y, por tal motivo, se observa una relación andrógeno/estrógeno elevada que conduce a mayor RCV y metabólico.

Con respecto a la terapia hormonal, se debe recordar que basado en estudios observacionales desde 1980 y hasta el año 2002 el uso del tratamiento de reemplazo hormonal (TRH) fue ampliamente difundido, de modo que no solo se utilizaba para el alivio de los síntomas climatéricos y, consecuentemente, para mejorar la calidad de vida, sino también para la prevención cardiovascular, la salud ósea y para la prevención de demencias.

En el año 2002, dos grandes estudios asombraron a la comunidad médica con sus resultados, el HERS (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*) y el WHI (*Women's Health Initiative*). El primero es un estudio de prevención secundaria en el que 2.763 mujeres postmenopáusicas con enfermedad cardiovascular (ECV) fueron previamente aleatorizadas a recibir placebo o TRH combinada continua (estrógenos equinos conjugados asociados a medroxiprogesterona) vía oral, y revela un incremento del 52% del riesgo de IAM durante el primer año en las mujeres que recibieron TRH. El WHI es el primero y más grande estudio de prevención primaria, placebo-control, con dos ramas según si las mujeres tenían o no útero. La rama WHI-E/P incluye a 16.608 mujeres postmenopáusicas con útero a recibir placebo o TRH combinada continua (estrógenos equinos conjugados asociados a medroxiprogesterona) vía oral. Este estudio debió ser suspendido el 31 de mayo del 2002 luego de 5,2 años de seguimiento al encontrar evidencias de que los riesgos del uso de hormonas excedieron a los beneficios. Así, se observa incremento de eventos cardíacos, de accidentes cerebrovasculares (ACV) y de tromboembolismo en los primeros dos años del uso de hormonas y un incremento del riesgo de cáncer de

mama invasivo al 4° año del uso de TRH. La rama WHI-E aleatorizó 10.739 mujeres postmenopáusicas sin útero a recibir placebo o estrógenos orales solos (estrógenos equinos conjugados). Esta rama se interrumpió el 29 de febrero de 2004 y, si bien no se observa un aumento del riesgo de cáncer de mama, sí revela aumento del riesgo de ACV y de tromboembolismo (3,4).

Fue en el año 2007, en un análisis posterior del estudio WHI cuando surgió la teoría de la “Ventana de la oportunidad” que sostiene que el uso de TRH se asocia con mayor RCV si es iniciada después de los 60 años o luego de 10 años de la menopausia. Tanto es así que en la actualidad todas las guías publicadas sostienen la indicación del uso de TRH solo en aquellas mujeres con síntomas climatéricos menores de 60 años y con menos de 10 años de ocurrida la menopausia, que no posean contraindicaciones para el uso de hormonas sexuales. La ruta transdérmica es preferida por sus menores efectos metabólicos (5).

Puntos clave: Corazón y mujer en ginecología

- Existen 3 momentos en la vida de la mujer donde las hormonas sexuales se relacionan con el incremento de riesgos cardiovasculares: la contracepción, el embarazo y la menopausia.
- El riesgo de los anticonceptivos orales (ACO) se relaciona fundamentalmente con la dosis de estrógenos en los ACO combinados (ACO-C).
- El mayor riesgo de los ACO- C corresponde a la asociación con tabaquismo y a la edad mayor de 35 años, por lo cual esta combinación se desaconseja fuertemente.
- El riesgo de trombosis venosa se asocia no solo con la dosis de estrógeno, sino también con el tipo de progestágeno asociado, en particular la combinación con acetato de ciproterona y con progestágenos de últimas generaciones.
- Los eventos coronarios relacionados con el embarazo se asocian principalmente al período periparto o posparto.
- Los tratamientos de fertilidad no están demostrados de asociarse a un aumento del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular
- Los estudios de terapia de remplazo hormonal (TRH) evidenciaron mayor riesgo de eventos eventos cardíacos, de accidentes cerebrovasculares (ACV) y de tromboembolismo.
- Parecería que el existe mayor riesgo con inicio tardío (mayores de 60 años o luego de 10 años de la menopausia). La indicación del uso de TRH queda limitado solo en aquellas mujeres con síntomas climatéricos menores de 60 años y con menos de 10 años de ocurrida la menopausia, que no posean contraindicaciones para el uso de hormonas sexuales.

13.B. Síndrome de ovario poliquístico

Una mención especial merece el síndrome de ovario poliquístico (SOP) ya que es una endocrinopatía de alta frecuencia en las mujeres de edad reproductiva, que se observa en el 6 al 8% de las mujeres. Reconoce distintos fenotipos según la clasificación de Rotterdam del 2003, que es la universalmente aceptada (Tabla 3). Para el diagnóstico de SOP por Rotterdam se requieren al menos 2 de los siguientes tres criterios:

- 1) Hiperandrogenismo (HA) clínico y/o bioquímico
- 2) Oligoanovulación
- 3) Ovarios de aspecto poliquístico

Debe recordarse siempre que esta entidad es un diagnóstico de exclusión de otras patologías: hiperplasia suprarrenal congénita, hiperprolactinemia, disfunción tiroidea, tumores secretores de andrógenos y síndrome de Cushing, entre otros.

Tabla 3. Fenotipos Síndrome Ovario Poliquístico (SOP) según criterio de Rotterdam. HA = Hiperandrogenismo

Fenotipo	Oligoanovulación bioquímico	HA clínico y/o poliquístico	Ovarios de aspecto
A	Sí	Sí	Sí
B	Sí	Sí	No
C	No	Sí	Sí
D	Sí	No	Sí

Dos elementos de esta patología ligados a la enfermedad cardiovascular son el hiperandrogenismo y el hiperinsulinismo. Sin embargo, en la definición del SOP no se considera la presencia de obesidad ni el hiperinsulinismo para su diagnóstico, aun reconociendo que esta asociación ocurre en el 50 al 70% de las pacientes SOP. Esto hace que las mujeres con SOP que se embarazan tengan mayor riesgo de desarrollar diabetes gestacional.

Diversos estudios han documentado mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (FRC) en mujeres con SOP en edad reproductiva, como mayor prevalencia de alteración de la función endotelial, aumento del espesor íntimo medio de arteria carotídea y de calcio coronario. Sin embargo, otros estudios a largo plazo de estas mujeres han revelado que el nivel de andrógenos decrece con la edad por lo cual el riesgo cardiovascular (RCV) dependerá principalmente del factor metabólico presente más tardíamente en la vida (hiperinsulinismo, dislipidemia), equiparándose muchas veces al riesgo observado en las mujeres sin SOP (6,7) (Figura 1).

Estos datos nos llevan a pensar que el papel hormonal para el corazón es menos relevante que los trastornos metabólicos.

Se sugiere completar las recomendaciones citadas a continuación en esta sección con las correspondientes a aquellas de las secciones de factores de riesgo convencionales (FRC-C) y no-convencionales (FRC-NC), en particular la referida a trastornos hormonales (véase también Recomendaciones en apartado 3.E. Trastornos hormonales de factores de riesgo no-convencionales).

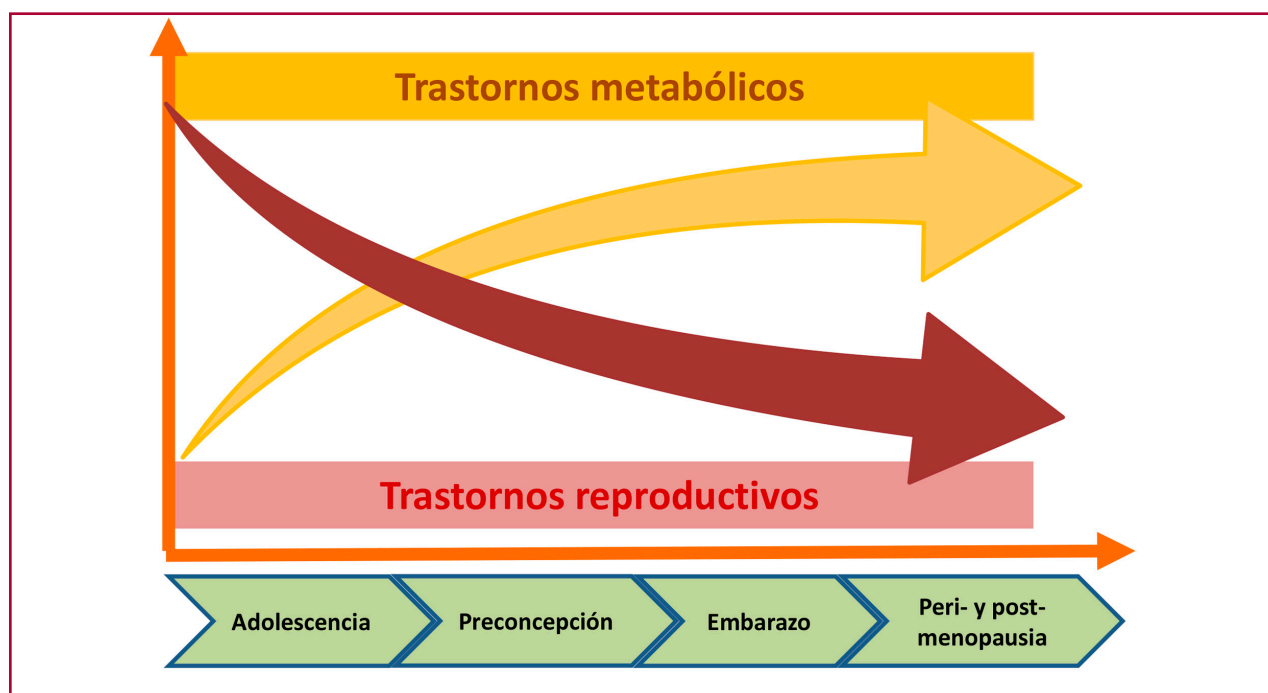


Fig. 1. Desvío del foco durante los diferentes estadios de la vida de la mujer con SOP. Inicial predominio de las alteraciones reproductivas por el hiperandrogenismo en la juventud hacia el predominio del trastorno metabólico con el avance de la edad

Puntos clave: Síndrome de ovario poliquístico

- El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una endocrinopatía de alta frecuencia en las mujeres de edad reproductiva.
- El diagnóstico requiere 2 criterios de 3: hiperandrogenismo (HA) clínico y/o bioquímico, oligoanovulación y ovarios de aspecto poliquístico (es un diagnóstico de exclusión de otras patologías).
- El hiperandrogenismo y el hiperinsulinismo son las principales variables ligadas a la enfermedad cardiovascular. El primero se acompaña en el 50 al 70% de obesidad e hiperinsulinismo.
- El riesgo cardiovascular dependería principalmente del perfil cardiometabólico adverso que determinará compromiso vascular subclínico, en especial con la edad predominará éste con el descenso de los andrógenos.
- Las mujeres con SOP tienen mayor riesgo de desarrollo de diabetes gestacional (DG).

Recomendaciones: Anticonceptivos/Menopausia/Síndrome de ovario poliquístico (8-12)	Clase	Nivel de evidencia
Recomendaciones: Anticonceptivos orales (ACO)		
– Se debe tomar la presión arterial antes de indicar anticonceptivos orales combinados con un control cada 6 meses.	I	A
– Se sugiere no indicar ACO combinados (ACOC) en mujeres con presión arterial límite alto o hipertensas leves a moderadas (contraindicación relativa).	III	B
– Debe insistirse y facilitar la cesación tabáquica en paciente bajo tratamiento con ACOC por el aumento del riesgo de trombosis venosa como infarto, en particular en pacientes ≥ 35 años. Y ante imposibilidad y requerimiento de anticoncepción, optar por ACO progestágenos o no hormonales.	I	A
Recomendaciones: Menopausia		
– Se recomienda realizar en la primera consulta evaluación del perfil de riesgo de la paciente.	I	A
– Investigar exhaustivamente todos los FRC convencionales con completo interrogatorio y examen físico (control de la presión arterial, medición de la cintura abdominal), evaluar perfil lipídico y trastornos glucémicos.	I	C
– Realizar control de FRC y estilo de vida saludable: cesación tabáquica, cambio estilo de vida, 150 min/semana de ejercicio moderado, dieta saludable rica en frutas y verduras, cereales, pescado, baja en grasas saturadas, bajo consumo de sal, y limitar consumo de alcohol.	I	B
– Es fundamental el control de peso con un índice de masa corporal (IMC) <25 kg/m ² , por el riesgo adicional en mujeres con menopausia precoz.	I	B
– Realizar un plan de ejercicio personalizado en caso de desacondicionamiento.	I	C
– El tratamiento de reemplazo hormonal en la menopausia es una contraindicación (relativa) por aumentar el riesgo cardiovascular. En caso de requerir dicho tratamiento deben usarse las menores dosis posibles de estrógenos, y realizarse un seguimiento con un ginecólogo y cardiólogo con controles estrictos cardiológicos.	III	A
Recomendaciones: Síndrome de ovario poliquístico (SOP)		
– Véase Recomendaciones en Apartado 3.E. Trastornos hormonales en factores de riesgo no-convencionales.		

BIBLIOGRAFÍA

1. Vautrin E, Marlière S, Bouvaist H, Guerbaai R, Barone-Rochette G. Coronary disease in women: The role of sexual hormones. *Ann Cardiol Angeiol* 2016;65(6):404-10.
2. Althshuler AL, Gaffield ME, Kiarieb JN. The WHO's medical eligibility criteria for contraceptive use: 20 years of global guidance. *Curr Opin Obstet Gynecols* 2015;27(6):451-9.
3. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al; HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.
4. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal Results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
5. 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;297:1465-77.
6. Gunning MN, Fauser BCJM. Are women with polycystic ovary syndrome at increased cardiovascular disease risk later in life? *Climateric* 2017;20(3):222-7.
7. Merz CN, Shaw LJ, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, et al. Cardiovascular Disease and 10-year Mortality in Postmenopausal Women with Clinical Features of Polycystic Ovary Syndrome. *J Women's Health* 2016;25(9):875-81.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 206: Use of Hormonal Contraception in Women With Coexisting Medical Conditions. *Obstet Gynecols* 2019;133(2):e128-e150.
9. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, Berry-Bibee E, Horton LG, Zapata LB, et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016;65(3):1-103.
10. 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.
11. Cho L, Davis M, Elgendy I, Epps K, Lindley KJ, Mehta PK, Michos ED, et al; ACC CVD Womens Committee Members. 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.
12. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(3):CD002229.
13. 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(1):CD004143.

14. REFLEXIONES FINALES

14.A. ¿Cuál es el problema de la enfermedad cardiovascular en la mujer?

A lo largo del presente -Consenso de Enfermedad Cardiovascular en la Mujer-, se describen las diferencias de género con referencia a la enfermedad cardiovascular (ECV). Por un lado, los factores de riesgo convencionales (FRC-C) como la hipertensión arterial, la diabetes, la dislipidemia, la obesidad y el tabaquismo representan mayor riesgo para la mujer que para el hombre. Por otra parte, existen otros factores de riesgo no convencionales (FRC-NC), en su mayoría predominantes y/o exclusivos de la mujer. Desde el punto de vista fisiopatológico la enfermedad coronaria isquémica, que es la principal ECV, muestra frecuentemente lesiones no obstructivas y de la microvasculatura. Más aún, los síntomas de la principal ECV, la enfermedad coronaria, muchas veces no son característicos entre las mujeres. Es evidente que las diferencias de género están, como se expone en este documento, no solo en los factores de riesgo y la fisiopatología, sino también las manifestaciones clínicas y evolución de las ECV y, probablemente en los tratamientos de estas.

En los años 90, sobre la base a las estadísticas de Estados Unidos, las sociedades científicas de ese país alertaron acerca de que las ECV se han transformado en la primera causa de muerte de la mujer. Esta situación es rápidamente reconocida en todo el mundo. Consecuentemente, en 1999 se publica la primera guía de ECV en la mujer (1). Se verifica desde entonces un creciente interés científico y concientización sobre esta problemática. Ello se exterioriza por el número de publicaciones con los términos "Mujer" y "Cardiovascular". Así, en 1986 se registran aproximadamente 1.000 publicaciones en PubMed que aumentan a más de 8.000 en 2019.

Uno de los mayores problemas que surgen para definir conductas basadas en las evidencias en las pacientes mujeres con ECV es la carencia de datos fiables derivados de estudios multicéntricos referentes a las respuestas a tratamientos medicamentosos, intervencionistas y quirúrgicos, debido a la menor inclusión de mujeres en esos estudios. En tal sentido, es perentoria e imprescindible la adecuada inclusión de mujeres en estos estudios, particularmente en áreas como la enfermedad coronaria y la insuficiencia cardíaca (2-4).

14.B. ¿Cuál es el camino?

A pesar de las limitaciones devenidas de la necesidad de mayores y mejores datos con referencia a la ECV en la mujer analizados arriba, existe un nutrido cuerpo de conocimientos al respecto que se expande permanentemente. Es esencial que estos lleguen tanto a la práctica clínica cotidiana como a la consideración de los decisores de la

salud pública. Consensos, como el que aquí se presenta, pretenden ser una contribución a esta disseminación de las evidencias científicas actuales. Sin embargo, es también imprescindible la concientización de la comunidad no solo acerca del problema sino también de la implementación de medidas preventivas y de la posibilidad de control eficaz y efectivo de la ECV en las mujeres. A este respecto son de un gran valor como instrumento de implementación, las denominadas “Campañas de Prevención” a las que dedicaremos nuestras consideraciones finales de este consenso. (véase Gráfico 4. Salud cardiovascular de la mujer: ¿Quién, cómo y a quién?).

14.C. Campañas de prevención

14.C.1. Campañas de prevención

Una “campaña” es un esfuerzo organizado llevado a cabo para influir en la decisión en un grupo o comunidad. Las “campañas de salud” son iniciativas organizadas y sistematizadas cuyo objetivo final es reducir la morbi-mortalidad de determinada enfermedad, en general, de alta incidencia y prevalencia, y consecuentemente deben formar parte de las políticas de salud de los gobiernos. Su realización puede ser independiente o en conjunto con otras organizaciones. Estas últimas pueden ser, entre otras, sociedades científicas y fundaciones, asociaciones de pacientes, entes sin fines de lucro, medios periodísticos y empresas. Dentro de la campaña de concientización puede y debe participar la industria, como la industria alimentaria, con, por ejemplo, el agregado de los logos distintivos con un mensaje de prevención en el envase de diversos productos. El o los mensajes de salud deben llegar a la mayor cantidad de personas, por lo que se puede difundir por medios de comunicación, afiches callejeros, etc. En la actualidad se cuenta con el invalorable recurso de las redes sociales (Facebook, Twitter, WhatsApp, YouTube, Instagram, etc.).

Existe una larga experiencia con “campañas de prevención” en diversas áreas de la salud, particularmente referidas a patologías oncológicas, que pueden servir como ejemplos inspiradores y modelos de aplicación y ejecución. En efecto, en los últimos 40 años existe un descenso de la mortalidad por cáncer, en particular de cáncer de mama y de colon, atribuible en parte a “campañas de prevención”, detección temprana y tratamiento precoz con, por ejemplo, una “curación” de 90% del cáncer de mama, adjudicable, en parte, a su detección temprana (5,6). Esto se debe a las campañas, médicas y comunitarias de concientización, conocimiento de la enfermedad, su detección temprana y su tratamiento precoz. La mujer misma tiene incorporado que debe realizar los controles anuales ginecológicos y de mama pertinentes. Son fundamentales para mantener y/o aumentar estas conductas, las campañas continuas que recuerdan permanentemente a la población la importancia de la prevención, detección y tratamiento de la enfermedad en cuestión. Además, los médicos, no solo especialistas en ginecología, sino clínicos, médicos de familia, cardiólogos, endocrinólogos, entre otros, también contribuyen recordando y recomendando estas conductas.

Aprovechando la experiencia de las campañas referidas a las enfermedades oncoginecológicas debería seguirse un camino semejante en la prevención, detección temprana y tratamiento precoz de las ECV en la mujer. Así, un ejemplo paradigmático de “campaña de prevención” de la ECV en la mujer es “Go Red for Women” (“Vestite de Rojo por las mujeres”). En efecto, en 2004, la Asociación Americana del Corazón (American Heart Association) inicia la campaña “Go Red for Women” con el símbolo del Vestido Rojo, cuyo objetivo es “disipar los mitos y creencias y crear conciencia sobre las enfermedades cardíacas y cerebrovasculares como la principal causa de muerte de las mujeres, diseñada para empoderar a las mujeres para que se hagan cargo de la salud de su corazón” (7). Se establece un objetivo estratégico de reducción de mortalidad y discapacidad por ECV y accidente cerebrovascular, alineado con los objetivos de la OMS/ WHO “25 X 25” (reducción del 25% de la mortalidad CV para el año 2025) (8,9).

Los objetivos de una campaña sobre la ECV en la mujer son no solo acercar un mensaje, alertar sobre riesgo y permitir reflexionar sino también educar y “desestigmatizar” la ECV en la mujer. Finalmente es la mujer quien debe “apropiarse” de las decisiones sobre su salud, quien debe empoderarse, es decir, literalmente tener el poder sobre su salud y su pronóstico.

Es ineludible realizar campañas de concientización de la ECV en la mujer dirigidas a las mujeres, dado que debe revertirse el paradigma arraigado de que la ECV es una “cuestión de hombres”. Sin embargo, deben extenderse los mensajes a toda la población, dado que el problema es de todos, hombres y mujeres. En efecto, más del 60% de la población registra sobrepeso (61,6% por auto-reporte, por mediciones antropométricas es del 66,1%) y aproximadamente una cuarta parte padece de obesidad (25,4%); 6 de cada 10 personas, mujeres o varones, tienen valores elevados de presión arterial y la mitad de ellos no se reconocen como hipertensos. Una tercera parte de los niños, niñas y adolescentes ya presentan sobrepeso, en especial de los sectores sociales en situación de mayor vulnerabilidad (10). A pesar de las diferencias culturales y económicas, datos similares pueden extrapolarse al resto de Latinoamérica, como a muchos otros países del mundo. Al fin y al cabo, se trata de una “pandemia” mundial de enfermedades no-transmisibles (ECV, cáncer, diabetes y enfermedad pulmonar crónica). En los países

latinoamericanos proliferan el tabaquismo, el sobrepeso y la obesidad, la diabetes, la hipertensión arterial y la inactividad física. Estos FRC no son patrimonio de la mujer sino parte de la cultura, en la que se destaca la forma de alimentación, vinculada al fácil acceso a alimentos procesados y no saludables y a la oferta publicitaria (11-14).

Es así como, las medidas de prevención, que son fundamentales para la salud cardiovascular de la mujer, deben necesariamente extenderse también al hombre y sobre todo a los niños y adolescentes. Más aún, debe haber políticas específicas de salud destinadas a estos últimos con planes de educación para la salud desde la escuela, inculcando a niños, niñas y adolescentes (sin distinción de género) la importancia del ejercicio físico y los hábitos saludables de alimentación. Cabe subrayar que es frecuente que a las niñas no se les inculca como al varón que deben realizar ejercicio físico, actividad que debe continuar también en la juventud una vez finalizada la escolaridad. Los niños son los mejores mensajeros de la salud para toda la familia. Solo de este modo, involucrando a toda la familia, se puede lograr modificar los hábitos.

2. ¿Prevención cardiovascular versus prevención oncológica?

Es preciso evitar conceptos binarios que contrasten diferentes programas de prevención de la enfermedad y promoción de la salud. Por el contrario, deben articularse y concertarse estos esfuerzos. Más aún, en muchas circunstancias las mismas condiciones constituyen factores de riesgo para diversas patologías. En efecto, el logro del control de los FRC cardiovasculares no solo tiene beneficio sobre la morbilidad cardiovascular y cerebrovascular, sino también de las enfermedades oncológicas, psicosociales, gastroenterológicas, reumatológicas, traumatológicas, nefrológicas, entre otras. Los beneficios se extienden a otras esferas de la salud (15-19).

3. Más allá de las campañas

Para la promoción de causas internacionales es muy valioso contar con un Día Internacional, o Día Mundial que permita alertar y aunar esfuerzos publicitarios, como también señalar su importancia para la comunidad. En el caso de la salud cardiovascular, la Federación Mundial del Corazón (WHF) con el apoyo de la OMS y la UNESCO designó en el año 2000 el día 29 de septiembre como el Día Mundial del Corazón. En el caso específico de la promoción de la salud cardiovascular en la mujer se asocia este objetivo al Día Internacional de la Mujer que se celebra el 8 de marzo.

También es significativo contar con un logo distintivo de fácil reconocimiento. Este propósito se cumple con el “vestido rojo”, símbolo de la campaña “Go Red for Women” de la American Heart Association (AHA), al cual adhieren la Sociedad Argentina de Cardiología y la Fundación Cardiológica Argentina a través de un convenio firmado en 2017.

4. Otras iniciativas

Diversas iniciativas se articulan con la necesidad de prevenir la enfermedad y promover la salud cardiovascular en la mujer. Entre ellas cabe mencionar los Objetivos de Desarrollo Sustentable de las Naciones Unidas y las iniciativas globales de la OMS/OPS HEARTS, MPOWER, ACTIVE, SHAKE y REPLACE, y a nivel local, las campañas “Conoce tus números”, “Menos sal, más vida” y “Argentina libre de grasas trans” (20-26).

D. Conclusiones (Gráfico 4)

Cambiar el paradigma de que la ECV es solo un problema de los hombres adultos por el concepto de que la ECV afecta tanto a hombres como a mujeres y su prevención comienza en la niñez, una tarea difícil en la que todos debemos colaborar. Si bien la ECV en la mujer se diferencia en diversos aspectos de la ECV en el hombre, el camino de la prevención es similar. La difusión del conocimiento científico, así como la incidencia política son partes del mismo objetivo: mejorar la calidad de vida de cada persona.

Desde la perspectiva médica las medidas de prevención general no requieren especialistas, requieren el tiempo de incluir en la anamnesis la investigación de los FRC-C y FRC-NC, transmitir al individuo (hombre y mujer) la importancia para su pronóstico, y calidad de vida actual y futura, de una vida más saludable, realizar ejercicio físico, comer más sano, optimizar el peso y dejar de fumar. En este camino deben sumarse todas las especialidades médicas.

Desde la visión de la salud pública son fundamentales las campañas e iniciativas que incluyan no solo a los profesionales de la salud sino también a pacientes, decisores políticos y a la comunidad. **La salud cardiovascular es un compromiso de todos** (Gráfico 4).

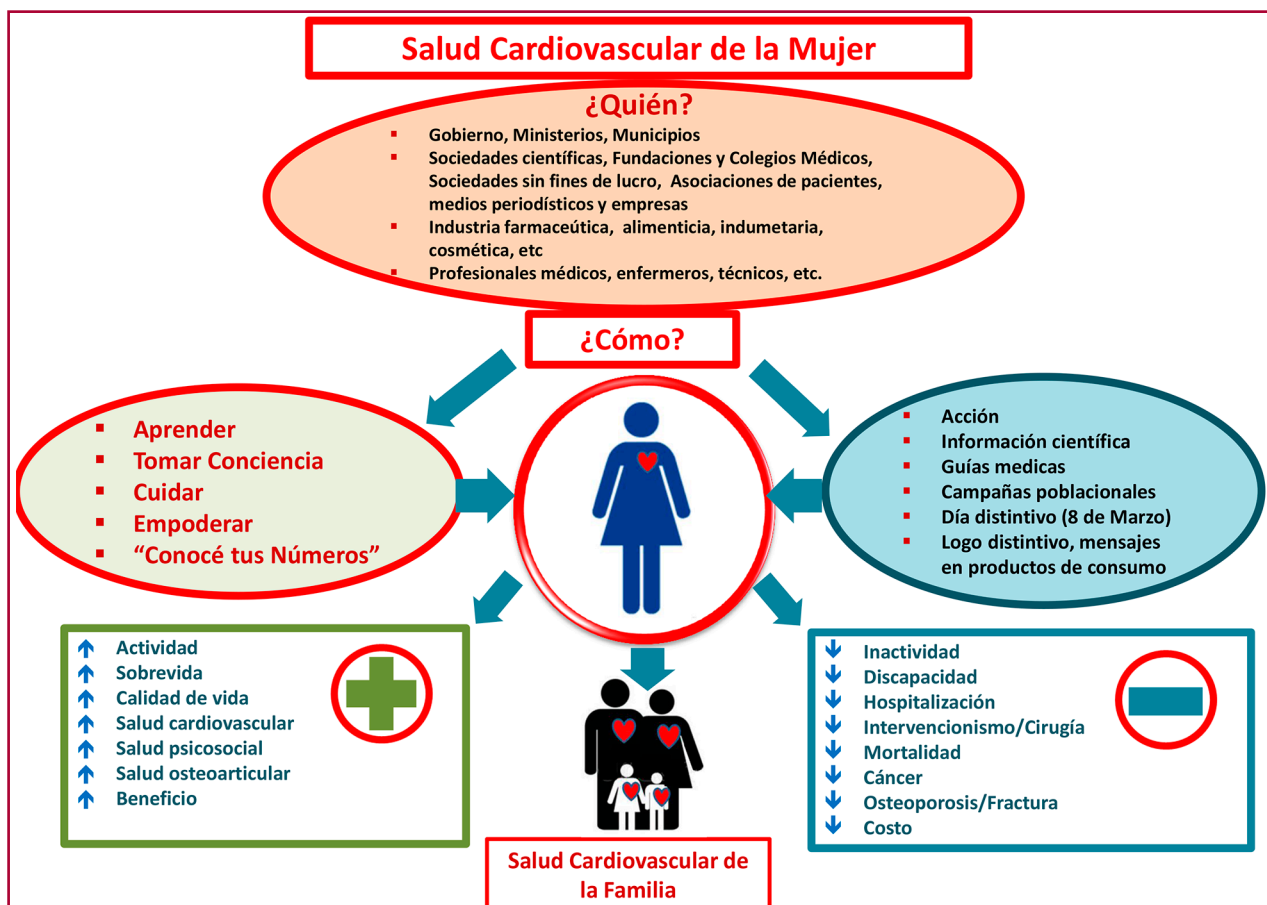


Gráfico 4. Salud cardiovascular de la mujer: ¿Quién, cómo y a quién?

El gráfico muestra cómo cumplir con el objetivo final de lograr la salud cardiovascular en la mujer con reducción de la morbilidad, aplicando acciones y políticas de salud. Quién y cómo deben participar (globos superior y laterales de la mujer central). Esto determina efectos positivos (rectángulo inferior izquierdo) y reduce los negativos (rectángulo inferior derecho), teniendo consecuencias no solo sobre la mujer sino también sobre la familia y toda la población.

E. Agradecimiento

Un especial agradecimiento a la Dra. Kathryn Taubert y a la Lic. Diana Vaca McGhie representantes de la gestión internacional de la AHA (American Heart Association) por su incondicional apoyo en los últimos 3 años al Área "Corazón y Mujer" de nuestra Sociedad en la gestión internacional de "Go Red for Women".

BIBLIOGRAFÍA

- Mosca L, Grundy SM, Judelson D, King K, Limacher M, Oparil S, et al. Guide to preventive cardiology for women: AHA/ACC Scientific Statement Consensus panel statement. *Circulation* 1999;99:2480-4.
- Geller SE, Koch AR, Roesch P, Filut A, Hallgren E, Carnes M. The More Things Change, the More They Stay the Same: A Study to Evaluate Compliance with Inclusion and Assessment of Women and Minorities in Randomized Controlled Trials. *Acad Med* 2018;93(4):630-5.
- Vitale C, Rosano G, Fini M. Are elderly and women under-represented in cardiovascular clinical trials? Implication for treatment. *Wien Klin Wochenschr* 2016;128(Suppl 7):433-8.
- Scott PE, Unger EF, Jenkins MR, Southworth MR, McDowell TY, Geller RJ, et al. Participation of Women in Clinical Trials Supporting FDA Approval of Cardiovascular Drugs. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(18):1960-9.
- <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/mortalidad>
- <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/incidencia>
- <https://www.goredforwomen.org/en/about-go-red-for-women>.
- <https://www.sac.org.ar/institucional/la-sac-y-la-fca-lanzan-el-programa-objetivo-25x25/>

9. https://www.who.int/nmh/global_monitoring_framework/es/
10. 4.ª Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, abril 2019. https://www.indec.gob.ar › cuadros › enfr_2018_resultados.pdf
11. 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.
12. 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.
13. de Carvalho Vidigal F, Bressan J, Babio N, Salas-Salvadó J. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review. BMC Public Health 2013;13:1198.
14. Gutiérrez-Solís AL, Datta Banik S, Méndez-González RM. Prevalence of Metabolic Syndrome in Mexico: A Systematic Review and Meta-Analysis. Metab Syndr Relat Disord 2018;16(8):395-405.
15. Mehta LS, Watson KE, Barac A, Beckie TM, Bittner V, Cruz-Flores S, et al; American Heart Association Cardiovascular Disease in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation 2018;137(8):e30-e66.
16. Pudkasam S, Polman R, Pitcher M, Fisher M, Chinlumprasert N, Stojanovska L, Apostolopoulos V. Physical activity and breast cancer survivors: Importance of adherence, motivational interviewing and psychological health. Maturitas 2018;116:66-72.
17. Harvie M, Howell A, Evans DG. Can diet and lifestyle prevent breast cancer: what is the evidence? Am Soc Clin Oncol Educ Book 2015:e66-73.
18. Kolak A, Kamińska M, Sygit K, Budny A, Surdyka D, Kukińska-Budny B, Burdan F. Primary and secondary prevention of breast cancer. Ann Agric Environ Med 2017;24(4):549-53.
19. Bellastella G, Scappaticcio L, Esposito K, Giugliano D, Maiorino MI. Metabolic syndrome and cancer: "The common soil hypothesis". Diabetes Res Clin Pract 2018;143:389-97.
20. <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/objetivos-de-desarrollo-sostenible/>
21. https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15056:hearts-in-the-americas&Itemid=3465&lang=es.
22. <http://www.siacardio.com/siacomunidad/conoce-tus-numeros/>
23. <https://www.world-heart-federation.org/wp-content/uploads/2018/05/Informe-final-de-Campa%C3%B1a-Conoce-Tus-Numeros-280518.pdf>.
24. <https://www.lanacion.com.ar/ciencia/campana-conozca-los-numeros-de-su-corazon-nid915484/>
25. <http://rasp.msal.gov.ar/rasp/articulos/volumen22/35-39.pdf>.
26. <http://iah.salud.gob.ar/doc/Documento2.pdf>.