

## PRESENTE Y FUTURO

### PERSPECTIVAS DEL CONSEJO DE JACC

# Resumen de las recomendaciones actualizadas para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en las mujeres



## Revisión de actualización de JACC

Leslie Cho, MD,<sup>a</sup> Melinda Davis, MD,<sup>b</sup> Islam Elgendy, MD,<sup>c</sup> Kelly Epps, MD,<sup>d</sup> Kathryn J. Lindley, MD,<sup>e</sup> Puja K. Mehta, MD,<sup>f</sup> Erin D. Michos, MD,<sup>g</sup> Margo Minissian, PhD,<sup>h</sup> Carl Pepine, MD,<sup>i</sup> Viola Vaccarino, MD,<sup>j</sup> Annabelle Santos Volgman, MD,<sup>k</sup> en nombre de los miembros del Comité de ECV en las Mujeres del ACC

### RESUMEN

La enfermedad cardiovascular (ECV) continúa siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en las mujeres de Estados Unidos y de todo el mundo. No ha habido ninguna actualización de las guías del *American College of Cardiology* (ACC) y la *American Heart Association* dedicada específicamente a la prevención de la ECV en las mujeres desde 2011. Desde entonces, el conjunto de datos específicos para el sexo femenino ha aumentado, y se han actualizado las guías sobre hipertensión, colesterol, diabetes, fibrilación auricular y prevención primaria. El Comité de ECV en las Mujeres del ACC emprendió una revisión de las directrices recientes y los estudios principales para resumir las recomendaciones pertinentes para las mujeres. En esta actualización, los autores abordan temas especiales, sobre todo los relativos a factores de riesgo y tratamientos que han motivado algunas controversias y han causado confusión. Concretamente, se resaltan los factores de riesgo relacionados con el sexo, la hipertensión, la diabetes, la hiperlipidemia, la anticoagulación para la fibrilación auricular, el uso de ácido acetilsalicílico, la hormonoterapia perimenopáusica y las cuestiones psicosociales. (J Am Coll Cardiol 2020;75:2602-18) © 2020 Publicado por Elsevier en nombre de la American College of Cardiology Foundation.

**L**a enfermedad cardiovascular (ECV) continúa siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en las mujeres de Estados Unidos y de todo el mundo (1). En general, 1 de cada 3 mujeres fallece a causa de una ECV, y un 45% de las mujeres de más de 20 años de edad tienen alguna forma de ECV (1).



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

<sup>a</sup>Cleveland Clinic Foundation, Heart Vascular Institute, Cleveland, Ohio; <sup>b</sup>University of Michigan, Ann Arbor, Michigan; <sup>c</sup>Division of Cardiology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; <sup>d</sup>Inova Heart and Vascular Institute, Falls Church, Virginia; <sup>e</sup>Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri; <sup>f</sup>Emory Healthcare Network, Atlanta, Georgia; <sup>g</sup>Johns Hopkins University Medical Center, Baltimore, Maryland; <sup>h</sup>Cedars Sinai, Los Angeles, California; <sup>i</sup>UF Health, University of Florida, Gainesville, Florida; <sup>j</sup>Emory University Rollins School of Public Health, Atlanta, Georgia; y <sup>k</sup>Rush Medical College, Rush University, Chicago, Illinois. La Dra. Cho ha recibido apoyo para investigación de Novartis; ha recibido apoyo para investigación y ha sido consultora de Esperion y Amgen; y ha sido consultora de AstraZeneca. La Dra. Minissian ha sido consultora de Amgen, Medtelligence y el *North American Center for Continuing Medical Education*; y ha recibido apoyo para investigación de los *National Institutes of Health* y el NIH. El Dr. Pepine ha recibido apoyo del HNI/NHLBI (WISE HFpEF, HL146158), NIH/NCATS (*University of Florida Clinical and Translational Science*, UL1TR001427), el Gatorade Trust a través del Departamento de Medicina de la *University of Florida*, la *McJunkin Family Foundation* y el Departamento de Defensa de los Estados Unidos (WARRIOR, PR161603). La Dra. Vogelmann ha sido consultora de la *American Heart Association*; y ha dictado conferencias para Aptus Health. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes en relación con el contenido de este artículo.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en la página de instrucciones para autores de JACC.

Original recibido el 5 de enero de 2020; original revisado recibido el 10 de marzo de 2020, aceptado el 23 de marzo de 2020.

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

**DM** = diabetes mellitus

**EAE** = eventos adversos del embarazo

**ECV** = enfermedad cardiovascular

**ECVA** = enfermedad cardiovascular aterosclerótica

**FA** = fibrilación auricular

**HR** = hazard ratio

**PA** = presión arterial

**RCIU** = retraso del crecimiento intrauterino

**SOPQ** = síndrome de ovario poliquístico

**TEPT** = trastorno por estrés posttraumático

No ha habido ninguna actualización de las guías del *American College of Cardiology* (ACC) y la *American Heart Association* (AHA) dedicada específicamente a la prevención de la ECV en las mujeres desde 2011. La última declaración en la que se abordó este tema fue la de la Guía basada en la Efectividad sobre la Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en las Mujeres, actualización de 2011, publicada por la AHA (2). Desde entonces, el conjunto de datos específicos para el sexo femenino ha aumentado, y se han actualizado las guías sobre hipertensión en 2017 (3), las guías sobre el colesterol en 2018 (4), y han aparecido una nueva guía sobre la fibrilación auricular (FA) en 2019 (5) y una nueva guía de ACC/AHA sobre prevención primaria de la ECV en 2019 (6). Aunque estas guías proporcionan una revisión excelente de los aspectos científicos y el tratamiento para el conjunto de la población, la salud cardiovascular de las mujeres puede optimizarse prestando especial atención a los aspectos de la asistencia que son propios y específicos del sexo femenino.

El Comité de ECV en las Mujeres del ACC emprendió una revisión de las directrices recientes y los estudios principales para resumir las recomendaciones pertinentes para las mujeres. En esta actualización, abordamos temas especiales, sobre todo los relativos a factores de riesgo y tratamientos que han motivado algunas controversias y han causado confusión. Concretamente, resaltamos los factores de riesgo relacionados con el sexo, la hipertensión, la diabetes, la hiperlipidemia, la anticoagulación para la FA, el uso de ácido acetilsalicílico, la hormonoterapia perimenopáusica y las cuestiones psicosociales. En esta actualización no se aborda la nutrición, la dieta, el ejercicio y el abandono del tabaquismo, que son cuestiones cubiertas adecuadamente por la guía de prevención primaria de 2019 (6), ni tampoco la muerte súbita cardíaca, que queda fuera del ámbito de las guías de prevención primaria (**ilustración central**).

## FACTORES DE RIESGO DE ECV ESPECÍFICOS DE LAS MUJERES

### TRASTORNOS ASOCIADOS AL EMBARAZO QUE AUMENTAN EL RIESGO FUTURO DE ECV.

Se producen eventos adversos del embarazo (EAE) en un 10% a 20% del total de embarazos, y su presencia se asocia a un aumento de entre 1,8 y 4,0 veces el riesgo de una futura ECV (7,8). El riesgo de ECV es mayor en las formas más graves de EAE o cuando ha habido más de 1 embarazo complicado por un EAE (9). Los estudios de anomalías vasculares en las mujeres con un EAE sugieren una disfunción pla-

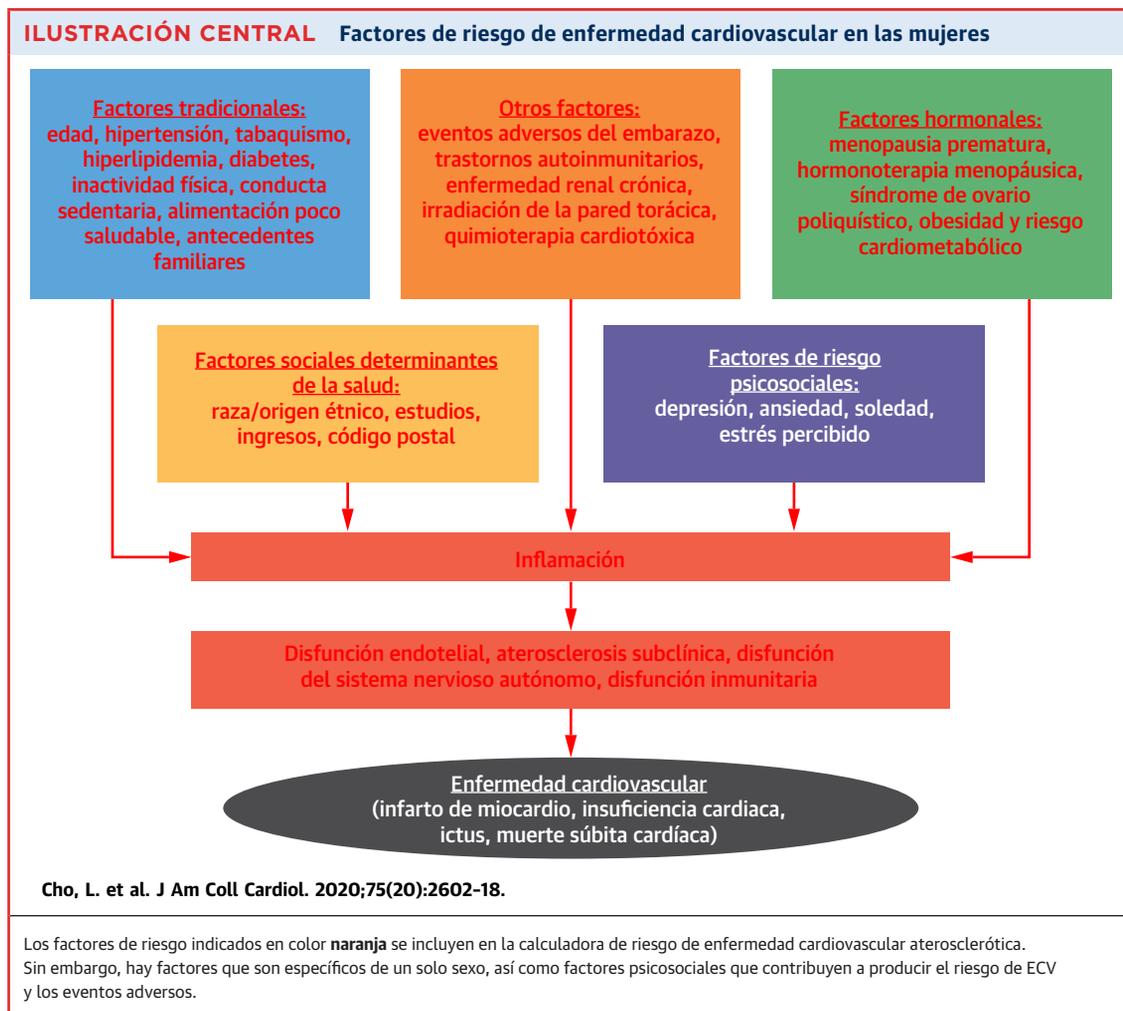
## PUNTOS CLAVE

- La ECV continúa siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en las mujeres.
- Las mujeres tienen factores de riesgo de ECV específicos, como el SOPQ y los trastornos asociados al embarazo, que aumentan su riesgo de ECV.
- Las mujeres tienen también manifestaciones diferentes de la ECV y los estudios realizados han mostrado la existencia de diferencias entre sexos en cuanto a su respuesta a los factores de riesgo y los tratamientos.
- El conocimiento de los factores de riesgo específicos de las mujeres, así como sobre la brecha de tratamiento existente, es crucial para reducir el riesgo cardiovascular en las mujeres.

centaria, y la función endotelial anormal puede ser una vía de acción común y un indicador precoz de un riesgo cardiometabólico posterior (10). El *American College of Obstetrics and Gynecology* recomienda que en las mujeres con EAE y/o factores de riesgo cardiovascular se realice un examen de detección sistemática del riesgo cardiovascular en los 3 meses siguientes al parto (11) (**figura 1, tabla 1**).

### TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO.

Los trastornos hipertensivos del embarazo se asocian a la aparición de una hipertensión incidente tras el parto y a la ECV en general. En un metanálisis de 3.488.160 mujeres, entre las que había 198.252 con preeclampsia, se observó que al cabo de 10 a 15 años, las mujeres con preeclampsia tenían un riesgo 3,7 veces superior de hipertensión, 2,2 veces superior de cardiopatía isquémica, 1,8 veces superior de ictus y 1,5 veces superior de mortalidad global (8). La preeclampsia se incluyó como factor «potenciador del riesgo» en la actualización de 2018 de la guía sobre el colesterol (4) y en la guía sobre prevención primaria de la enfermedad cardiovascular de ACC/AHA de 2019 (6). Además, todos los trastornos hipertensivos del embarazo se asocian a un aumento del riesgo de hipertensión crónica (12,13) ya desde el primer año siguiente al parto (13), así como al doble de riesgo de hospitalizaciones por ECV en un plazo de 3 años tras el parto (14) y a la aparición de otros factores de riesgo clásicos para la ECV, como la diabetes y la hiperlipidemia (15). Un estudio de 2019, el estudio de cohorte *United Kingdom Biobank*, observó que la hipertensión durante el embara-



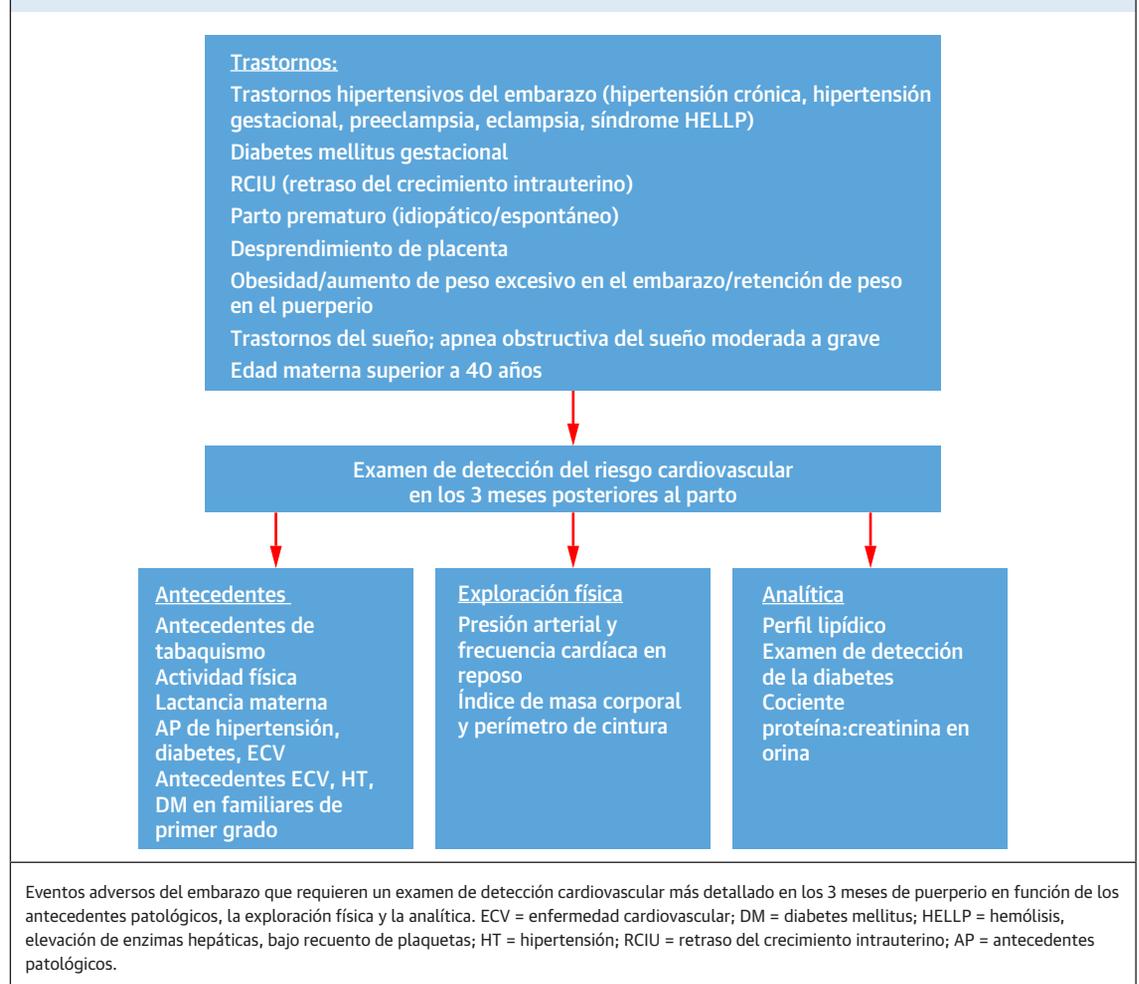
zo se asociaba a un aumento del riesgo de enfermedad coronaria (*hazard ratio* [HR]: 1,8, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,3 a 2,6;  $p < 0,001$ ) así como a un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca y de valvulopatías (16). El *American College of Obstetrics and Gynecology* recomienda actualmente iniciar la administración de ácido acetilsalicílico a dosis bajas en las mujeres que tienen como mínimo 1 factor de alto riesgo (antecedentes de preeclampsia, embarazo múltiple, hipertensión crónica, diabetes mellitus I o II, enfermedad renal crónica o trastorno autoinmunitario) o como mínimo 2 factores de riesgo moderado (nuliparidad, obesidad, antecedentes familiares de preeclampsia, factores socioeconómicos, edad > 35 años o factores de antecedentes personales) con objeto de reducir el riesgo de preeclampsia (17).

**DIABETES MELLITUS GESTACIONAL.** Las mujeres con antecedentes de diabetes mellitus gestacional presentan un aumento del riesgo de una ECV futura, incluido un incremento de 1,4 a 20 veces el riesgo de diabetes mellitus tipo 2, de 2 veces el riesgo de hipertensión, de 2 veces el

riesgo de ictus y de 2,8 veces el riesgo de cardiopatía isquémica (18).

**PARTO PREMATURO.** El parto prematuro se define como el que se produce antes de las 37 semanas de gestación; el parto prematuro idiopático se asocia a un aumento de 2 veces el riesgo de ECV y de muerte causada por enfermedad coronaria (19), incluso después de introducir un ajuste respecto al estilo de vida previo al embarazo y respecto a los factores de riesgo de ECV (20). El riesgo de ECV es mayor cuando ha habido un mayor número de partos prematuros y en los casos de parto muy prematuro (antes de las 34 semanas).

**PÉRDIDA DEL EMBARAZO.** Las mujeres en las que ha habido anteriormente una pérdida del embarazo (aborto espontáneo o mortinato) presentan un aumento de aproximadamente 2 veces el riesgo de infarto de miocardio (IM), infarto cerebral e hipertensión vasculorrenal (21). En un metanálisis de 10 estudios, el aborto espontáneo se asoció a un aumento de 1,45 veces el riesgo de ECV, y el hecho

**FIGURA 1. Recomendaciones para el examen de detección del riesgo cardiovascular después de los eventos adversos del embarazo**

de que se hubiera producido más de 1 aborto espontáneo se asoció a un aumento de 2 veces el riesgo de ECV (22).

**RETRASO DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO.** El retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) se define como un peso fetal estimado < centil 10 para la edad de gestación, a menudo en relación con una perfusión uteroplacentaria deficiente (23). Hay varios factores maternos que se asocian al retraso del crecimiento fetal, como los trastornos hipertensivos y la diabetes (23). Las mujeres que han tenido embarazos previos con RCIU presentan un aumento del riesgo de hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y resistencia a la insulina (24). Además, se han observado alteraciones ecocardiográficas en las mujeres durante embarazos con RCIU normotensos, incluida una mayor prevalencia de disfunción diastólica y una reserva cardiaca inferior a la de las mujeres del grupo control (25). La administración de ácido acetilsalicílico a dosis bajas iniciada en una fase temprana del embarazo puede prevenir el RCIU en ciertas pacientes (26,27).

**MODELOS DE PREDICCIÓN DEL RIESGO.** Aunque los eventos adversos del embarazo se asocian a un riesgo posterior de ECV, la adición de las complicaciones del embarazo a los modelos estándar de predicción del riesgo cardiovascular no han mejorado de forma significativa sus capacidades predictivas (28,29). Dado que los eventos adversos del embarazo se asocian también con otros factores de riesgo cardiovascular convencionales que están incluidos en los modelos de riesgo estándar, el efecto adicional de las complicaciones del embarazo resulta menos significativo, en especial con el avance de la edad. La mayor utilidad de los antecedentes de eventos adversos del embarazo puede darse en las mujeres más jóvenes, antes de la aparición de los factores de riesgo convencionales, y es importante para el asesoramiento a las mujeres respecto a la prevención del riesgo.

**MENOPAUSIA PREMATURA.** La menopausia prematura (edad < 40 años) se consideró un factor potenciador del riesgo en la guía sobre el colesterol de 2018 (4). La me-

nopausia aumenta el riesgo de ECV debido a las respuestas fisiológicas a la retirada de los estrógenos, entre las que se encuentran los cambios en la distribución de la grasa corporal, la reducción de la tolerancia a la glucosa, las anomalías lipídicas, la presión arterial (PA) más alta, el aumento del tono simpático, la disfunción endotelial y la inflamación vascular (30). En un análisis agrupado de 15 estudios de observación realizado en 2019 y que incluyó 301.438 mujeres, se observó un aumento del riesgo de ECV no mortal en las mujeres con menopausia prematura (HR: 1,55; IC del 95%: 1,38 a 1,73;  $p < 0,0001$ ), menopausia temprana (edad de 40 a 44 años; HR: 1,30; IC del 95%: 1,22 a 1,39;  $p < 0,0001$ ) y menopausia relativamente temprana (edad de 45 a 49 años; HR: 1,12; IC del 95%: 1,07 a 1,18;  $p < 0,0001$ ) (31). Los datos recientes de la cohorte del *United Kingdom Biobank* han indicado que la menopausia prematura (antes de la edad de 40 años) se asoció a un aumento del riesgo de ECV (HR: 1,36; IC del 95%: 1,19 a 1,56;  $p < 0,001$ ) tras aplicar un ajuste respecto a los factores de riesgo convencionales (32). La interacción entre la ECV y la menopausia es compleja, y es posible que las mujeres con un mayor riesgo de ECV presenten la menopausia a una edad más temprana.

**SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO.** El síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) es un trastorno endocrino frecuente que afecta a mujeres jóvenes, y se caracteriza por una disfunción ovulatoria (oligomenorrea o amenorrea), hiperandrogenismo, infertilidad y resistencia a la insulina (33). No está claro si es el propio SOPQ en sí lo que confiere un riesgo elevado de ECV o si las alteraciones cardiometabólicas asociadas al síndrome son la razón de este aumento (34). Las mujeres con un SOPQ tienen un mayor riesgo de presentar las manifestaciones del síndrome metabólico consistentes en obesidad abdominal, diabetes, dislipidemia e hipertensión (35). Estos factores contribuyen a producir la disfunción endotelial, que es un marcador del riesgo de ECV, y varios estudios han indicado la presencia de anomalías de la función endotelial y de aterosclerosis subclínica en el SOPQ (36). Se ha descrito también la existencia de diferencias étnicas en el SOPQ, de tal manera que las mujeres de Asia Oriental con SOPQ son las que presentan la mayor prevalencia del síndrome metabólico, a pesar de tener un índice de masa corporal inferior y de presentar menos manifestaciones de hiperandrogenismo (37). Además del tratamiento de las irregularidades menstruales con anticonceptivos orales, se recomienda el empleo de metformina en las pacientes que presentan manifestaciones cardiometabólicas, como obesidad abdominal y resistencia a la insulina (38). Aunque la guía sobre el colesterol de 2018 no incluyó el SOPQ como factor potenciador del riesgo (4), las guías internacionales sobre el SOPQ recomiendan que en todas las mujeres con SOPQ se realice un examen de detección del

**TABLA 1. Complicaciones durante el embarazo que se asocian a un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular**

Eventos adversos del embarazo	Definición
Trastornos hipertensivos del embarazo	Esta categoría incluye la hipertensión gestacional, la hipertensión crónica y la preeclampsia
Hipertensión gestacional	Hipertensión aparecida <i>de novo</i> (PAS $\geq$ 140 mm Hg o PAD $\geq$ 90 mm Hg) tras 20 semanas de gestación
Preeclampsia	Hipertensión aparecida <i>de novo</i> (PAS $\geq$ 140 mm Hg o PAD $\geq$ 90 mm Hg) tras 20 semanas de gestación junto con proteinuria o signos de disfunción de órganos específicos
Hipertensión crónica (preexistente)	Hipertensión presente antes de las 20 semanas de gestación
Diabetes gestacional	Intolerancia a la glucosa con inicio o primera identificación durante el embarazo
Parto prematuro	Parto antes de las 37 semanas de gestación
Parto prematuro temprano	Parto antes de las 34 semanas de gestación
Pérdida del embarazo	Aborto espontáneo o mortinato
Retraso del crecimiento intrauterino	Peso al nacer inferior al esperado para la edad de gestación, $\leq$ centil 10

PAD = presión arterial diastólica; PAS = presión arterial sistólica.

riesgo de ECV, incluida una supervisión estricta de los cambios de peso cada 6 a 12 meses, y al menos una vez al año una determinación de la PA, un perfil lipídico en ayunas, un examen de detección del control de la glucemia y evaluaciones del tabaquismo y la actividad física (39). Los factores psicológicos, como la ansiedad, la depresión y los trastornos de la conducta alimentaria tienen una prevalencia elevada en el SOPQ, y las guías de práctica clínica recomiendan que los profesionales de la salud tengan en cuenta las distintas sensibilidades culturales y la estigmatización asociada al peso en las mujeres al abordar las intervenciones centradas en el estilo de vida (38).

**ENFERMEDAD AUTOINMUNITARIA.** En las mujeres es más probable la presencia de trastornos autoinmunitarios e inflamatorios subyacentes que contribuyen a aumentar el riesgo de ECV, aparte de los factores de riesgo de ECV tradicionales. Trastornos como el lupus eritematoso sistémico (LES) y la artritis reumatoide (AR) tienen una prevalencia elevada en las mujeres y se asocian a una aterosclerosis acelerada, así como a una disfunción microvascular coronaria (2,40). El LES tiene una prevalencia superior en las mujeres asiáticas, afroestadounidenses, afrocaribeñas e hispanoestadounidenses, en comparación con las caucásicas. Las mujeres negras tienen una probabilidad de sufrir un LES de 2 a 4 veces superior a la de las mujeres blancas (41). La cardiopatía isquémica es la primera causa de mortalidad en el LES. En un estudio se indicó que las mujeres jóvenes con LES (de entre 35 y 44 años de edad) tenían una probabilidad de sufrir un IM más de 50 veces superior a la de las mujeres de edad similar del estudio *Framingham Offspring* (42). En la AR hay un aumento del riesgo de mortalidad por ECV del 50% en comparación con el de la población general (43). Además, están apareciendo datos que indi-

can que la duración de las exacerbaciones de la AR se asocia a un aumento del riesgo de eventos de ECV (44). En 1 estudio se ha descrito una paradoja lipídica que puso de manifiesto que los valores elevados de la velocidad de sedimentación globular y las concentraciones bajas de colesterol se asociaban a riesgo de ECV en los pacientes con AR (45). En otros estudios se ha observado que los niveles superiores de inflamación se asocian a eventos adversos importantes, a pesar de que las concentraciones de colesterol sean entre bajas y normales (46,47). El tratamiento con fármacos antiinflamatorios como las estatinas, el antagonista del receptor de interleucina-1 $\beta$  canakinumab y la colchicina ha mejorado el pronóstico CV en diversas cohortes de pacientes (47-49). La puntuación de riesgo de la ACC/AHA derivada a partir de una ecuación de cohorte agrupada para estimar el riesgo de ECV aterosclerótica no incorpora estos factores de riesgo específicos de las mujeres; sin embargo, en la guía sobre el colesterol de 2018 se enumeran estos factores y se consideran factores potenciadores del riesgo que deben tenerse en cuenta al evaluar el riesgo de ECV de un paciente (4).

## FACTORES DE RIESGO TRADICIONALES

**HIPERTENSIÓN.** La guía de ACC/AHA de 2017 sobre la prevención, detección, evaluación y tratamiento de la PA elevada proporciona una orientación limitada respecto a los factores específicos del sexo femenino en el tratamiento de la hipertensión y se centra fundamentalmente en la hipertensión durante el embarazo (3), la cual ha sido objeto de una revisión detallada en un artículo en el que se ha analizado la hipertensión a lo largo de todo el período de vida de las mujeres (50). Sin embargo, en las mujeres hay ciertos aspectos peculiares en cuanto a la prevención, epidemiología, evaluación y tratamiento de la hipertensión. Los factores de riesgo frecuentes para la hipertensión en las mujeres son los siguientes: obesidad, inactividad física, consumo elevado de sal, diabetes y consumo de alcohol superior al moderado (es decir, > 1 bebida alcohólica/día). La combinación de estos factores de riesgo se asocia a un riesgo superior de hipertensión, y la obesidad es el elemento que tiene una mayor repercusión en la incidencia de hipertensión en las mujeres (51). Dada la regulación positiva de aumento de los receptores de renina-angiotensina que se produce después de la menopausia, la restricción del consumo de sal es beneficiosa para reducir el riesgo de hipertensión. De hecho, se ha observado que la disminución del consumo de sal reduce la PA sistólica en las mujeres tanto hipertensas como no hipertensas (52). La guía de ACC/AHA de 2017 recomienda que, a poder ser, se limite el consumo de sodio a < 1500 mg/día o que como mínimo se intente

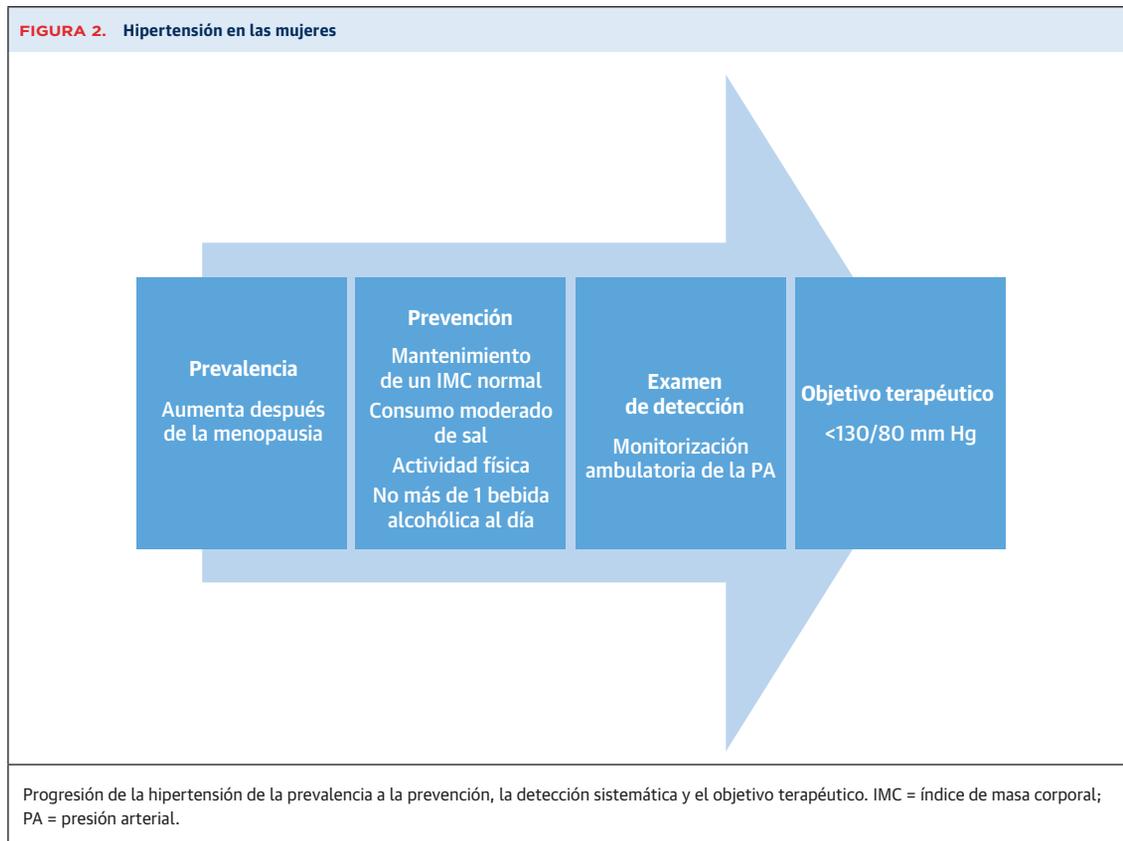
llegar a una reducción de 1000 mg/día, así como que se aumente el consumo de potasio procedente de los alimentos a como mínimo 3500 a 5000 mg/día (3); sin embargo, no hay recomendaciones específicas en función del sexo (**figura 2**).

Debe prestarse atención a la posible presencia de causas secundarias de hipertensión en las mujeres premenopáusicas. Concretamente, las mujeres suponen > 90% de los casos de displasia fibromuscular, un trastorno que afecta a un 3,3% de la población general (53). Los anticonceptivos orales combinados pueden dar lugar también a un aumento de la PA, en especial en las mujeres con un diagnóstico preexistente de hipertensión. En las mujeres premenopáusicas que necesitan tratamiento antihipertensivo es necesario también un asesoramiento sobre la posible teratogenia de la medicación, en especial si toman inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas de receptores de angiotensina o antagonistas de receptores de aldosterona (54).

La prevalencia de la hipertensión en las mujeres premenopáusicas tiende a ser inferior a la de los hombres de edad similar; sin embargo, la prevalencia de la hipertensión en las mujeres aumenta después de la menopausia (1).

En un reciente análisis longitudinal de la PA específico para el sexo femenino, con > 32.000 pacientes, se observó que las mujeres presentan aumentos más pronunciados de la PA que los de los hombres, y que estos aumentos se inician ya en la tercera década de la vida y persisten al aumentar la edad, incluso tras aplicar un ajuste respecto a los factores de riesgo cardiometabólicos. Esto va en contra de la creencia de que las enfermedades vasculares aparecen con un retraso de 10 años o más en las mujeres en comparación con los hombres (55). Dado que la PA es un parámetro de medición sencilla y accesible indicativo del envejecimiento vascular y contribuye de manera importante a producir los futuros eventos cardiovasculares, estas observaciones podrían ayudar a explicar algunas de las diferencias observadas en la forma de presentación de la ECV entre las mujeres y los hombres, como la de la insuficiencia cardíaca diastólica (55,56).

La guía de 2017 de ACC/AHA recomienda la monitorización de la PA fuera de la consulta para confirmar y tratar la hipertensión en ambos sexos (3). Es de destacar que hay estudios que han sugerido que es probable que las mujeres posmenopáusicas presenten un patrón de PA sin *dipping* (descenso) durante la noche (que se define como una reducción de la PA durante la noche < 10%) (57). Este fenómeno explica probablemente la mayor incidencia de eventos cardiovasculares atribuidos a la PA durante la noche que se observa en las mujeres en comparación con los hombres (58), y ello sugiere que en las mujeres se podría obtener un efecto beneficioso superior del control de la PA utilizando una determinación ambulatoria de la PA en vez de la monitorización convencional.



Basándose en los resultados del estudio SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*), la guía de 2017 de ACC/AHA recomienda un objetivo terapéutico de PA de 130/80 mm Hg para ambos sexos (3,59). A pesar de la mayor prevalencia de la hipertensión en las mujeres, en el estudio SPRINT se incluyó tan solo a un 36% de mujeres (59). Tiene interés señalar que las mujeres participantes en el estudio SPRINT tenían un riesgo cardiovascular inferior al de los hombres (60,61). Se llevaron a cabo dos análisis de las diferencias específicas para cada sexo entre una estrategia de reducción intensiva de la PA y una estrategia de reducción estándar de la PA en el estudio SPRINT (60,61). En uno de ellos se observó que mujeres y hombres obtenían un beneficio similar con una estrategia de reducción intensiva de la PA (60), mientras que el otro análisis indicó que en las mujeres no se obtenía un beneficio con una estrategia intensiva de reducción de la PA tras aplicar un emparejamiento en función de las diferencias iniciales en ambos grupos (61). Considerados en conjunto, estos resultados sugieren que el objetivo terapéutico de la PA en las mujeres continúa sin estar bien establecido, ni siquiera tras los resultados del ensayo SPRINT (62).

Los datos de un ensayo aleatorizado sugieren que no hay una gran diferencia entre mujeres y hombres en cuanto a los eventos cardiovasculares en función de la

pauta de tratamiento antihipertensivo (63), pero parece que las mujeres podrían presentar más efectos secundarios de la medicación antihipertensiva (63,64). Tal vez los diuréticos tiazídicos sean el único tipo de fármaco claramente beneficioso en las mujeres de edad avanzada, debido a su efecto de reducción de la excreción de calcio y prevención de la osteoporosis (65).

**DIABETES.** Se calcula que la diabetes mellitus (DM) afecta a más de 26 millones de personas de los Estados Unidos y que 12,8 millones de ellas son mujeres, la inmensa mayoría con una DM de tipo 2 (1). Existen diferencias sorprendentes entre los sexos en cuanto a la prevalencia de la DM tipo 2 a lo largo de la vida, así como diferencias entre los sexos por lo que respecta a los eventos de ECV.

Tiene interés señalar que hay diferencias en la incidencia de la DM de tipo 2 a lo largo de la vida, de tal manera que las niñas tienen unas tasas de DM de tipo 2 en la juventud, mientras que en los varones las tasas son superiores en la parte media de la vida, y la incidencia es similar en hombres y mujeres en etapas más avanzadas de la vida (66). Es posible que el mecanismo que explica la diferencia entre los sexos se deba a diferencias en la resistencia a la insulina durante la adolescencia y la parte media de la vida, de tal manera que en las mujeres haya

una resistencia a la insulina superior durante la fase inicial de la infancia a la pubertad (66). Estas observaciones de un inicio temprano de la DM en el sexo femenino, que se traduce en un tiempo de evolución más prolongado de la enfermedad a lo largo de su vida, deben motivar una seria preocupación, dada la reciente observación del *Swedish Heart Registry* de que la mortalidad por ECV aumenta significativamente en las personas a las que se diagnostica una DM de tipo 2 antes de los 40 años de edad (67).

La diabetes multiplica por 2 el riesgo de sufrir un IM o un ictus (66). En presencia de una DM de tipo 2, la diferencia entre las tasas absolutas de ambos sexos se reduce significativamente, aunque no se elimina por completo (68,69). La cardioprotección que se da en las mujeres premenopáusicas disminuye, pues, de forma significativa con la diabetes. En una reciente revisión sistemática y metanálisis de más de 5 millones de pacientes se observó que, de forma agrupada, el riesgo relativo de mortalidad por ECV en los pacientes con DM era de 2,42 en las mujeres (IC del 95%: 2,10 a 2,78) y de 1,86 (IC del 95%: 1,70 a 2,03) en los hombres (70). También parece haber un mayor exceso de riesgo de mortalidad por ECV en las mujeres con DM en comparación con los hombres (riesgo relativo: 1,30; IC del 95%: 1,13 a 1,49;  $p < 0,001$ ) en los análisis agrupados con ajustes múltiples, aunque había una heterogeneidad significativa entre los estudios (70). Recientemente, en el estudio *Atherosclerosis Risk In Communities* se ha observado que la DM fue un factor de riesgo para la ECV, así como para la mortalidad por ECV, más potente en las mujeres afroestadounidenses que en los hombres afroestadounidenses (71). Estos resultados son similares a los observados en pacientes blancos de sexo masculino o femenino (71). Además de los eventos ateroscleróticos, el hecho de sufrir una DM aumenta la incidencia de la insuficiencia cardíaca congestiva. En el estudio *United Kingdom Biobank* realizado en 468.941 pacientes con un seguimiento de 9,0 años, las mujeres con DM de tipo 2 presentaron unas tasas de incidencia significativamente superiores de insuficiencia cardíaca (HR: 1,73; IC del 95%: 1,34 a 2,24;  $p < 0,0001$ ) y también de mortalidad por insuficiencia cardíaca (HR: 1,92; IC del 95%: 1,25 a 2,94;  $p = 0,003$ ) en comparación con los hombres (72). Por último, la DM aumenta el riesgo de mortalidad por cáncer en un 26% en las mujeres (IC del 95%: 1,16 a 1,36) y en un 29% en los hombres (IC del 95%: 1,18 a 1,42) (70). No hubo diferencias entre los sexos en cuanto a la asociación entre la diabetes y la mortalidad por cáncer en los pacientes diabéticos (70).

Parece haber algunos efectos de la farmacoterapia de la DM específicos al sexo. Por ejemplo, se ha descrito que los agonistas de receptores del péptido de tipo glucagón-1 proporcionan un mejor control de la glucemia en los hombres que en las mujeres; sin embargo, en las mu-

jes hubo una mayor reducción del peso (73). Las tiazolidinedionas parecen producir una mejor reducción de la glucemia en las mujeres obesas, mientras que los varones no obesos respondieron mejor a las sulfonilureas (74,75). Resulta tranquilizador que el estudio EMPA-REG (*Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*), que mostró una reducción de la mortalidad cardiovascular en los pacientes diabéticos tratados con el inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 empagliflozina, no se observara ninguna diferencia significativa entre los sexos por lo que respecta al beneficio aportado por el fármaco (76).

Dado el aumento del riesgo cardiovascular, en todos los pacientes con DM es necesaria una reducción agresiva de los factores de riesgo. Sin embargo, los estudios realizados han mostrado de manera uniforme un infradiagnóstico e infratratamiento de las mujeres en comparación con los hombres (77,78). Las mujeres con DM tienen un peor control de la PA, los lípidos y la DM en comparación con los hombres (66).

En la **tabla 2** se indican los objetivos de PA, lípidos, hemoglobina A1c y uso de antiagregantes plaquetarios para los pacientes diabéticos sin una ECV establecida. Aunque hay algunas diferencias de objetivos entre las diferentes sociedades (3,4,6,79-81) por lo que se refiere al objetivo de PA, todas coinciden en recomendar un control agresivo de los lípidos en los pacientes diabéticos. No hay diferencias entre los sexos por lo que respecta a las recomendaciones de tratamiento y los objetivos a alcanzar. Todas las sociedades están de acuerdo en que no debe realizarse un examen de detección sistemática de la EC en los pacientes asintomáticos.

## TRATAMIENTO DEL COLESTEROL SANGUÍNEO EN LAS MUJERES

A pesar de los avances recientes que se han producido en el tratamiento hipocolesterolemizante, en las mujeres es menos probable que en los hombres el empleo de un tratamiento con estatinas según lo recomendado en las guías. Además, en las mujeres es también más probable que el tratamiento inicial se reduzca y menos probable que se continúe prescribiendo un tratamiento con estatinas (82). La guía de 2018 de AHA/ACC sobre el tratamiento del colesterol sanguíneo y la guía de 2019 de ACC/AHA sobre la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular resaltan la importancia del control de los lípidos para la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) e incluyen algunos factores potenciadores del riesgo que son específicos del sexo, para facilitar en mayor medida la identificación de las mujeres con un aumento del riesgo de ECVA (4,6). Además de las intervenciones de estilo de vida en la alimentación, el ejercicio y la reducción del peso, las guías

**TABLA 2. Tratamiento del riesgo de DM y objetivos del tratamiento**

	ADA (79,80)	ACC/AHA (3,4,6)	ESC (81)
HgA1c	Objetivo < 7,0%	< 7,0%	< 7,0% < 6,5% si es alcanzable sin hipoglucemia Menos estricto en pacientes de edad avanzada
HT	Objetivo de < 140/90 mm Hg Objetivo de < 130/80 mm Hg si hay riesgo alto de ECV	Objetivo de PA de < 130/80 mm Hg Iniciar tratamiento si la PA es > 130/80 mm Hg (recomendaciones específicas para la DM)	Objetivo de PAS de 130 mm Hg < 130 mm Hg si es tolerado pero no < 120 mm Hg En pacientes de edad avanzada (> 65 años) objetivo de PAS de 130-139 mm Hg Objetivo de PAD de < 80 mm Hg pero no < 70 mm Hg
LDL	< 40 años sin factores de riesgo para la ECVA – no usar estatinas < 40 años con factores de riesgo para la ECVA – estatina de alta intensidad ≥ 40 años sin factores de riesgo para la ECVA – estatina de intensidad moderada ≥ 40 años con factores de riesgo para la ECVA – estatina de intensidad alta	> 40 años de edad, estatina de intensidad moderada independientemente del riesgo de ECVA a 10 años En los pacientes con diabetes mellitus y múltiples factores de riesgo para la ECVA, es razonable prescribir un tratamiento con estatinas de alta intensidad con objeto de reducir las concentraciones de C-LDL en un 50% o más En los pacientes de 20 a 39 años de edad con DM en los que hay un tiempo de evolución prolongado (≥ 10 años de diabetes mellitus tipo 2, ≥ 20 años de diabetes mellitus tipo 1), albuminuria (≥ 30 µg de albúmina/mg de creatinina), una filtración glomerular estimada (FGe) < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , retinopatía, neuropatía o un índice tobillo-brazo (< 0,9), puede ser razonable iniciar un tratamiento con estatinas	Riesgo muy alto LDL < 55 mg/dl o reducción de las LDL en un 50% Riesgo alto < 70 mg/dl o reducción de las LDL en un 50% Riesgo moderado < 100 mg/dl
Ácido acetilsalicílico	DM con aumento del riesgo de ECV	No hay recomendaciones específicas para la DM	Tan solo en casos de riesgo muy alto/riesgo alto

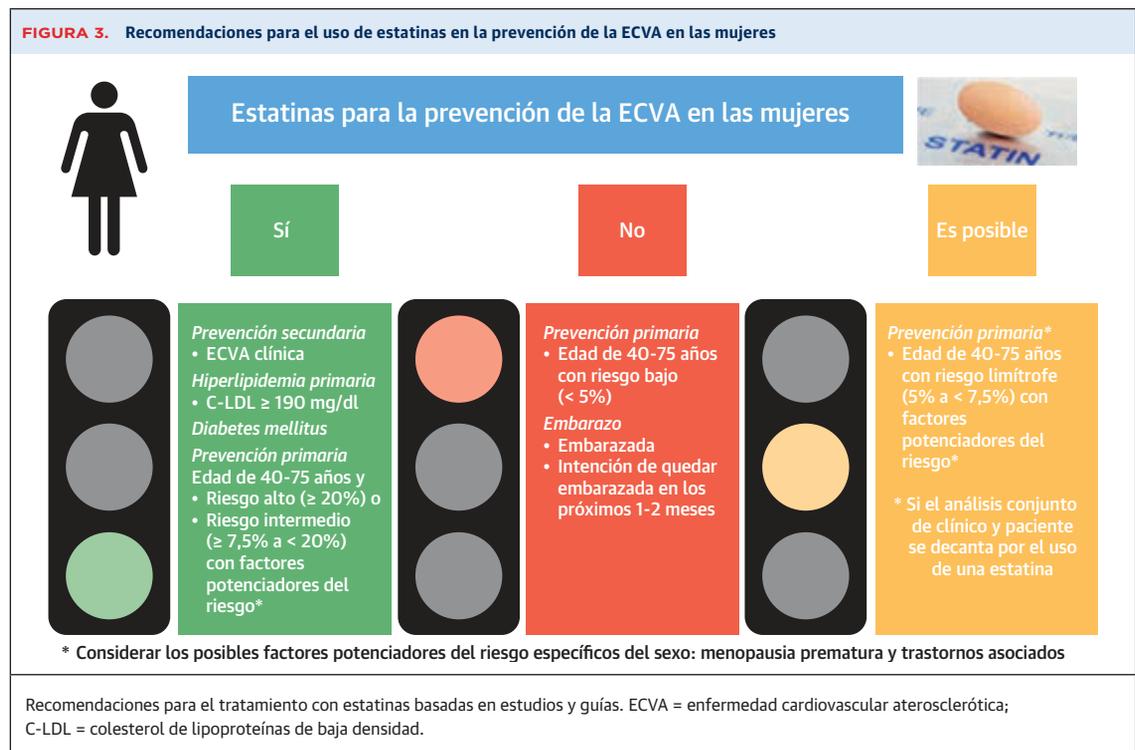
*Definición de la ADA:* Factores de riesgo para la ECVA – LDL ≥ 100 mg/dl, presión arterial alta, tabaquismo, enfermedad renal crónica, albuminuria y antecedentes familiares de ECVA prematura. *Definición de la ESC:* Riesgo muy alto – lesión de órgano específico o 3 o más factores de riesgo o tiempo de evolución de la DM tipo 2 > 20 años. Riesgo alto – DM de > 10 años de evolución sin lesión de órganos específicos y con cualquier otro factor de riesgo. Riesgo moderado – DM de tipo 1 y edad < 35 años, DM de tipo 2 y < 50 años de edad con DM de < 10 años de evolución sin factores de riesgo.  
ACC = American College of Cardiology; ADA = American Diabetes Association; AHA = American Heart Association; DM = diabetes mellitus; ECV = enfermedad cardiovascular; ECVA = enfermedad cardiovascular aterosclerótica; ESC = European Society of Cardiology; HgA1c = hemoglobina HgA1c; HT = hipertensión; LDL = lipoproteínas de baja densidad; PA = presión arterial; PAD = presión arterial diastólica; PAS = presión arterial sistólica.

recomiendan el empleo de un tratamiento con estatinas como elemento terapéutico principal en los 4 grupos siguientes de pacientes:

1. ECVA clínica;
2. Hipercolesterolemia grave (colesterol de lipoproteínas de baja densidad [LDL] ≥ 190 mg/dl);
3. Diabetes mellitus en adultos (de entre 40 y 75 años de edad);
4. Prevención primaria en adultos de entre 40 y 75 años de edad y de alto riesgo (≥ 20%) y en algunos adultos de riesgo intermedio (≥ 7,5% a < 20%) o riesgo limítrofe (5% a < 7,5%) en función de la presencia de potenciadores del riesgo, la presencia de una puntuación de calcio arterial coronario elevada si se ha determinado, y el examen conjunto del riesgo por parte del clínico y el paciente.

El beneficio aportado por el tratamiento con estatinas ha sido ampliamente aceptado por lo que respecta a la reducción de los eventos de ECV para la prevención secundaria en ambos sexos; sin embargo, el papel del tratamiento con estatinas en la prevención primaria en las mujeres ha sido objeto de controversia a lo largo de la última década. El debate se debió en parte a una falta

de datos sólidos sobre la eficacia de las estatinas en la prevención primaria en las mujeres, debido a que estas estaban infrarrepresentadas en los ensayos controlados y aleatorizados, y ello hacía que estos estudios tuvieran una potencia estadística insuficiente para analizar adecuadamente los resultados en función del sexo. Además, los metanálisis iniciales del tratamiento con estatinas para la prevención primaria mostraron resultados contradictorios, de tal manera que algunos estudios no mostraban una reducción significativa de la mortalidad o de los eventos cardiovasculares en las mujeres (83). Después de la publicación de la guía basada en la efectividad para la prevención de la enfermedad cardiovascular en las mujeres, actualización de 2011 (2), 2 metanálisis más grandes, con la inclusión de más de 40.000 mujeres, han demostrado un beneficio del tratamiento con estatinas similar en las mujeres y en los hombres, tanto en la prevención primaria como en la prevención secundaria, y este beneficio se observó en ambos sexos en todos los niveles de riesgo en los estudios de prevención primaria (84,85). Aunque no se identificó ninguna diferencia significativa entre los sexos por lo que respecta a los efectos adversos en estos metanálisis, son pocos los ensayos clínicos de estatinas en los que se han descrito las reacciones adversas a medica-



mentos por separado para los dos sexos. A pesar de la escasez de datos de ensayos aleatorizados, las declaraciones de consensos internacionales han aceptado que el sexo femenino es un factor de riesgo para los síntomas musculares asociados a las estatinas (86,87). En los pacientes con síntomas musculares asociados a las estatinas, debe realizarse un examen cuidadoso de las medicaciones concomitantes y una anamnesis detallada para identificar los factores que puedan contribuir a producir los efectos secundarios de las estatinas (86,87). Puede optarse por un cambio de estatina (hidrófila frente a lipófila), así como por una posología intermitente de estos fármacos para superar algunos de los síntomas musculares asociados a las estatinas (88).

En la actualidad no hay ninguna guía específica según el sexo para el tratamiento del colesterol en sangre mediante el empleo de estatinas. Las estatinas reducen los eventos cardiovasculares y la mortalidad por cualquier causa, en ambos sexos, y debe contemplarse su empleo a las dosis recomendadas en las mujeres que cumplen los criterios de 1 de las 4 poblaciones de pacientes para las que se recomiendan en las guías (figura 3).

Será preciso investigar con mayor detalle las razones de las diferencias entre los sexos en cuanto a los parámetros de calidad a nivel del paciente y del médico, para garantizar una prevención primaria y secundaria óptima en las mujeres, dado que continúan existiendo diferencias

entre los sexos en los patrones de prescripción de estatinas y la adherencia a este tratamiento.

### MUJERES CON DISLIPIDEMIA Y EMBARAZO

Las guías recomiendan que en las mujeres premenopáusicas tratadas con estatinas se suspenda la estatina de 1 a 2 meses antes de intentar quedarse embarazadas (4). Si el embarazo no ha sido planificado, debe suspenderse la administración de la estatina en cuanto se tenga noticia de él (4). Debe comentarse primero el tratamiento óptimo del colesterol mediante los hábitos saludables de estilo de vida en las mujeres embarazadas con dislipidemias (4). Se ha aprobado el empleo de secuestradores de ácidos biliares para el uso durante el embarazo.

### PERSPECTIVAS FUTURAS, ESTATINAS Y EMBARAZO

Se ha venido estudiando la seguridad de la pravastatina para la prevención de la preeclampsia en mujeres embarazadas de alto riesgo (89). Se sabe que las estatinas tienen efectos pleiotrópicos, que pueden reducir la inflamación y el estrés oxidativo, aumentar la angiogénesis, inhibir la cascada de la coagulación y proteger el endotelio (90). En la actualidad se están realizando ensayos clínicos en el ser humano para determinar si puede usar-

se una estatina hidrófila para prevenir la preeclampsia en las mujeres de alto riesgo.

## TRATAMIENTOS DISTINTOS DE LAS ESTATINAS EN LAS MUJERES

La ezetimiba reduce la absorción del colesterol en el intestino delgado y es un fármaco hipolipemiante modesto pero eficaz, tanto en los hombres como en las mujeres. Concretamente, en las mujeres que presentan mialgias inducidas por las estatinas, la ezetimiba es una medicación alternativa, que no forma parte de la clase de las estatinas, para las pacientes que se considera que no toleran estos fármacos (lo cual se define por el hecho de no tolerar 2 o más estatinas y que no haya dado resultado un cambio de posología) o que requieren una reducción adicional de las LDL, además de una estatina a la dosis máxima tolerada. La ezetimiba en monoterapia proporcionará una reducción adicional de las LDL de un 18%, y su empleo como tratamiento añadido aporta una reducción de un 25% (4). El ensayo IMPROVE IT (*Ezetimibe added to Statin after Acute Coronary Syndrome*), que validó la efectividad de la ezetimiba en combinación con simvastatina, se llevó a cabo en un contexto de prevención secundaria en pacientes post-síndrome coronario agudo, de una edad media superior a 60 años y predominantemente varones. En consecuencia, la efectividad de la ezetimiba en mujeres (en especial, mujeres de mediana edad) y en un contexto de prevención primaria no se conoce tan bien (91).

Los inhibidores de la proproteína convertasa subilisinina/kexina tipo 9 (PCSK9) son anticuerpos monoclonales, y en la actualidad se comercializan en los Estados Unidos 2 preparados inyectables autorizados por la *Food and Drug Administration*. Los estudios de los eventos cardiovasculares de los inhibidores de PCSK9, con el empleo de alirocumab (ODYSSEY Outcomes [*Alirocumab and Cardiovascular Outcome after Acute Coronary Syndrome*]) y de evolocumab (FOURIER [*Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease*]), demostraron que la inhibición de PCSK9 añadida a una estatina a las dosis máximas toleradas redujo de forma significativa las concentraciones de colesterol de LDL y la tasa de eventos adversos cardiovasculares mayores (92,93). En ambos estudios hubo un menor número de mujeres que participación en los ensayos clínicos; sin embargo, en el análisis por subgrupo no se observó ninguna heterogeneidad del tratamiento en función del sexo (92,93). En el estudio OSLER-1 (*Open Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C Trial*) se evaluaron los efectos a más largo plazo del evolocumab durante el tratamiento de la hipercolesterolemia con un diseño abierto, en un período de hasta 5 años en más de 1000 pacientes que toleraron el evolocumab durante un período

de hasta 4 años (94). Las mujeres constituyeron el 53% de la cohorte y mostraron una tolerabilidad excelente del evolocumab con una tasa de abandonos anual del tratamiento del 1,4%. Aunque no se ha realizado un ensayo de prevención primaria con los inhibidores de PCSK9, estos fármacos parecen ser bien tolerados y eficaces para reducir las LDL tanto en los hombres como en las mujeres.

**TRATAMIENTO CON ÁCIDO ACETILSALICÍLICO.** En las mujeres con una ECVA establecida, el papel del ácido acetilsalicílico está claramente establecido; el ácido acetilsalicílico reduce los eventos vasculares posteriores alrededor un 25% (95). El ácido acetilsalicílico reduce el riesgo de aterotrombosis al inhibir de manera irreversible la función de las plaquetas, pero este mismo mecanismo tiene como contrapartida un aumento del riesgo de hemorragia, en especial en el tubo digestivo. En prevención primaria, el papel del ácido acetilsalicílico ha sido controvertido y el beneficio neto es menos claro para la mayor parte de las mujeres sanas. Esto se debe a que, en prevención primaria, el riesgo absoluto de eventos vasculares es inferior al que se da en prevención secundaria, pero las tasas de complicaciones (hemorragias) son comparables.

El estudio WHS (*Women's Health Study*) de 2005, que es el ensayo de prevención primaria con ácido acetilsalicílico más grande realizado, evaluó el empleo de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (100 mg a días alternos) en comparación con un placebo en casi 40.000 mujeres de edad  $\geq 45$  años que no presentaban ECVA en la situación inicial. El estudio WHS observó que el ácido acetilsalicílico a dosis bajas redujo el riesgo de ictus a lo largo de un período de seguimiento de 10 años, sin reducir en cambio el riesgo de IM; sin embargo, en las mujeres de edad  $\geq 65$  años, el ácido acetilsalicílico redujo significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, incluido tanto el ictus isquémico como el IM (96). Un seguimiento más prolongado (de 15 años) sugirió que el ácido acetilsalicílico a dosis bajas era ineficaz o nocivo en la mayor parte de las mujeres sanas, aunque es posible que aporte un beneficio en las mujeres de más de 65 años si se considera tanto el cáncer colorrectal como los eventos de ECVA (97).

Sin embargo, 3 ensayos clínicos aleatorizados más recientes, el estudio ASCEND (*Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus*), el estudio ARRIVE (*Use of Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events in Patients at Moderate risk of Cardiovascular Disease*) y el estudio ASPREE (*Effect of Aspirin of All-Cause Mortality in the Healthy Elderly*), publicados en 2018, observaron una ausencia de beneficio neto, lo cual sugirió que no debía usarse ácido acetilsalicílico de forma profiláctica en la prevención primaria ordinaria de la ECVA

(98-100). En el ensayo ASCEND se evaluó el uso de ácido acetilsalicílico a dosis bajas en comparación con el de un placebo en más de 15.000 adultos que presentaban diabetes pero no una ECVA, y se observó que el beneficio absoluto en cuanto a reducción de los eventos vasculares graves que proporcionaba el ácido acetilsalicílico se veía contrarrestado en gran parte por el aumento del riesgo de hemorragia (98). En el ensayo ARRIVE, en el que se evaluó a más de 12.000 adultos con un riesgo estimado de ECVA intermedio, no se observó ningún efecto beneficioso del ácido acetilsalicílico para reducir los eventos vasculares, pero hubo un aumento del riesgo de hemorragia digestiva (99). Por último, el ensayo ASPREE realizado en más de 19.000 adultos de edad > 65 años (con un 56% de mujeres) no observó reducción alguna de los eventos cardiovasculares con el ácido acetilsalicílico, pero sí hubo un aumento del riesgo de hemorragia y del riesgo de muerte (100,101). Finalmente, en un metanálisis actualizado de 2019 se observó que el número necesario a tratar para causar una hemorragia mayor era inferior que el número necesario a tratar para prevenir un evento de ECVA (210 frente a 265), lo cual sugería que el efecto perjudicial era superior al beneficio aportado (102).

Estos resultados fueron los que guiaron la actualización de las recomendaciones sobre el uso de ácido acetilsalicílico en la guía de 2019 de ACC/AHA sobre la prevención primaria de la ECV (6). La guía de 2019 afirma que la mayor parte de personas sanas no necesitan tomar ácido acetilsalicílico, y no incluyó ninguna recomendación específica para un determinado sexo. Estas recomendaciones difieren de las de la guía previa de la AHA, que había recomendado que podía considerarse la posible conveniencia de utilizar ácido acetilsalicílico en los pacientes con un riesgo de ECVA a 10 años  $\geq$  10%. Es posible que continúe habiendo algunos pacientes seleccionados de entre 40 y 70 años de edad con un riesgo elevado de ECVA en los que pueda aportar un beneficio el empleo de ácido acetilsalicílico si tienen un riesgo bajo de hemorragia. Cabría considerar el posible uso de ácido acetilsalicílico a dosis bajas (75 a 100 mg/día) en los fumadores activos, los individuos con antecedentes familiares importantes de ECVA prematura, los que presentan un colesterol muy alto insuficientemente controlado con el tratamiento de estatinas, los que sufren una aterosclerosis subclínica con una puntuación de calcio arterial coronario (CAC)  $\geq$  100, y en otros pacientes seleccionados con un riesgo alto de ECVA. Sin embargo, es necesario tomar estas decisiones en el contexto de un análisis del riesgo realizado conjuntamente por el clínico y el paciente. Los clínicos deben evaluar cualitativamente el riesgo de hemorragia y evitar el empleo de ácido acetilsalicílico en los pacientes de prevención primaria con antecedentes previos de sangrado digestivo, un trastorno hemorrágico conocido, hepatopatía grave, trombocitopenia, uso

concomitante de anticoagulación o de un AINE, o hipertensión no controlada.

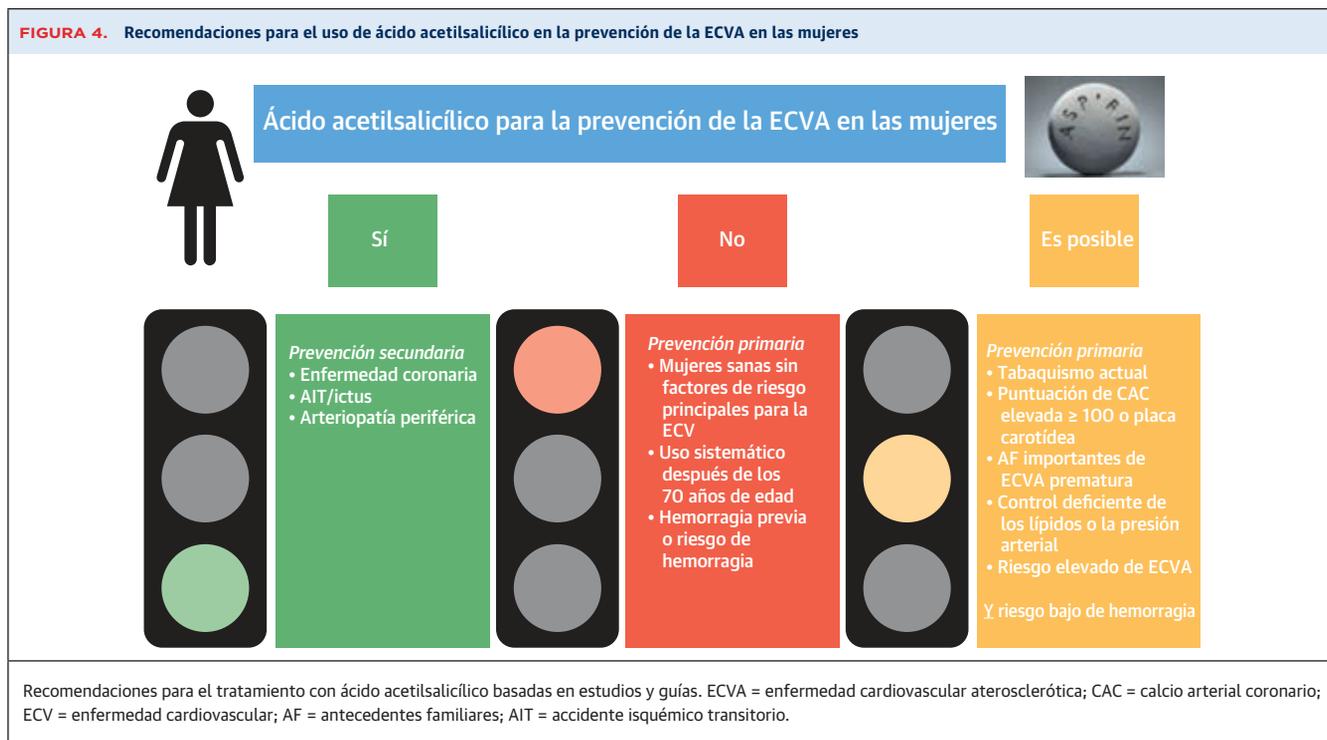
Los ensayos clínicos más recientes difieren de los anteriores, ya que en la época moderna las tasas de tabaquismo son inferiores y actualmente hay más tratamientos preventivos, incluida una mayor prevalencia del uso de estatinas y del control de la PA. El porcentaje de pacientes tratados con estatinas en los ensayos ASPREE, ARRIVE y ASCEND fue del 34%, 43% y 75%, respectivamente (98-100). La modelización en poblaciones específicas podría facilitar la identificación de aquellas en las que cabe prever obtener un beneficio neto con el empleo de ácido acetilsalicílico para la prevención primaria pero en la mayor parte de los pacientes de prevención primaria, la obtención de un beneficio es improbable (**figura 4**) (103).

#### PREVENCIÓN DEL ICTUS RELACIONADO CON LA FA.

Múltiples estudios han puesto de manifiesto que las mujeres tienen un riesgo de ictus relacionado con la FA superior al que se da en los hombres. La razón de este mayor riesgo no está clara. Incluso tras un ajuste respecto a las diferencias en los factores de riesgo de ictus y en el tratamiento de prevención del ictus con anticoagulantes orales, las mujeres tienen un riesgo de ictus alrededor de un 20% a un 30% superior al de los varones en presencia de una FA (104,105). Como consecuencia de este mayor riesgo, el sexo femenino se incluyó en el algoritmo comúnmente utilizado de la puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc para la predicción del riesgo de ictus en pacientes con FA no valvular (106,107).

En 2018 se publicó una declaración de consenso respecto a las diferencias entre los sexos en las arritmias elaborada por la *European Heart Rhythm Association* y respaldada por la *Heart Rhythm Society* y la *Asia Pacific Heart Rhythm Society* (108). En esa declaración se resaltaba el riesgo residual de ictus en las mujeres en comparación con los hombres con el empleo de antagonistas de la vitamina K y se recomendaba el empleo de los nuevos anticoagulantes como medicación de primera elección (109,110). En comparación con los hombres con FA, las mujeres con FA tenían una mayor gravedad del ictus y una mayor discapacidad permanente después de sufrirlo (111). La declaración resaltaba también el menor riesgo de hemorragia observado en las mujeres en comparación con los hombres con el empleo de los nuevos anticoagulantes (108). Se señalaba que, puesto que un metanálisis de los 4 nuevos anticoagulantes no mostró ninguna diferencia significativa respecto a su seguridad y eficacia en las mujeres en comparación con el uso de warfarina en dosis ajustadas, los nuevos anticoagulantes podían usarse de manera intercambiable en las mujeres en función de sus necesidades personalizadas (112).

La actualización de 2019 de la guía sobre FA de AHA/ACC/*Heart Rhythm Society* cambió la recomendación de



clase I para la anticoagulación, aumentando la puntuación  $CHA_2DS_2-VASc$  de  $\geq 2$  a  $\geq 3$  en las mujeres y no modificó la recomendación en los hombres (puntuaciones  $CHA_2DS_2-VASc$  de  $\geq 2$ ) (5). En la **tabla 3** se presenta una comparación de las recomendaciones de la guía estadounidense y la europea, así como de las recomendaciones europeas actualizadas (5,113). En la **tabla 4** se indican los puntos clave respecto a la fibrilación auricular en las mujeres.

No hay recomendaciones específicas para un sexo en lo relativo al uso de dispositivos de cierre o la oclusión quirúrgica del orificio de la orejuela auricular izquierda. Sin embargo, en un análisis de los datos a nivel de pacientes agrupados de los estudios PROTECT-AF (*WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTION in Patients With Atrial Fibrillation*) y PREVAIL (*Evaluation of the WATCHMAN LAA Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy*), en las mujeres, el cierre de la OAI redujo significativamente la hemorragia en comparación con las pacientes tratadas con warfarina (HR: 0,17; IC del 95%: 0,074 a 0,369;  $p < 0,001$ ) (114).

**HORMONOTERAPIA MENOPÁUSICA.** En este momento, la hormonoterapia menopáusica (HTM) no desempeña ningún papel en la prevención de la ECV. Esta recomendación es coherente con la declaración del *American College of Obstetrics and Gynecology* publicada en 2013 y ratificada en 2018 (115). Después de la publicación del ensayo HERS (*Heart and Estrogen/progestin Re-*

*placement Study*) (116) de prevención secundaria con HTM y del estudio WHI (*Women's Health Initiative*) (117), un ensayo de prevención primaria de la ECV con HTM, no se recomienda el uso a largo plazo de HTM para la prevención de la ECV, ya que ninguno de los dos ensayos demostró un beneficio cardiovascular y ambos sugirieron un posible efecto nocivo.

Sin embargo, ha habido un amplio debate respecto a la «hipótesis de la cronología» para la HTM. En un análisis combinado de los 2 ensayos WHI, con estrógenos + progesterona y con estrógenos solos sin oposición, las mujeres que iniciaron una HTM en una fecha más próxima al inicio de la menopausia parecieron tener un menor riesgo de sufrir una aterosclerosis subclínica (118,119) y también un menor riesgo de desarrollar una ECV (118). Sin embargo, estos resultados no se han observado de manera uniforme en otros ensayos (120,121).

El metanálisis más reciente, de 2017, en el que se combinaron estudios similares de la HTM a largo plazo, puso de manifiesto que el aumento del riesgo que comporta la HTM es superior a todo posible beneficio por lo que respecta a la prevención de la ECV (122). Se ha mostrado un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso con la hormonoterapia para todas las formas de esta, excepto la de estrógenos transdérmicos (122). Por consiguiente, es imprescindible que, incluso las pacientes de menor edad en las que se considera la posible conveniencia del empleo de HTM para el tratamiento de los síntomas vasomo-

**TABLA 3. Comparación y resumen de las recomendaciones para la prevención del ictus en pacientes con FA no valvular**

Recomendaciones para la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular			
Puntuación CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	ACC/AHA/HRS (5)	ESC (113)	EHRA/HRS/AP HRS (108)
0	No usar anticoagulantes	No usar antiagregantes	No usar antiagregantes
1	ACO o AAS o no usar antiagregantes (IIb)	ACO en los hombres (IIa)	ACO en los hombres (IIa)
2	ACO en los hombres (I)	ACO en los hombres (I)	ACO en los hombres (I)
≥ 3	ACO en los hombres y las mujeres (I)	ACO en los hombres y las mujeres (I)	ACO en los hombres y las mujeres (I)

AAS = ácido acetilsalicílico; ACO = anticoagulante oral; AP HRS = Asia Pacific Heart Rhythm Society; FA = fibrilación auricular; EHRA = European Heart Rhythm Association, HRS = Heart Rhythm Society; otras abreviaturas como en la tabla 2.

tores posmenopáusicos, se realice una evaluación del riesgo personal y familiar de tromboembolismo venoso.

### DEPRESIÓN Y PROBLEMAS PSICOLÓGICOS EN LAS MUJERES

Hay un amplio conjunto de observaciones epidemiológicas, experimentales y clínicas que han relacionado desde hace tiempo el estrés emocional agudo y crónico y las alteraciones psicológicas, como la depresión, con perturbaciones fisiológicas del sistema cardiovascular y con el riesgo de ECV (123,124). El estrés psicosocial tiende a ser un factor de riesgo para las enfermedades cardiometabólicas más importante en las mujeres que en los hombres, no solo porque las mujeres tienen en general una mayor exposición al estrés psicosocial y a la adversidad que la de los hombres, sino también porque pueden ser más vulnerables a los efectos de estas exposiciones (125). Concretamente, la depresión, las adversidades en la fase inicial de la vida, las privaciones socioeconómicas y el trastorno por estrés postraumático (TEPT) tienen una mayor prevalencia en las mujeres que en los hombres y tienden a mostrar asociaciones más sólidas con el riesgo cardiometabólico en las mujeres que en los hombres, sobre todo en las poblaciones de menor edad o con una exposición temprana (125).

La depresión afecta a aproximadamente un 7% de la población cada año, y es alrededor de 2 veces más frecuente en las mujeres que en los hombres (126). La depresión es un factor de riesgo reconocido para el IM incidente y la muerte de causa cardíaca (127). En las mujeres, un diagnóstico de depresión se asocia a un aumento al doble del riesgo de ECV, incluso a lo largo de un período de décadas (128,129). Aunque son pocos los estudios en los que se han examinado las diferencias en relación con el sexo del paciente, los datos existentes sugieren que la depresión puede ser un factor de riesgo especialmente potente para la ECV de inicio temprano en las mujeres (130,131).

En comparación con los hombres, las mujeres tienen una mayor exposición a las adversidades graves en la infancia, como los abusos físicos y sexuales y la falta de atención infantil, a los que se está atribuyendo de manera creciente un papel como factores de riesgo para la ECV (132). De manera similar a lo que ocurre con la depresión, la exposición a la adversidad en la fase inicial de la vida parece ser un predictor de la ECV más potente en las mujeres que en los hombres (133). Estas exposiciones tempranas son también factores predisponentes para la depresión y el TEPT, así como factores con una intensa correlación con las conductas de estilo de vida adversas.

Aunque los síntomas generales de ansiedad, medidos con diversas escalas, se han asociado a la aparición de una ECV incidente en diversos estudios, los resultados de cada uno de ellos son heterogéneos y, en general, la magnitud del efecto ha sido modesta (134). En cambio, los síntomas del TEPT, un trastorno que anteriormente se clasificaba en el grupo de los trastornos de ansiedad, se han relacionado de manera uniforme con un aumento del riesgo de ECV (135). En los Estados Unidos, el TEPT afecta a un 9,7% de las mujeres (prevalencia en el año anterior) en comparación con un 3,6% de los hombres (136). En un estudio prospectivo de mujeres, las que tenían ≥ 5 síntomas de TEPT presentaron un riesgo de cardiopatía isquémica más de 3 veces superior al de las que no tenían síntomas de TEPT, con independencia de los factores de riesgo para la ECV y de la depresión (137). En el estudio

**TABLA 4. Puntos clave respecto a la FA en las mujeres**

Prevención del ictus en la FA en las mujeres	(Referencia nº)	Primer autor (año)
El sexo femenino es un modificador del riesgo y la adición del sexo femenino a la puntuación CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc tiene importancia para la edad > 65 años o en presencia de ≥ 2 factores de riesgo de ictus no relacionados con el sexo.	(107)	Nielsen et al. (2018)
Las mujeres con FA tienen una mayor gravedad del ictus y una peor evolución a largo plazo por lo que respecta a la discapacidad permanente en comparación con los hombres con FA.	(108,111)	Linde et al. (2018); Martin et al. (2017)
Las mujeres con FA tienen un riesgo residual de ictus superior, incluso con el empleo de AVK bien controlados, lo cual no se observó en los ensayos controlados y aleatorizados de los nuevos anticoagulantes.	(109,110)	Sullivan et al. (2012); Pancholy et al. (2014)
Las mujeres tratadas con los nuevos anticoagulantes presentan unas tasas de hemorragia mayor inferiores a las de los hombres.	(108)	Linde et al. (2018)
No hubo diferencias significativas entre los diversos nuevos fármacos anticoagulantes por lo que respecta a la seguridad y eficacia en las mujeres.	(112)	Moseley et al. (2017)

AVK = antagonista de vitamina K; FA = fibrilación auricular.

*Nurses' Health Study II*, las mujeres que manifestaron sufrir  $\geq 4$  síntomas de TEPT tuvieron un riesgo de ECV un 60% superior; las que tenían antecedentes de un trauma pero sin síntomas de TEPT presentaron también un riesgo elevado de ECV (un 45% superior) (138).

Hay múltiples posibles mecanismos que relacionan la depresión, el TEPT, el estrés psicológico y los traumas con la ECV. Todos estos trastornos y exposiciones se asocian a conductas poco saludables, como el tabaquismo, los malos hábitos alimentarios y la inactividad física. Las alteraciones de las vías neurobiológicas de respuesta al estrés pueden desempeñar también un papel, al dar lugar a un aumento de la inflamación, disregulación crónica del sistema nervioso autónomo, disfunción endotelial e hipercoagulabilidad (122). En consecuencia, la identificación y tratamiento de los factores de estrés psicosociales deben ser útiles para fomentar un estilo de vida saludable y prevenir el riesgo cardiometabólico. En la actualidad no hay guías nacionales ni recomendaciones respecto a la evaluación de estos factores en la asistencia cardiológica preventiva. Aunque el conocimiento existente sobre si las intervenciones para abordar alteraciones psicosociales y emocionales previene o no la progresión a las enfermedades cardiometabólicas es ac-

tualmente limitada, la identificación y control de estos factores deberá ayudar a mejorar la calidad de vida de los pacientes con estos trastornos, muchos de los cuales son mujeres.

## CONCLUSIONES

Las mujeres tienen manifestaciones diferentes de la ECV y los estudios realizados han mostrado la existencia de diferencias entre los sexos en cuanto a su respuesta a los factores de riesgo y los tratamientos. Además, hay aspectos específicos de las mujeres, como los trastornos asociados al embarazo que aumentan el riesgo futuro, el SOPQ y las cuestiones relativas al tratamiento propias de las mujeres, que es preciso tener en cuenta al tratarlas. El conocimiento de las recomendaciones de las guías actualizadas es crucial para la toma de decisiones compartida para el tratamiento de las mujeres y los hombres, con objeto de mejorar los resultados en la ECV.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Dr. Leslie Cho, 9500 Euclid Avenue JB-1, Cleveland, Ohio 44195. Correo electrónico: [chol@ccf.org](mailto:chol@ccf.org). Twitter: [@clevelandclinic](https://twitter.com/clevelandclinic).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Benjamin EJ, Muntner, Alonso A, 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:e56-528.
2. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, 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;57:1404-23.
3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, 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: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2199-269.
4. Grundy SM, Stone JN, Bailey AL, 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.
5. January CT, Wann LS, Calkins H, 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. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:104-32.
6. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1376-414.
7. Minissian MB, Kilpatrick S, Eastwood J-A, et al. Association of spontaneous preterm delivery and future maternal cardiovascular disease. *Circulation* 2018;137:865-71.
8. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;335:974.
9. Haas DM, Parker CB, Marsh DJ, et al. Association of adverse pregnancy outcomes with hypertension 2 to 7 years postpartum. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e013092.
10. Lane-Cordova AD, Khan SS, Grobman WA, et al. Long-term cardiovascular risks associated with adverse pregnancy outcomes: JACC Review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2106-16.
11. ACOG practice bulletin no. 212: pregnancy and heart disease. *Obstet Gynecol* 2019;133:e320-56.
12. Tooher J, Thornton C, Makris A, et al. All hypertensive disorders of pregnancy increase the risk of future cardiovascular disease. *Hypertension* 2017;70:798-803.
13. Black MH, Zhou H, Sacks DA, et al. Hypertensive disorders first identified in pregnancy increase risk for incident prehypertension and hypertension in the year after delivery. *J Hypertens* 2016;34:728-35.
14. Jarvie JL, Metz TD, Davis MB, et al. Short-term risk of cardiovascular readmission following a hypertensive disorder of pregnancy. *Heart* 2018;104:1187-94.
15. Stuart JJ, Tanz LJ, Missmer SA, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and maternal cardiovascular disease risk factor development. *Ann Intern Med* 2018;169:224.
16. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, et al. Long-term cardiovascular risk in women with hypertension during pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2743-54.
17. ACOG committee opinion no. 743: low-dose aspirin use during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018;132:e44-52.
18. Daly B, Toulis KA, Thomas N, et al. Increased risk of ischemic heart disease, hypertension, and type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus, a target group in general practice for preventive interventions: a population-based cohort study. *PLOS Medicine* 2018;15:e1002488.
19. Wu P, Gulati M, Kwok CS, et al. Preterm delivery and future risk of maternal cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e007809.
20. Tanz LJ, Stuart JJ, Williams PL, et al. Preterm delivery and maternal cardiovascular disease in young and middle-aged adult women: clinical perspective. *Circulation* 2017;135:578-89.

21. Ranthe MF, Andersen EAW, Wohlfahrt J, et al. Pregnancy loss and later risk of atherosclerotic disease. *Circulation* 2013;127:1775-82.
22. Oliver-Williams CT, Heydon EE, Smith GCS, et al. Miscarriages and future maternal CVD: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2013;99:1636-44.
23. ACOG practice bulletin no. 204: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2019;133:e97-109.
24. Manten GT, Sikkema MJ, Voorbij HA, et al. Risk factors for cardiovascular disease in women with a history of pregnancy complicated by preeclampsia or intrauterine growth restriction. *Hypertens Pregnancy* 2007;26:39-50.
25. Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, et al. Maternal cardiovascular impairment in pregnancies complicated by severe fetal growth restriction. *Hypertension* 2012;60:437-43.
26. Hoffman MK, Goudar SS, Kodkany BS, et al. Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020;395: 285-93.
27. Loussert L, Vidal F, Parant O, et al. Aspirin for prevention of preeclampsia and fetal growth restriction. *Prenat Diagn* 2020;40:519-27.
28. Markovitz AR, Stuart JJ, Horn J, et al. Does pregnancy complication history improve cardiovascular disease risk prediction? Findings from the HUNT study in Norway. *Eur Heart J* 2019;40: 1113-20.
29. Stuart JJ, Tanz LJ, Cook NR, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and 10-year cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 2018;72: 1252-63.
30. Rosano GM, Vitale C, Marazzi G, et al. Menopause and cardiovascular disease: the evidence. *Climacteric* 2007;10 Suppl 1:19-24.
31. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health* 2019;11: e553-64.
32. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, et al. Association of premature natural and surgical menopause with incident cardiovascular disease. *JAMA* 2019 Nov 18 [E-pub ahead of print].
33. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2018;110:364-79.
34. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med* 2019 Sept 4 [E-pub ahead of print].
35. Daan NM, Louwers YV, Koster MP, et al. Cardiovascular and metabolic profiles amongst different polycystic ovary syndrome phenotypes: who is really at risk? *Fertil Steril* 2014;102: 1444-51. e1443.
36. Carmina E, Orio F, Palomba S, et al. Endothelial dysfunction in PCOS: role of obesity and adipose hormones. *Am J Med* 2006;119:356. e351-6.
37. Zhao Y, Qiao J. Ethnic differences in the phenotypic expression of polycystic ovary syndrome. *Steroids* 2013;78:755-60.
38. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2018;33:1602-18.
39. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018;89:251-68.
40. Faccini A, Kaski JC, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction in chronic inflammatory rheumatoid diseases. *Eur Heart J* 2016;37: 1799-806.
41. Feldman CH, Hiraki L, Liu J, et al. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000-2004. *Art and Rheum* 2013;65:753-63.
42. McMahon M, Hahn BH, Skaggs BJ. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease: prediction and potential for therapeutic intervention. *Expert Rev Clin Immunol* 2011;7:227-41.
43. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008;59: 1690-7.
44. Myasoedova E, Chandran A, Ilhan B, et al. The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis* 2016;75: 560-5.
45. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis* 2011;70:482-7.
46. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
47. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
48. Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG, et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Eur Heart J* 2018;39: 3499-507.
49. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381:2497-505.
50. Wenger NK, Arnold A, Bairey Merz CN, et al. Hypertension across a woman's life cycle. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1797-813.
51. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Diet and lifestyle risk factors associated with incident hypertension in women. *JAMA* 2009;302:401-11.
52. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al., for the DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
53. Brinza EK, Gornik HL. Fibromuscular dysplasia: advances in understanding and management. *Cleve Clin J Med* 2016;83:S45-51.
54. Vest AR, Cho LS. Hypertension in pregnancy. *Cardiol Clin* 2012;30:407-23.
55. Ji H, Kim A, Ebinger JE, et al. Sex differences in blood pressure trajectories over the life course. *JAMA Cardiol* 2020;5:19-26.
56. Wenger NK. Adverse cardiovascular outcomes for women—biology, bias, or both? *JAMA Cardiol* 2020 Jan 15 [E-pub ahead of print].
57. 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.
58. Boggia J, Thijs L, Hansen TW, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women. *Hypertension* 2011;57:397-405.
59. Wright JT Jr., Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373:2103-16.
60. Foy CG, Lovato LC, Vitolins MZ, et al. Gender, blood pressure, and cardiovascular and renal outcomes in adults with hypertension from the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *J Hypertens* 2018;36:904-15.
61. Ochoa-Jimenez R, Viquez-Beita K, Daluwatte C, et al. Sex differences of patients with systemic hypertension (from the Analysis of the Systolic Blood Pressure Intervention Trial [SPRINT]). *Am J Cardiol* 2018;122:985-93.
62. Wenger NK, Ferdinand KC, Bairey Merz CN, et al. Women, hypertension, and the systolic blood pressure intervention trial. *Am J Med* 2016;129: 1030-6.
63. Turnbull F, Woodward M, Neal B, et al. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J* 2008;29:2669-80.
64. Os I, Franco V, Kjeldsen SE, et al. Effects of losartan in women with hypertension and left ventricular hypertrophy: results from the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension* 2008;51:1103-8.
65. Puttnam R, Davis BR, Pressel SL, et al. Association of 3 different antihypertensive medications with hip and pelvic fracture risk in older adults: secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2017;177:67-76.
66. Huebschmann AG, Huxley RR, Kohrt WM, et al. Sex differences in the burden of type 2 diabetes and cardiovascular risk across the life course. *Diabetologia* 2019;62:1761-72.
67. Sattar N, Rawshani A, Franzen S, 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.
68. 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 cohort, including 775, 385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet* 2014;383:1973-80.

69. Prospective Studies Collaboration, Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980,793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:538-46.
70. Wang Y, O'Neil A, Jiao Y, et al. Sex differences in the association between diabetes and risk of cardiovascular disease, cancer, and all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and meta-analysis of 5,162,654 participants. *BMC Med* 2019;17:136.
71. George KM, Selvin E, Pankow JS, et al. Sex differences in the associations of diabetes with cardiovascular disease outcomes among African-American and white participants in the Atherosclerosis Risk In Communities Study. *Am J Epidemiol* 2018;187:403-10.
72. Sillars A, Ho FK, Pell GP, et al. Sex differences in the association of risk factors for heart failure incidence and mortality. *Heart* 2020;106:203-12.
73. Anichini R, Cosimi S, Di Carlo A, et al. Gender difference in response predictors after 1-year exenatide therapy twice daily in type 2 diabetic patients: a real world experience. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013;6:123-9.
74. Dennis JM, Henley WE, Weedon MN, et al. MASTERMIND Consortium Sex and BMI alter the benefits and risks of sulfonylureas and thiazolidinediones in type 2 diabetes: a framework for evaluating stratification using routine clinical and individual trial data. *Diabetes Care* 2018;41: 1844-53.
75. Today Study Group. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:2247-56.
76. Zinman B, Inzucchi SE, Wanner C, et al., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin in women with type 2 diabetes and cardiovascular disease—an analysis of EMPA-REG OUTCOME. *Diabetologia* 2018;61:1522-7.
77. 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.
78. Wright AK, Kontopantelis E, Emsley R, 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.
79. American Diabetes Association. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41 Suppl 1:S55-64.
80. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41: S86-104.
81. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al., for the ESC Scientific Document Group. 2019 ESC guideline on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease developed in collaboration with the EASD: The Task Force for Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Disease of the ESC and EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323.
82. Nanna MG, Wang TY, Xiang Q, et al. Sex differences in the use of statins in community practice. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2019;12: e005562.
83. Bukkapatnam RN, Gabler NB, Lewis WR. Statins for primary prevention of cardiovascular mortality in women: a systematic review and meta-analysis. *Prev Cardiol* 2010;13:84-90.
84. Kostis WJ, Cheng JQ, Dobrzynski JM, et al. Meta-analysis of statin effects in women versus men. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:572-82.
85. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, 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.
86. Stroes E, Thompson P, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel statement on assessment, aetiology and management. *Eur Heart J* 2015;36: 1012-22.
87. 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 Suppl 7:S35-65.
88. Mampuya WM, Frid D, Rocco M, Huang J, et al. Treatment strategies in patients with statin intolerance: The Cleveland Clinic Experience. *Am Heart J* 2013;166:597-603.
89. Costantine MM, Cleary K, Hebert MF, et al. Safety and pharmacokinetics of pravastatin used for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women: a pilot randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214. 720.e1-17.
90. Liao JK, Lauf U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005;45:89-118.
91. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al., for the IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
92. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al., for the ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107.
93. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376: 1713-22.
94. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-term low-density lipoprotein cholesterol-lowering efficacy, persistence, and safety of evolocumab in treatment of hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol* 2017;2:598-607.
95. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308: 81-106.
96. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, 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.
97. Van Kruijsdijk RC, Visseren FL, Ridker PM, et al. Individualised prediction of alternate-day aspirin treatment effects on the combined risk of cancer, cardiovascular disease and gastrointestinal bleeding in healthy women. *Heart* 2015;101: 369-76.
98. Group ASC, Bowman L, Mafham M, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379: 1529-39.
99. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392: 1036-46.
100. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379: 1509-18.
101. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1519-28.
102. 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.
103. Selak V, Jackson R, Poppe K, et al. Predicting bleeding risk to guide aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease: a cohort study. *Ann Int Med* 2019;170:357-68.
104. Marzona I, Proietti M, Farcomeni A, et al. Sex differences in stroke and major adverse clinical events in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 993,600 patients. *Int J Cardiol* 2018;269:182-91.
105. Bassand JP, Accetta G, Al Mahmeed W, et al. Risk factors for death, stroke, and bleeding in 28, 628 patients from the GARFIELD-AF registry: rationale for comprehensive management of atrial fibrillation. *PLoS One* 2018;13:e0191592.
106. Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137: 263-72.
107. Nielsen PB, Skjoth F, Overvad TF, et al. Female sex is a risk modifier rather than a risk factor for stroke in atrial fibrillation: Should we use a CHAD2DS2-VA score rather than CHAD2DS2-VASc? *Circulation* 2018;137:832-40.
108. Linde C, Bongiorno MG, Birgersdotter-Green U, et al. Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2018;20. 1565- 1565ao.
109. Sullivan RM, Zhang J, Zamba G, et al. Relation of gender-specific risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation to differences in warfarin anticoagulation control (from AFFIRM). *Am J Cardiol* 2012;110:1799-802.
110. Pancholy SB, Sharma PS, Pancholy DS, et al. Meta-analysis of gender differences in residual stroke risk and major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants. *Am J Cardiol* 2014;113:485-90.
111. Martin RC, Burgin WS, Schabath MB, et al. Gender-specific differences for risk of disability and death in atrial fibrillation-related stroke. *Am J Cardiol* 2017;119:256-61.
112. Moseley A, Doukky R, Williams KA, et al. Indirect comparison of novel oral anticoagulants in

- women with nonvalvular atrial fibrillation. *J Women's Health* 2017;26:214-21.
- 113.** Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Euro Heart J* 2016;37:2893-962.
- 114.** Price MJ, Reddy VY, Valderrabano M, et al. Bleeding outcomes after left atrial appendage closure compared with long-term warfarin: a pooled, patient-level analysis of the WATCHMAN randomized trial experience. *J Am Coll Cardiol Intv* 2015;8:1925-32.
- 115.** Committee on Gynecologic Practice. ACOG Committee Opinion No. 565: hormone therapy and heart disease. *Obstet Gynecol* 2013;121:1407-10.
- 116.** Hulley S, Grady D, Bush T, et al., for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-13.
- 117.** Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al., for the 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.
- 118.** Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-77.
- 119.** Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al., for the WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007;356:2591-602.
- 120.** Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;161:249-60.
- 121.** Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al., for the ELITE Research Group. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 2016;374:1221-31.
- 122.** Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, et al. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CDO04143.
- 123.** Vaccarino V, Bremner JD. Psychiatric and behavioral aspects of cardiovascular disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, editors. *Braunwald's Heart Disease—A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 11th edition. Philadelphia, PA: Elsevier-Saunders, 2019: 1879-89.
- 124.** Kivimaki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:215-29.
- 125.** Vaccarino V, Bremner JD. Behavioral, emotional and neurobiological determinants of coronary heart disease risk in women. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;74:297-309.
- 126.** Center for Behavioral Health Statistics and Quality. Behavioral health trends in the United States: results from the 2014 National Survey on Drug Use and Health (HHS Publication No. SMA 15-4927, NSDUH Series H-50). 2015. Available at: <http://www.samhsa.gov/data/>. Accessed December 1, 2019.
- 127.** Carney RM, Freedland KE. Depression and coronary heart disease. *Nat Rev Cardiol* 2017;14: 145-55.
- 128.** O'Neil A, Fisher AJ, Kibbey KJ, et al. Depression is a risk factor for incident coronary heart disease in women: an 18-year longitudinal study. *J Affect Disord* 2016;196:117-24.
- 129.** Whang W, Kubzansky LD, Kawachi I, et al. Depression and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease in women: results from the Nurses' Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2009;53: 950-8.
- 130.** Wyman L, Crum RM, Celentano D. Depressed mood and cause-specific mortality: a 40-year general community assessment. *Ann Epidemiol* 2012;22:638-43.
- 131.** Suglia SF, Demmer RT, Wahi R, Keyes KM, Koenen KC. Depressive symptoms during adolescence and young adulthood and the development of type 2 diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 2016;183:269-76.
- 132.** Suglia SF, Koenen KC, Boynton-Jarrett R, et al. Childhood and adolescent adversity and cardiometabolic outcomes: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e15-28.
- 133.** Korkeila J, Vahtera J, Korkeila K, et al. Childhood adversities as predictors of incident coronary heart disease and cerebrovascular disease. *Heart* 2010;96:298-303.
- 134.** Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, et al. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:38-46.
- 135.** Edmondson D, von Kanel R. Post-traumatic stress disorder and cardiovascular disease. *Lancet Psychiatry* 2017;4:320-9.
- 136.** Kessler RC, Berglund PA, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCSR). *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:593-602.
- 137.** Kubzansky LD, Koenen KC, Jones C, et al. A prospective study of posttraumatic stress disorder symptoms and coronary heart disease in women. *Health Psychol* 2009;28:125-30.
- 138.** Sumner JA, Kubzansky LD, Elkind MS, et al. Trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms predict onset of cardiovascular events in women. *Circulation* 2015;132:251-9.

---

**PALABRAS CLAVE** eventos adversos del embarazo, ácido acetilsalicílico, fibrilación auricular, enfermedad cardiovascular, diabetes gestacional