

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Los factores de riesgo cardiovascular determinan el riesgo materno a largo plazo asociado a los trastornos hipertensivos del embarazo



Jennifer J. Stuart, ScD,^{a,b} Lauren J. Tanz, ScD,^a Eric B. Rimm, ScD,^{b,c,d} Donna Spiegelman, ScD,^e Stacey A. Missmer, ScD,^{b,f} Kenneth J. Mukamal, MD, MPH,^{b,g} Kathryn M. Rexrode, MD, MPH,^a Janet W. Rich-Edwards, ScD^{a,b}

RESUMEN

ANTECEDENTES Los trastornos hipertensivos del embarazo (THE), incluida la hipertensión gestacional y la preeclampsia, se asocian a un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV).

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue evaluar las asociaciones entre los THE y la ECV a largo plazo y determinar la parte de esta asociación que está mediada por los factores de riesgo establecidos para la ECV.

MÉTODOS Se realizó un seguimiento de las participantes en el *Nurses' Health Study II* con algún parto previo y sin ECV (n = 60.379) para detectar los eventos incidentes de ECV desde el primer parto hasta 2017. Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para calcular los valores de HR y los IC del 95% correspondientes a la relación entre los THE y la ECV, con un ajuste para los posibles factores de confusión, como el índice de masa corporal previo al embarazo, el tabaquismo y los antecedentes de ECV de los progenitores. Para determinar la parte de la asociación que se explicaba conjuntamente por la hipertensión crónica, la hipercolesterolemia, la diabetes de tipo 2 y los cambios en el índice de masa corporal, se utilizó el método de la diferencia.

RESULTADOS Las mujeres con THE en el primer embarazo presentaron una tasa de ECV un 63% superior (IC del 95%: 1,37-1,94) a la de las mujeres con antecedentes de embarazos normotensos. Esta asociación se producía a través de los factores de riesgo de ECV establecidos (proporción de la asociación mediada por esos factores = 64%). El aumento de la tasa de ECV fue mayor en el caso de la preeclampsia (HR: 1,72; IC 95%: 1,42-2,10) que en el de la hipertensión gestacional (HR: 1,41; IC 95%: 1,03-1,93). Los factores de riesgo de ECV establecidos explicaban el 57% del aumento de la tasa de ECV en el caso de la preeclampsia, frente al 84% en el caso de la hipertensión gestacional (ambos p < 0,0001).

CONCLUSIONES Los factores de riesgo de ECV establecidos que surgen después del embarazo explicaron la mayor parte (84%) del aumento del riesgo de ECV causado por la hipertensión gestacional y el 57% del riesgo en las mujeres con preeclampsia. El cribado de la hipertensión crónica, la hipercolesterolemia, la diabetes de tipo 2 y el sobrepeso/obesidad después del embarazo puede ser especialmente útil para la prevención de la ECV en las mujeres con antecedentes de THE. (J Am Coll Cardiol 2022;79:1901-1913) © 2022 Los Autores. Publicado por Elsevier en nombre de la American College of Cardiology Foundation. Este es un artículo de acceso abierto (open access) que se publica bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



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

^a Division of Women's Health, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; ^b Department of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; ^c Department of Nutrition, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; ^d Channing

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****DMT2** = diabetes mellitus tipo 2**EC** = enfermedad coronaria**ECV** = enfermedad cardiovascular**IM** = infarto de miocardio**IMC** = índice de masa corporal**THE** = trastornos hipertensivos del embarazo

Los trastornos hipertensivos de nueva aparición en el embarazo (THE) (hipertensión gestacional y preeclampsia) se dan en aproximadamente el 15% de las mujeres con partos previos y se asocian de manera uniforme a un riesgo 2 veces mayor de enfermedad cardiovascular (ECV) y de mortalidad prematura relacionada con la ECV, en comparación con las mujeres con antecedentes de embarazos normotensos^{1,2}. Sin embargo, son pocos los estudios sobre la ECV incidente después de embarazos con hipertensión en los que se ha aplicado un ajuste respecto a los factores de riesgo comunes previos al embarazo, como el índice de masa corporal (IMC)³⁻⁵, o que han dispuesto de un seguimiento medio de más de 30 años^{4,6-9}.

Las mujeres con antecedentes de THE tienen un riesgo elevado de padecer hipertensión crónica, hipercolesterolemia y diabetes mellitus de tipo 2 (DMT2), y la *American Heart Association* y el *American College of Cardiology* avalan que la preeclampsia sea considerada un factor de riesgo para la hipercolesterolemia^{10,11}. Sin embargo, no está tan claro hasta qué punto la relación entre los THE y los eventos de ECV se produce a través de estos factores de riesgo de ECV establecidos. En estudios anteriores se ha examinado el papel de factores mediadores específicos, pero no hay ningún estudio que haya examinado la contribución conjunta de la hipertensión crónica, la hipercolesterolemia, la DMT2 y el IMC para explicar la relación entre los THE y la ECV^{5,12,13}. La *American Heart Association* ha establecido que la hipertensión gestacional y la preeclampsia son factores de riesgo para la ECV y ha alentado a los médicos a evaluar el riesgo cardiovascular mediante la detección de estos resultados adversos del embarazo desde el año 2011¹⁴. La investigación longitudinal de la incidencia de la ECV después de un embarazo con hipertensión dirigida a examinar el papel de los factores de riesgo intermedios para la ECV, es esencial para aportar una información útil para las prácticas de detección sistemática y las recomendaciones clínicas para las mujeres con antecedentes de ECV.

Con un período de seguimiento de hasta 50 años después del primer parto y la recogida longitudinal de datos sobre los comportamientos relacionados con la salud, los

antecedentes reproductivos y los factores de riesgo y eventos de ECV incidentes, hemos examinado la asociación entre los THE y la ECV, aplicando un control respecto a los factores de confusión previos al embarazo, y hemos examinado la intervención de los factores de riesgo de ECV posteriores -hipertensión crónica, hipercolesterolemia, DMT2 y cambios en el IMC- en el estudio NHSII (*Nurses' Health Study II*).

MÉTODOS

DESCRIPCIÓN DE LA COHORTE. El NHSII es un estudio de cohorte que continúa en marcha, de 116.429 mujeres enfermeras tituladas de Estados Unidos, que tenían entre 25 y 42 años en el momento de su inclusión en 1989. Las participantes son objeto de un seguimiento prospectivo mediante cuestionarios completados cada dos años, en los que se obtiene información sobre los comportamientos relacionados con la salud, el uso de medicación y las enfermedades incidentes. La tasa media de seguimiento activo para cada cuestionario es de > 90%. El protocolo de este estudio fue aprobado por los comités de ética de investigación del *Brigham and Women's Hospital* y del *Harvard T.H. Chan School of Public Health* (número de protocolo: 1999P003389).

TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO. El cuestionario bianual de 2009 obtuvo una información completa sobre los antecedentes reproductivos, incluidos los resultados adversos de los embarazos y la duración de la gestación. Las participantes realizaron una declaración de los THE como «presión arterial alta relacionada con el embarazo» (hipertensión gestacional) o «preeclampsia/toxemia». Dado que en este cuestionario no se registró la hipertensión crónica durante el embarazo, el análisis se centró en la hipertensión de nueva aparición en el embarazo (hipertensión gestacional y preeclampsia). En un estudio de validación realizado en 462 participantes del NHSII que notificaron una preeclampsia en cuestionarios bianuales completados entre 1991 y 2001, se puso de manifiesto que en el 89% de los casos se habían registrado signos de preeclampsia en la historia clínica¹⁰. El análisis principal se centró en los THE en el primer embarazo

Division of Network Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; ^e Center for Methods of Implementation and Prevention Science, Yale School of Public Health, New Haven, Connecticut, Estados Unidos; ^f Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology, College of Human Medicine, Michigan State University, Grand Rapids, Michigan, Estados Unidos; y ^g Division of General Medicine and Primary Care, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts, Estados Unidos.

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 el *Author Center*.

Original recibido el 1 de septiembre de 2021; original revisado recibido el 28 de febrero de 2022, aceptado el 1 de marzo de 2022.

(normotensión [ref], hipertensión gestacional, preeclampsia) porque los THE se producen predominantemente durante el primer embarazo¹⁵ y para evitar el posible sesgo inducido por la fecundidad selectiva (que hace que la decisión de tener embarazos posteriores dependa de los resultados del embarazo anterior)¹⁶. En un análisis secundario se examinó la exposición a los THE en todos los embarazos a lo largo de la vida, incluyendo los THE que se produjeron de forma aislada y los recurrentes (véase una información más detallada en el [apéndice del Suplemento](#)).

EVENTOS DE ECV. Las participantes notificaron antecedentes de «infarto de miocardio (IM) o angina de pecho» o de «ictus (accidente cerebrovascular) o accidente isquémico transitorio» diagnosticados por un médico en el cuestionario inicial de 1989. En los cuestionarios bianuales posteriores se registraron los eventos de ECV incidentes. Las participantes o sus familiares autorizaron el acceso a la historia clínica para la validación de los eventos incidentes. Los eventos de IM se confirmaron utilizando los criterios de la Organización Mundial de la Salud basados en los síntomas más los resultados electrocardiográficos o la elevación de enzimas específicas cardíacas^{17, 18}. Los eventos de enfermedad coronaria (EC) mortal se confirmaron mediante las historias clínicas hospitalarias, autopsias o certificados de defunción en las participantes con evidencia de una EC previa. El ictus se confirmó utilizando los criterios del *National Survey of Stroke*, que exigen la presencia de un déficit neurológico de aparición rápida o repentina y que persiste durante más de 24 horas o hasta la muerte¹⁹. No se incluyeron los ictus descubiertos únicamente mediante imágenes radiológicas (ictus «silentes») ni la patología cerebrovascular derivada de una infección, un traumatismo o una neoplasia. Los eventos de ECV, incluidos los de EC (IM o EC mortal) y los de ictus, que cumplían estos criterios tras el examen de la historia clínica se consideraron definitivos. Se clasificaron como probables los eventos de ECV para los que no se pudieron obtener registros médicos o para los que no se concedió el permiso pero fueron confirmados por la participante o un familiar. El resultado de interés fueron los casos de ECV definitiva o probable.

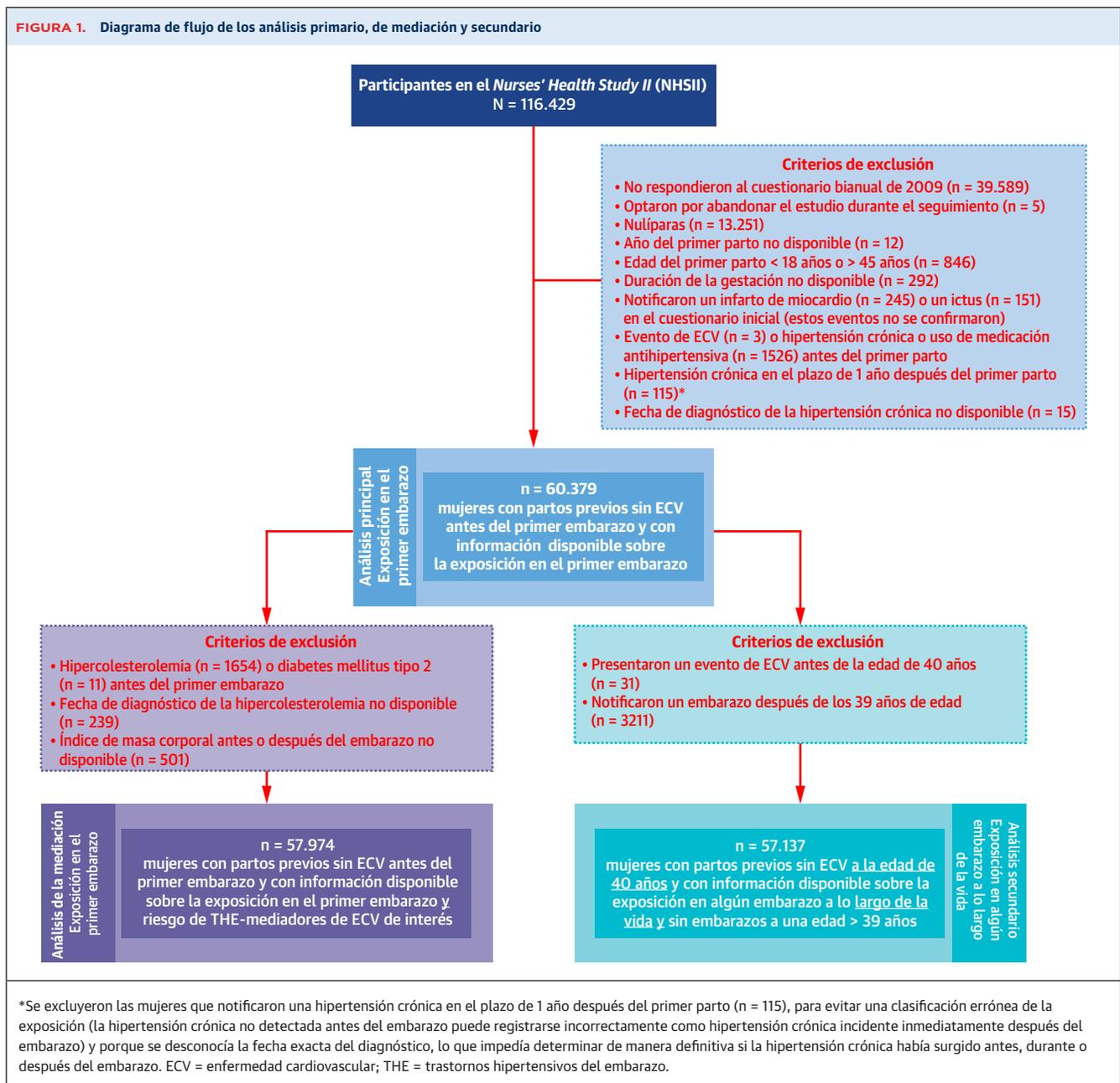
COVARIABLES. En 1989, las participantes aportaron información sobre la raza/origen étnico, la altura y el peso en ese momento, el peso a la edad de 18 años, la actividad física, los antecedentes parentales de IM antes de los 60 años, los antecedentes patológicos (incluida la hipertensión crónica y la diabetes fuera del embarazo), y los antecedentes de tabaquismo, consumo de alcohol y uso de anticonceptivos orales. En los cuestionarios bienales posteriores a 1989 se actualizaron los datos sobre comportamientos relacionados con la salud y se determina-

ron además la alimentación, los antecedentes patológicos personales ampliados (incluida la hipercolesterolemia) y el nivel de estudios, los antecedentes de ictus antes de los 60 años y la edad y las causas de la muerte de los padres de la enfermera.

El IMC (kg/m^2) se calculó a partir de la altura y el peso a la edad de 18 años y en cada cuestionario bianual. Para las edades en las que no se informó del peso, el IMC se obtuvo a partir del peso declarado e incorporando los somatogramas a las edades de 20, 30 y 40 años¹⁰. La alimentación se expresó mediante quintiles utilizando el *Alternative Healthy Eating Index* de 2010, y basándose en los cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos²⁰. En estudios de validación anteriores se ha demostrado que el peso a la edad de 18 años, la altura actual, la dieta y la actividad física declarados por el propio participante son fiables (véase el apartado de [Métodos del Suplemento](#)). Los datos previos al embarazo se obtuvieron del cuestionario bienal inmediatamente anterior al primer embarazo. Dado que la mayor parte de los primeros embarazos (83%) se produjeron antes de la incorporación al estudio NHSII, se utilizó la información sobre el comportamiento relacionado con la salud en la escuela secundaria y en las distintas franjas de edad entre los 13 y los 42 años notificada en la situación inicial para asignar los valores previos al embarazo en las mujeres con un primer parto antes de 1989.

La hipercolesterolemia se definió mediante la hipercolesterolemia notificada por la propia participante o a partir del uso de medicación para reducir el colesterol (información recogida a partir de 1999). La diabetes incidente se confirmó mediante un cuestionario complementario, que recogía información sobre los síntomas, las pruebas diagnósticas y el tratamiento. Los casos de diabetes se clasificaron en las categorías establecidas por el *National Diabetes Data Group* y por la *American Diabetes Association*, según lo descrito en otras publicaciones²¹⁻²³. Las participantes informaron del año de diagnóstico de las enfermedades incidentes diagnosticadas por el médico en 3 categorías. Para la hipertensión crónica y la hipercolesterolemia, se utilizó el punto medio de cada intervalo de fechas como año de diagnóstico. En el caso de la DMT2, el año de diagnóstico se obtuvo del cuestionario complementario. La validación de los registros médicos ha demostrado anteriormente la exactitud de las declaraciones realizadas por las enfermeras participantes en cuanto a la hipertensión crónica (sensibilidad: 94%), la hipercolesterolemia (confirmación: 86%) y la DMT2 (confirmación: $\geq 98\%$)²⁴⁻²⁶.

EXCLUSIONES. Los análisis se limitaron a las mujeres que completaron el cuestionario bianual de 2009, el cual permitió determinar la fecha del primer parto y asignar la exposición a los THE ($n = 76.840$). Tras aplicar otros

FIGURA 1. Diagrama de flujo de los análisis primario, de mediación y secundario

criterios de exclusión (figura 1), se mantuvieron en el análisis principal 60.379 mujeres con partos previos y sin presencia de ECV antes del primer embarazo. Para el análisis de la mediación en el riesgo, restringimos aún más la población a 57.974 mujeres con riesgo de presentar los posibles mediadores de interés. El análisis de los THE a lo largo de la vida comenzó el seguimiento a la edad de 40 años (momento en el que el 95% de las mujeres habían tenido ya su último embarazo) y se restringió a 57.137 mujeres con partos previos, que habían tenido su último embarazo antes de los 40 años y que continuaban sin ECV a la edad de 40 años.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Las características de la población analizada en el momento del primer embarazo y en el momento de la inclusión en el estudio NHSII de 1989 se normalizaron respecto a la distribución de edades de la población y se resumieron según la presencia de THE en el primer embarazo (tabla 1). Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para calcular los valores de HR y los IC del 95% para la asociación entre los THE y la ECV. Se utilizó para el análisis el tiempo-persona de las mujeres desde el primer parto hasta la aparición de una ECV confirmada, la muerte, el último cuestionario retornado o el año 2017 (figura 2).

Se compararon las distribuciones de edad y tiempo transcurrido hasta la aparición de la ECV en los grupos definidos según la presencia de THE mediante pruebas de orden logarítmico (*log-rank*). Los modelos multivariantes se ajustaron para las variables identificadas *a priori* como factores de confusión previos al embarazo: edad en el primer parto; edad en el momento de la inclusión en el estudio NHSII; raza/origen étnico; nivel de estudios de los padres; actividad física extenuante entre los 18 y los 22 años; antecedentes de ECV de los progenitores antes de los 60 años de edad; e IMC previo al embarazo, consumo de alcohol, alimentación, tabaquismo, uso de anticonceptivos orales e hipercolesterolemia. (Dado que tan solo 11 mujeres presentaron DMT2 antes del primer embarazo, esto no se incluyó en el ajuste multivariable). En los modelos para los THE a lo largo de toda la vida se introdujo también un ajuste adicional respecto a la paridad final. Los datos no disponibles de las covariables se abordaron mediante indicadores de no disponibilidad. Para evaluar las desviaciones no lineales respecto a la proporcionalidad de los riesgos, utilizamos *splines* cúbicos restringidos para realizar una prueba no paramétrica de si la asociación entre THE y ECV se modificaba en función del tiempo transcurrido desde el primer parto.^{27,28} Dado que no se puso de manifiesto una no linealidad, se examinó la posible existencia de desviaciones lineales mediante una prueba de cociente de verosimilitudes en la que se compararon modelos anidados con y sin términos de interacción multiplicativos entre los siguientes parámetros: 1) hipertensión gestacional y tiempo transcurrido desde el primer parto; y 2) preeclampsia y tiempo transcurrido desde el primer parto: no se observaron desviaciones lineales respecto a la proporcionalidad de los riesgos ($p = 0,12$). Se obtuvieron las curvas de incidencia acumulada para la ECV con un ajuste multivariable en los valores de la media y la moda de las covariables continuas y cualitativas, respectivamente, utilizando el estimador de Breslow.

Para evaluar la hipertensión crónica, la hipercolesterolemia, la DMT2 y los cambios del IMC que se produjeron después del primer embarazo como posibles factores mediadores, utilizamos el método de la diferencia, ajustando modelos con y sin estos factores de riesgo de ECV establecidos²⁹. La hipertensión crónica, la hipercolesterolemia y la DMT2 se trataron como factores mediadores del riesgo binarios y dependientes del tiempo, y una vez que en una mujer aparecía uno de estos factores, se consideraba que lo tenía hasta el final del seguimiento. El IMC se trató como un factor mediador del riesgo continuo y variable a lo largo del tiempo, y se actualizó durante el seguimiento según los cambios del peso notificados por las propias participantes. El análisis de factores mediadores del riesgo requiere aceptar los siguientes supuestos: 1) no hay efectos de confusión entre exposición

no medida y resultados; 2) no hay efectos de confusión entre factores mediadores no medidos y resultados; 3) no hay efectos de confusión entre exposición no medida y factores de confusión; y 4) no hay efectos de confusión entre factores mediadores y resultados que se vean afectados por la exposición³⁰. Para introducir un control respecto a los efectos de confusión de estas relaciones, introdujimos un ajuste adicional para las conductas actualizadas a lo largo del seguimiento en los modelos de mediación en el riesgo. Evaluamos la posible presencia de interacciones entre cada mediador del riesgo y los THE utilizando pruebas de cociente de verosimilitudes de modelos anidados con y sin las interacciones; no se observó ninguna interacción entre la exposición y los mediadores ($p > 0,05$ en todos los casos). Utilizamos la macro %mediate del programa SAS para calcular la proporción de THE-ECV mediada conjuntamente por la hipertensión crónica, la DMT2, la hipercolesterolemia y el IMC^{31, 32}. Se llevaron a cabo varios análisis de sensibilidad para examinar la robustez de nuestros resultados (apéndice del Suplemento). Todos los análisis se realizaron con el programa SAS 9.4 (SAS Institute, Inc.).

RESULTADOS

Aproximadamente un 10% de las mujeres presentaron THE en su primer embarazo. Los primeros partos se produjeron entre los años 1964 y 2008 a una edad media de $27,0 \pm 4,7$ años. Las mujeres con THE en el primer embarazo fueron similares a las mujeres con un primer embarazo normotenso en lo relativo a los parámetros demográficos y los comportamientos relacionados con la salud (tabla 1). Sin embargo, las mujeres con THE mostraron una probabilidad >3 veces superior de tener un IMC previo al embarazo $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ y también una mayor probabilidad de que uno de sus progenitores hubiera sufrido un evento de ECV prematuro.

Al llegar al final del seguimiento, cuando las participantes tenían una mediana de edad de 61 (RIC: 57-64 años; rango 33-71 años) con una mediana de seguimiento de 34 años después del primer parto (RIC: 29-40 años; rango 2-54 años), un total de 1074 (1,8%) mujeres habían sufrido un primer evento de ECV —560 eventos de EC (554 IM y 6 EC mortales) y 515 ictus ($n = 1$ mujer había presentado tanto un IM como un ictus). En los modelos plenamente ajustados, las mujeres con THE en el primer embarazo presentaron un aumento del 63% en la tasa de ECV en comparación con las mujeres con un primer embarazo normotenso (IC del 95%: 1,4-1,9) (tabla 2, modelo 2). Un ajuste respecto al IMC previo al embarazo, el tabaquismo y los antecedentes de ECV de los progenitores explicaba la mayor parte de la atenuación modesta observada entre las estimaciones ajustadas respecto a edad, raza/origen étnico y nivel de estudios de los pa-

TABLA 1. Características de las participantes en el estudio Nurses' Health Study II normalizadas según la edad, en función de la presencia de hipertensión en el primer embarazo

	Presencia de trastorno hipertensivo en el primer embarazo		
	Embarazo normotenso (n = 54.756, 90,7%)	Hipertensión gestacional (n = 1789, 3,0%)	Preeclampsia (n = 3834, 6,4%)
Edad en el primer parto, años ^a	27,0 ± 4,6	28,2 ± 4,9	27,0 ± 4,8
Edad en la inclusión en el NHSII (1989), años ^a	35,1 ± 4,7	34,3 ± 4,7	34,5 ± 4,6
Nulípara en la inclusión en el NHSII	16	18	16
Raza/origen étnico			
Blancas	94	95	94
Negras	1	1	1
Hispanas/latinas	2	1	2
Asiáticas	1	1	1
Otras/multirraciales	2	2	2
Nivel de estudios de la madre de la participante > 12 años	32	32	32
Nivel de estudios del padre de la participante > 12 años	38	35	38
Actividad física extenuante, a la edad de 18-22 años			
Nunca	28	29	27
10-12 meses/año	11	11	11
Índice de masa corporal previo al embarazo, kg/m ²	21,8 ± 3,5	23,3 ± 4,4	22,9 ± 4,2
Índice de masa corporal previo al embarazo ≥ 30 kg/m ²	2	7	6
Diabetes mellitus tipo 2 previa al embarazo ^b	< 1	0	0
Hipercolesterolemia previa al embarazo	3	3	4
Antecedentes de IM/EC mortal o ictus antes de los 60 años de edad en los progenitores	20	24	24
Puntuación del <i>Alternative Healthy Eating Index</i> ^c			
Quintil más bajo (no saludable)	20	23	22
Quintil más alto (saludable)	19	20	18
Tabaquismo previo al embarazo			
Nunca	68	70	68
Exfumadora	10	9	10
Fumadora actual	22	21	22
Consumo de alcohol previo al embarazo			
Ninguno	26	27	28
≤ 1 bebida/sem	37	36	36
2-6 bebidas/sem	29	29	28
≥ 1 bebida/d	8	8	8
Uso de anticonceptivos orales previo al embarazo			
Nunca	22	21	19
< 2 años	25	26	27
2-< 4 años	22	21	22
≥ 4 años	31	32	32
Parto pretérmino (< 37 semanas) en el primer parto	8	8	16

Continúa en la página siguiente

dres, y las estimaciones con un ajuste completo. Cuando examinamos por separado la hipertensión gestacional y la preeclampsia con los criterios de valoración de EC e ictus, hubo asociaciones significativas entre la preeclampsia y la EC (HR: 2,2; IC del 95%: 1,7-2,8) y entre la hipertensión gestacional y el ictus (HR: 1,6; IC del 95%: 1,0-2,4) (**ilustración central**). La aplicación de un ajuste adicional respecto a los datos actualizados de tabaquismo, alimentación, consumo de alcohol, actividad física y uso de anticonceptivos orales después del embarazo produjo una atenuación leve pero no modificó las conclusiones (datos no presentados). Las mujeres con THE en el primer embarazo presentaron unas tasas de ECV elevadas en comparación con las mujeres con un primer embarazo normotenso, con independencia de la duración de la gestación (**tabla 3**).

Las mujeres con THE en el primer embarazo presentaron también la ECV a una edad ligeramente más temprana y tras un período de tiempo inferior después de su primer embarazo, en comparación con las mujeres con un primer embarazo normotenso (**tabla 2**). El aumento de la frecuencia de ECV en las mujeres con THE en el primer embarazo pasó a ser estadísticamente significativa entre las edades de 40 y 49 años, con un aumento de la tasa de entre el 41% y el 81% hasta la edad de 69 años (**tabla 1 del Suplemento**). Las mujeres con THE presentaron una incidencia acumulada de ECV superior que apareció aproximadamente 10 años después del primer parto en las mujeres con preeclampsia y 30 años después del primer parto en las mujeres con hipertensión gestacional (**figura 3**).

En total, un 12% de las mujeres tuvieron como mínimo 1 embarazo caracterizado por la presencia de THE a lo largo de la vida, y un 2,2% (n = 1265) presentaron THE recurrentes (**tabla 4**). El hecho de haber sufrido algún THE se asoció a una tasa de ECV un 63% superior (IC del 95%: 1,4-1,9) en comparación con las mujeres sin THE (**tabla 4, modelo 3**). Las mujeres con 1 embarazo complicado por THE presentaron una tasa de ECV un 48% superior (IC del 95%: 1,2-1,8), y las mujeres con 2 o más embarazos con THE mostraron una tasa 2,3 veces superior (IC del 95%: 1,7-3,1) en comparación con las mujeres en las que todos los embarazos fueron normotensos. Las mujeres con antecedentes de 1 o más embarazos con THE presentaron unas tasas superiores de ECV, con independencia de cuál fuera el embarazo complicado por THE, si bien el riesgo relativo más alto fue el observado en las mujeres con THE recurrentes que habían afectado a su primer embarazo y luego a un segundo o posterior embarazo (HR: 2,5; IC del 95%: 1,8-3,3).

Al comparar los modelos de los THE y la ECV con y sin factores de riesgo de ECV aparecidos después del embarazo, un 63,8% (IC del 95%: 38,6%-83,2%; p < 0,0001) de la asociación entre los THE en el primer embarazo y la

ECV se explicaba conjuntamente por la aparición posterior de hipertensión crónica, hipercolesterolemia, DMT2 y cambios en el IMC (tabla 5). La proporción mediada (PM) por estos factores fue mayor en el caso de la hipertensión gestacional (PM = 83,8%) que en el de la preeclampsia (PM = 57,3%). Todos los factores de riesgo de ECV contribuían a la mediación del riesgo; sin embargo, la hipertensión crónica explicaba la mayor parte de la proporción, seguida de los cambios del IMC, la hipercolesterolemia y la DMT2. La hipertensión crónica explicaba por sí sola un 81% y un 48% de la asociación entre la hipertensión gestacional y la preeclampsia con la ECV, respectivamente. En las mujeres con eventos de ECV, el 95% de las que tuvieron hipertensión gestacional (n = 39 de 41) y el 89% de las que tuvieron preeclampsia (n = 101 de 113) desarrollaron una hipertensión crónica entre el primer embarazo y su primer evento de ECV.

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD. Los análisis de sensibilidad realizados para abordar la posibilidad de errores en la clasificación de los resultados, un sesgo de inmortalidad en el tiempo-persona y factores de confusión no medidos, y para examinar un método alternativo de manejo de los datos no disponibles (imputación múltiple mediante ecuaciones encadenadas) no modificaron prácticamente los resultados (apéndice del Suplemento, tablas 2 y 3 del Suplemento).

DISCUSIÓN

Las mujeres con THE en el primer embarazo presentaron una tasa de eventos futuros de ECV un 63% superior en comparación con las mujeres con normotensión, incluso después de tener en cuenta los factores de riesgo comunes importantes, incluido el IMC previo al embarazo, el tabaquismo y los antecedentes de ECV en los progenitores. Esta tasa elevada se explicaba en gran parte por la posterior aparición de factores de riesgo de ECV establecidos (hipertensión crónica, hipercolesterolemia, DMT2 y cambios en el IMC) en los años posteriores a un primer embarazo hipertensivo. La relación entre los THE y la ECV se debía a las asociaciones entre la preeclampsia y la EC y entre la hipertensión gestacional y el icтус.

Este estudio profundiza en nuestro conocimiento de la relación entre los THE y la ECV materna a largo plazo y resalta los objetivos para una posible reducción del riesgo. En estudios anteriores, en gran parte sin un ajuste respecto a los factores de confusión cardiometabólicos previos al embarazo, se ha sugerido un aumento del riesgo de ECV de entre 1,7 y 2,7 veces en las mujeres con antecedentes de THE, dependiendo de la exposición específica y del resultado de interés, la duración del seguimiento y el grado de ajuste aplicado¹. El carácter longitu-

	Presencia de trastorno hipertensivo en el primer embarazo		
	Embarazo normotenso (n = 54.756, 90,7%)	Hipertensión gestacional (n = 1789, 3,0%)	Preeclampsia (n = 3834, 6,4%)
Paridad final ^d			
1 parto	16	21	22
2 partos	49	48	49
3 partos	26	23	23
≥ 4 partos	9	8	7

Los valores corresponden a media ± DE o % y se han estandarizado respecto a la distribución de edades de la población del estudio. Los valores de las variables políticas pueden no sumar el 100% debido al redondeo. No se dispuso de información sobre las características anteriores en n = 6934 para el nivel de estudios de la madre de la participante, n = 7689 para el nivel de estudios del padre de la participante, n = 352 para el tabaquismo antes del embarazo, n = 351 para la actividad física extenuante a la edad de 18-22 años, n = 255 para el consumo de alcohol antes del embarazo, n = 27.460 para la puntuación de la alimentación del *Alternative Healthy Eating Index*, y n = 974 para el uso de anticonceptivos orales antes del embarazo. ^a Valor no ajustado respecto a la edad. ^b n = 11 mujeres (0,02%) presentaron una diabetes mellitus de tipo 2 antes del primer embarazo (todas ellas tuvieron un primer embarazo normotenso). ^c Alimentación declarada por la propia participante basándose en la información sobre la alimentación en la escuela secundaria (en el caso de las mujeres con el primer parto antes de 1991) o en el período de 0 a 3 años antes del primer parto si este se había producido en 1991 o después. ^d Paridad final según los antecedentes de embarazo a lo largo de la vida notificados en el cuestionario bianual de 2009.

EC = enfermedad coronaria; IM = infarto de miocardio; NHSII = *Nurses' Health Study II*.

dinal del estudio NHSII permitió aplicar un ajuste completo respecto a los factores de riesgo previos al embarazo; sin embargo, la inclusión de las variables demográficas y de comportamiento previas al embarazo tan solo atenuó ligeramente los valores de HR para la relación entre los THE y las ECV. En nuestro estudio observamos que el 64% del aumento del riesgo de ECV asociado a los THE se explicaba por la posterior aparición de hipertensión crónica, hipercolesterolemia, DMT2 y cambios en el IMC. El hecho de que la hipertensión crónica explicaba gran parte de esa asociación es coherente con lo indicado por análisis previos de la mediación en el riesgo^{5, 12, 13}. Por ejemplo, en un análisis realizado en 220.024 mujeres de una media de edad de 57 años en la situación inicial y que fueron objeto de un seguimiento durante una mediana de 7 años en el *UK Biobank*, se observó que la hipertensión crónica explicaba un 64% del aumento del riesgo de EC en las mujeres con antecedentes de THE¹³. El grado elevado de mediación en el riesgo observado en la relación entre THE y ECV puede explicar también en parte por qué la inclusión de los THE en una puntuación de riesgo de ECV establecida no parece mejorar la predicción de las ECV en las mujeres de edad ≥ 40 años³³.

Las mujeres participantes en el estudio NHSII fueron objeto de un seguimiento durante una mediana de 34 años después del primer parto y aportan una información completa sobre los antecedentes reproductivos, que permitió examinar el riesgo de ECV asociado a la exposición a los THE en cualquier embarazo. Aunque los antecedentes de THE en cualquier embarazo aumentaban el riesgo de ECV de una mujer en comparación con las mu-

FIGURA 2. Calendario de recogida de datos y seguimiento analítico del Nurses' Health Study II

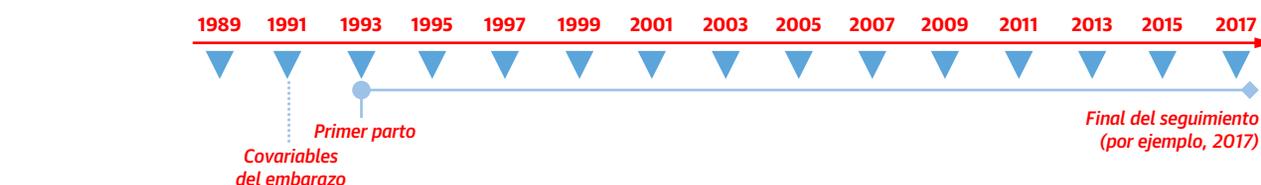
Las participantes en el estudio *Nurses' Health Study II* (NHSII) fueron incluidas en él en 1989 y son objeto de un seguimiento prospectivo a través de cuestionarios cada 2 años:



Las participantes aportaron datos de tiempo-persona para el análisis desde el primer parto hasta el evento de ECV confirmado, la muerte, el último cuestionario devuelto o el año 2017. Por lo tanto, se utilizó el año del primer parto notificado en el cuestionario bianual de 2009 para determinar el inicio del seguimiento de cada participante.



En el 17% de las participantes en el estudio NHSII incluidas en el análisis, el primer parto se produjo durante el seguimiento activo del NHSII (después de la inclusión en 1989). En el caso de estas mujeres, las covariables previas al embarazo se obtuvieron del cuestionario bianual inmediatamente anterior al año del primer parto.



Determinación de la exposición y asignación de la información sobre las covariables previas al embarazo en las participantes que tuvieron su primer parto antes de la inclusión en la cohorte y en las que tuvieron su primer parto durante el seguimiento activo. ECV = enfermedad cardiovascular.

jes sin THE, los THE recurrentes, en 2 o más embarazos, se asociaron a un aumento del riesgo de ECV a más del doble, y estos resultados son coherentes con los obtenidos en el *Swedish Medical Birth Register*³⁴.

Gran parte de la literatura médica previa se ha centrado en la preeclampsia o ha examinado los trastornos hipertensivos de forma conjunta; con un total de > 60.000 mujeres con partos previos, en nuestro estudio pudimos examinar la hipertensión gestacional y la preeclampsia por separado, y ello puso de manifiesto relaciones diferentes e informativas. Las mujeres con antecedentes de preeclampsia en el primer parto presentaron un aumento de la tasa de EC pero no de la de ictus, mientras que ocurrió lo contrario en las mujeres con antecedentes de hipertensión gestacional, puesto que este factor comportaba un aumento de la tasa de ictus pero no de la de EC. Esta observación

es coherente con una mayor apreciación de que los subtipos de THE pueden corresponder a fenotipos de enfermedad distintos en vez de a un espectro continuo de gravedad. La sugerencia de que la hipertensión gestacional podría tener una relación más fuerte con el ictus que la que tiene la preeclampsia en nuestros datos es coherente con lo observado en el estudio de la *Northern Finland Birth Cohort* 1966⁴. Además, nuestros resultados en cuanto a la mediación en el riesgo pusieron de manifiesto que la hipertensión crónica explicaba una proporción más alta de la asociación entre hipertensión gestacional y ECV que de la existente entre preeclampsia y ECV; y nosotros hemos observado anteriormente que las mujeres con hipertensión gestacional tienen un riesgo de desarrollar hipertensión crónica superior al de las mujeres con preeclampsia¹⁰. A la vista de estos resultados y de la primacía de la hiper-

TABLA 2. Trastornos hipertensivos en el primer embarazo y enfermedad cardiovascular

	Presencia de trastorno hipertensivo en el primer embarazo			
	Embarazo normotenso (n = 54.756, 90,7%)	Hipertensión gestacional (n = 1789, 3,0%)	Preeclampsia (n = 3834, 6,4%)	Trastornos hipertensivos del embarazo (n = 5623, 9,3%)
ECV (EC o ictus)				
Casos/años-persona	920/1.885.474	41/57.900	113/128.840	154/186.740
Exceso de casos por 100.000 años-persona	—	22	39	34
Mediana (RIC) de edad en el evento, años ^a	56 (50-62)	58 (52-63)	55 (47-60)	56 (48-62)
Mediana (RIC) de tiempo hasta el evento, años ^a	35 (29-40)	32 (27-37)	34 (29-39)	33 (28-38)
Modelo 1	1,00 (ref)	1,55 (1,13-2,12)	1,87 (1,54-2,28)	1,78 (1,50-2,11)
Modelo 2	1,00 (ref)	1,41 (1,03-1,93)	1,72 (1,42-2,10)	1,63 (1,37-1,94)
EC				
Casos/años-persona	467/1.831.185	19/56.130	74/125.080	93/181.210
Exceso de casos por 100.000 años-persona	—	8	34	26
Mediana de edad (RIC) en el evento, años ^a	56 (51-61)	61 (55-65)	55 (47-61)	57 (50-62)
Mediana (RIC) de tiempo hasta el evento, años ^a	34 (28-39)	31 (26-36)	33 (28-38)	32 (27-37)
Modelo 1	1,00 (ref)	1,42 (0,90-2,25)	2,42 (1,90-3,10)	2,12 (1,70-2,65)
Modelo 2	1,00 (ref)	1,27 (0,80-2,02)	2,21 (1,73-2,84)	1,93 (1,54-2,41)
Ictus				
Casos/años-persona	454/1.831.172	22/56.133	39/125.045	61/181.178
Exceso de casos por 100.000 años-persona	—	14	6	9
Mediana (RIC) de edad en el evento, años ^b	57 (50-62)	56 (52-62)	54 (48-60)	55 (48-61)
Mediana (RIC) de tiempo hasta el evento, años ^b	34 (28-39)	31 (26-36)	33 (28-38)	32 (27-37)
Modelo 1	1,00 (ref)	1,67 (1,09-2,56)	1,29 (0,93-1,80)	1,41 (1,08-1,84)
Modelo 2	1,00 (ref)	1,56 (1,01-2,40)	1,21 (0,87-1,68)	1,32 (1,00-1,73) ^c

Los valores corresponden a la HR y al IC del 95%, a menos que se indique lo contrario. El exceso de casos (diferencias de tasas) se calculó restando la incidencia (casos/años-persona) en las participantes no expuestas de la incidencia en las participantes expuestas. El modelo 1 se ha ajustado en función de la edad en el momento del primer parto (años), la edad en el momento de la inclusión en el estudio NHSII (años), la raza/origen étnico (negra, hispana/latina, asiática, blanca [ref], otras/multirracial) y el nivel de estudios de los padres (< 9, 9-11, 12, 13-15, ≥ 16 años [ref]). El modelo 2 se ajustó, además, respecto a la actividad física a las edades de 18-22 años (nunca, 1-3 [ref], 4-6, 7-9, 10-12 meses/año), el tabaquismo antes del embarazo (nunca [ref], ex fumadora, fumadora actual), el IMC antes del embarazo (< 18,5, 18,5-24,9 [ref], 25-29,9, ≥ 30 kg/m²), el consumo de alcohol antes del embarazo (ninguno [ref], ≤ 1 bebida/semana, 2-6 bebidas/semana, ≥ 1 bebida/día, etc.), la puntuación del *Alternative Healthy Eating Index* (AHEI) antes del embarazo (quintiles con el quinto quintil [ref] como categoría de alimentación más saludable), el uso de anticonceptivos orales antes del embarazo (nunca [ref], < 2, 2-< 4, ≥ 4 años), la hipercolesterolemia antes del embarazo (no [ref], sí), y los antecedentes de EC y/o ictus en los padres antes de los 60 años de edad (EC solamente para el modelo de EC, ictus solamente para el modelo de ictus, EC o ictus para los modelos de ECV; no [ref], sí). ^a p < 0,0001 en una prueba global de la diferencia en la distribución de la edad/tiempo hasta el evento de ECV entre los grupos de exposición al trastorno hipertensivo en el primer embarazo. ^b p < 0,05 en una prueba global de la diferencia en la distribución de la edad/tiempo hasta el evento de ECV entre los grupos de exposición al trastorno hipertensivo en el primer embarazo. ^c El valor de la HR para la asociación entre ictus y trastornos hipertensivos del embarazo fue estadísticamente significativo (p = 0,0467; IC del 95%: 1,004-1,726).

ECV = enfermedad cardiovascular; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

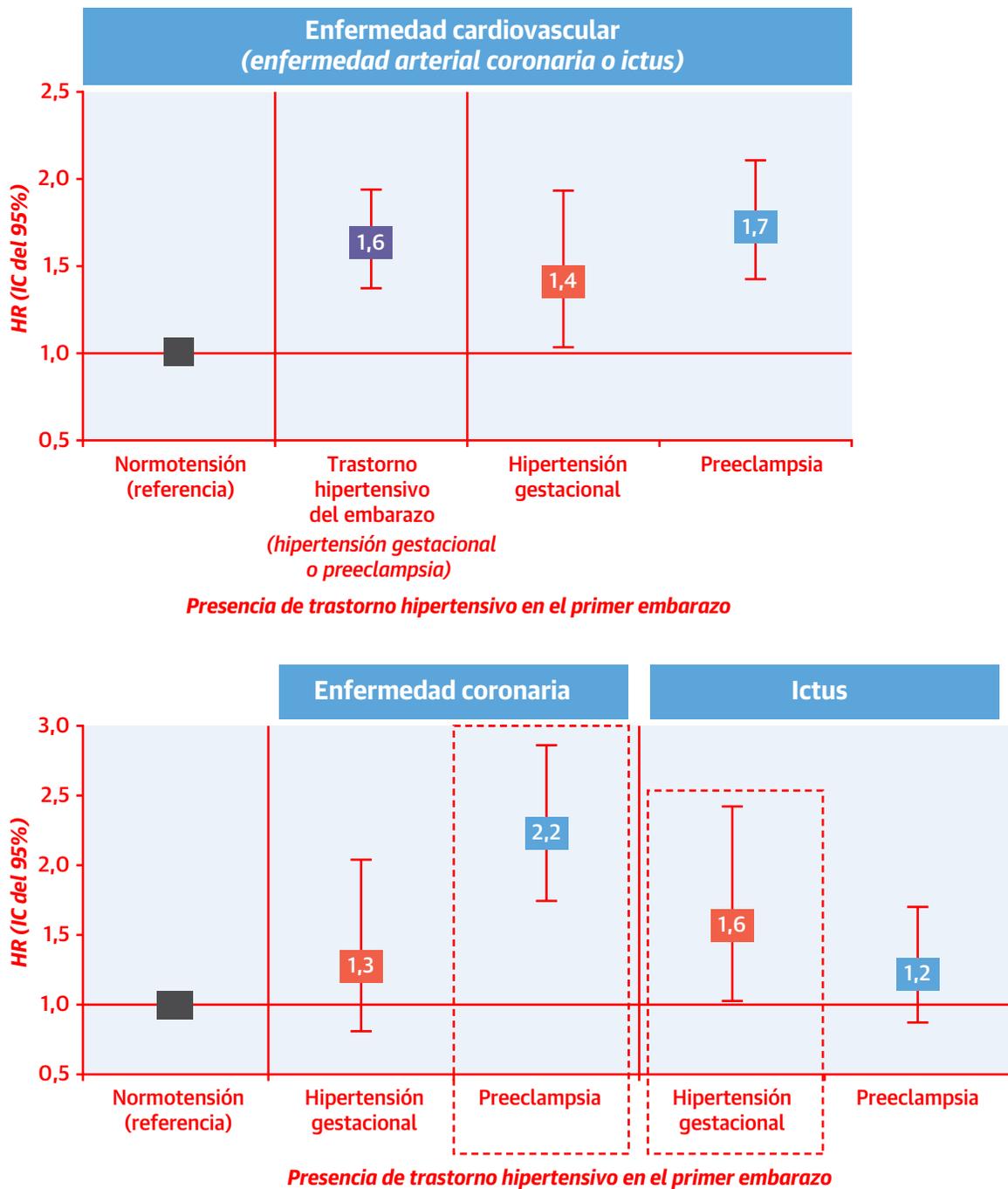
tensión como factor de riesgo para el ictus³⁵, no resulta extraño observar la asociación entre hipertensión gestacional e ictus en el presente análisis.

Aunque la hipertensión gestacional parece ser un fenotipo hipertensivo puro, la fisiopatología que subyace en la preeclampsia es más heterogénea y deriva de una placentación anormal que da lugar a una disfunción endotelial, deterioro del sistema vascular, vasoconstricción e isquemia de órganos finales durante el embarazo³⁶. En los años y décadas siguientes al parto, las mujeres que han presentado preeclampsia muestran una disfunción endotelial vascular, cambios en la estructura y la función del corazón y un aumento del envejecimiento vascular prematuro y la aterosclerosis subclínica³⁶⁻⁴¹. Es posible que la disfunción endotelial actúe como factor de riesgo

común en la preeclampsia y en la EC a través de una vascularización insuficiente del útero durante el embarazo y del miocardio en una fase posterior de la vida⁴⁰.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. La limitación principal del estudio es la posibilidad de una clasificación errónea de la exposición, dado que fueron las propias enfermeras participantes las que notificaron los THE. Sin embargo, un estudio de validación del NHSII confirmó la existencia de una evidencia indicativa de preeclampsia en los registros médicos de la mayoría de las mujeres que la notificaron. Aunque los THE incluyen, además, la hipertensión crónica y la preeclampsia sobreañadida⁴², este análisis se centró en la hipertensión de nueva aparición durante el embarazo (hipertensión gestacional y

ILUSTRACIÓN CENTRAL Asociaciones diferentes según el trastorno hipertensivo del embarazo y los subtipos de enfermedades cardiovasculares



Stuart JJ, et al. J Am Coll Cardiol. 2022;79(19):1901-1913.

Los valores de HR y del IC del 95% se obtuvieron a partir de modelos de riesgos proporcionales de Cox totalmente ajustados (tabla 2, modelo 2). La asociación global entre tener un trastorno hipertensivo en el primer embarazo y la enfermedad cardiovascular de la madre a largo plazo parecía deberse a las asociaciones subyacentes entre la preeclampsia y la enfermedad arterial coronaria y entre la hipertensión gestacional y el ictus.

TABLA 3. Trastornos hipertensivos en el primer embarazo y enfermedad cardiovascular según la duración de la gestación

ECV (EC o ictus)	THE y duración del embarazo en el parto						
	A término (≥ 37 semanas)				Pretérmino (< 37 semanas)		
	Embarazo normotenso (n = 50.404, 83,5%)	Hipertensión gestacional (n = 1643, 2,7%)	Preeclampsia (n = 3216, 5,3%)	THE (n = 4859, 8,1%)	Hipertensión gestacional (n = 146, 0,2%)	Preeclampsia (n = 618, 1,0%)	THE (n = 764, 1,3%)
Casos/años-persona	820/1.737.169	40/53.413	95/109.544	135/162.957	1/4487	18/19.296	19/23.783
Exceso de casos por 100.000 años-persona	—	28	40	36	^a	46	33
Modelo 1	1,00 (ref)	1,69 (1,23-2,33)	1,89 (1,53-2,34)	1,83 (1,52-2,19)	^a	2,21 (1,39-3,53)	1,88 (1,19-2,96)
Modelo 2	1,00 (ref)	1,53 (1,11-2,11)	1,74 (1,40-2,15)	1,67 (1,39-2,01)	^a	2,04 (1,27-3,25)	1,74 (1,10-2,75)

Se presentan los valores de HR y los correspondientes IC del 95% para los modelos 1 y 2. El exceso de casos (diferencias de tasas) se calculó restando la incidencia (casos/años-persona) en las participantes no expuestas de la incidencia en las participantes expuestas. Pruebas de modificación del efecto por el parto pretérmino en el modelo con ajuste completo (modelo 2) mediante pruebas de cociente de verosimilitudes, comparando los modelos con y sin términos de interacción multiplicativos entre los THE y el parto pretérmino: p = 0,31 (para la exposición a THE de 3 categorías) y p = 0,87 (para la exposición a THE binaria). El modelo 1 se ha ajustado en función de la edad en el momento del primer parto (años), la edad en el momento de la inclusión en el estudio NHSII (años), la raza/origen étnico (negra, hispana/latina, asiática, blanca [ref], otras/multirracial) y el nivel de estudios de los padres (< 9, 9-11, 12, 13-15, ≥ 16 años [ref]). El modelo 2 se ajustó, además, respecto a la actividad física a las edades de 18-22 años (nunca, 1-3 [ref], 4-6, 7-9, 10-12 meses/año), el tabaquismo antes del embarazo (nunca [ref], ex fumadora, fumadora actual), el IMC antes del embarazo (< 18,5, 18,5-24,9 [ref], 25-29,9, ≥ 30 kg/m²), el consumo de alcohol antes del embarazo (ninguno [ref], ≤ 1 bebida/semana, 2-6 bebidas/semana, ≥ 1 bebida/día, etc.), la puntuación del *Alternative Healthy Eating Index* antes del embarazo (cuintiles con el quinto cuartil [ref] como categoría de alimentación más saludable), el uso de anticonceptivos orales antes del embarazo (nunca [ref], < 2, 2-< 4, ≥ 4 años), la hipercolesterolemia antes del embarazo (no [ref], sí), y los antecedentes de EC y/o ictus en los padres antes de los 60 años de edad (EC solamente para el modelo de EC, ictus solamente para el modelo de ictus, EC o ictus para los modelos de ECV; no [ref], sí). Estos resultados proceden de 6 modelos diferentes: un modelo con trastornos hipertensivos en el embarazo y primeros embarazos normotensos divididos en función del parto a término o pretérmino (es decir, 4 categorías de exposición) y otro modelo con primeros embarazos con preeclampsia, hipertensión gestacional y normotensos divididos en función del parto a término o pretérmino (es decir, 6 categorías de exposición); el grupo de referencia fue el de normotensos a término. Los resultados de las mujeres con partos pretérmino normotensos (n = 4352; 7,2%) no se muestran en la tabla, pero se obtuvieron dentro de los mismos modelos: HR con ajuste completo = 1,41 (IC 95%: 1,14-1,73). ^a Resultados no mostrados dado que solamente hubo 1 evento de ECV entre las mujeres con hipertensión gestacional y un primer parto pretérmino.

THE = trastornos hipertensivos del embarazo; otras abreviaturas como en las tablas 1 y 2.

preeclampsia), lo cual es coherente con lo presentado en la literatura existente sobre los THE y la ECV¹. Aunque no podemos descartar la posibilidad de que existan factores de confusión residuales o no medidos (como los

determinantes sociales de la salud), en este estudio se ha aplicado el ajuste para covariables previas al embarazo más completo disponible en la actualidad. Además, teniendo en cuenta los valores de E calculados, un factor

FIGURA 3. Incidencia acumulada de enfermedades cardiovasculares con un ajuste multivariable

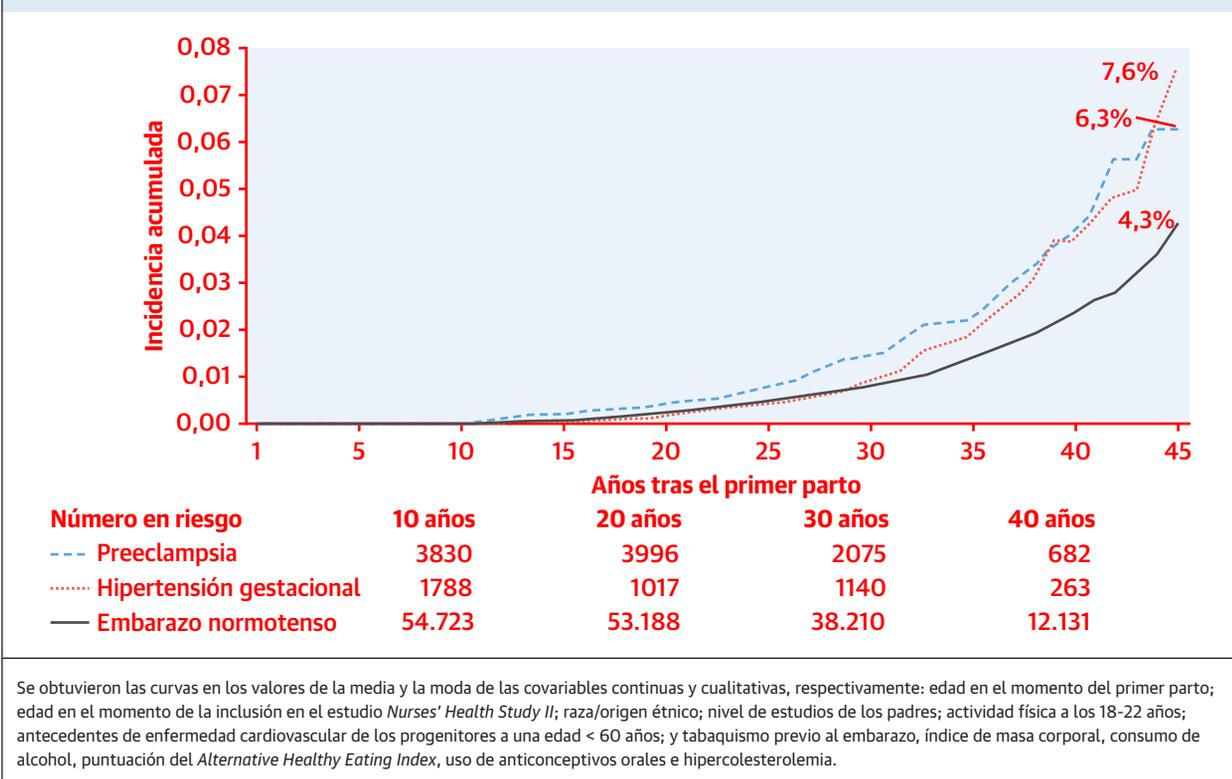


TABLA 4. Trastornos hipertensivos en algún momento o de forma recurrente en el primer embarazo y enfermedad cardiovascular

Antecedentes de embarazos a la edad de 40 años		n (%)	Casos/ años-persona	HR (IC del 95%)		
				Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
Algún THE ^a		6639 (11,6)	180/137.586	1,78 (1,52-2,10)	1,63 (1,38-1,92)	1,63 (1,39-1,92)
Número de embarazos con THE						
0		50.498 (88,4)	824/1.084.133	1,00 (ref)	1,00 (ref)	1,00 (ref)
1		5374 (9,4)	132/111.825	1,61 (1,34-1,94)	1,48 (1,23-1,79)	1,48 (1,23-1,78)
2+		1265 (2,2)	48/25.761	2,53 (1,89-3,39)	2,26 (1,68-3,04)	2,28 (1,70-3,07)
Primer embarazo	Segundo o posterior embarazo					
Normotenso	Todos los normotensos	42.397 (74,2)	670/906.026	1,00 (ref)	1,00 (ref)	1,00 (ref)
Normotenso	Sin otros embarazos	8101 (14,2)	154/178.107	1,25 (1,04-1,49)	1,19 (0,99-1,42)	1,15 (0,96-1,39)
Normotenso	Cualquier THE	1336 (2,3)	38/28.147	1,80 (1,30-2,50)	1,65 (1,19-2,29)	1,67 (1,20-2,32)
THE	Todos los normotensos	2979 (5,2)	63/61.140	1,46 (1,13-1,89)	1,36 (1,05-1,77)	1,36 (1,05-1,76)
THE	Sin otros embarazos	1178 (2,1)	33/24.957	2,01 (1,41-2,85)	1,76 (1,23-2,51)	1,71 (1,20-2,45)
THE	Cualquier THE	1146 (2,0)	46/23.342	2,78 (2,06-3,74)	2,45 [1,81-3,32]	2,45 (1,81-3,31)

Este análisis de los THE a lo largo de toda la vida comenzó el seguimiento a la edad de 40 años y se limitó a 57.137 mujeres con partos previos, tras excluir a las mujeres que presentaron una ECV antes de los 40 años (n = 31) y a las que tuvieron algún embarazo después de los 39 años (n = 3211). La variable de exposición de 3 categorías para el número de embarazos con THE se obtuvo mediante la suma de los embarazos con THE en todos los embarazos de la vida: 1) 0 embarazos con THE; 2) 1 embarazo con THE; 3) 2+ embarazos con THE. La variable de exposición de 6 categorías clasificó a las participantes en función de la presencia de THE en el primer embarazo y de la presencia de THE en el segundo o posterior embarazo: 1) normotensión en todos los embarazos; 2) normotensión en el primer embarazo, sin embarazos adicionales; 3) normotensión en el primer embarazo, THE (preeclampsia o hipertensión gestacional) en al menos 1 embarazo posterior; 4) THE en el primer embarazo, normotensión en todos los embarazos posteriores; 5) THE en el primer embarazo, sin embarazos adicionales; y 6) THE en el primer embarazo con recurrencia en al menos 1 embarazo posterior. Las mujeres sin eventos del criterio de valoración a la edad de 40 años y sin ningún parto después de la edad de 39 años aportaron tiempo-persona a los modelos a partir de la edad de 40 años. El modelo 1 se ha ajustado en función de la edad en el momento del primer parto (años), la edad en el momento de la inclusión en el estudio NHSII (años), la raza/origen étnico (negra, hispana/latina, asiática, blanca [ref], otras/multirracial) y el nivel de estudios de los padres (< 9, 9-11, 12, 13-15, ≥ 16 años [ref]). El modelo 2 se ajustó, además, respecto a la actividad física a las edades de 18-22 años (nunca, 1-3 [ref], 4-6, 7-9, 10-12 meses/año), el tabaquismo antes del embarazo (nunca [ref], ex fumadora, fumadora actual), el IMC antes del embarazo (< 18,5, 18,5-24,9 [ref], 25-29,9, ≥ 30 kg/m²), el consumo de alcohol antes del embarazo (ninguno [ref], ≤ 1 bebida/semana, 2-6 bebidas/semana, ≥ 1 bebida/día, etc.), la puntuación del *Alternative Healthy Eating Index* antes del embarazo (quintiles con el quinto quintil [ref] como categoría de alimentación más saludable), el uso de anticonceptivos orales antes del embarazo (nunca [ref], < 2, 2-4, ≥ 4 años), la hipercolesterolemia antes del embarazo (no [ref], sí), y los antecedentes de EC y/o ictus en los padres antes de los 60 años de edad (EC solamente para el modelo de EC, ictus solamente para el modelo de ictus, EC o ictus para los modelos de ECV; no [ref], sí). El modelo 3 se ha ajustado, además, respecto a la paridad final (1-2 [ref], 3, 4+ partos). ^a El grupo de referencia para la exposición a THE en algún momento es el de no THE (es decir, todos los embarazos normotensos). El tamaño muestral, el número de casos y el valor de HR y el correspondiente IC del 95% para este grupo son iguales a los que constan en «Número de embarazos con THE» para 0 embarazos con THE.

Abreviaturas como en las tablas 1, 2 y 3.

de confusión no medido tendría que estar asociado con los THE y la ECV en una magnitud de 2,0 a 3,9 veces superior a la de las variables medidas incluidas en el modelo para que pudiera explicar las asociaciones observadas. El único factor de confusión medido que se encontraba de ese rango de valores fue la obesidad pregestacional (HR: 2,4; modelo 2 para la relación de los THE con la ECV), por lo que es poco probable que las asociaciones observadas fueran causadas por un factor de confusión no medido. Por último, las participantes en el estudio NHSII son predominantemente enfermeras blancas, y la generalización de nuestros resultados a otras poblaciones debe hacerse con cierta cautela. Concretamente, las mujeres negras no hispanas tienen un mayor riesgo de padecer THE y ECV, en comparación con las mujeres blancas no hispanas, y las tasas de preeclampsia están aumentando más rápidamente entre las mujeres negras que en las blancas⁴³; no obstante, queda por ver si la magnitud de la asociación entre THE y ECV difiere entre estas mujeres y otras mujeres de color.

Las mujeres que presentan THE suelen tener un perfil de riesgo cardiovascular sutilmente adverso antes del

embarazo, como se ha demostrado en este estudio y en otros anteriores⁴⁴. Aunque esto sugiere que la trayectoria del riesgo de ECV precede al embarazo, la aparición de los THE también puede inducir de por sí daños vasculares, endoteliales u orgánicos que aumenten directamente el riesgo de ECV de la mujer^{45, 46}. Sin embargo, independientemente de que la relación entre los THE y la ECV sea o no causal, los THE pueden ser un indicador potente del riesgo clínico. La «prueba de esfuerzo» del embarazo puede ayudar a alertar a las mujeres y a los profesionales de la salud que les atienden sobre su riesgo cardiovascular subyacente, lo cual brinda una oportunidad para la prevención primordial de los factores de riesgo de ECV^{43, 47, 48}. Sin embargo, para aprovechar esta ventana de oportunidad, es necesario establecer puentes entre la atención obstétrica y la atención primaria para la comunicación del riesgo, la intervención conductual y el seguimiento; los profesionales de la atención primaria y los cardiólogos también deben asegurarse de obtener los antecedentes reproductivos de sus pacientes.

TABLA 5. Mediación de la relación entre THE y ECV a través de la hipertensión crónica, la hipercolesterolemia, la diabetes mellitus tipo 2 y los cambios del IMC

	Presencia de trastorno hipertensivo en el primer embarazo			
	Embarazo normotenso (n = 52.668, 90,9%)	Hipertensión gestacional (n = 1675, 2,9%)	Preeclampsia (n = 3631, 6,3%)	Trastornos hipertensivos del embarazo (n = 5306, 9,2%)
Casos/años-persona	752/1.676.801	37/50.326	95/112.328	132/162.654
Sin mediadores (efecto total)	1,00 (ref)	1,52 (1,09-2,12)	1,73 (1,24-2,42)	1,67 (1,38-2,01)
Con mediadores (efecto directo) ^a	1,00 (ref)	1,07 (0,77-1,49)	1,26 (0,90-1,77)	1,20 (1,00-1,45)
Proporción mediada ^b (IC del 95%)	Ref	83,8% (3,6%-99,9%)	57,3% (24,2%-84,9%)	63,8% (38,6%-83,2%)
Mediado individualmente por:				
Hipertensión crónica	Ref	80,7% (6,1%-99,6%)	48,0% (21,9%-75,3%)	56,2% (35,2%-75,1%)
Hipercolesterolemia	Ref	19,2% (8,0%-39,2%)	15,3% (8,0%-27,4%)	16,2% (10,9%-23,4%)
Diabetes mellitus tipo 2	Ref	13,1% (5,3%-29,0%)	9,1% (4,4%-18,0%)	10,1% (6,3%-15,7%)
Cambios en el IMC	Ref	30,4% (12,1%-58,1%)	23,0% (11,8%-40,2%)	24,8% (16,3%-35,8%)

Se presentan los valores de HR y los correspondientes IC del 95% para los efectos totales y los efectos directos. Este análisis de mediación se limitó a 57.974 mujeres con partos previos, tras la exclusión de las mujeres que habían presentado hipercolesterolemia (n = 1654) o diabetes mellitus tipo 2 (n = 11) antes del primer embarazo, no se disponía de la fecha de diagnóstico de la hipercolesterolemia (n = 239), o no se disponía del índice de masa corporal (IMC) (n = 501). Los modelos se han ajustado para la edad en el primer parto (años), la edad en el momento de la inclusión en el estudio NHSII (años), la raza/origen étnico (negra, hispana/latina, asiática, blanca [ref], otras/multirracia), el nivel de estudios de los padres (< 9, 9-11, 12, 13-15, ≥ 16 años [ref]), y las siguientes variables actualizadas a lo largo del seguimiento: actividad física (nunca, 1-3 [ref], 4-6, 7-9, 10-12 meses/año), el tabaquismo (nunca [ref], ex fumadora, fumadora actual), IMC (< 18,5, 18,5-24,9 [ref], 25-29,9, ≥ 30 kg/m²), el consumo de alcohol (ninguno [ref], ≤ 1 bebida/sem, 2-6 bebidas/sem, ≥ 1 bebida/día), la puntuación del *Alternative Healthy Eating Index* (cuintiles con el quinto cuartil [ref] como categoría de alimentación más saludable), el uso de anticonceptivos orales (nunca [ref], < 2, 2-< 4, ≥ 4 años), la hipercolesterolemia (no [ref], sí), y los antecedentes de enfermedad coronaria (EC) y/o ictus antes de los 60 años de edad en los padres (EC solamente para el modelo de EC, ictus solamente para el modelo de ictus, EC o ictus para los modelos de ECV; no [ref], sí). ^a Efecto directo obtenido de un modelo que incluye la hipertensión crónica, la hipercolesterolemia, la diabetes mellitus tipo 2 y el IMC. ^b Proporción de la asociación mediada conjuntamente por la aparición de hipertensión crónica, hipercolesterolemia, diabetes mellitus tipo 2 y cambios en el índice de masa corporal después del primer embarazo; p < 0,0001 para la estadística de toda la parte mediada. La inclusión adicional de la lactancia materna en estos modelos no aumentó la proporción mediada (datos no presentados). Nota: las estadísticas de cada proporción mediada pueden no sumar la proporción mediada conjuntamente y pueden superar el 100% debido a las vías compartidas, ya que en una persona pueden aparecer múltiples factores de riesgo de ECV entre los THE y el evento de ECV, y la presencia de un factor de riesgo puede afectar a otros.

Abreviaturas como en las tablas 1, 2 y 3.

CONCLUSIONES

Hasta donde nosotros sabemos, este estudio presenta el control más completo de los factores de confusión previos al embarazo en la relación entre los THE y la ECV a largo plazo y es el primero en calcular la proporción de esta asociación que es mediada conjuntamente por la hipertensión crónica, la hipercolesterolemia, la DMT2 y los cambios del IMC. Incluso después de introducir un ajuste respecto a los factores de confusión previos al embarazo, los THE en el primer embarazo siguieron estando asociados a una tasa de ECV un 63% mayor en etapas posteriores de la vida. Más del 80% del aumento del riesgo de ECV en las mujeres con hipertensión durante la gestación se debe a la aparición de hipertensión crónica después del embarazo. Aunque la mayor parte de la asociación entre la preeclampsia y la ECV se explicaba conjuntamente por los factores de riesgo de ECV establecidos, aproximadamente el 40% de la asociación quedaba sin explicar; esto sugiere que la preeclampsia puede aumentar el riesgo de ECV a través de factores de riesgo no tradicionales y/o poco reconocidos. Nuestros resultados sugieren que la detección sistemática y el tratamiento de la hipertensión crónica, la hipercolesterolemia, la DMT2 y el sobrepeso/obesidad después de un embarazo pueden retrasar, o incluso prevenir, la enfermedad cardiovascular en las mujeres con antecedentes de THE.

AGRADECIMIENTOS Los autores agradecen a las participantes y al personal del estudio *Nurses' Health Study II* su inestimable aportación.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

Esta investigación fue financiada por las siguientes subvenciones de los *National Institutes of Health*: U01 CA176726, R01 HL088521, R01 HL34594 y U01 HL145386. Este trabajo contó con el apoyo de subvenciones de la *American Heart Association* (12PRE9110014, 13GRNT17070022). La Dra. Stuart contó con el apoyo de la subvención de formación T32HL098048 del *National Heart, Lung, and Blood Institute* y la subvención de formación T32HD060454 del *National Institute of Child Health and Human Development*. La Dra. Tanz contó con el apoyo de la subvención F31HL131222 del *National Heart, Lung, and Blood Institute* dentro del *Ruth L. Kirschstein National Research Service Award*. El contenido de este artículo es responsabilidad exclusiva de los autores y no representa necesariamente la opinión oficial de los *National Institutes of Health*. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dra Jennifer Stuart, Division of Women's Health, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, 1620 Tremont Street, 3rd Floor, Boston, Massachusetts 02120, Estados Unidos. Correo electrónico: jstuart@bwh.harvard.edu. Twitter: @jenstuart_.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO:

Los THE, incluida la hipertensión gestacional y la preeclampsia, se asocian a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares que se explica de forma incompleta por los factores de riesgo comunes, como la obesidad, el tabaquismo y los antecedentes familiares.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Es necesaria investigación para establecer estrategias que reduzcan el riesgo cardiovascular a largo plazo tras un embarazo hipertensivo.

BIBLIOGRAFÍA

- Grandi SM, Filion KB, Yoon S, et al. Cardiovascular disease-related morbidity and mortality in women with a history of pregnancy complications. *Circulation*. 2019;139:1069-1079.
- Wang YX, Arvizu M, Rich-Edwards JW, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and subsequent risk of premature mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1302-1312.
- Cirillo PM, Cohn BA. Pregnancy complications and cardiovascular disease death: 50-year follow-up of the Child Health and Development Studies pregnancy cohort. *Circulation*. 2015;132:1234-1242.
- Mannisto T, Mendola P, Vaarasmaki M, et al. Elevated blood pressure in pregnancy and subsequent chronic disease risk. *Circulation*. 2013;127:681-690.
- Leon LJ, McCarthy FP, Direk K, et al. Preeclampsia and cardiovascular disease in a large UK pregnancy cohort of linked electronic health records: a CALIBER Study. *Circulation*. 2019;140:1050-1060.
- Mongraw-Chaffin ML, Cirillo PM, Cohn BA. Preeclampsia and cardiovascular disease death: prospective evidence from the child health and development studies cohort. *Hypertension*. 2010;56:166-171.
- Bergman L, Nordlof-Callbo P, Wikstrom AK, et al. Multi-fetal pregnancy, preeclampsia, and long-term cardiovascular disease. *Hypertension*. 2020;76:167-175.
- Garovic VD, White WM, Vaughan L, et al. Incidence and long-term outcomes of hypertensive disorders of pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2323-2334.
- de Havenon A, Delic A, Stulberg E, et al. Association of preeclampsia with incident stroke in later life among women in the Framingham Heart Study. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e215077.
- Stuart JJ, Tanz LJ, Missmer SA, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and maternal cardiovascular disease risk factor development: a observational cohort study. *Ann Intern Med*. 2018;169:224-232.
- Grundt SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):e285-e350. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003>
- Haug EB, Horn J, Markovitz AR, et al. Association of conventional cardiovascular risk factors with cardiovascular disease after hypertensive disorders of pregnancy: analysis of the Nord-Trøndelag Health Study. *JAMA Cardiol*. 2019;4: 628-635.
- Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, et al. Long-term cardiovascular risk in women with hypertension during pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2743-2754.
- 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. *Circulation*. 2011;123:1243-1262.
- Stuart JJ, Gray KJ, Rich-Edwards J, Roberts JM. Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy. In: Taylor RN, Conrad KP, Davidge ST, Staff AC, Roberts JM, eds. *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 5th ed. Elsevier Science & Technology; 2021:27.
- Wilcox AJ, Gladen BC. Spontaneous abortion: the role of heterogeneous risk and selective fertility. *Early Human Development*. 1982;7:165-178.
- Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:959-969.
- World Health Organization. Ischemic Heart Disease Registers: Report of the Fifth Working Group. World Health Organization; 1971.
- Walker AE, Robins M, Weinfeld FD. The National Survey of Stroke. Clinical findings. *Stroke*. 1981;12:113-144.
- Chiuve SE, Fung TT, Rimm EB, et al. Alternative dietary indices both strongly predict risk of chronic disease. *J Nutr*. 2012;142:1009-1018.
- National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*. 1979;28:1039-1057.
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20:1183-1197.
- Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *Ann Intern Med*. 1999;130:278-284.
- Forman JP, Curhan GC, Taylor EN. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women. *Hypertension*. 2008;52:828-832.
- Colditz GA, Martin P, Stampfer MJ, et al. Validation of questionnaire information on risk factors and disease outcomes in a prospective cohort study of women. *Am J Epidemiol*. 1986;123: 894-900.
- Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med*. 1991;151:1141-1147.
- Durrleman S, Simon R. Flexible regression models with cubic splines. *Stat Med*. 1989;8:551-561.
- Govindarajulu US, Spiegelman D, Thurston SW, Ganguli B, Eisen EA. Comparing smoothing techniques in Cox models for exposure-response relationships. *Stat Med*. 2007;26:3735-3752.
- VanderWeele TJ. Causal mediation analysis with survival data. *Epidemiology*. 2011;22:582-585.
- VanderWeele TJ. *Explanation in Causal Inference: Methods for Mediation and Interaction*. Oxford University Press; 2015.
- Hertzmark E, Pazaris M, Spiegelman D. The SAS Mediate Macro. Accessed March 22, 2022. https://cdn1.sph.harvard.edu/wp-content/uploads/sites/271/2012/09/mediate_manual_2012_06_06.pdf
- Lin DY, Fleming TR, De Gruttola V. Estimating the proportion of treatment effect explained by a surrogate marker. *Stat Med*. 1997;16:1515-1527.
- Stuart JJ, Tanz LJ, Cook NR, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and 10-year cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1252-1263.
- Wikstrom AK, Haglund B, Olovsson M, Lindberg SN. The risk of maternal ischaemic heart disease after gestational hypertensive disease. *BJOG*. 2005;112:1486-1491.
- Tsao CW, Aday AW, Almarazooq ZI, et al. *Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A*

Report From the American Heart Association. Circulation. 2022;145:e153-e639.

36. Ying W, Catov JM, Ouyang P. Hypertensive disorders of pregnancy and future maternal cardiovascular risk. J Am Heart Assoc. 2018;7:e009382.

37. Zoet GA, Benschop L, Boersma E, et al. Prevalence of subclinical coronary artery disease assessed by coronary computed tomography angiography in 45- to 55-year-old women with a history of preeclampsia. Circulation. 2018;137:877-879.

38. Countouris ME, Villanueva FS, Berlacher KL, Cavalcante JL, Parks WT, Catov JM. Association of hypertensive disorders of pregnancy with left ventricular remodeling later in life. J Am Coll Cardiol. 2021;77:1057-1068.

39. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2020;76:1690-1702.

40. Bokslag A, Franssen C, Alma LJ, et al. Early-onset preeclampsia predisposes to preclinical

diastolic left ventricular dysfunction in the fifth decade of life: an observational study. Plos One. 2018;13.

41. AbdelWahab MA, Farrag HM, Saied CE. 24-hour blood pressure variability as a predictor of short-term echocardiographic changes in normotensive women with past history of preeclampsia/eclampsia. Pregnancy Hypertens. 2018;13:72-78.

42. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol. 2019;133:e1-e25.

43. Parikh NI, Gonzalez JM, Anderson CAM, et al. Adverse pregnancy outcomes and cardiovascular disease risk: unique opportunities for cardiovascular disease prevention in women: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2021;143:e902-e916.

44. Magnussen EB, Vatten LJ, Lund-Nilsen TI, Salvesen KA, Davey Smith G, Romundstad PR. Pre-pregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: population based cohort study. BMJ. 2007;335:978.

45. Harskamp RE, Zeeman GG. Preeclampsia: at risk for remote cardiovascular disease. Am J Med Sci. 2007;334:291-295.

46. Rodie VA, Freeman DJ, Sattar N, Greer IA. Preeclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? Atherosclerosis. 2004;175: 189-202.

47. Rich-Edwards JW, McElrath TF, Karumanchi SA, Seely EW. Breathing life into the lifecourse approach: pregnancy history and cardiovascular disease in women. Hypertension. 2010;56:331-334.

48. Sattar N, Greer IA. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? BMJ. 2002;325: 157-160.

PALABRAS CLAVE enfermedad cardiovascular, factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, preeclampsia, embarazo

APÉNDICE Consúltense el apartado de Métodos ampliado y las tablas del suplemento en la versión online de este artículo.