

# HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA MUJER

Grupo de Trabajo de Hipertensión Arterial en la Mujer  
de la Sociedad de Argentina de Hipertensión Arterial



Sociedad Argentina  
de Hipertensión Arterial

**PAXON**<sup>®</sup>  
LOSARTÁN

**PALIAX**<sup>™</sup>  
VALSARTÁN

 Gador



# HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA MUJER



Sociedad Argentina  
de Hipertensión Arterial

## Coordinación y edición

*Dra. Albertina Ghelfi*

*Dr. Nicolás Renna*

*Dr. Pablo Rodríguez*

## Revisión de textos

*Dr. Daniel Piskorz*

*Dr. Alejandro Delucchi*

## Autores

*Dra. Mildren del Sueldo*

*Dr. Diego Fernández*

*Dra. Albertina Ghelfi*

*Dr. Pablo G. Irusta*

*Dr. Gonzalo Miranda*

*Dra. Roxana Mondino*

*Dra. Mariana P. Pérez*

*Dra. Lilitiana S. Voto*

*Dra. Judith Zilberman*

Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o la de los autores que han redactado los artículos originales, por lo que se deslinda a GADOR S.A. de toda responsabilidad al respecto.

## ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| <b>1.</b> Aspectos generales de la hipertensión arterial y el riesgo cardiovascular en la mujer..... | 1  |
| <i>Dra. Mildren del Sueldo</i>   |    |
| <b>2.</b> Riesgo cardiovascular en la mujer. Estrategias para su reclasificación .....               | 13 |
| <i>Dra. Roxana Mondino</i>   |    |
| <b>3.</b> Hipertensión arterial en la mujer en edad fértil no embarazada .....                       | 25 |
| <i>Dra. Albertina Ghelfi</i>   |    |
| <b>4.</b> Hipertensión arterial no severa en el embarazo.....  | 37 |
| <i>Dr. Pablo G. Irusta</i>   |    |
| <b>5.</b> Preeclampsia, emergencia hipertensiva y síndrome HELLP .....                               | 47 |
| <i>Dra. Liliana S. Voto</i>  |    |
| <b>6.</b> Hipertensión en el posparto y la lactancia.....  | 59 |
| <i>Dra. Mariana P. Pérez - Dr. Diego Fernández</i>   |    |
| <b>7.</b> Hipertensión arterial y riesgo cardiovascular del 4 <sup>to</sup> trimestre .....          | 71 |
| <i>Dr. Gonzalo Miranda</i>   |    |
| <b>8.</b> Hipertensión arterial en la menopausia .....   | 83 |
| <i>Dra. Judith Zilberman</i>   |    |



# 1. ASPECTOS GENERALES DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA MUJER

*Dra. Mildren del Sueldo*

Según el informe de la Comisión de la Mujer de Lancet, se estima que el 35% de las muertes en mujeres, en el mundo, son debidas a enfermedad cardiovascular (ECV), siendo esta la principal causa de mortalidad. Además, casi 300 millones viven con ECV, donde la cardiopatía isquémica (CI) es su principal exponente.<sup>(1)</sup>

El estudio INTERHEART encontró que los factores de riesgo (FR) cardiovascular (CV) tradicionales y modificables, pueden explicar más del 90% de la mortalidad por CI en el mundo en ambos sexos.<sup>(2)</sup>

La hipertensión arterial (HTA) representa el principal FR modificable para mortalidad CV, desarrollo temprano de ECV y un potente FR para CI, insuficiencia cardíaca (IC), enfermedad renal crónica, demencias, enfermedad arterial periférica, aneurisma aórtico y fibrilación auricular (FA), en ambos sexos.<sup>(3)</sup>

Si bien las principales guías de diagnóstico y tratamiento de la HTA no hacen diferencias ni recomendaciones específicas por sexo (con excepción del embarazo), ya existe un cuerpo sustancial de evidencia, clínica y básica, que muestra un dimorfismo sexual que va desde la trayectoria de la presión arterial (PA) a lo largo de la vida, hasta diferencias en la prevalencia, fisiopatología, daño en órgano blanco (DOB), impacto en el riesgo y tratamiento de la HTA.

El objetivo de este capítulo es brindar una visión general de las principales diferencias aceptadas hasta el momento, así como aquellas en donde la evidencia científica aún es limitada, pero que es importante conocer.

## **Trayectoria de la PA a lo largo de la vida**

Existen diferencias sexuales en las trayectorias de la PA desde la niñez. A los siete años, ambos sexos tienen una PA similar. La presión arterial sistólica (PAS) aumenta a un ritmo más rápido en las mujeres en comparación con los hombres entre los 7 y los 12 años, pero a un ritmo más lento entre los 12 y los 18, lo que resulta en una PAS promedio más baja en las mujeres a partir de los 13 años, aproximadamente, llegando a ser 10 mmHg más baja que en los hombres a los 18. Esta diferencia aumenta ligeramente con el tiempo, hasta la edad de 30 años. Desde el final de la adolescencia, los hombres tienen niveles más altos y pendientes más pronunciadas de PAS que las mujeres hasta la mitad temprana de la vida, momento en el que se

produce un cruce, y las mujeres a partir de los 30 años, tienen un aumento más pronunciado de la PAS, que se mantiene a lo largo de la vida.<sup>(4)</sup> Durante la transición a la menopausia (MNP), se observa un mayor aumento de la PAS, particularmente en mujeres con MNP temprana y síntomas vasomotores, y en aquellas con varios factores de riesgo cardiovascular (FRCV) agrupados.<sup>(5)</sup>

La presión arterial diastólica (PAD) es levemente mayor en mujeres a los 7 años, aumentando de manera similar en ambos sexos hasta los 12 años, pero más lento en mujeres. A partir de los 16 años, ese incremento disminuye en ambos sexos y la PAD se mantiene ligeramente inferior en las mujeres por el resto de la vida.<sup>(4)</sup>

### **Diferencias en la prevalencia de HTA**

A nivel mundial, la prevalencia ajustada por edad de HTA en adultos (utilizando PAS  $\geq 140$  y/o PAD  $\geq 90$  mmHg como definición en ambos sexos) fue, en 2019, del 32% en mujeres y del 34% en hombres, sin cambios desde 1990, como resultado de una disminución comparable de HTA en los países de ingresos altos y un aumento en los países de ingresos bajos y medianos.<sup>(6)</sup> La HTA afecta a la mujer en todas las etapas de su vida y su prevalencia varía con la edad, siendo menor en las mujeres premenopáusicas que en los hombres de igual edad. Sin embargo, después de la MNP la prevalencia de HTA aumenta en la mujer y después de los 60 a 65 años, las tasas de HTA son mayores que en los hombres. En el *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), la prevalencia de HTA en mujeres de 65 a 74 años fue de 75,7%, mientras que en hombres fue de 67,5%. La HTA sistólica aislada fue más común en mujeres desde los 50 años.<sup>(7)</sup>

### **Diferencias en la regulación de la PA y fisiopatología de la HTA**

La regulación de la PA y la función vascular difiere entre hombres y mujeres, particularmente debido a diferencias en el sistema nervioso autónomo (SNA), sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), bradiquininas, óxido nítrico (ON), péptidos natriuréticos y mecanismos humorales hormonales y no hormonales.

El SNA juega un importante papel en la regulación de la PA. Aunque los individuos normotensos comparten la misma regulación autonómica CV, existen diferencias en el equilibrio simpático-vagal y la influencia neuronal central y refleja del sistema CV. Además, la activación simpática puede aumentar la liberación de renina, interactuando con el SRAA. En comparación con los hombres, las mujeres se caracterizan por una menor sensibilidad del reflejo barorreceptor y una menor variabilidad de la frecuencia cardíaca (Fc). Por otro lado, los cambios fisiológicos relacionados con la edad, la MNP, la obesidad y la actividad física, también influyen en la regulación hemodinámica neuronal. Las mujeres tienen un mayor aumento en la actividad nerviosa simpática con la edad y la obesidad que los hombres, reflejándose esto en las cifras de PA y la prevalencia de HTA.<sup>(8)</sup>



Las hormonas sexuales también actúan en la regulación de la PA. Hay datos experimentales y clínicos de que los estrógenos (ES) tienen efectos beneficiosos a nivel CV, prevención de la remodelación vascular y reno protección. Los ES actúan de manera directa, a través de efectos no genómicos en las células vasculares, renales y cardíacas, al inhibir las vías de calcio e indirectamente a través de acciones genómicas controlando la expresión de potentes vasoconstrictores como la angiotensina II (ANGII), la endotelina 1 (EN), y las catecolaminas (CT). A nivel del SRAA, los ES reducen la actividad de la renina plasmática y de la enzima convertidora de angiotensina y regulan al alza la expresión de angiotensinógeno, lo que conduce a un aumento de los niveles de angiotensina y aldosterona lo que llevará a una retención de sodio. La progesterona es un potente antagonista de la aldosterona, que actúa sobre el receptor de mineralocorticoides para prevenir la retención de sodio y contrarresta el efecto de retención de sodio de los ES.<sup>(9)</sup>

Por el contrario, los andrógenos aumentan la PA al activar el SRAA. La testosterona es pro hipertensiva y probablemente contribuye al aumento del riesgo CV observado con el envejecimiento en los hombres y en las mujeres después de la MNP. Por lo tanto, los cambios hormonales que se producen en la transición menopáusica y después de la MNP van a producir una regulación al alza del SRAA y del SNS, como también, una reducción en la biodisponibilidad de ON vascular y aumento en la síntesis de potentes vasoconstrictores como ANGI, EN y CT. Esto conduce a la disfunción endotelial, a estrés oxidativo y a vasoconstricción renal, provocando HTA.

El aumento de la PAS con la edad es más complejo. La disminución de ES produce fragmentación de elastina y acumulación de colágeno en las arterias, lo que aumenta la rigidez de la pared arterial induciendo así mayor presión de pulso (PP).<sup>(10)</sup>

Aparte de estos cambios, existen al menos otras dos diferencias hemodinámicas importantes en la mujer, que pueden contribuir al desarrollo de HTA, como son la Fc y la existencia de reflexiones de onda, que se suman a la onda de presión generada por la eyección ventricular en diferentes momentos y/o con diferentes amplitudes en arterias centrales y periféricas. Smulyan y col.<sup>(11)</sup> encontraron una PP más baja en mujeres menores de 40 años y más alta en mayores de 55. Esto podría explicarse por una onda de reflexión más temprana debido a la menor estatura y la mayor Fc en la mujer. La menor estatura se asocia con una longitud reducida del árbol arterial que se cree responsable de las diferencias en el acoplamiento ventrículo arterial. Por otro lado, una Fc más rápida induce en la mujer una diástole más corta, un menor volumen sistólico y una PAD más baja, en todas las edades, en comparación con los hombres.<sup>(12)</sup> Todo esto, sumado a la mayor rigidez arterial, produce una velocidad de onda de pulso más rápida con el envejecimiento en la mujer, lo que induce aumento de la PAS. En resumen, la menor PAD es consecuencia de la menor estatura, mientras que la mayor PAS y la PP se deben principalmente a una mayor rigidez arterial después de la MNP.

Por ello, las razones de las diferencias entre ambos sexos en la regulación de la PA y la fisiopatología de la HTA son multifactoriales y, si bien en la década de los 40 ya se publicaba que las mujeres tenían una PA más baja que los hombres a igual edad<sup>(13)</sup>, mucha de la evidencia que se tiene es reciente y experimental. Se necesita continuar investigando para así lograr un mayor entendimiento.

### **Diferencias en el daño de órganos blanco, asociado a HTA**

La HTA causa cambios estructurales y funcionales en el corazón y en las arterias. Varios estudios han notificado que el DOB mediado por HTA es mayor en mujeres, incluida la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), dilatación auricular izquierda (DAI) y una mayor rigidez arterial (RA).<sup>(14-17)</sup>

La HVI es un marcador pronóstico en HTA y es más prevalente y menos modificable con tratamiento en mujeres. En el estudio LIFE se observó mayor HVI en mujeres que en hombres, (80 vs. 70%) y después de casi cinco años de tratamiento antihipertensivo (50 vs. 34%).<sup>(17)</sup> En el *Strong Heart Study* el 36% de las mujeres vs. el 23% de los hombres tenían HVI y, durante los 4 años de seguimiento, la prevalencia de HVI aumentó pese al buen control de la HTA.<sup>(16)</sup> En otro estudio italiano, con 12.329 individuos con tratamiento antihipertensivo, también la HVI fue más prevalente en mujeres que en hombres (43 vs. 32%). Durante el seguimiento de esta cohorte, la HVI de nuevo inicio fue detectada en el 21% de los participantes, más comúnmente en mujeres y en pacientes obesas. Además, entre los sujetos sin HVI, las mujeres tenían un riesgo de eventos CV un 35% menor que los hombres. Sin embargo, cuando la HVI estaba presente esta diferencia desapareció, y las mujeres tenían el mismo riesgo que los hombres.<sup>(15)</sup>

Aunque la AI es normalmente mayor en hombres que en mujeres, varios estudios han documentado que la dilatación de la AI es más común en mujeres hipertensas y esto se asocia a un aumento en el riesgo para FA, IC y CI, independientemente de la presencia de HVI.<sup>(18)</sup> En el estudio LIFE, el 56% de las mujeres y el 38% de los hombres tenían dilatación de AI.<sup>(14)</sup> En un estudio de obesidad en sujetos de mediana edad, sin ECV conocida, la dilatación de AI fue significativamente más frecuente en mujeres que en hombres (74 vs. 56%) asociado a la presencia de HTA y mayor RA.<sup>(19)</sup>

La RA es un FR cada vez más aceptado para eventos CV y mortalidad por todas las causas. Su valor predictivo independiente ha sido demostrado en varios estudios poblacionales de pacientes hipertensos.<sup>(20-22)</sup> La RA puede estimarse de manera no invasiva, a partir de la relación entre la PP y el índice de volumen sistólico (PP/iVS), o medirse directamente mediante la VOP carótido femoral. Antes de la pubertad la VOP es mayor en las niñas. Después disminuye en la mujer y aumenta en los hombres, probablemente por el efecto de las hormonas. La RA aumenta en ambos sexos con la edad, sin embargo, las mujeres evidencian un mayor aumento

después de la MNP. En un subanálisis del *Framingham Heart Study offspring*, con un 57% de mujeres, se encontró una VOP aumentada en el 63% de los pacientes hipertensos controlados y en un 90% de los no controlados.<sup>(23)</sup> Otro sub estudio mostró que el aumento de la relación PP/iVS, es un factor independiente de la transición de HTA sisto-diastólica a HTA sistólica aislada y el riesgo de transición es un 30% mayor en mujeres.<sup>(24)</sup> Estos hallazgos han sido confirmados mediante el análisis de las diferencias de sexo en las trayectorias de la VOP a lo largo de la vida, lo que demuestra un aumento más rápido de la PAS y una mayor prevalencia de IC con fracción de eyección preservada en mujeres.<sup>(25)</sup> Por otro lado, la RA es menos modificable por la terapia antihipertensiva en mujeres que en hombres.<sup>(26)</sup>

### **Diferencias en la asociación de HTA y enfermedad cardiovascular**

En la mujer según el 2019 *Global Burden of Disease Study*, la HTA es el FR más importante para muerte CV, mientras que en los hombres es el tabaquismo. Además, la HTA en la edad media de la vida, parece ser más perjudicial en la mujer, no solo para ECV, sino también para deterioro cognitivo y demencia.<sup>(3,27)</sup>

Varios estudios han documentado que el riesgo de ECV aumenta a un nivel de PAS más baja en mujeres, incluido el riesgo de síndromes coronarios agudos (SCA), IC y accidente cerebrovascular (ACV). Si bien la incidencia y la mortalidad por SCA ha disminuido en las últimas décadas en la mayor parte de los países, se ha observado un aumento en las hospitalizaciones por SCA en mujeres jóvenes y de mediana edad.<sup>(25)</sup> En un estudio que incluyó a casi 500.000 sujetos sin ECV, 56% mujeres, con una edad media de 56 años, tanto la PA de 130-139/80-89 como  $\geq 140/90$  mmHg, se asoció con un riesgo 40% mayor de SCA en mujeres en comparación con hombres durante 8 años de seguimiento.<sup>(28)</sup> Además, en otro estudio noruego, con una edad inicial de 41 años, una PA de 130-139/80-89 mmHg se asoció con un riesgo dos veces mayor de SCA en mujeres de edad media, comparado con hombres.<sup>(29)</sup>

Se sabe que la HTA está documentada como el FR más importante para IC en la mujer, mientras el SCA previo lo es en el hombre. También que la IC con fracción de eyección preservada es más frecuente en mujeres.<sup>(30)</sup> En un estudio reciente sobre 27.542 participantes, 54% mujeres, con un seguimiento de 28 años, el riesgo de IC en mujeres con PAS de 110-119 mmHg, fue comparable al riesgo de IC en hombres con PAS de 120-129 mmHg. Esta asociación fue aún más pronunciada en mujeres menores de 52 años. En este mismo estudio la PAS también fue el FR más fuerte para IAM y ACV en mujeres en comparación con los hombres. Las mujeres con PAS de 110-119 o 120-129 mmHg, tenían un riesgo de SCA y ACV comparable al de los hombres con PAS de 150-159 mmHg.<sup>(31)</sup>

Las mujeres tienen una menor incidencia y prevalencia de FA ajustada por edad, pero el número absoluto de FA es similar entre los sexos, probablemente por la

mayor longevidad de la mujer. Entre los FR para FA, la HTA, la obesidad y la enfermedad valvular cardíaca, son más frecuentes en mujeres, mientras que la CI es más frecuente entre los hombres.<sup>(32)</sup> En un estudio noruego con un 52% de mujeres y un seguimiento de 13 años, una PAS  $\geq 140/90$  mmHg, se asoció con un riesgo dos veces mayor de FA en mujeres. En ese mismo estudio con un mayor seguimiento (18 años), el aumento de la PAS se asoció con un mayor riesgo de FA paroxística/persistente y permanente en mujeres pero solo para FA paroxística/persistente en hombres, y este aumento en el riesgo fue evidente a partir de una PAS de 130-139 mmHg.<sup>(33,34)</sup>

Con respecto al ACV, los hombres en general tienen mayor incidencia hasta los 85 años. Sin embargo, el riesgo de ACV aumenta en la mujer a un nivel de PAS más bajo que en los hombres. La HTA es un FR más frecuente en mujeres para ACV que en los hombres, junto con la obesidad y la diabetes.<sup>(35)</sup>

### **¿Deberíamos introducir umbrales específicos por sexo en la definición de HTA?**

Ya existe sustancial evidencia de que el riesgo de ECV es mayor en la mujer, a un nivel más bajo de PA.<sup>(28,29,31,33,34)</sup> Los resultados son fundamentalmente consistentes para IC y SCA y particularmente en mujeres jóvenes y de mediana edad. Esto sugiere potenciales beneficios para mejorar la prevención de ECV, si se adoptara un umbral más bajo de PA para el diagnóstico y consecuente tratamiento de HTA, previniendo el DOB más precoz mediado por HTA que se observa en mujeres. El problema es que faltan estudios clínicos que prueben el beneficio de iniciar un tratamiento farmacológico en mujeres con PA  $< 140/90$ . En un metaanálisis de 74 ensayos clínicos, con 306.273 participantes (40% mujeres, edad media 64 años) se encontró un efecto nulo del tratamiento hipotensor en sujetos con PAS inicial  $< 140$  mmHg con respecto a la mortalidad por todas las causas o morbi-mortalidad CV en prevención primaria. Por el contrario, en pacientes con CI conocida, se documentó una reducción en la incidencia de ACV e IC en pacientes con PAS basal  $< 140$  mmHg. Desafortunadamente, no se presentaron resultados específicos de sexo en esa publicación.<sup>(36)</sup> El estudio SPRINT, realizado en 9.361 sujetos con HTA mayores de 50 años (36% mujeres), documentó que un control de la PA más estricto (PAS  $< 120$  mmHg) en comparación con el control estándar de la PA redujo los eventos CV mayores, pero no logró demostrar un beneficio estadísticamente significativo para la mujer, probablemente como resultado de la menor proporción de mujeres incluidas. Aun así, este estudio, cambió la definición y el manejo de la HTA en Estados Unidos para ambos sexos. Por lo tanto, aún faltan estudios específicos que complementen las publicaciones referidas para cambiar los umbrales de definición de HTA en la mujer.

## Diferencias en el tratamiento

La creencia actual es que no hay pruebas sustanciales de efectos diferenciales de los fármacos antihipertensivos en cuanto al sexo y que tanto hombres como mujeres obtienen beneficios comparables en términos de morbimortalidad CV como resultado de la reducción de la PA.

Lo cierto es que ya hay sustancial evidencia de diferencias de sexo en la farmacocinética y la farmacodinamia, especialmente en los transportadores de fármacos que afectan la absorción o en las enzimas que afectan el metabolismo y/o eliminación de los mismos, que interactúan con las hormonas sexuales.<sup>(37)</sup> En general, las mujeres informan con más frecuencia efectos adversos con los fármacos antihipertensivos que los hombres, excepto por los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides. En particular, las mujeres experimentan con mayor frecuencia hiponatremia, hipopotasemia y arritmia durante el tratamiento con diuréticos, edema con bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridínicos (BCA) y tos con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)<sup>(38)</sup> (Tabla 1).<sup>(37-39)</sup>

Tabla 1. Principales diferencias sexo-específicas en los fármacos antihipertensivos.

| DROGA       | Cambios FMC  | Consecuencias clínicas<br>Efectos adversos   | Recomendaciones en la mujer  |
|-------------|--|--|--|
| <b>ARA</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>No hay diferencias S-E en la FMC de candesartán, telmisartán, losartán y valsartán después del ajuste por peso corporal.</li> <li>Las Cmax de losartán y telmisartán son dos veces mayor en mujeres.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Mejor tolerados que los IECAS.</li> </ul>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>No hay diferencias significativas en los niveles de PA.</li> <li>Pueden ser más efectivos en mujeres MNP por la inhibición del SRAA, pero la evidencia es limitada.</li> <li>Deben ser usados con precaución en mujeres en edad fértil y están CI en embarazo.</li> </ul> |
| <b>IECA</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>No hay diferencias en la FMC de enalapril.</li> <li>Es posible efecto de clase para el resto de los IECA.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>↑ de 1,5 a 3 veces el desarrollo de tos en mujeres.</li> </ul>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>No hay recomendaciones para modificar la dosis de estos fármacos en la mujer.</li> <li>Deben ser usados con precaución en mujeres en edad fértil y están CI en embarazo.</li> </ul>   |
| <b>ARMC</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Mayor concentración de canrenona (principal metabolito de espironolactona) en mujeres.</li> <li>No hay diferencias S-E en la FMC con respecto a la esplerenona.</li> </ul>                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ginecomastia e hiperkalemia ocurren menos en la mujer.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>No hay recomendaciones S-E para modificar la dosis de estos fármacos en la mujer.</li> <li>Deben ser usados con precaución en mujeres en edad fértil y están CI en embarazo.</li> </ul>   |

|                              |   |   |  |
|------------------------------|---|---|--|
| <p><b>BCA</b></p>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor concentración de amlodipina en la mujer, las diferencias desaparecen cuando la dosis se ajusta por peso.</li> <li>• Las mujeres muestran un Cl-Cr más rápido con nifedipina y verapamilo, probablemente debido a la &gt; actividad de CYP3A4 o a la &lt; actividad de P-gp.</li> <li>• El Cl-Cr de verapamilo disminuye con la edad en la mujer.</li> <li>• No hay diferencias en la FMC con el diltiazem</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ considerable del riesgo de edema periférico en la mujer, particularmente en mujeres mayores.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• La ↓ de la PA inducida por verapamilo es &gt; en mujeres mayores, por lo que deben ser usados con precaución.</li> <li>• Los BCA ↓ el riesgo de ACV en mujeres.</li> <li>• La ↓ de la PAD con BCA se asoció a un menor riesgo de SCA en mujeres hipertensas.</li> <li>• La nifedipina puede ser usada en embarazo. amlodipina probablemente segura</li> </ul> |
| <p><b>Diuréticos</b></p>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• El Cl-Cr de torasemida es significativamente menor y la concentración es un 40-50% &gt; en mujeres.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ riesgo de disturbios electrolíticos (hiponatremia, hipopotasemia).</li> <li>• ↑ hospitalizaciones debido a hiponatremia.</li> <li>• ↑ riesgo de Qt prolongado asociado a arritmias.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• No se recomienda ajuste de dosis para su indicación.</li> <li>• No se recomienda su uso en el embarazo, salvo en pacientes con HTA crónica que ya estuvieran tratadas.</li> </ul>   |
| <p><b>β- Bloqueantes</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor biodisponibilidad oral y menor Cl-Cr con 50-80% de &gt; exposición de metoprolol y propranolol en la mujer.</li> <li>• Las diferencias persisten aún después de normalizar por peso corporal e incrementan con ACOS.</li> <li>• No hay diferencias S-E en la exposición al carvedilol, nebivolol y bisoprolol.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor efecto sobre la PA y la FC.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• El efecto óptimo de los BB puede lograrse con &lt; dosis en mujeres que hombres (50 mg de metoprolol produce el mismo efecto en mujeres que 100 mg en hombres).</li> <li>• Labetalol puede usarse en el embarazo. El resto pueden producir restricción del crecimiento fetal y bradicardia neonatal.</li> </ul>   |

**Referencias:** **ARA:** antagonistas de los receptores de angiotensina, **IECA:** inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, **ARMC:** antagonistas de los receptores de mineralocorticoides, **BCA:** bloqueantes cálcicos, **BB:** beta bloqueantes, **S-E:** sexo específicas, **FMC:** farmacocinética, **Cmax:** concentración máxima, **Cl-Cr:** clearance de creatinina.

Con respecto a si una familia de fármacos antihipertensivos es mejor que otra en el tratamiento de la HTA en mujeres, es importante mencionar que a pesar de la gran cantidad de estudios clínicos randomizados (ECR), los datos específicos para mujeres hipertensas son limitados y a veces controvertidos por varios motivos: 1) hasta el año 2000 la mayoría de los ECR se realizaron principalmente en personas de mediana edad y casi exclusivamente en hombres, por lo tanto estos estudios no fueron diseñados ni tuvieron el poder estadístico para evaluar las diferencias

entre hombres y mujeres; sin embargo, los resultados de estos estudios tuvieron gran influencia en las recomendaciones de las principales guías de práctica clínica; 2) si bien en estudios más actuales hay mayor enrolamiento de mujeres, la sub-representación aún persiste, sobre todo con mujeres mayores de 70 años que es justamente la franja etaria en donde la prevalencia de HTA es mayor; además, la mayor parte de información de diferencias sexo-específicas proviene de análisis post-hoc, y estos muchas veces pueden ser engañosos; 3) las diferencias sexo-específicas se suelen analizar de forma dicotómica (hombre vs. mujeres), pero en general no se aportan datos sobre diferentes sub-poblaciones, como mujeres en edad reproductiva, o de edad avanzada, o con MNP tratada con terapia hormonal sustitutiva.

Debido a estas limitaciones aún no hay datos suficientes para descartar la presencia de diferencias sexo-específicas en la eficacia de los agentes antihipertensivos en el control de la HTA. Esta posibilidad claramente existe y merece mayor investigación.<sup>(37)</sup> En la guía de prevención primaria de ECV en la mujer de la Sociedad Interamericana de Cardiología, tomando en cuenta los mecanismos fisiopatológicos de la HTA en la MNP, se sugiere la inhibición del SRAA con IECA o ARA, con un grado de recomendación IIa y nivel de evidencia C, ya que aún no hay certeza proveniente de ECR que avalen con mayor fortaleza esta recomendación.<sup>(40)</sup>

## Conclusiones

Nuestro conocimiento sobre las diferencias sexuales en la HTA ha avanzado sustancialmente en las últimas décadas, pero gran parte de este conocimiento aún no se ha trasladado a la práctica clínica.

Está bien demostrado que los aumentos de la PA son más pronunciados en las mujeres que en los hombres a partir de la tercera década de la vida, las mujeres son más propensas a desarrollar DOB asociado a HTA, el riesgo de ECV atribuible a HTA comienza con un nivel más bajo de PA y hay diferencias con respecto al tratamiento, fundamentalmente en la farmacocinética y farmacodinamia. Sin embargo, siguen existiendo importantes lagunas de conocimiento que deben tomarse como desafíos para alentar la realización de estudios con diseño sexo-específico, buscando optimizar el diagnóstico, el tratamiento y el fin último, que es el mejor cuidado de la mujer hipertensa.

---

## Referencias bibliográficas

1. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, Merz CNB, Chieffo A, Figtree GA, et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet*. 2021;397:2385-2438.
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.

3. Murray CJL, Aravkin AY, Zheng P, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396:1223-49.
4. Ji H, Kim A, Ebinger JE, Niiranen TJ, Claggett BL, Bairey Merz CN, et al. Sex Differences in Blood Pressure Trajectories Over the Life Course. *JAMA Cardiol*. 2020;5(3):255-62.
5. Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, van Dijken D, Hamoda H, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021;42(10):967-84.
6. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398:957-80.
7. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143:e254-743
8. Philbois SV, Facioli TP, Gastaldi AC, Rodrigues JAL, Tank J, Fares TH, et al. Important differences between hypertensive middle-aged women and men in cardiovascular autonomic control - a critical appraisal. *Biol Sex Differ*. 2021;12:11.
9. Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension*. 2001;37:1199-208.
10. Sullivan JC. Sex and the renin-angiotensin system: inequality between the sexes in response to RAS stimulation and inhibition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;294:1220-1226.
11. Smulyan H, Asmar RG, Rudnicki A, London GM, Safar ME. Comparative effects of aging in men and women on the properties of the arterial tree. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37:1374-80.
12. Martins D, Nelson K, Pan D, Tareen N, Norris K. The effect of gender on age-related blood pressure changes and the prevalence of isolated systolic hypertension among older adults: data from NHANES III. *J Gend-Specif Med*. 2001;4:10-3.
13. Robinson SC. Range of normal blood pressure: a statistical and clinical study of 11383 persons. *Arch Intern Med (Chic)*. 1939;64(3):409-444.
14. Gerdtts E, Oikarinen L, Palmieri V, Otterstad JE, Wachtell K, Boman K, et al. Correlates of left atrial size in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2002;39(3):739-43.
15. Gerdtts E, Izzo R, Mancusi C, Losi MA, Manzi MV, Canciello G, et al. Left ventricular hypertrophy offsets the sex difference in cardiovascular risk (the Campania Salute Network). *Int J Cardiol*. 2018;258:257-61.
16. de Simone G, Devereux RB, Izzo R, Girfoglio D, Lee ET, Howard BV, et al. Lack of reduction of left ventricular mass in treated hypertension: the strong heart study. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(3): e000144.
17. Gerdtts E, Okin PM, de Simone G, Cramariuc D, Wachtell K, Boman K, et al. Gender differences in left ventricular structure and function during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2008;51(4):1109-14.
18. Mancusi C, Canciello G, Izzo R, Damiano S, Grimaldi MG, de Luca N, et al. Left atrial dilatation: A target organ damage in young to middle-age hypertensive patients. The Campania Salute Network. *Int J Cardiol*. 2018; 265:229-33.
19. Halland H, Lønnebakken MT, Pristaj N, Saeed S, Midtbø H, Einarsen E, et al. Sex differences in sub-clinical cardiac disease in overweight and obesity (the FATCOR study). *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2018;28(10):1054-60.
20. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2001;37(5):1236-41.
21. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003;34(5):1203-6.



22. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Primary Coronary Events in Hypertensive Patients. *Hypertension*. 2002;39(1):10-5.
23. Niiranen TJ, Kalesan B, Hamburg NM, Benjamin EJ, Mitchell GF, Vasan RS. Relative Contributions of Arterial Stiffness and Hypertension to Cardiovascular Disease: The Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(11):e004271.
24. Esposito R, Izzo R, Galderisi M, De Marco M, Stabile E, Esposito G, et al. Identification of phenotypes at risk of transition from diastolic hypertension to isolated systolic hypertension. *J Hum Hypertens*. 2016;30(6):392-6.
25. Arora S, Stouffer GA, Kucharska-Newton AM, Qamar A, Vaduganathan M, Pandey A, et al. Twenty Year Trends and Sex Differences in Young Adults Hospitalized With Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2019;139(8):1047-56.
26. Mancusi C, Gerdtts E, de Simone G, Midtbø H, Lønnebakken MT, Boman K, et al. Higher pulse pressure/stroke volume index is associated with impaired outcome in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy the LIFE study. *Blood Press*. 2017;26(3):150-5.
27. Danaei G, Ding EL, Mozaffarian D, Taylor B, Rehman J, Murray CJL, et al. The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors. *PLoS Med*. 2009;6(4):e1000058.
28. Millett ER, Peters SAE, Woodward M. Sex differences in risk factors for myocardial infarction: cohort study of UK Biobank participants. *BMJ*. 2018;363:k4247.
29. Albrektsen G, Heuch I, Løchen ML, Thelle DS, Wilsgaard T, Njølstad I, et al. Risk of incident myocardial infarction by gender: Interactions with serum lipids, blood pressure and smoking. The Tromsø Study 1979-2012. *Atherosclerosis*. 2017;261:52-9.
30. Gerdtts E, Regitz-Zagrosek V. Sex differences in cardiometabolic disorders. *Nat Med*. 2019;25(11):1657-66.
31. Ji H, Niiranen TJ, Rader F, Henglin M, Kim A, Ebinger JE, et al. Sex Differences in Blood Pressure Associations with Cardiovascular Outcomes. *Circulation*. 2021;143(7): 761-3.
32. Cheung JW, Cheng EP, Wu X, Yeo I, Christos PJ, Kamel H, et al. Sex-based differences in outcomes, 30-day readmissions, and costs following catheter ablation of atrial fibrillation: the United States Nationwide Readmissions Database 2010-14. *Eur Heart J*. 2019;40(36):3035-43.
33. Sharashova E, Wilsgaard T, Ball J, Morseth B, Gerdtts E, Hopstock LA, et al. Long-term blood pressure trajectories and incident atrial fibrillation in women and men: the Tromsø Study. *Eur Heart J*. 2020;41(16):1554-62.
34. Espnes H, Ball J, Løchen ML, Wilsgaard T, Njølstad I, Mathiesen EB, et al. Sex-Specific Associations between Blood Pressure and Risk of Atrial Fibrillation Subtypes in the Tromsø Study. *J Clin Med*. 2021;10(7):1514.
35. Chen MQ, Shi WR, Wang HY, Sun YX. Sex Differences of Combined Effects Between Hypertension and General or Central Obesity on Ischemic Stroke in a Middle-Aged and Elderly Population. *Clin Epidemiol*. 2021;13:197-206.
36. Brunström M, Carlberg B. Association of Blood Pressure Lowering with Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178(1):28-36.
37. Tamargo J, Caballero R, Mosquera ED. Sex and gender differences in the treatment of arterial hypertension. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2023;16(4):329-47.
38. Wenger NK, Arnold A, Bairey Merz CN, Cooper-DeHoff RM, Ferdinand KC, Fleg JL, et al. Hypertension Across a Woman's Life Cycle. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(16): 1797-813.
39. Gerdtts E, Sudano I, Brouwers S, Borghi C, Bruno RM, Ceconi C, et al. Sex differences in arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(46):4777-4788.
40. Del-Sueldo MA, Mendonça-Rivera MA, Sánchez-Zambrano MB, Zilberman J, Múnera-Echeverri AG, Paniagua M, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Interamericana de Cardiología sobre prevención primaria de enfermedad cardiovascular en la mujer. *Arch Cardiol México* 2022;92(Supl2):1-68.



## 2. RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA MUJER. ESTRATEGIAS PARA SU RECLASIFICACIÓN

Dra. Roxana Mondino

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte entre las mujeres a nivel mundial. Según las estadísticas, la ECV contribuye a más de una de cada tres muertes en mujeres, y más que todas las muertes por cáncer combinadas. Actualmente está aumentando entre los adultos jóvenes, particularmente en las mujeres.<sup>(1,2)</sup>

A igual edad, las mujeres tienen más factores de riesgo cardiovascular (FRCV) que los hombres e incluso algunos FRCV tradicionales son más nocivos en las mujeres. Múltiples variables, incluidas las hormonas sexuales, juegan un papel importante en las diferencias biológicas de la ECV entre hombres y mujeres, lo que lleva también a diferencias en epidemiología, tratamiento y pronóstico. Las mujeres son una década mayor que los hombres cuando presentan ECV, aunque las mujeres premenopáusicas con infartos de miocardio tienen un peor pronóstico que los hombres.<sup>(1,2)</sup>

En las mujeres, el riesgo de por vida de desarrollar ECV es de al menos el 50%, lo que justifica una estratificación exhaustiva del riesgo en todas las mujeres.<sup>(2)</sup> El riesgo cardiovascular (RCV) en mujeres tiene especificidades desconocidas y sigue siendo subestimado. Predecir el riesgo de ECV es dificultoso, porque las puntuaciones de riesgo clásicas no tienen en cuenta las especificidades cardiovasculares y hormonales de las mujeres, por ende, subestiman su RCV; también la mujer tiene FRCV únicos y FRCV sub-reconocidos que impactan más en el RCV.

Además, los *scores* de riesgo utilizados han sido validados ya sea en cohortes de hombres, o con inclusión de muy pocas mujeres. Suma problemática, el hecho de generalizar las puntuaciones del riesgo de un país al otro. Para América Latina, al no haber suficiente información para realizar tablas de riesgo propias, se utilizan las derivadas de distintos estudios en poblaciones diferentes a las nuestras, siendo esto una gran debilidad.<sup>(1,3)</sup>

### Los factores de riesgo cardiovascular en la mujer

#### **FRCV tradicionales**

Los FRCV convencionales o tradicionales, como hipertensión arterial (HTA), hipercolesterolemia, diabetes mellitus (DBT) y tabaquismo (TBQ), entre otros, se consideran los principales factores de riesgo de ECV en ambos sexos. Sin embargo, estudios recientes muestran que estos pueden interactuar con la anatomía coronaria masculina y femenina de manera diferente.<sup>(4)</sup>

El estudio INTERHEART, informó que en conjunto factores de riesgo como el tabaquismo, HTA o DBT, índice cintura/cadera, patrones dietéticos, actividad física, consumo de alcohol, apolipoproteínas y factores psicosociales representaron el 90% del riesgo atribuible en hombres y el 94% en mujeres.<sup>(5)</sup>

Huxley y col, en un metaanálisis en sujetos con eventos coronarios demostraron que fumar tiene un impacto nocivo mucho mayor en mujeres que en varones.<sup>(6)</sup>

Manfrini y col en un estudio en 14.793 pacientes concluyeron que la enfermedad coronaria obstructiva en mujeres implica un mayor riesgo de mortalidad en comparación con los hombres; el tabaquismo actual y la DBT aumentan desproporcionadamente el riesgo de ECV en mujeres.<sup>(7)</sup>

Las mujeres diabéticas se enfrentan a un mayor RCV que los hombres. Así, las mujeres con DBT tienen el doble de riesgo de muerte por eventos cardiovasculares y peor calidad de vida. La retinopatía, complicación de la diabetes, parece ser más prevalente en mujeres y predice mortalidad cardiovascular, independiente de otros factores de riesgo.<sup>(2,4)</sup>

Existen diferencias de sexo en las vías reguladoras del colesterol entre hombres y mujeres. Los efectos dependientes de estrógenos influyen en la expresión hepática de lipoproteínas. Los lípidos pueden aumentar durante la menopausia y postmenopausia. Hay evidencia que la hipertrigliceridemia es un predictor más fuerte de un mayor RCV en mujeres que en hombres. En mujeres, el colesterol no HDL y la relación de colesterol total/HDL, parecen ser mejores predictores de futuros eventos cardiovasculares que otros parámetros de lípidos y fracciones de apolipoproteínas.<sup>(2)</sup>

La HTA es reconocida como un fuerte predictor de RCV. Los hombres adultos tienen valores de PA más altos que las mujeres; pero después de la menopausia aumenta la incidencia de HTA más rápidamente en mujeres.<sup>(2)</sup> Hongwei Ji y col, evaluaron las diferencias en los patrones de elevación de la PA entre mujeres y hombres durante el curso de la vida, en 32.833 participantes, 54% de mujeres, con un seguimiento de 43 años, las mujeres mostraron un aumento más pronunciado de la PA que comenzó en la tercera década. Los autores concluyen que en contraste con la noción de que la enfermedad vascular en mujeres se retrasa con respecto a los hombres por 10 a 20 años, los análisis específicos de sexo indican que la PA progresa más rápidamente en mujeres que en hombres, comenzando temprano en la vida. Este dimorfismo sexual de aparición temprana puede sentar las bases para enfermedades cardiovasculares posteriores que tienden a presentarse de manera diferente, y no simplemente más tarde.<sup>(8)</sup>

Los principales puntajes de estratificación de riesgo no incluyen la obesidad como un factor de riesgo primario para ECV, pero la mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan la evaluación de la obesidad ya que se asocia con un mayor RCV. El estudio de salud de las enfermeras realizado exclusivamente en

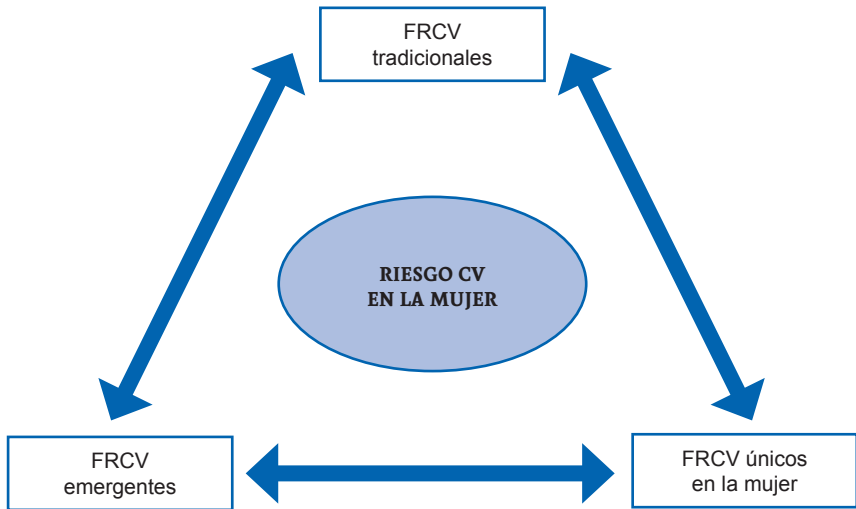
mujeres mostró un aumento gradual en la muerte por ECV y en mortalidad por todas las causas con el aumento del índice de masa corporal en las mujeres obesas.<sup>(2)</sup>

Los resultados del *Framingham Heart Study* demostraron el efecto protector de la actividad física a largo plazo en mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular tanto para hombres como mujeres. Sin embargo, el número de mujeres físicamente activas continúa disminuyendo, en paralelo al aumento de la obesidad. Un ensayo taiwanés, con 216.910 mujeres, evidenció que hacer ejercicio por 92 minutos a la semana o 15 minutos al día, disminuyó un 14% el riesgo de mortalidad por todas las causas y aumentó en 3 años la esperanza de vida. Además por cada 15 minutos adicionales de ejercicio diario se redujo un 4% más la mortalidad por todas las causas y la mortalidad por cáncer en un 1%, beneficios aplicables a todos los grupos etarios, de ambos sexos y con riesgo de enfermedades cardiovasculares.<sup>(2,9)</sup>

### **FRCV nuevos o emergentes y FRCV únicos en la mujer**

Además de los FRCV tradicionales, existen factores de riesgo específicos del sexo, que a menudo se subestiman, pero representan una oportunidad única para identificar a las mujeres en riesgo (Figura 1).<sup>(10)</sup>

Figura 1. Riesgo de CV en la mujer



Los FRCV no convencionales o emergentes como son los factores psicosociales; depresión y estrés, las enfermedades autoinmunes y el tratamiento oncológico, tienen un comportamiento diferente en la mujer. También existen FRCV únicos o específicos en la mujer, como la edad de inicio de la menarca, el síndrome de ovario poliquístico, la insuficiencia ovárica prematura, la menopausia, los tratamientos hormonales: la anticoncepción y la terapia de reemplazo hormonal, las complicaciones durante el embarazo o los trastornos hipertensivos asociados al embarazo (THE), la DBT gestacional, el parto de pretérmino y el recién nacido de bajo peso.<sup>(3)</sup>

Los factores psicosociales se refieren a la relación entre un fenómeno psicológico con el ambiente social y los cambios fisiopatológicos que produce. Inicialmente se creía que estos factores actuaban incrementando los FRCV tradicionales, potenciando hábitos no saludables. Actualmente existe suficiente evidencia como para considerarlos FRCV independientes, asociados con un riesgo elevado de ECV en la mujer.

Los estados emocionales negativos incrementan el riesgo de ECV mediante la desregulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal e incremento de la actividad simpática crónica, con mayor activación plaquetaria, incremento de la respuesta inflamatoria y aterosclerosis.<sup>(3)</sup>

La depresión es un factor reconocido para el desarrollo de ECV con mayor implicación en la mujer joven que en el hombre, y además con un peor resultado después de un evento cardíaco.<sup>(10)</sup>

Un metaanálisis con 2.145.679 mujeres evaluó factores psicológicos como depresión, ansiedad o trastorno de pánico, apoyo social, hostilidad, ira, personalidad tipo D, patrón de comportamiento tipo A, trastorno de estrés postraumático y angustia psicológica, demostrando su asociación con la incidencia de ECV en las mujeres. No se encontraron diferencias de sexo y género para las estimaciones de efectos combinados.<sup>(11)</sup>

El estrés agudo produce un aumento rápido de la PA y la frecuencia cardíaca por aumento del tono simpático, con disfunción endotelial transitoria y activación de procesos aterotrombóticos, mientras que la forma crónica de estrés produce la elevación de citoquinas proinflamatorias y PCR, secundarias a la secreción persistente de catecolaminas, cortisol y a la reducción de la actividad parasimpática, alteraciones en la coagulación, y se asocia con HTA. En un análisis de pacientes con angina crónica estable, las mujeres menores de 50 años presentaron dos veces más alteración en la perfusión miocárdica durante el estrés mental. En el estudio INTERHEART las mujeres con mayores niveles de estrés crónico en el trabajo, en el hogar y conyugal tuvieron 2,5 veces más riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM).<sup>(3,5)</sup>

El nivel educacional y el nivel de ingresos económicos bajos predicen morbimortalidad cardiovascular (CV) tras un IAM. Las mujeres en estas condiciones tienen un mayor número de FRCV tradicionales. El apoyo social insuficiente y un bajo nivel

socioeconómico aumentan 1,5 a 2 veces el riesgo de ECV en mujeres. El nivel educacional y el nivel socioeconómico están inversamente relacionados con el RCV. Los factores conductuales y sociales también contribuyen a las disparidades de género observadas en el diagnóstico, tratamiento, y resultados de la enfermedad CV.

El maltrato físico y/o psicológico en la mujer, y en particular la violencia de pareja se asocia con una mayor incidencia de ECV por mecanismos fisiológicos directos o indirectos que incluyen trastornos en la salud mental o modificaciones de patrones de conductas como fumar o beber en exceso. Un estudio poblacional demostró la asociación entre violencia de pareja y obesidad abdominal, HDL bajo y aumento de triglicéridos.<sup>(3,10)</sup>

Los estudios epidemiológicos muestran que pacientes con enfermedades autoinmunes, (que son desproporcionadamente más frecuentes en las mujeres que en los hombres), como artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, vasculitis, síndrome antifosfolípido y psoriasis, presentan mayor RCV que la población general debido al desarrollo de aterosclerosis temprana e inflamación sistémica, lo que impacta diferencialmente en el riesgo de ECV y pone en evidencia las diferencias en la respuesta inmune entre hombres y mujeres.

Por ello es de suma importancia que se realice una evaluación temprana y precisa del RCV en estas mujeres.<sup>(3,10,12)</sup>

Con respecto a los FRCV únicos o específicos, ligados al sexo femenino, la evidencia demuestra que tanto la menarquia precoz, en menores de 11 años, como la menarquia tardía, en mayores de 17 años, predisponen a la aparición de FRCV tradicionales, ECV y otras patologías no cardíacas como trastornos de ansiedad, osteoporosis o mayor mortalidad por cáncer.

Con el envejecimiento, la prevalencia de ECV aumentan independientemente del sexo y del origen étnico, pero en las mujeres, este aumento es mayor a partir de la menopausia. Debido a la reducción de los niveles de estrógeno hay modificaciones negativas en los FRCV tradicionales. Las mujeres con menopausia precoz, antes de los 45 años tienen un riesgo un 50% mayor de enfermedad coronaria. Las mujeres postmenopáusicas tienen más riesgo de dislipemia, HTA, DBT, síndrome metabólico y depresión que contribuyen a aumentar el RCV.

La insuficiencia ovárica prematura, que se cree, que afecta al 1% de la población y se define por la pérdida de la función ovárica antes de los 40 años, con amenorrea durante cuatro meses o más, sumada a la disminución de las hormonas sexuales, se puede considerar un FRCV independiente, ya que estas mujeres presentan mayor riesgo de ECV y menor tiempo de supervivencia libre de eventos CV, en relación con el desarrollo de disfunción endotelial y autonómica.

El síndrome de ovario poliquístico es la alteración endocrinológica más frecuente en mujeres en edad reproductiva. Se asocia a hígado graso no alcohólico,

obesidad, y aumento de las complicaciones durante el embarazo. Aumenta de 5 a 10 veces el riesgo de desarrollar DBT. Hay evidencia que demuestra mayor riesgo de desarrollar un evento CV fatal o no, respecto a la población normal.<sup>(3,10)</sup>

La asociación entre los THE y la ECV está bien establecida, especialmente en las pacientes que han padecido preeclampsia, la cual se vincula con disfunción endotelial, hipercoagulabilidad e inflamación. El aumento de las demandas cardiovasculares durante el embarazo puede desenmascarar la hipertensión latente, haciendo del embarazo una prueba de estrés cardiovascular. La obesidad, la dislipemia y la HTA previa al embarazo contribuyeron tanto a la aparición de THE como al riesgo futuro de ECV. El hallazgo de células inflamatorias, autoanticuerpos del receptor de angiotensina II tipo 1, desregulación de la activina A (un marcador de inflamación y fibrosis miocárdica), aumento de factores antiangiogénicos vasoconstrictores, aumento de la velocidad de onda de pulso (VOP) y del índice de aumentación en embarazadas preeclámpticas en comparación con controles normales, podrían explicar la asociación de la preeclampsia con el posterior riesgo de ECV. El riesgo de HTA es 4 veces mayor 1 año después del parto, y permanece aumentado más de 2 veces entre 10 y 20 años después del parto. La evidencia sugiere que el TBQ, la obesidad y el parto prematuro pueden ayudar a identificar a las pacientes con THE en riesgo de desarrollar HTA crónica.

En las décadas que siguen a un embarazo complicado por THE, el riesgo de insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular y cardiopatía isquémica son 4, 2 y 2 veces más altas, respectivamente, que en mujeres con embarazos normales. En estas mujeres los eventos cardiovasculares ocurren antes y aumentan su riesgo de mortalidad.

Los trastornos del crecimiento fetal, prematuros y pequeños para la edad gestacional, pueden exacerbar el ya mayor riesgo de desarrollar ECV después de un embarazo con THE.<sup>(13,14)</sup>

### **Los calculadores de RCV en la mujer**

La evaluación sistemática del riesgo de ECV en la población general, sin FRCV conocidos no parece ser rentable para reducir los futuros eventos vasculares y las muertes prematuras, al menos en el seguimiento a corto plazo, pero aumenta la detección de FRCV. La evaluación del riesgo no se lleva a cabo una única vez y debería repetirse, por ejemplo, cada 5 años, aunque no existen datos empíricos para determinar los intervalos.<sup>(15)</sup>

Existe una variedad de herramientas o escalas de riesgo disponibles que predicen los resultados cardiovasculares.

El score de riesgo de Framingham es el modelo más utilizado y fue desarrollado basado en la cohorte prospectiva del *Framingham Heart Study*. Esta puntuación, utiliza



edad, sexo, perfil de colesterol, tabaquismo y PA para predecir la probabilidad de que una persona sufra un evento cardíaco en los siguientes 10 años. Se lo asocia con subestimar el riesgo de cardiopatía coronaria en las mujeres. <sup>(2)</sup>

El Score de Riesgo de Reynolds (SRR) desarrollado específicamente para mujeres incorpora edad, PA sistólica, hemoglobina glicosilada en las diabéticas, TBQ, colesterol total, lipoproteínas de alta densidad, proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRu) y antecedentes de infarto de miocardio en los padres antes de los 60 años. El SRR clasificó entre el 40 y el 50% de las mujeres con riesgo intermedio en riesgo alto o en una categoría más baja de riesgo. Parece mejorar la discriminación en poblaciones multiétnicas en comparación con Framingham. Si bien el score de Reynolds es un predictor a corto plazo más preciso, las ganancias generales de usar este sistema son muy modestas. Además, no hay datos aun para apoyar la asociación entre una reducción de la PCRu y mejores resultados clínicos. <sup>(2,16,17)</sup>

El modelo SCORE es una herramienta de riesgo global alternativa basada en datos agrupados de múltiples estudios europeos y está recomendado por la Sociedad Europea de Cardiología. <sup>(2,15)</sup>

En la actualización del 2007, de las guías de prevención de ECV en la mujer de la Sociedad Americana del Corazón se adoptó un nuevo algoritmo para la clasificación del riesgo, estratificando a las mujeres en 3 categorías: “en alto riesgo”, según la presencia de ECV, DBT, enfermedad renal crónica o en etapa terminal, o riesgo previsto a 10 años de >20%; “en riesgo”, si tenían  $\geq 1$  de los principales FRCV, enfermedad vascular subclínica, o pobre tolerancia al ejercicio en pruebas de caminadora; y “en riesgo óptimo” con un score de Framingham <10%, ausencia de los principales FRCV y compromiso con un estilo de vida saludable.

Entre las limitaciones de esta estrategia se incluyen centrarse en el riesgo a corto plazo y solo en la muerte por cardiopatía coronaria, la falta de inclusión de antecedentes familiares, sobreestimación o subestimación del riesgo en poblaciones no blancas, y el hecho de que la ECV subclínica puede tener una prevalencia relativamente alta entre las mujeres que están clasificadas como de bajo riesgo. <sup>(17)</sup>

En las mismas guías, pero del 2011 se introdujeron modificaciones como un nuevo concepto de “salud cardiovascular ideal” definida por la ausencia ECV, niveles ideales de colesterol total (<200 mg/dL), de PA (<120/80 mmHg) y de glucemia en ayunas (<100 mg/dL), así como la adherencia a hábitos saludables, incluyendo tener un índice de masa corporal (<25 kg/m) no fumar, actividad física en los niveles recomendados, y dieta saludable. <sup>(17)</sup>

El calculador de riesgo propuesto por la Sociedad Americana del Corazón (ASCVD *Risk Estimator*) no incluye población latina, por lo que no es extrapolable a población que no sea caucásica o afroamericana. <sup>(3)</sup>

La OMS propone un modelo de predicción de riesgo para eventos fatales y no fatales, IAM y accidente cerebrovascular (ACV), adaptado para países de ingresos bajos y medios, aplicable a 79 países de 21 regiones. En el caso de Latinoamérica, la divide en cinco regiones, donde se incluye a nuestro país en la región Sur. Cuenta con modelos específicos por sexo.

La edad es el FRCV no modificable que más incide en todos los calculadores de riesgo. Es por lo que todos subestiman el RCV en los jóvenes, sobre todo en la mujer, cuando el riesgo se estima a 10 años, que es el período habitual de la mayoría de los calculadores.<sup>(3,11)</sup>

La guía de práctica clínica de la Sociedad Interamericana de Cardiología, sobre prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en la mujer, recomienda que los países que no tengan calculadores propios validados utilicen *Interheart Risk Score* o el *Euroscore II* calibrando por el factor de corrección que corresponda, o el *score* de la OMS de acuerdo con su región.<sup>(3)</sup>

### **Clasificación del RCV en la mujer - Re estratificación del RCV**

Las mujeres que han tenido un evento clínico como IAM, angina, ACV o accidente isquémico transitorio, o evidencia de enfermedad aterosclerótica como historia de revascularización coronaria, aneurisma de aorta abdominal, enfermedad arterial periférica o enfermedad aterosclerótica carotídea, por definición tienen alto o muy alto riesgo. En ellas no es necesario aplicar tablas de riesgo para su estratificación, ya que deben ser tratadas para lograr las metas de prevención secundaria de reducción del riesgo residual.<sup>(3)</sup>

En las mujeres que no refieran un evento clínico previo o sin diagnóstico de enfermedad aterosclerótica se tiene que calcular el RCV teniendo en cuenta los FRCV tradicionales y la presencia o no de daño de órgano blanco. En caso de presentar FRCV únicos o emergentes, agregados, se la debe considerar mujer “en riesgo” re-estratificando el riesgo al grupo de riesgo inmediato superior según la calculadora utilizada.<sup>(3)</sup>

Se recomienda buscar ateromatosis subclínica en aquellas mujeres en riesgo intermedio o con FRCV mayores, con los métodos disponibles en su centro de referencia.<sup>(3)</sup>

La puntuación de calcio coronario (CAC) puede reclasificar el riesgo de ECV por aumento o disminución, junto con los factores de riesgo clásicos, y por ello debe considerarse en varones y mujeres con cálculos de riesgo cercanos al umbral de decisión. Un CAC más alto de lo esperado aumenta el riesgo calculado, mientras que un CAC nulo se asocia con una disminución del riesgo calculado. Deben de considerarse la disponibilidad y la rentabilidad del cribado de CAC a nivel local.<sup>(15)</sup>

En un subanálisis del estudio MESA, se evaluó la asociación entre el CAC y la incidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en 2.456 mujeres

posmenopáusicas con y sin menopausia temprana. Se demostró que >50% de las mujeres tenían CAC o un acumulado de riesgo CV a 10 años bajo. Sin embargo, el riesgo fue significativamente mayor para las mujeres con menopausia temprana a los 15 años en comparación con aquellas sin menopausia precoz.<sup>(18)</sup>

No se recomienda utilizar sistemáticamente el espesor intima-media (EIM) por ecografía carotídea para mejorar la evaluación del RCV debido a la falta de estandarización metodológica y la ausencia de valor añadido del EIM en la predicción de futuros eventos cardiovasculares, incluso para el grupo de riesgo intermedio. En contrapartida, el hallazgo de placas carotídeas probablemente permita reclasificar el riesgo de ECV y se la puede considerar un modificador del riesgo en pacientes con riesgo intermedio. La presencia de placa parece tener un efecto más profundo en la mejora de la predicción del riesgo en mujeres que hombres, no estando del todo claro por qué.<sup>(15)</sup>

En mujeres con trastornos autoinmunes, identificar aterosclerosis subclínica puede brindar una oportunidad para la reestratificación del RCV y el manejo agresivo de los factores de riesgo (FR) para reducir el riesgo de eventos vasculares. En un estudio en mujeres con artritis reumatoidea la detección de ateromatosis subclínica por ecografía carotídea y no el CAC fue mejor para reclasificar el RCV.<sup>(12)</sup>

El índice tobillo-brazo bajo (ITB) es un indicador de aterosclerosis y tiene el potencial de mejorar la predicción del riesgo. En un metaanálisis con 23.339 mujeres, un ITB bajo se asoció con aproximadamente el doble de mortalidad total a 10 años, mortalidad cardiovascular y tasa de eventos coronarios mayores. Las mortalidades correspondientes en mujeres fueron 12,6% (IC 95% 6,2%-19,0%) y 4,1% (IC 95%, 2,2%-6,1%) para ITB bajo y normal respectivamente. Permitiendo la reclasificación de la categoría de riesgo y por ende las recomendaciones de tratamiento en aproximadamente el 19% de los hombres y el 36% de las mujeres.<sup>(19)</sup>

Según la 2021 *ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice* hay evidencia que demuestra que la rigidez arterial, medida por VOP, predice el riesgo futuro de ECV y mejora la reclasificación del RCV.<sup>(15)</sup>

En un metaanálisis de 17 estudios longitudinales que incluyó 15.877 sujetos seguidos durante una media de 7,7 años, la VOP fue un fuerte predictor de futuros eventos CV y mortalidad por todas las causas. Un aumento en la VOP de 1 metro/segundo se correspondió con un aumento del riesgo ajustado por edad, sexo y factores de riesgo del 14, 15 y 15% en el total de eventos CV, mortalidad CV, y mortalidad por todas las causas, respectivamente. La capacidad predictiva de la rigidez arterial fue mayor en sujetos con mayor riesgo CV basal.<sup>(20)</sup>

En 539 sujetos coreanos de mediana edad y sin ECV, la VOP tuvo un mejor rendimiento en mujeres que en hombres para predecir RCV.<sup>(21)</sup>

En un estudio que analizó la estratificación del RCV género-específico en una cohorte de 1.367 participantes sin ECV de 50 a 70 años con un seguimiento medio de 3,8 años, adicionar VOP a los factores de riesgo tradicionales, mejoró la reclasificación en las mujeres de riesgo intermedio.<sup>(22)</sup>

## Conclusiones

Dado el riesgo sustancial a largo plazo de ECV en la mujer y para mejorar los resultados de salud se recomienda la estratificación del RCV a corto plazo y de por vida, usando los calculadores de riesgo disponibles en la actualidad.

Por otra parte, y con foco en la práctica clínica diaria, para la toma de decisiones basadas en la evidencia científica, es fundamental que se evalúe el riesgo CV de manera simple y precisa.

Se subraya la importancia de la anamnesis específica de género, indagando antecedentes familiares de ECV prematura, antecedentes personales de ECV, antecedentes ginecológicos y obstétricos, así como una evaluación exhaustiva de los FRCV tradicionales, y los mencionados FR únicos y emergentes en mujeres.

Este análisis pone de manifiesto la necesidad de intervenciones específicas de género para abordar la brecha de resultados entre hombres y mujeres, resaltando el valor de la prevención de la enfermedad cardiovascular como la piedra angular en la salud de las mujeres.

---

## Referencias bibliográficas

1. Mounier-vehier C, Nasseridine P, Madika AL. Stratification du risque cardiovasculaire de la femme: optimiser les prises en charge. *La Presse Médicale*. 2019;48(11):1249-56.
2. Sallam T, Watson KE. Predictors of cardiovascular risk in women. *Womens Health (Lond)*. 2013;9(5):491-8.
3. Del-Sueldo MA, Mendonça-Rivera MA, Sánchez-Zambrano MB, Zilberman J, Múniera-Echeverri AG, Paniagua M, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Interamericana de Cardiología sobre prevención primaria de enfermedad cardiovascular en la mujer. *Arch Cardiol México* 2022;92(Supl2):1-68
4. Bergami M, Scarpone M, Bugiardini R, Cenko E, Manfrini O. Sex beyond cardiovascular risk factors and clinical biomarkers of cardiovascular disease. *Rev. Cardiovasc. Med*. 2022;23(1):19.
5. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
6. Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet*. 2011 378:1297-1305.
7. Manfrini O, Yoon J, van der Schaar M, Kedev S, Vavlukis M, Stankovic G, et al. Sex Differences in Modifiable Risk Factors and Severity of Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(19):e017235.
8. Ji H, Kim A, Ebinger JE, Niiranen TJ, Claggett BL, Bairey Merz CN, et al. Sex Differences in Blood Pressure Trajectories Over the Life Course. *JAMA Cardiol*. 2020;5(3):255-62.

9. Wen CP, Man Wai JP, Tsai MK, Yang YC, Cheng TYD, Lee MC, et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet*. 2011;378(9798):1244-53.
10. Geraghty L, Figtree GA, Schutte AE, Patel S, Woodward M, Arnott C. Cardiovascular Disease in Women: From Pathophysiology to Novel and Emerging Risk Factors. *Heart Lung Circ*. 2021;30(1):9-17.
11. Smaardijk VR, Lodder P, Kop WJ, van Gennep B, Maas AHEM, Mommersteeg PMC. Sex- and gender-stratified risks of psychological factors for incident ischemic heart disease: systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(9):e010859.
12. Moran CA, Collins LF, Beydoun N, Mehta PK, Fatade Y, Isiadinso I, et al. Cardiovascular Implications of Immune Disorders in Women. *Circ Res*. 2022;130(4):593-610.
13. Anthoulakis C, Mamopoulos A. Augmentation index and pulse wave velocity in normotensive versus preeclamptic pregnancies: a prospective case-control study using a new oscillometric method. *Ann Med*. 2022;54(1):1-10.
14. Khosla K, Heimberger S, Nieman KM, Tung A, Shahul S, Staff AC, et al. Long-Term Cardiovascular Disease Risk in Women After Hypertensive Disorders of Pregnancy: Recent Advances in Hypertension. *Hypertension*. 2021;78(4):927-35.
15. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337.
16. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007;297(6):611-9.
17. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update: A guideline from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(11):1243-62.
18. Chu JH, Michos ED, Ouyang P, Vaidya D, Blumenthal RS, Budoff MJ, et al. Coronary artery calcium and atherosclerotic cardiovascular disease risk in women with early menopause: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Prev Cardiol*. 2022;11:100362.
19. Ankle Brachial Index Collaboration; Fowkes FGR, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(2):197-208.
20. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318-27.
21. Rhee TM, Kim HL, Oh S, Lim WH, Seo JB, Chung WY, et al. Gender difference in the association between brachial-ankle pulse wave velocity and cardiovascular risk scores. *Korean J Intern Med*. 2019;34:539-48.
22. Cheng YB, Thijs L, Aparicio LS, Huang QF, Wei FF, Yu YL, et al. Risk Stratification by Cross-Classification of Central and Brachial Systolic Blood Pressure. *Hypertension*. 2022;79(5):1101-11.



### 3. HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LA MUJER EN EDAD FÉRTIL NO EMBARAZADA

---

*Dra. Albertina Ghelfi*

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en la mujer en el mundo occidental. Pese a ello el reconocimiento de esta problemática por parte de las propias mujeres y la jerarquización de este tema por los equipos de salud, es muy baja.<sup>(1)</sup> La necesidad de una mirada género-específica, de la identificación de los factores de riesgo emergentes y de las estrategias de reclasificación del riesgo cardiovascular en la mujer, ya han sido desarrolladas. Por ello, no es la intención de este capítulo revisar nuevamente estos aspectos, aunque sí contextualizarlos en las mujeres de edad fértil.

Los estudios señalan que las mujeres jóvenes le asignan una importancia muy baja a la realización de chequeos médicos-cardiológicos. Muy pocas pacientes en este rango etario reconocen a la enfermedad cardiovascular como la principal causa de muerte relacionada a su género, señalando como el motivo más frecuente de fallecimiento al cáncer ginecológico.<sup>(1-3)</sup>

Estas observaciones también indican que las mujeres asumen que los médicos señalarían la importancia de los chequeos cardiovasculares si estos fueran relevantes en ellas.<sup>(1)</sup> En este sentido se advierten desafíos profesionales, ya que se han identificado: diferencias en el nivel de información brindado en la consulta en base a aspectos étnicos y socioeconómicos de las pacientes; que la información relacionada al padecimiento de las enfermedades cardíacas usualmente proviene de los medios de comunicación y raramente de los médicos; y que un elevado porcentaje de estos profesionales no se sienten preparados para valorar adecuadamente el riesgo cardiovascular en la mujer.<sup>(1,3,4)</sup>

Concomitantemente a la creciente prevalencia de condiciones como diabetes mellitus, dislipemia, obesidad y tabaquismo entre mujeres adultas jóvenes, se observa una baja promoción de hábitos saludables y de recomendaciones preventivas en el consultorio, asociado a dificultades a la hora de identificar factores de riesgo cardiovasculares emergentes.<sup>(5-8)</sup>

Tras lo expuesto se reconoce la necesidad de trabajar para lograr una adecuada jerarquización en las problemáticas de salud de la mujer, para identificar el real riesgo cardiovascular (RCV) en este grupo, para mejorar las intervenciones en el control a largo plazo, y para alcanzar una efectiva comunicación médico-paciente.

## Contextualizando la hipertensión arterial en la edad fértil

La edad reproductiva de la mujer se sitúa entre los 15 y los 44 años según la Organización Panamericana de la Salud.<sup>(9)</sup> En Argentina, en el año 2022, la esperanza de vida se situó en los 76 años de edad.<sup>(10)</sup> En base a estas cifras, para una mujer la edad fértil representa más de un tercio de su vida.

La hipertensión arterial (HTA) es el principal factor de riesgo cardiovascular prevenible de muerte prematura y el más frecuentemente descrito en las mujeres. Un adecuado control de las cifras de presión arterial mejora los resultados cardiovasculares a largo plazo.<sup>(2,11)</sup>

Si bien en muchas pacientes en edad fértil la HTA será primaria o esencial, debe tenerse presente que la HTA secundaria es la forma más frecuente de hipertensión en las mujeres jóvenes, por lo que resulta imperativo valorar la necesidad de estudio de dichas causas (especialmente en adolescentes) en orden de prevenir complicaciones cardiovasculares a largo plazo.<sup>(2,12)</sup> La sospecha de HTA secundaria se encuentra adecuadamente fundamentada cuando se presenta: en menores de 40 años; con cifras de presión arterial sistólica  $\geq 180$  mmHg y/o diastólica  $\geq 110$  mmHg de inicio brusco y con rápido desarrollo de daño de órgano blanco (DOB); cuando existe HTA resistente al tratamiento farmacológico; cuando se observa aumento de creatinina plasmática con el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II); hipopotasemia espontánea o inducida por diuréticos; cuando existe signo-sintomatología sugestiva como crisis de cefalea combinada con palpitaciones y sudoración, somnolencia diurna, obesidad, ronquidos, asimetría de pulsos periféricos; o bien, historia familiar de hipertensión secundaria o eventos cardiovasculares a edades tempranas.<sup>(11)</sup>

La etiología secundaria en este grupo se relaciona mayormente con enfermedades del parénquima renal y con alteraciones renovasculares, especialmente a destacar en mujeres la displasia fibromuscular de la arteria renal. Otras causas descriptas en este grupo son el hiperaldosteronismo primario, el hiper e hipotiroidismo, el síndrome de apnea obstructiva del sueño, y en menor medida el feocromocitoma.<sup>(2,11,12)</sup> Paralelamente, debe contemplarse que las mujeres jóvenes pueden experimentar HTA asociada al uso de anticonceptivos orales, vinculada con la reproducción asistida, a la gestación, al posparto, a la menopausia precoz (cuando la presentación es antes de los 40 años) y a la terapia de reemplazo hormonal.<sup>(2,5,12)</sup>

Una vez confirmado el diagnóstico de HTA, lo pertinente resultaría proceder a la exploración complementaria con el fin de estudiar la presencia de DOB como complicación asociada, en orden de poder estratificar el riesgo cardiovascular y ajustar el tratamiento en virtud de ello.<sup>(11)</sup> Resulta muy importante la búsqueda del DOB sub-clínico a través de métodos diagnósticos adecuados, especialmente ante la detección de factores de riesgo cardiovasculares emergentes. Las mujeres hipertensas



tienden a desarrollar complicaciones con mayor frecuencia, como hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI), dilatación de la aurícula izquierda, disfunción diastólica, insuficiencia cardíaca, rigidez arterial y enfermedad renal crónica (ERC).<sup>(2)</sup>

### **Hacia la elección de un fármaco antihipertensivo en la edad fértil**

Antes de recorrer las opciones farmacológicas debe remarcar que, las medidas no farmacológicas que involucran cambios en el estilo de vida constituyen un pilar fundamental del tratamiento, y se encuentran indicadas en todos los pacientes con HTA. Resulta importante enfatizar la necesidad de fortalecimiento del eje educativo de los hábitos relacionados a una dieta saludable, al alcance del peso corporal adecuado, a la disminución en la ingesta de alcohol y a la realización de ejercicio, ya que ello mejora la eficacia del tratamiento y permite mayor disminución del RCV.<sup>(11)</sup>

Dejando de lado los escenarios de HTA secundaria, donde el tratamiento se encontrará orientado a no condicionar los resultados de los estudios analíticos destinados a la caracterización etiológica (especialmente en caso de sospecha de hiperaldosteronismo primario o feocromocitoma/paraganglioma), la elección de un fármaco antihipertensivo no debería estar basado solamente en su capacidad para descender las cifras de presión arterial. La presencia de DOB relacionado a HTA y la capacidad de la prevención de la enfermedad cardiovascular, también deben influir en la selección del tratamiento.<sup>(2,11,13,14)</sup>

Las guías de práctica clínica actuales recomiendan para la población general una estrategia terapéutica basada preferentemente en IECA o ARA-II como primera línea, combinado con un bloqueante de los canales de calcio dihidropiridínico (BCA) o un diurético tiazida/símil-tiazida (DT/DST), ya que estos fármacos resultan complementarios en su mecanismo de acción y limitan los potenciales efectos adversos asociados. Excepto en los casos de HTA hiperdinámica o condiciones clínicas asociadas que lo ameriten, los betabloqueantes (BB) se proponen como fármacos de cuarta o quinta línea.<sup>(11,13,14)</sup>

Aunque no se ha demostrado la existencia de esquemas antihipertensivos más efectivos en mujeres que en hombres en términos de descenso en las cifras de presión arterial, sí resulta relevante la consideración de cuestiones particulares de la población femenina al indicar los mismos fármacos, especialmente dada la posibilidad de embarazo en mujeres jóvenes.<sup>(2)</sup>

Los bloqueadores del sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) como los IECA o los ARA-II, no se recomiendan en aquellas mujeres que *están embarazadas o se encuentran en edad fértil sin anticoncepción segura*<sup>(13)</sup> o que *“están embarazadas o están planeando un embarazo”*<sup>(14)</sup>. De la lectura se desprende la contraindicación absoluta de estos agentes durante la gestación, pero el análisis de estas líneas también invita a la exploración de los deseos y proyectos vitales de la mujer, planteando la posible

incorporación de estos fármacos en situaciones donde se tomen los recaudos anti-conceptivos necesarios.<sup>(5,15)</sup>

¿Cuáles son los escenarios donde una mujer puede encontrar beneficio en la indicación de IECA o ARA-II? Estos fármacos deberían contemplarse en aquellas situaciones donde se detecta alguno de los siguientes problemas asociados: HVI (ya que promueven y facilitan la regresión de la hipertrofia); ERC (por su capacidad de reducir la excreta proteica); diabetes mellitus (ya que mejoran la insulinoresistencia, no modifican el perfil lipídico y poseen efectos nefroprotectores); enfermedades autoinmunes (por su potencial antiinflamatorio, sus efectos antiproteínúricos y por mejorar la distensibilidad arterial); infección por virus de la inmunodeficiencia humana (por su baja interacción con la terapia antirretroviral); y en cualquier escenario que curse con rigidez arterial y envejecimiento vascular acelerado (dado que reducen la vasoconstricción y mejoran la función endotelial).<sup>(5,11)</sup>

Pese a estas ventajas exhibidas por sobre otros antihipertensivos, las preferencias de uso de estos agentes tienden a variar enormemente dependiendo de si se está medicando a un hombre o a una mujer. Sin embargo, capacidad reproductiva y deseo concepcional no son sinónimos. Las mujeres, como sujetos de derecho, tienen la capacidad de tomar decisiones sobre los aspectos de su vida. En torno a esta perspectiva, surgen algunos puntos de reflexión a recorrer: ¿Se consulta a las pacientes sobre el deseo de ser madres? ¿Se actúa en consecuencia a esta respuesta? ¿Se puede seguir generalizando bajo el rótulo de “mujeres en edad fértil” a pacientes que no comparten el mismo compromiso ligado a su HTA? En hipertensas con evidencia de DOB: ¿resulta pertinente sostener la falta de prescripción de fármacos que retrasarían la progresión de estas lesiones pensando en una futura gestación que la mujer tal vez no ha planeado? ¿No resultaría más adecuada la incorporación de un método anticonceptivo (MAC) seguro y la planificación de un tratamiento antihipertensivo adecuado a los proyectos de vida de la paciente? Si se reconocen estas diferencias, ¿por qué tienden a sistematizarse las recomendaciones de tratamiento antihipertensivo en las adultas jóvenes?<sup>(5,15)</sup>

Como ya se ha señalado, la edad fértil representa más de un tercio de la vida de la mujer. En hipertensas jóvenes con DOB objetivado y pasible de ser abordado, este largo período de tiempo ofrece una importante ventana de oportunidad, especialmente en lo que hace a la optimización de tratamientos que permitirían mejorar el pronóstico cardiovascular.

Fuera de los escenarios planteados, otros antihipertensivos que pueden indicarse en mujeres en edad fértil son los BCA, BB y/o DT/DST.

Los BCA se han demostrado útiles en esta etapa para reducir la presión arterial, aunque se ha reportado una mayor frecuencia de edema asociado a su uso. No obstante, ante la posibilidad de un embarazo no planeado los BCA no

dihidropiridínicos como nifedipina y amlodipina pueden mantenerse a lo largo de la gestación.<sup>(5,11,13,14,16)</sup> En este último caso, debe recordarse que debido a su potencia antihipertensiva y a los cambios hemodinámicos propios de la primera mitad del embarazo, puede resultar necesario un ajuste de dosis con el objetivo de no provocar hipotensión arterial.<sup>(5,16)</sup>

En mujeres jóvenes con HTA hiperdinámica (presencia de frecuencia cardíaca >90 lpm o patrón observado a través de cardiografía por impedancia), los BB se plantean como la estrategia terapéutica de inicio.<sup>(11)</sup>

Respecto de DT/DST, actualmente su uso en mujeres jóvenes no se recomienda como tratamiento inicial. Estos agentes tienen dudosa utilidad cuando se los utiliza como antihipertensivos de primera línea, ya que exhiben sus mayores ventajas al ser utilizados en combinaciones con otros fármacos, en segunda o tercera línea.<sup>(11,13,14)</sup>

Sobre el final de este capítulo se abordarán las estrategias de selección entre estos grupos farmacológicos.

### **Fármacos teratogénicos en la edad fértil**

El manejo de la HTA en las mujeres que transcurren sus años fértiles aún representa un enorme desafío en lo que hace a la toma de decisiones cotidianas. Por un lado, el temor a un embarazo no deseado en el contexto de indicación de fármacos potencialmente teratogénicos; por el otro, la creciente prevalencia de HTA y DOB asociado en mujeres jóvenes que hacen ineludible el tratamiento con agentes que idealmente deberían ser evitados.<sup>(5)</sup>

Un fármaco teratogénico es aquel vinculado al desarrollo de anomalías estructurales, morfológicas, funcionales y de comportamiento.<sup>(17)</sup>

Resulta interesante revisar por qué el temido potencial teratogénico de los IECAS y ARA-II impresionaría no ser igualmente extrapolable a otros fármacos antihipertensivos en la misma etapa, como los DT/DST e incluso la enorme mayoría de los BB.<sup>(16)</sup> Fuera de la medicina cardiovascular, existen situaciones donde el embarazo también surge como un escenario posible en el contexto de la realización de tratamientos con potencial teratogénico. Por mencionar sólo algunos, pueden señalarse la prescripción de ciertas drogas modificadoras de enfermedad reumatológica, la necesidad de tratamientos quimioterápicos, algunas terapias antirretrovirales e incluso la indicación de fármacos de uso habitual como varios antiepilépticos, antibióticos y analgésicos. Entonces, ¿podría decirse que a similar potencial tóxico/teratogénico entre algunos fármacos, las reservas para su instauración parecerían resultar menores que las de prescribir un bloqueante del SRAA?<sup>(5,15)</sup>

Puede observarse un breve recorrido sobre las implicancias fetales de fármacos antihipertensivos de uso habitual en mujeres jóvenes en la [Tabla 1](#).

Tabla 1.

| Druga   | Categoría | Efectos descriptos   |
|---|-----------|--|
| <b>Diuréticos</b>   |           |  |
| Independientemente del agente, debe recordarse que, de forma adicional a los efectos particulares descriptos, todos los diuréticos se han relacionado con la reducción del volumen plasmático y del volumen sistólico materno, con la consecuente disminución de la perfusión uteroplacentaria. |           |  |
| <b>De Asa</b>   |           |  |
| Furosemida  | C         | Relacionados a malformaciones si son utilizados en el 1T. Entre ellas se describen: defectos cardiovasculares, espina bífida, paladar hendido, polidactilia, reducción de miembros, hipospadia. <sup>(17)</sup> Riesgo de oligohidramnios y alteraciones electrolíticas en el feto. <sup>(17-19)</sup> Ictericia neonatal, trombocitopenia, hiponatremia y pancreatitis materna. <sup>(19)</sup>   |
| <b>Tiazídicos y símil tiazidas</b>  |           |  |
| Hidroclorotiazida   | C         | A nivel fetal se indica: riesgo de oligohidramnios y alteraciones electrolíticas en el feto. <sup>(18)</sup> Se ha asociado con bajo peso al nacer, ictericia neonatal, trombocitopenia, hiponatremia y diátesis hemorrágica. <sup>(19)</sup> Algunos autores indican que no se han reportado efectos teratogénicos estructurales <sup>(18)</sup> mientras otros señalan que se han hallado defectos congénitos que requieren atención a la hora de utilizar el agente. <sup>(17,20)</sup> En los recién nacidos se describe hiponatremia, hipocalcemia, hipoglucemia, trombocitopenia y muerte por complicaciones maternas. <sup>(17)</sup> |
| <b>Diuréticos antagonistas de la aldosterona</b>  |           |  |
| Espironolactona   | D         | Causa feminización de fetos masculinos en roedores y retardo en la feminización de las hembras (aunque estos efectos no se han visto en humanos, se presume la posibilidad de anomalías en los genitales externos). <sup>(17,18)</sup> Se describen casos de cardiopatías congénitas y labio leporino. <sup>(17)</sup>   |
| <b>Betabloqueantes</b>  |           |  |
| Con la única excepción del labetalol, debe recordarse que se recomienda evitar todos los demás betabloqueantes en el primer trimestre del embarazo, entre los cuales el atenolol destaca por sus especiales efectos deletéreos. <sup>(18,19,21)</sup>   |           |  |
| Atenolol  | D         | Se han reportado defectos cardiovasculares, defectos del tubo neural, paladar hendido, reducción de miembros e hipospadias. Restricción del crecimiento intrauterino. <sup>(17,18)</sup><br>Asimismo se ha indicado a nivel fetal: bradicardia, hipoglucemia, bajo peso al nacer. <sup>(17-19)</sup>   |

## IECA y ARA-II en la edad fértil

Evitar el uso de IECA durante el embarazo se fundamenta especialmente en las investigaciones en animales. Si bien se plantea que su empleo durante el primer trimestre (1T) no se relacionaría a efectos adversos, es en el segundo (2T) y tercer

trimestres (3T) donde resultan claramente nocivos. La exposición en el 2T y 3T a estos medicamentos se ha vinculado a una fetopatía inhibidora de la enzima convertidora de angiotensina. La teratogenicidad estaría relacionada a la hipotensión y disminución del flujo renal fetal, lo que desencadenaría isquemia y anuria en contexto de insuficiencia renal fetal. Las disminuciones en el filtrado se verían reflejadas en el desarrollo de oligohidramnios, lo que a su vez puede provocar deformidades de miembros, alteraciones craneofaciales especialmente en lo que hace a la conformación de la calota craneana, hipoplasia pulmonar, *ductus arteriosus*, RCIU y eventualmente la muerte fetal.<sup>(17,21-25)</sup>

Dicho esto, resulta indiscutible la contraindicación de inicio de estos fármacos en mujeres gestantes, e incluso el mantenimiento de la terapia con estos agentes en mujeres que venían recibiendo y detectan estar embarazadas. ¿Pero qué sucede entonces con los hijos de aquellas mujeres que advierten el embarazo mientras se encuentran tomando un IECA o un ARA-II? Como ya se ha señalado, no hay datos taxativos que indiquen que la exposición fetal a IECA/ARA-II en el 1T se vincule a efectos teratogénicos; por lo que si se procede a una pronta suspensión de estos agentes (antes de finalizado el 1T) probablemente no sucedan mayores consecuencias fetales.<sup>(5)</sup> A continuación, se recorre la línea de evidencia en relación a este punto:

En 2006 Cooper y col. estudiaron retrospectivamente una cohorte de 29.507 niños nacidos entre los años 1985 y 2000 que se encontraban enrolados en una base de datos de Tennessee, los cuales fueron divididos en tres grupos: expuestos a IECA en el primer trimestre (n=209), expuestos a otros antihipertensivos en la misma etapa (n=202) y sin exposición a medicamentos antihipertensivos en ningún momento de la gestación (n=29.096). En sus resultados, presentaron que el grupo de niños que había sido expuesto a IECA presentaba casi tres veces más riesgo de una malformación del sistema cardiovascular o nervioso comparados con los niños de los otros grupos.<sup>(26)</sup>

Desde su publicación, este artículo ha guiado en gran medida muchas de las actitudes terapéuticas al respecto del uso de estos fármacos en las mujeres en etapa fértil. Sin embargo, deben mencionarse algunas cuestiones de esta experiencia: 1) si bien el trabajo excluyó mujeres hospitalizadas o en tratamiento farmacológico para diabetes mellitus con insulina o hipoglucemiantes orales, no se excluyeron mujeres con diabetes mellitus que recibían tratamiento dietético-nutricional; asimismo, la metodología de recolección de datos del estudio no permitió identificar la presencia de pacientes que pudieran tener diabetes y que estuvieran infradiagnosticadas; 2) los datos del análisis no fueron ajustados por peso ni por índice de masa corporal materno; 3) existieron diferencias de edad materna entre los tres grupos comparados (las pacientes que recibían IECA presentaban mayor edad); estos puntos representan potenciales sesgos para la interpretación de los datos, ya que la diabetes

mellitus, la obesidad y una mayor edad materna son factores fuertemente asociados con el desarrollo de malformaciones.

En 2011 se publicó el trabajo de Li De-Kun y col., el mismo se trató de un estudio de cohortes retrospectivas que incluyó a 465.754 parejas de madres e hijos vivos, atendidos entre 1995 y 2008 en California, Estados Unidos. Se compararon mujeres que habían recibido un fármaco antihipertensivo en el 1T del embarazo divididas en dos grupos: aquellas que recibieron un IECA y aquellas que recibieron tratamiento con otros antihipertensivos diferentes, siendo ambos comparados con un grupo control de pacientes hipertensas que no recibieron tratamiento farmacológico en la misma etapa. Los resultados evidenciaron que el uso materno de IECA en el 1T presentaba un perfil de riesgo similar al hecho de recibir cualquier otro antihipertensivo en lo que respecta al desarrollo de malformaciones.<sup>(27)</sup>

Walfish y col. realizaron una revisión sistemática sobre el tema, en un trabajo que incluyó 19 estudios con un total de 1.078.035 mujeres y 1.094.071 lactantes. Se identificaron 786 niños expuestos a IECA y/o ARA-II y 1.813 niños expuestos a otros antihipertensivos (BCA, BB, DT/DST, anti adrenérgicos y vasodilatadores) durante el 1T de gestación. No se halló un patrón de malformación específico, así como tampoco se obtuvieron datos que indicaran que la exposición a IECAS/ARA-II en el 1T se asociara con un mayor riesgo de malformaciones congénitas comparativamente con la exposición a otros fármacos antihipertensivos en el mismo período, aunque sí halló diferencias cuando las mujeres medicadas con cualquier antihipertensivo se comparaban con los controles sanos.<sup>(28)</sup>

Finalmente, Bateman y col en 2017 valoraron una cohorte de madres y recién nacidos atendidos entre 2000 y 2010 en base a los datos disponibles en *Medicaid*, un programa de seguro médico estatal y federal para personas de bajos ingresos que aportó cobertura asistencial para el 40% de los nacimientos en dicho período en Estados Unidos. Esta evaluación incluyó 1.333.624 embarazos, entre los cuales 4.107 presentaron exposición a IECA en el 1T. Luego de restringir la cohorte a aquellas mujeres que tenían embarazos complicados por HTA (n=18.515), al realizar la comparación entre niños expuestos a IECA en primer trimestre (n=2.631) y no expuestos a estos agentes en la misma etapa, no se observó mayor riesgo de malformaciones globales, cardiovasculares ni del sistema nervioso central.<sup>(29)</sup>

En base a lo recorrido, se podría decir que probablemente el riesgo de malformaciones esté relacionado a recibir medicamentos antihipertensivos en el 1T, e incluso al hecho de padecer hipertensión arterial.<sup>(27-29)</sup>

De esta manera, aquellas mujeres que han recibido IECA o ARA-II en el primer trimestre de embarazo de manera inadvertida deberían ser tranquilizadas, en vistas de que probablemente no deban lamentar ningún efecto indeseable en el feto (siempre y cuando estos agentes hayan sido suspendidos antes del comienzo del 2T)

ya que la evidencia reciente no muestra datos compatibles con teratogenia ligada al uso de estos fármacos en el 1T de gestación.<sup>(5,17,25,27,28)</sup>

Para estos escenarios, la recomendación de la *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) en su Guía 2019 para el diagnóstico y manejo de la hipertensión en el embarazo, indica que en mujeres en etapa preconcepcional que tengan prescritos IECA o ARA-II a causa de entidades patológicas asociadas a su HTA, se alerte sobre la necesidad de notificar prontamente de su embarazo para proceder a la suspensión de estos agentes farmacológicos en las siguientes 48 horas hábiles.<sup>(20)</sup>

### **Tratamiento antihipertensivo: hacia un cambio de paradigma**

Resulta necesario remarcar que la intención de este texto no es recomendar la utilización relajada e indiscriminada de fármacos con potencial tóxico-teratogénico en la edad fértil, como así tampoco pretende alentar a la indicación y/o mantenimiento de estos agentes en ninguna etapa del embarazo. Lo que se propone es un abordaje farmacológico en la edad fértil orientado al estado de salud-enfermedad de la mujer, donde se tengan en cuenta fundamentalmente la presencia de DOB y el RCV asociado a HTA, en orden de retrasar la progresión de las lesiones vasculares objetivadas y prevenir el desarrollo de eventos cardiovasculares futuros.

Como se ha visto, la prescripción de casi todos los antihipertensivos en la edad fértil puede representar un problema si la paciente notifica un embarazo no programado.<sup>(16,17,19,27-29)</sup> En este sentido, cualquier fármaco con potencial tóxico/teratogénico (especialmente IECA y ARA-II, pero también BB y DT/DST) deberían ser evitados en las adultas jóvenes en edad fértil si estos no aportan un real beneficio por encima de otros fármacos con similar utilidad para disminuir la PA.<sup>(5)</sup>

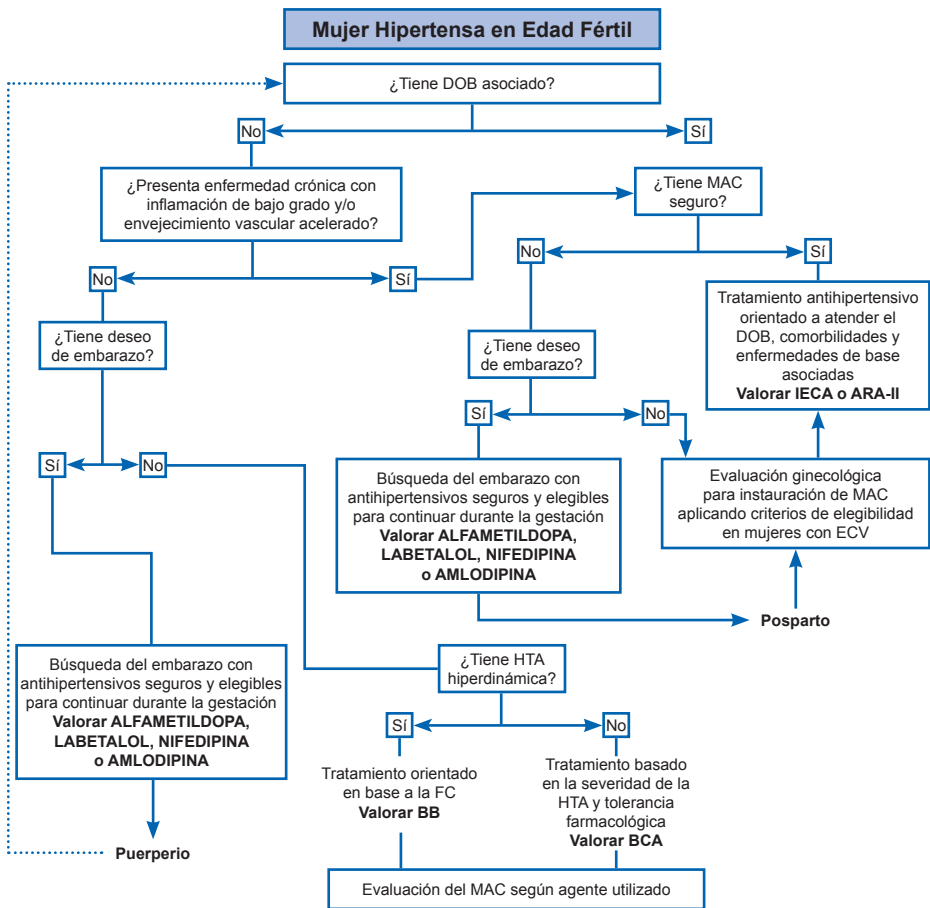
Si aún no existe planificación de una gestación, la incorporación de un MAC seguro y que no confiera un mayor riesgo cardiovascular brindará comodidad al médico a la hora de tomar decisiones farmacológicas. No obstante, debe remarcarse que se han observado déficits en los recaudos anticonceptivos en mujeres jóvenes hipertensas. Un trabajo norteamericano que valoró datos de la *National Health and Nutrition Examination Surveys* (NHANES) entre 2001 y 2018, observó que de 1.127 mujeres autoinformadas hipertensas entre 20 y 50 años, más del 70% no utilizaba métodos anticonceptivos; y entre las que sí los utilizaban, estos no resultaban adecuados en contexto de HTA.<sup>(30)</sup> Respecto de los recaudos en tomadoras de IECA/ARA-II, una experiencia que incluyó 4.187 pacientes hipertensas entre 18 y 49 años que tenían indicado un bloqueante de SRAA (n=1.446) observó que sólo un 48% estaba utilizando un anticonceptivo documentado.<sup>(31)</sup> Estos desafíos advertidos hacen necesaria la consejería médica y la valoración de la incorporación de un MAC de manera interdisciplinaria, donde se contemple la seguridad, eficacia y aceptabilidad de los diferentes métodos en mujeres con afecciones cardiovasculares. La WHO's

*Medical eligibility criteria for contraceptive use*, resulta una herramienta complementaria útil para abordar estos aspectos.<sup>(5)</sup>

Un modo de asistir a la toma de decisiones relacionadas al tratamiento farmacológico, podría plantearse a partir de los siguientes interrogantes:

- ¿Presenta esta mujer DOB asociado a su HTA, enfermedades donde se presume envejecimiento vascular acelerado o patologías crónicas inflamatorias?
- ¿Manifiesta esta paciente deseo de embarazo y plantea llevar adelante una gestación en este momento de su vida?
- ¿Tiene esta paciente un MAC seguro que permita prescribir con fiabilidad fármacos que exhiben potencial tóxico/teratogénico?

En base a la combinación de sus respuestas, se plantea un algoritmo adaptado para la toma de decisiones en la **Figura 1.**<sup>(5)</sup>



Adaptado de: Ghelfi AM, Staffieri GJ. *Med Clin (Barc)*. 2022;159(2):101-105.  
**Abreviaturas:** DOB: daño de órgano blanco; MAC: método anticonceptivo; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA-II: antagonistas del receptor de angiotensina II; ECV: enfermedad cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; FC: frecuencia cardíaca.



## Conclusiones

En Argentina, una de cada tres mujeres fallece a causa de enfermedad cardiovascular, y la HTA es su principal factor de riesgo asociado. El progresivo aumento en la prevalencia de perfiles cardiometabólicos adversos en mujeres jóvenes y la presencia de factores de riesgo cardiovascular emergentes, pueden condicionar el desarrollo de HTA y de DOB asociado. Resulta fundamental ofrecer tratamientos adecuados a la evolución de la enfermedad hipertensiva y a las complicaciones vasculares asociadas, seleccionando estrategias farmacológicas que podrían retrasar la progresión de estas lesiones.

El acompañamiento profesional debería resultar consecuente a cada etapa cronológica, jerarquizando los planes de vida de la paciente; sea protegiendo la salud materna y fetal en el caso de embarazo, o asesorando sobre la anticoncepción más adecuada en mujeres que no desean ser madres. En este sentido, se señala la importancia de generar canales de comunicación médico-paciente efectivos, donde puedan discutirse los riesgos y beneficios de los tratamientos disponibles, y sus implicancias a corto, mediano y largo plazo.

---

## Referencias bibliográficas

1. Merz CNB, Andersen H, Sprague E, Burns A, Keida M, Walsh MN, et al. Knowledge, attitudes, and beliefs regarding cardiovascular disease in women. The Women's Heart Alliance. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:123-32.
2. Del-Sueldo MA, Mendonça-Rivera MA, Sánchez-Zambrano MB, Zilberman J, Múnica-Echeverri AG, Paniagua M, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Interamericana de Cardiología sobre prevención primaria de enfermedad cardiovascular en la mujer. *Arch Cardiol México* 2022;92 (Supl):1-68.
3. Artucio C, Giambruno M, Duro I, Michelis V, Korytnicki D, Barranco D, et al. Enfermedad cardiovascular en la mujer. Cómo la perciben, qué conocen y qué conductas de prevención adoptan las mujeres. *Rev Urug Cardiol.* 2017;32:13-22.
4. Rolandi F, Grinfeld L, Sosa Liprandi MI, Tambussi A, Kazelian L, La Bruna MC et al. Encuesta de reconocimiento de la enfermedad cardiovascular en la mujer por la mujer. *Rev Argent Cardiol* 2013;81:329-35.
5. Ghelfi AM, Staffieri GJ. Hipertensión arterial en la mujer en edad fértil no gestante. *Med Clin (Barc).* 2022;159(2):101-5.
6. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ.* 2006;14:73-8.
7. Wu P, Mamas MA, Gulati M. Pregnancy as a Predictor of Maternal Cardiovascular Disease: The Era of Cardio Obstetrics. *J Womens Health (Larchmt).* 2019;28(8):1037-50.
8. Lichtman JH, Leifheit-Limson EC, Watanabe E, Allen NB, Garavalia B, Garavalia LS, et al. Symptom recognition and healthcare experiences of young women with acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2015;8:S31-8.
9. Organización Panamericana de la Salud. Informe de la OMS sobre género y salud. OPS [en línea] 2009 noviembre 13 [fecha de acceso 24 de abril de 2023]. URL disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/13-11-2009-informe-oms-sobre-genero-salud>
10. Organización Panamericana de la Salud. Perfil de País Argentina. OPS [en línea] 2021 [fecha de acceso 24 de abril de 2023]. URL disponible en: <https://hia.paho.org/es/paises-2022/perfil-argentina>

11. Sociedad Argentina de Cardiología, Federación Argentina de Cardiología y Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. *Rev Argent Cardiol.* 2018;86:1-53.
12. Wenger NK, Arnold A, Bairey Merz CN, Cooper-DeHoff RM, Ferdinand KC, Fleg JL, et al. Hypertension Across a Woman's Life Cycle. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(16):1797-1813.
13. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Society of Hypertension (ESH). Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72:160.e1-78.
14. International Society of Hypertension. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension.* 2020;75:1334-1357.
15. Voto L, Riso Patrón F, Irusta P, Ghelfi A, Pizzorno J, Miranda G. Hipertensión en la Mujer: Inhibidores del SRA en mujeres en edad fértil. ¿Siempre debemos contraindicarlos? Living debate en: XXIX Congreso Argentino de Hipertensión Arterial; 20 al 22 de abril; Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. URL disponible en: <https://vve.net.ar/saha-xxix/on-demand>
16. Ghelfi AM, Ferretti MV, Staffieri GJ. Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial no severa durante el embarazo, el posparto y la lactancia. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2021;38:133-47.
17. Alto riesgo materno-perinatal. En: Schwarcz, Sala, Diverges. *Obstetricia.* 6a ed. Editorial Grupo Ilhsa S.A; 2014. p.143-171.
18. Cauldwell M, Dos Santos F, Steer PJ, Swan L, Gatzoulis M, John-son MR. Pregnancy in women with congenital heart disease. *BMJ.* 2018;360:k478.
19. Halpern DG, Weinberg CR, Pinnelas R, Mehta-Lee S, Economy KE, Valente AM. Use of medication for cardiovascular disease during pregnancy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:457-76.
20. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in pregnancy: diagnosis and management NICE guideline. 2019, URL disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>.
21. Gallego-Úbeda M, Delgado-Téllez-de Cepeda L, Campos-Fernández-de Sevilla MA, De Lorenzo-Pinto A, Tutau-Gómez F. Actualización del uso de fármacos durante el embarazo: categorías de riesgo. *Farm Hosp.* 2014;38:364-78.
22. Inhibidores de la enzima de conversión. En: Gómez-Llambí, Piskorz D, editores. *Hipertensión Arterial.* 1 a ed. Buenos Aires: Inter-Médica; 2013. p. 552-557.
23. Díaz-Maroto S. Inhibidores de la enzima convertasa (IECA). *Farmacología e indicaciones terapéuticas.* *Offarm.* 2000;19(3):80-9.
24. Fisiología renal en el embarazo normal y en la embarazada hipertensa. En: Voto LS. *Hipertensión en el embarazo.* 1a ed. Rosario: Corpus; 2008. p. 93-108.
25. Teratología, agentes fetotóxicos y teratógenos. En: Cunningham F, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Spong CY. eds. *Williams Obstetricia.* 25e. Ciudad de México: McGraw Hill Education; 2018.
26. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major Congenital Malformations after First-Trimester Exposure to ACE Inhibitors. *N Engl J Med.* 2006;354(23):2443-51.
27. Li DK, Yang C, Andrade S, Tavares V, Ferber JR. Maternal exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors in the first trimester and risk of malformations in offspring: a retrospective cohort study. *BMJ.* 2011;343:d5931.
28. Walfisch A, Al-maawali A, Moretti ME, Nickel C, Koren G. Teratogenicity of angiotensin converting enzyme inhibitors or receptor blockers. *J Obstet Gynaecol.* 2011;31:465-72.
29. Bateman BT, Paterno E, Desai RJ, Seely EW, Mogun H, Dejene S et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and the Risk of Congenital Malformations. *Obstet Gynecol.* 2017;129(1):174-184.
30. Kovell LC, Meyerovitz CV, Skaritanov E, Ayturk D, Person SD, Kumaraswami T, et al. Hypertension and contraceptive use among women of child-bearing age in the United States from 2001 to 2018. *J Hypertens.* 2022;40(4):776-784.
31. White BM, Anderson SL, Marrs JC. Antihypertensive prescribing patterns and hypertension control in females of childbearing age. *Am J Health Syst Pharm.* 2021;78(14):1317-1322.

## 4. HIPERTENSIÓN ARTERIAL NO SEVERA EN EL EMBARAZO

*Dr. Pablo G. Irusta*

Los trastornos hipertensivos del embarazo (THE) son una de las principales causas de morbilidad materna y perinatal en todo el mundo y se desarrollan en aproximadamente entre el 5 y 10% de la población general.<sup>(1-3)</sup> Tanto la hipertensión arterial gestacional (HTAG) como la preeclampsia (PE) se asocian con un riesgo dos veces mayor de enfermedad cardiovascular (ECV) y mortalidad prematura relacionada con ECV durante la vida de la mujer.<sup>(4)</sup> Para prevenir las complicaciones asociadas con THE, es crucial una detección temprana y un manejo adecuado de esta patología.

La hipertensión arterial (HTA) en el embarazo se define como la presencia de una presión arterial sistólica (PAS)  $\geq 140$  y/o diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg, en al menos dos mediciones consecutivas en el mismo brazo, a intervalos de 15 minutos y con un período mínimo de 4 horas entre ellas. También se considera hipertensión arterial con PAS  $\geq 160$  mmHg y/o la PAD es  $\geq 110$  mmHg.<sup>(3,5-9)</sup>

Actualmente la HTA se clasifica como no severa (previamente conocida como leve a moderada) si la PAS se encuentra entre 140-159 mmHg y la PAD entre 90-109 mmHg. Por otro lado, se considera severa si la PAS es igual o superior a 160 mmHg y/o la PAD es igual o superior a 110 mmHg.<sup>(3,5-9)</sup>

Para medir correctamente la presión arterial (PA) en mujeres embarazadas, es importante seguir ciertas condiciones para garantizar la validez de las mediciones. Se deben realizar en un ambiente tranquilo y confortable, con la temperatura adecuada. La paciente debe estar en reposo entre 5 a 10 minutos antes de la medición, habiendo vaciado la vejiga previamente y se le debe solicitar no hablar durante la toma. Las mediciones deben realizarse en posición sentada, con la espalda apoyada en el respaldo y los pies en el suelo, sin cruzar las piernas.<sup>(5,7,8,10)</sup>

Es fundamental mantener el brazo, donde se realiza la medición, apoyado a la altura del corazón, con el brazalete directamente sobre la piel y con un manguito de tamaño adecuado. Este manguito debe tener una longitud de 1,5 veces la circunferencia del brazo, lo que equivale al tamaño grande para adultos en mujeres con circunferencia de 35 a 44 cm. Si la circunferencia del brazo es mayor, se debe utilizar un manguito para el muslo. Los manguitos que son demasiado pequeños, una espalda no apoyada, piernas cruzadas o brazo no apoyado resultarán en una sobreestimación de la PA.<sup>(5,7,8,10)</sup>

De forma ideal las mediciones deben realizarse con equipos oscilométricos electrónicos, verificando que se encuentren validados para su uso en mujeres embarazadas. Esta información puede consultarse en diversos sitios web de forma gratuita. También es recomendable complementar las mediciones con mediciones en decúbito lateral izquierdo y tras un minuto en bipedestación.<sup>(5,7,8,10)</sup>

Las mediciones de consultorio deben complementarse con la toma de registros fuera del mismo, ya sea con mediciones domiciliarias de presión arterial (MDPA) como con un monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA) de 24 horas. Mediante la combinación de estos dos métodos se puede determinar cuatro grupos de pacientes: los dos primeros son en los que coinciden ambas mediciones, es decir, las verdaderas hipertensas y normotensas; el tercer grupo pertenece a las pacientes que presentan cifras de PA elevadas únicamente en la consulta, lo que se denomina hipertensión arterial de guardapolvo blanco (HTGB), y el último grupo es el denominado hipertensión arterial enmascarada (HTAE), en el cual la PA fuera del consultorio es la única que se encuentra elevada.<sup>(10)</sup>

Aunque la HTGB no tiene tratamiento farmacológico, se ha demostrado que no es una condición inofensiva. Cuatro de cada diez pacientes evolucionan hacia HTAG, tienen un riesgo cinco veces mayor de PE en gestaciones menores de 20 semanas en comparación con las normotensas, y entre dos a tres veces mayor riesgo de parto pretérmino y recién nacido pequeño para edad gestacional.<sup>(11)</sup>

Con respecto a la HTAE, esta población tiene siete veces más riesgo del combinado preeclampsia/eclampsia, ajustado por edad, semanas de gestación, diabetes y tabaquismo. Es de destacar que el período nocturno es el más relacionado con el desarrollo de eventos, por lo que su evaluación es indispensable.<sup>(12)</sup>

Otro punto importante para definir, y que impacta directamente en la morbilidad materno-fetal, es determinar si se está ante una mujer sin antecedentes de hipertensión arterial que evoluciona con cifras elevadas de PA durante el embarazo, o por el contrario si se trata con una paciente previamente hipertensa que se embarazó. Cuando la mujer presenta por primera vez registros elevados de PA luego de la semana 20 sin evidencia de proteinuria u otro daño orgánico, se considera HTAG, mientras que si conocía su patología previamente, o se diagnostica antes de la semana 20, se clasifica como HTA crónica.<sup>(3,5-9)</sup>

Los cambios hemodinámicos que ocurren principalmente en los primeros meses del embarazo plantean un desafío a la hora de determinar el origen de la HTA. La presión arterial media (PAM) en mujeres embarazadas sin complicaciones presenta un patrón característico durante el embarazo, que tiene relación con la marcada disminución de la resistencia vascular que se desarrolla de forma paralela. Se ha observado que la PAM braquial disminuye significativamente desde la mitad de la fase folicular hasta las 6 semanas de gestación, y alcanza su valor mínimo entre las

16 y 20 semanas. Posteriormente, se produce un aumento gradual de la PAM, de tal forma que, al momento del parto, los niveles se acercan a los valores previos a la concepción. Esta variación en la PAM durante el embarazo ha sido corroborada por estudios hemodinámicos centrales, los cuales han demostrado que la PA aórtica y el índice de aumentación también disminuyen significativamente durante el primer trimestre, alcanzando un valor mínimo en la mitad del embarazo y aumentando hacia su término.<sup>(1)</sup>

Es por este motivo que, de no contar con registros previos, durante los primeros meses de embarazo esta variación de la PA puede enmascarar una HTA crónica, dificultando tanto el diagnóstico como la evaluación del verdadero riesgo al que la paciente se enfrenta. En nuestro país se ha abordado el estudio de pacientes embarazadas de alto riesgo mediante la realización de MAPA antes de las 20 semanas de gestación, hallando que 6 de cada 10 mujeres que se clasificaron como HTAG por medio de la definición convencional, presentaban enmascaramiento de HTA crónica. A este subgrupo específico de mujeres se las reclasifico como pseudo-hipertensión arterial gestacional, demostrando tener un riesgo cuatro veces mayor de desarrollar PE.<sup>(13)</sup>

Una vez finalizado el embarazo y tras 12 semanas de seguimiento en el puerperio, toda mujer que haya padecido algún trastorno hipertensivo durante su embarazo, si persisten elevadas sus cifras tensionales, debería ser reclasificada a HTA crónica.<sup>(5,8,10)</sup>

La recomendación para el inicio del tratamiento farmacológico en la HTA severa es unánime y se refleja en todas las guías de práctica médica de las diferentes sociedades internacionales.<sup>(6-10)</sup>

El inicio del tratamiento farmacológico en la paciente embarazada con HTA no severa fue, hasta no hace muy poco tiempo, un punto importante de controversia.

Previo al año 2015 las guías internacionales describían la preocupación existente por el impacto negativo del descenso de la PA materna en la perfusión uteroplacentaria y sus consecuencias en la velocidad de crecimiento fetal. Si bien se había demostrado que la terapia antihipertensiva reducía la incidencia de HTA severa, no había evidencia contundente de su beneficio en cuanto a la prevención de PE y resultados perinatales. Existía consenso en que eran necesarios ensayos clínicos randomizados para determinar el beneficio del tratamiento en este grupo de pacientes.<sup>(8)</sup>

En enero del 2015 Magee y col. publicaron el estudio *Control of Hypertension In Pregnancy Study* (CHIPS), que aportó datos de inmenso valor sobre esta temática. Este fue un ensayo abierto, internacional y multicéntrico que fue diseñado para comprobar si el control “menos estricto” de la PA (PAD objetivo de 100 mmHg) en comparación con un control “estricto” (PAD objetivo de 85 mmHg) mejoraba los resultados perinatales y maternos. Participaron 987 mujeres con HTA crónica o

gestacional, todas ellas sin comorbilidades. Fueron asignadas al azar a las 24 semanas, el 75% tenían HTA crónica y cerca de la mitad recibían tratamiento antihipertensivo en ese momento. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto al riesgo de pérdida del embarazo, de atención neonatal o de complicaciones maternas en general, aunque un control menos estricto se asoció con una frecuencia significativamente mayor de hipertensión materna grave. Este ensayo mostro el beneficio del tratamiento antihipertensivo con un objetivo de PA más bajo, sin riesgo perinatal asociado.<sup>(2)</sup>

Aunque por si misma la HTA severa no se consideraba un indicador de resultados adversos maternos y perinatales como la preeclampsia, el mismo grupo de trabajo en un análisis secundario demostró que valores de PA  $\geq 160/110$  mmHg se relacionaron con un mayor riesgo de pérdida del embarazo, necesidad de cuidados neonatales  $>48$  horas, bajo peso al nacer y parto prematuro.<sup>(14)</sup>

Si bien no fue significativa, la tendencia hacia un mayor riesgo de resultados adversos para el feto en el grupo de tratamiento intensivo del CHIPS motivo la publicación del CHIPS-Child, cuya hipótesis sugería que, si el control “menos estricto” se asociaba a una mejor nutrición prenatal, los neonatos deberían mostrar una tasa de crecimiento postnatal más lenta en comparación con los expuestos a un control “estricto” que mostrarían un crecimiento postnatal de recuperación acelerado. Este estudio demostró que no hubo diferencias en la tasa de crecimiento al año y a los 5 años entre ambos grupos. Es de destacar también que las mujeres que recibieron un control más laxo de la PA estuvieron menos satisfechas con su atención y que se demostró que el control estricto de la presión arterial no se relacionó a un costo adicional para el sistema de salud.<sup>(14)</sup>

A partir de esta nueva evidencia, muchas de las guías para el manejo de la patología actualizaron las cifras de presión arterial sugeridas para el inicio del tratamiento farmacológico. De todas maneras, las preocupaciones en cuanto a la seguridad del tratamiento continuaron, lo que sostuvo las diferencias de criterio entre las distintas sociedades científicas.

Hasta principios del año 2022 el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) mantenía la sugerencia de iniciar una terapia antihipertensiva en mujeres con HTA crónica o preeclampsia con PAS  $\geq 160$  mmHg o PAD  $\geq 110$  mmHg, con un objetivo de tratamiento de 120-160/80-110 mmHg. Estos valores se mostraban muy lejanos en comparación con el umbral para el diagnóstico y tratamiento de la de HTA en pacientes no embarazadas descripto en las mismas guías americanas, por lo que ese mismo año *The American Heart Association* planteó que el inicio temprano del tratamiento farmacológico en la HTA no severa podría ser beneficioso en determinadas pacientes. Menciona que podría llegar a prolongar el embarazo en los casos de PE sin criterios de severidad, evitar cesáreas de urgencia y parto pretérmino por

PA  $\geq 160/110$  mmHg, además de prevenir hemorragias intracerebrales en mujeres con preeclampsia, las cuales se demostró previamente que pueden desarrollarse a presiones arteriales sistólicas más bajas (entre 150 y 170 mmHg) en esta población.<sup>(15)</sup>

En abril del año 2022 se presenta el estudio *Chronic Hypertension and Pregnancy* (CHAP), un ensayo aleatorizado, multicéntrico y abierto, que evaluó el beneficio y la seguridad del tratamiento farmacológico antihipertensivo durante la gestación. Se enrolaron 2.408 mujeres con HTA crónica leve cursando un embarazo no gemelar de menos de 23 semanas de gestación, las cuales fueron divididas en dos grupos de tratamiento: un grupo de tratamiento activo, en el cual se inició el tratamiento farmacológico recomendado (primera línea con labetalol o nifedipina de acción prolongada, alternativamente amlodipina o metildopa) con cifras de PA  $\geq 140/90$  mmHg; y otro grupo de tratamiento control el cual solo recibió medicación si la PA era  $\geq 160/105$  mmHg. Ambos grupos tenían como objetivo una PA  $< 140/90$  mmHg. El objetivo primario fue evaluar la eficacia del tratamiento en la prevención de la PE severa, parto pretérmino indicado con menos de 35 semanas, desprendimiento placentario y muerte fetal o neonatal. El *objetivo de seguridad* establecido fue el retardo de crecimiento intrauterino (peso al nacer menor al percentil 10 para la edad gestacional). Los objetivos secundarios fueron un compuesto de complicaciones graves o muerte materna, parto pretérmino con menos de 37 semanas y complicaciones neonatales graves.<sup>(16)</sup>

Los resultados del CHAP fueron claramente alentadores, observando una reducción del 18% del evento primario en el grupo de tratamiento activo en comparación con el grupo de control [RR 0,82 (0,73–0,92)  $p < 0,001$ ]. No hubo diferencias estadísticas tanto en relación con el objetivo de seguridad [RR 1,07 (0,85–1,36)  $p = 0,56$ ] como a los objetivos secundarios. En el grupo de tratamiento activo se observó una reducción en la hipertensión materna grave del 8% [RR 0,82 (0,74–0,90)].<sup>(16)</sup>

Este estudio proporcionó evidencia sólida sobre la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico temprano en mujeres con HTA no severa durante el embarazo, lo que ha llevado a una mayor convergencia de criterios entre las principales sociedades científicas en este campo.

## Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico en la HTA no severa durante el embarazo debe iniciarse con monoterapia, teniendo en cuenta las drogas de primera línea con las que se cuenta actualmente. La selección del medicamento antihipertensivo debe basarse en las características individuales de cada paciente, las posibles contraindicaciones a un fármaco específico, y la opinión tanto del médico como del paciente. De no poder lograr los niveles objetivo de PA incluso con una dosis intermedia de una droga, se puede plantear combinar el tratamiento con otro fármaco iniciando con dosis baja.<sup>(6,17)</sup>



Dentro de las drogas de primera línea se encuentran el labetalol, la nifedipina y la metildopa, de los cuales se realizará a continuación un breve resumen:

*Labetalol.* Es un agente farmacológico que actúa como antagonista competitivo en los receptores  $\beta_{1-2}$  y  $\alpha_1$ . Tiene una afinidad cuatro veces mayor por los receptores  $\beta$  y es capaz de disminuir tanto la PA como la resistencia periférica. Sin embargo, a diferencia de otros medicamentos antihipertensivos, no parece afectar el flujo sanguíneo feto-placentario. La forma de administración en este caso es vía oral mediante comprimidos de 200 mg, y la dosis recomendada oscila entre 100 y 400 mg por toma, con una frecuencia de al menos cada 12 horas, pudiéndose adaptar según las necesidades del paciente a intervalos de seis u ocho horas, siempre y cuando no se exceda la dosis diaria máxima de 1.200 mg. Es crucial tener en cuenta la frecuencia mínima de administración, ya que, debido a su semivida de eliminación de 6 a 8 horas, no se recomienda su uso en una sola dosis diaria. Presenta como contraindicación absoluta el bloqueo auriculoventricular de II y III grado, la insuficiencia cardíaca descompensada, el shock cardiogénico y el asma no tratada. Como contraindicaciones relativas se incluyen a la cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, edad materna mayor a 45 años y diabetes mellitus, ya que puede enmascarar la taquicardia asociada con la hipoglucemia. Los mareos, cefalea y náuseas son los efectos adversos maternos más frecuentes y su incidencia es dosis dependiente.<sup>(5,6,17)</sup>

*Nifedipina.* Su uso como fármaco inicial antes de las 20 semanas es discutido, por la posibilidad de generar disminución del flujo uteroplacentario y taquicardia asociada a su administración. Si bien es un punto para considerar, actualmente la mayoría de las guías internacionales avalan su uso. En base a su mecanismo de liberación, existen tres clases: a) de liberación rápida, con absorción entre 30 minutos y 2 horas después de su administración por vía oral y que se encuentra actualmente en desuso principalmente por el riesgo de hipotensión materna severa y disminución del flujo uteroplacentario; b) de liberación retardada (*RETARD*), también llamada AP (acción prolongada) o MR (*modified release*); se comercializa en comprimidos de 10 y 20 mg pudiendo administrarse cada 12 o cada 8 horas con una dosis máxima de 120 mg por día; c) nifedipina de liberación prolongada, conocida por distintas siglas como OROS, ER (*extended release*) o LA (*long acting*), y tiene dos presentaciones de 30 y 60 mg que logran una liberación continua del fármaco durante las 24 horas y una dosis máxima también de 120 mg día.<sup>(3,5-10,17,18)</sup>

La elaboración de la nifedipina *RETARD*, formulación que cuenta con mayor evidencia para el manejo de los THE, ha sido interrumpida y su desarrollo a través de fórmulas magistrales en países como Argentina se circunscribe a escasos centros. Sin embargo, la presentación de liberación prolongada es utilizada hace ya varios años y continúa sumando evidencia a su favor.



Como se mencionó anteriormente, se puede encontrar evidencia del uso de nifedipina ER en el estudio CHAP. En la rama del grupo activo, la dosis inicial fue de 30 mg al día, con incrementos de 30 mg hasta alcanzar el objetivo de una PA <140/90 mmHg, llegando a una dosis máxima de 120 mg al día o 60 mg cada 12 horas. La dosis se dividió en dos veces por día en caso de observarse síntomas, presentar hipotensión por altas dosis o registros de HTA entre las tomas.<sup>(16)</sup>

*Metildopa.* Es uno de los fármacos más accesibles, desde el punto de vista económico, en nuestro medio y de los más ampliamente indicados, en especial durante las primeras semanas de embarazo ya sea como terapia inicial o como alternativa en casos donde se necesite discontinuar un tratamiento previo. Es muy utilizada en la etapa preconcepcional de mujeres con HTA crónica, que hayan abandonado su método anticonceptivo. Su efectividad es menor comparada con otros fármacos por lo que puede resultar insuficiente en el control de cifras elevadas de PA. Al ser un agonista alfa adrenérgico central, disminuye la resistencia periférica y la PA, sin afectar significativamente la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco, el flujo sanguíneo renal ni la filtración glomerular. La dosis recomendada es de 250 a 500 mg vía oral cada 6, 8 o 12 horas, con una dosis diaria máxima de 2,5 g/día.<sup>(17)</sup> Con respecto a los efectos adversos, puede provocar hipotensión ortostática, cefalea, vértigo y signos de parkinsonismo, además también de poder causar retención de sodio con el posterior desarrollo de edemas. Se sugiere realizar un hepatograma y controles hematológicos ante la posibilidad de un aumento de las transaminasas o del desarrollo de anemia hemolítica o leucopenia. En casos menos frecuentes puede generar fiebre sin foco inducida por el fármaco.<sup>(5,7,10,17,18)</sup>

A la luz de la evidencia actual y de su uso masivo en la práctica diaria, es necesario mencionar a la *amlodipina* dentro del grupo de fármacos utilizados en la HTA no severa durante el embarazo.

La amlodipina es un bloqueante cálcico no dihidropirimidínico que es utilizado ampliamente en la edad fértil, y que por paralelismo y ante la escasa disponibilidad de nifedipina en nuestro medio, comenzó a utilizarse en el embarazo de forma cada vez más frecuente. Mientras que las guías aún no la colocan como una opción de primera línea, varios estudios mostraron que probablemente sea segura para su utilización.

Jinjin Yin y col. publicó en el año 2022 un metaanálisis que incluyó 17 ensayos clínicos aleatorizados, que comparó la eficacia y seguridad de la amlodipina versus la nifedipina tanto de acción intermedia como prolongada en el tratamiento de la hipertensión durante el embarazo. Los resultados mostraron que la eficacia de la amlodipina es ligeramente superior, con un menor riesgo de efectos secundarios como parto prematuro, la abrupcio placentae y crecimiento fetal restringido entre otros. Además, el análisis de subgrupos encontró que la amlodipina pudo lograr

un mejor control en la PAS [RR -11,68 (IC 95% -17,98 a -5,37)] y la PAD [RR -7,44, IC 95% -13,81 a -1,06]. Este ensayo sugiere que ambos fármacos son opciones efectivas y seguras en este tipo de patologías.<sup>(18)</sup>

### **Fármacos contraindicados en el embarazo**

Existen determinados medicamentos utilizados para tratar la HTA en la población general que no se recomiendan durante el embarazo debido a los riesgos potenciales para el feto. Dentro de este grupo se encuentran:

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) son contraindicados debido a que se han relacionado con efectos fetales nocivos comprobados (oligohidroamnios, trastornos en la osificación craneal, hipoplasia pulmonar, malformaciones neurológicas, cardiovasculares, renales y muerte intrauterina), especialmente descritos durante el segundo y tercer trimestre de gestación.

Sin embargo, resulta meritorio destacar que existen mujeres que en el período preconcepcional pueden encontrarse recibiendo estos agentes debido a la presencia de daño de órgano blanco asociado a HTA u otras comorbilidades. En estos casos, se recomienda brindar información a las mujeres que reciben estos fármacos durante su edad fértil, de modo que de suceder el embarazo puedan consultar para rotar a otros antihipertensivos durante esta etapa. De igual forma, debe destacarse que si la suspensión de IECA/ARA-II sucede antes de finalizar el primer trimestre probablemente no deban lamentarse consecuencias en el feto.<sup>(5-8,15)</sup>

La espirolactona es un antagonista del receptor de la aldosterona que se utiliza con frecuencia en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y, en ocasiones, como cuarta línea de tratamiento para la HTA. Sin embargo, durante el embarazo, su uso se ha relacionado con efectos tóxicos y antiandrógenos en el feto, por lo que está contraindicada en mujeres embarazadas.<sup>(5-7,17)</sup>

El atenolol es un betabloqueante ampliamente utilizado en la práctica clínica, pero actualmente se desaconseja su uso durante el embarazo debido a los efectos adversos que puede causar en el feto. Estos incluyen restricción del crecimiento fetal, bradicardia, hipotensión e hipoglucemia fetal. Estos efectos son más probables en situaciones en las que se administre a altas dosis y durante períodos prolongados, especialmente hasta el momento del parto.<sup>(5-8,15)</sup>

### **Conclusiones**

Es de vital importancia confirmar el diagnóstico de HTA en mujeres embarazadas mediante mediciones domiciliarias, ya que la prevalencia de HTGB es alta y la hipertensión arterial nocturna se ha demostrado como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de preeclampsia. En el pasado, el manejo de la HTA no severa en el embarazo fue objeto de controversia y generó distintos puntos de

vista y criterios de manejo alrededor del mundo. Sin embargo, en la actualidad, la evidencia científica sugiere que el tratamiento farmacológico debe iniciarse cuando la PA es  $>140/90$  mmHg, evitando cifras  $<110/70$  mmHg. Se recomienda el uso de monoterapia, utilizando los medicamentos que han demostrado el mejor perfil de seguridad durante el embarazo. Recientemente, la amlodipina también ha demostrado ser una opción segura y efectiva.

## Referencias bibliográficas

1. Foo L, Tay J, Lees CC, McEniery CM, Wilkinson IB. Hypertension in Pregnancy: Natural History and Treatment Options. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(5):36.
2. Magee LA, von Dadelszen P, Phil D, Rey E, Ross S, Asztalos E, et al. Less-Tight versus Tight Control of Hypertension in Pregnancy. *N Engl J Med.* 2015;372:407-17.
3. Webster K, Fishburn S, Maresh M, Findlay SC, Chappell LC; Guideline Committee. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2019;366:15119.
4. Stuart JJ, Tanz LJ, Rimm EB, Spiegelman D, Missmer SA, Mukamal KJ, et al. Cardiovascular risk factors mediate the long-term maternal risk associated with hypertensive disorders of pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(19):1901-13.
5. Ghelfi AM, Ferretti MV, Staffieri GJ. Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial no severa durante el embarazo, el parto y la lactancia. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2021;38:133-47.
6. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2022;27:148-169.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019;133(1):e26-e50.
8. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton MR, North RA, et al. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015;55(5):e1-29.
9. Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, Nakhla M, Ahmed SB, Dumanski SM, et al. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol.* 2020;36(5):596-624.
10. Sociedad Argentina de Cardiología, Federación Argentina de Cardiología y Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. *Rev Argent Cardiol.* 2018;86:1-53.
11. Roberts JM, Countouris M, 2020. White coat hypertension in pregnancy: The challenge of combining inconsistent data. *Hypertension.* 2020;76(1):35-37.
12. Salazar M, Espeche W, Leiva Sisnieguez BC, Balbín E, Leiva Sisnieguez CE, Stavile RN, et al. Significance of masked and nocturnal hypertension in normotensive women coursing a high-risk pregnancy. *J Hypertens.* 2016;34(11):2248-52.
13. Espeche, Salazar, Minetto, Carrera Ramos, Balbin, Soria, Grassi, Torres, Santillan, Stavile, Sisnieguez Leiva, Olano, March, Maciel, Pérez Duahalde, Martínez, De Iraola, Carbajal. Hipertensión arterial gestacional: ¿Hipertensión inducida por el embarazo o hipertensión crónica enmascarada? Poster presentado en: XXVIII Congreso Argentino de Hipertensión Arterial; 7 al 9 de abril de 2022; Rosario, Santa Fe, Argentina.
14. Magee LA, Rey E, Asztalos E, Hutton E, Singer J, Helewa M, et al. Management of non-severe pregnancy hypertension – A summary of the CHIPS Trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study) research publications. *Pregnancy Hypertens.* 2019;18:156-162.

15. Garovic VD, Dechend R, Easterling T, Karumanchi SA, McMurtry B, Magee LA, et al. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement From the American Heart Association. 2022;79(2):e21-e41.
16. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, Dugoff L, Sibai B, Lawrence K, et al. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *N Engl J Med*. 2022; 386:1781-1792.
17. Magee LA, Nicolaides KH, von Dadelszen P. Preeclampsia. *N Engl J Med* 2022;386:1817-32.
18. Yin J, Mei Z, Shi S, Du P, Qin S. Nifedipine or amlodipine? The choice for hypertension during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;306(6):1891-1900.

## 5. PREECLAMPSIA, EMERGENCIA HIPERTENSIVA Y SÍNDROME HELLP

*Dra. Liliana S. Voto*

Las diferentes formas clínicas de la hipertensión arterial en el embarazo: hipertensión crónica, hipertensión gestacional, preeclampsia (PE) y sus formas más severas, emergencia hipertensiva, HELLP y eclampsia, conllevan un riesgo aumentado de morbi-mortalidad materna y perinatal. Por lo tanto, el diagnóstico y el reconocimiento temprano de los factores de riesgo y los marcadores clínicos, físicos y químicos, en especial de las formas clínicas más severas, PE, eclampsia y HELLP, son fundamentales para prevenir la morbi-mortalidad materna y fetal e iniciar los tratamientos preventivos y sintomáticos cuanto antes.

### **Fisiopatología**

Se describirán los mecanismos fisiopatológicos propuestos para la PE por ser el trastorno hipertensivo del embarazo más estudiado, y el que mejor describe las distintas vías involucradas. En este sentido, se han implicado varias vías genéticas, estructurales y metabólicas en la patogénesis de la PE, incluida la remodelación de las arterias espiraladas, oxigenación placentaria, oxido-reducción, tolerancia inmunológica en la interfaz materno-fetal y el desequilibrio de factores angiogénicos y antiangiogénicos.

Las alteraciones fisiopatológicas características de la PE se manifiestan tanto a nivel local (placentación defectuosa y perfusión placentaria reducida) como a nivel sistémico (desequilibrio angiogénico y disfunción del endotelio vascular). Estos cambios aumentan la sensibilidad endotelial a las sustancias vasopresoras, la actividad plaquetaria y la trombogénesis. La perfusión placentaria reducida aumenta el estrés oxidativo, mientras que el endotelio vascular materno y fetal anómalo conducen a una deficiencia de prostaciclina vasodilatadora. El aumento del estrés oxidativo y el déficit de prostaciclina y óxido nítrico da como resultado una disfunción del endotelio vascular, lo que daña otros órganos como la placenta, los riñones, el hígado, el páncreas, los pulmones, el cerebro y el sistema hematopoyético. Así, los diferentes signos clínicos de la PE derivan de la disfunción de todos estos órganos, y la hipertensión arterial sería, por lo tanto, la respuesta homeostática de la unidad fetoplacentaria a estas alteraciones, por lo que debería considerarse una consecuencia más que una causa de la enfermedad.<sup>(1-4)</sup>

## Diagnóstico y predicción temprana

El diagnóstico temprano tiene implicancias importantes para la salud a largo plazo de la madre y el recién nacido, ya que la PE se asocia con un riesgo elevado de desarrollar enfermedades cardiovasculares en el futuro. Sin embargo, dados los múltiples factores que conducen a la PE, ha sido difícil desarrollar una única prueba que sea al mismo tiempo predictiva, sensible y específica, segura, simple, económica y apropiada para el paciente. En consecuencia, la decisión de implementar medidas profilácticas en determinadas pacientes, es decir, calcio o aspirina, eventualmente estatinas, debe basarse en la presencia de factores de riesgo derivados de enfermedades preexistentes, de su historia obstétrica o de su gestación actual, asociados a un mayor riesgo de hipertensión en el embarazo. La PE ha sido considerada una hipertensión de nueva aparición después de la semana 20 de gestación combinada con proteinuria  $\geq 300$  mg por día. Sin embargo, debido a la heterogeneidad del trastorno, recientemente se han introducido nuevos criterios de diagnóstico. Así, la proteinuria ha sido cuestionada como criterio exclusivo para el diagnóstico, y de acuerdo con los dos nuevos criterios diagnósticos del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG)<sup>(5)</sup> y la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo (ISSHP)<sup>(6)</sup> la hipertensión de nueva aparición en ausencia de proteinuria pero combinada con complicaciones hematológicas, insuficiencia renal, deterioro de la función hepática, síntomas neurológicos o disfunción uteroplacentaria también cumplen los criterios diagnósticos de PE.

De acuerdo con las directrices actuales, no existe una prueba o un conjunto de pruebas que puedan predecir precozmente el desarrollo de todos los casos de PE; sin embargo, una combinación de factores de riesgo maternos (PAPA), niveles de factor de crecimiento placentario (PIGF) y Doppler de la arteria uterina, puede permitir seleccionar mujeres que puedan beneficiarse de 150 mg/día de aspirina para prevenir la PE de pretérmino (antes de las 37 semanas de gestación) pero no la PE a término.<sup>(6,7)</sup> Estas pautas actuales también desalientan el uso clínico de rutina de pruebas como el cociente sFlt-1/PIGF para la PE, que deben continuar para ser evaluadas en el contexto de ensayos clínicos.<sup>(6,7)</sup> Sin embargo, la guía de diagnóstico de NICE 2019<sup>(7,8)</sup> recomendó que el inmunoensayo *Elecsys* para el cociente sFlt-1/PIGF, o la prueba *Triage* PIGF, se utilice con una evaluación clínica estándar para ayudar a descartar la PE proteinúrica o la PE que requieran parto en los próximos 7 días (para la relación sFlt-1/PIGF) o 14 días (para *Triage* PIGF) en mujeres con sospecha de PE entre las 20 y 34 + 6 semanas de gestación. Esta recomendación se basó principalmente en 2 estudios multicéntricos de mujeres con una definición amplia de presunta PE con <34 + 6 semanas de gestación: el estudio PROGNOSIS (Estudio de predicción de resultados a corto plazo en mujeres embarazadas con sospecha de PE) y el estudio PELICAN (Factor de crecimiento placentario plasmático [PIGF] en el diagnóstico de

mujeres con PE que requieren parto en 14 días).(9) Las guías del ISSHP recomiendan el modelo PIERS (*PE Integrated Estimate of Risk*), como un complemento útil en la evaluación inicial de mujeres con PE, cuyo objetivo es predecir la probabilidad de un resultado materno adverso grave utilizando variables recopiladas de 0 a 48 horas después del ingreso con PE.<sup>(7)</sup> De manera similar, la *PREP Collaborative Network (Prediction of Complications in Early-Onset PE)* publicó modelos de pronóstico que ayudan a predecir el riesgo general, de las mujeres con PE establecida, de experimentar una complicación mediante regresión logística (PREP-L), y para predecir el tiempo hasta la aparición de un resultado materno adverso por la PE utilizando un modelo de supervivencia (PREP-S).<sup>(9)</sup>

## Aspectos clínicos

### **Síndrome materno y síndrome fetal**

El ámbito clínico se enfrenta a tres situaciones diferentes: a) mujeres que tienen hipertensión crónica que se embarazan; b) embarazadas que presentan hipertensión gestacional pura, sin impacto clínico ni fetal, y c) embarazadas con PE, que es siempre grave, porque impacta simultáneamente a la madre y al feto poniendo en riesgo a ambos, y que puede ocurrir en una paciente normotensa o con hipertensión crónica (en ese caso hablamos de PE sobreimpuesta) o gestacional.

La hipertensión severa es una enfermedad con alto impacto endotelial, por lo que afecta sistémicamente tanto a la madre como al feto, presentando dos síndromes bien diferenciados: el síndrome materno que en sus formas severas puede presentar elevación de los niveles de presión arterial, daño hepático y neurológico, (síndrome HELLP). Por otro lado, el síndrome fetal se expresa por un trastorno del crecimiento y cambios en la hemodinámica fetal, evidenciado por una restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), oligohidramnios e hipoxia fetal, con alto impacto en la supervivencia fetal neonatal. Por lo tanto, se deben manejar dos síndromes diferentes: uno materno y otro fetal que a menudo no progresan simultáneamente: a veces se puede controlar razonablemente la enfermedad en la madre, pero no se puede controlar el síndrome fetal, en otras situaciones el impacto fetal no es tan severo, pero la madre entra en emergencia por hipertensión o, en un escenario más complicado, tanto la madre como el feto están en serios problemas y no se puede controlar la enfermedad (**Figura 1**).<sup>(10)</sup>

### **Evaluación clínica. Preeclampsia temprana y preeclampsia tardía**

La peculiaridad de la existencia de esos dos síndromes, materno y fetal, que pueden no aparecer en simultáneo, puede enfrentar al profesional a situaciones clínicas diferentes: a) morbilidad materna severa con un impacto fetal medio; b) feto muy impactado con síndrome materno manejable; c) ambos, madre y feto en condiciones relativamente buenas o d) madre y feto en muy malas condiciones.

Otra forma de diferenciar si la PE afectará la salud de la madre más que la del feto es identificar los casos de PE de inicio temprano y diferenciarlos de los de inicio tardío o de manifestaciones clínicas tardías: más allá de las 34 semanas de gestación, la PE precoz, aunque de menor frecuencia que la PE tardía, se asocia con la tasa más alta de complicaciones maternas tanto a corto como a largo plazo y con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad perinatal. Si bien la PE tardía se asocia a una menor incidencia de morbilidad grave, su mayor frecuencia y el hecho de que en mayor proporción afecte a mujeres con patologías previas, no hace menos importante su predicción.

En la PE precoz *el síndrome fetal predomina sobre el materno*, presentando hipoflujo placentario, restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, parto prematuro iatrogénico y muerte perinatal. En la ecografía, además de las características de restricción del crecimiento intrauterino y oligohidramnios, se encontrarán signos de redistribución del flujo en el Doppler fetal, y alteración de la pulsatilidad de las arterias uterinas. A nivel de la anatomía patológica placentaria, los hallazgos incluyen disminución del volumen placentario, trombosis y aterosclerosis vascular, entre otros.

En la PE tardía, sin embargo, *el síndrome materno predomina sobre el síndrome fetal*: presenta un trastorno constitucional materno subyacente, donde se imponen obesidad, síndrome metabólico, hiperlipidemia, resistencia a la insulina y diabetes gestacional, y a menudo con placenta normal, sin evidencia clara de aterosclerosis o signos de hipoperfusión, volumen placentario normal o mayor de lo esperado, crecimiento fetal normal, arterias uterinas y umbilicales normales bajo evaluación Doppler, peso del recién nacido adecuado o ligeramente elevado al nacer y resultados maternos y neonatales más favorables.

Si bien la interrupción del embarazo es la forma en que la PE inicia su etapa de involución o reversión de los síntomas, actualmente la conducta expectante en los casos de PE precoz con afectación materna y fetal severa ha sido prometedora y se ha antepuesto a la conducta activa temprana. El objetivo es reducir las complicaciones neonatales derivadas de la prematuridad iatrogénica, síndrome de dificultad respiratoria, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, aumento de la mortalidad neonatal, y la vez evitar que la gestante sufra aparición del síndrome HELLP, desprendimiento de placenta normoinserta, edema pulmonar, coagulación intravascular diseminada e insuficiencia renal.

La decisión de pasar de la conducta expectante a la inducción del parto depende del seguimiento continuo y la evaluación en tiempo real de los resultados del examen físico, laboratorio y Doppler, tanto de la madre como del feto. El comportamiento expectante incluye sulfato de magnesio, tratamiento antihipertensivo, glucocorticoides para la maduración pulmonar fetal, monitorización continua de la PA, análisis de laboratorio de rutina y Doppler fetal frecuente. Las indicaciones

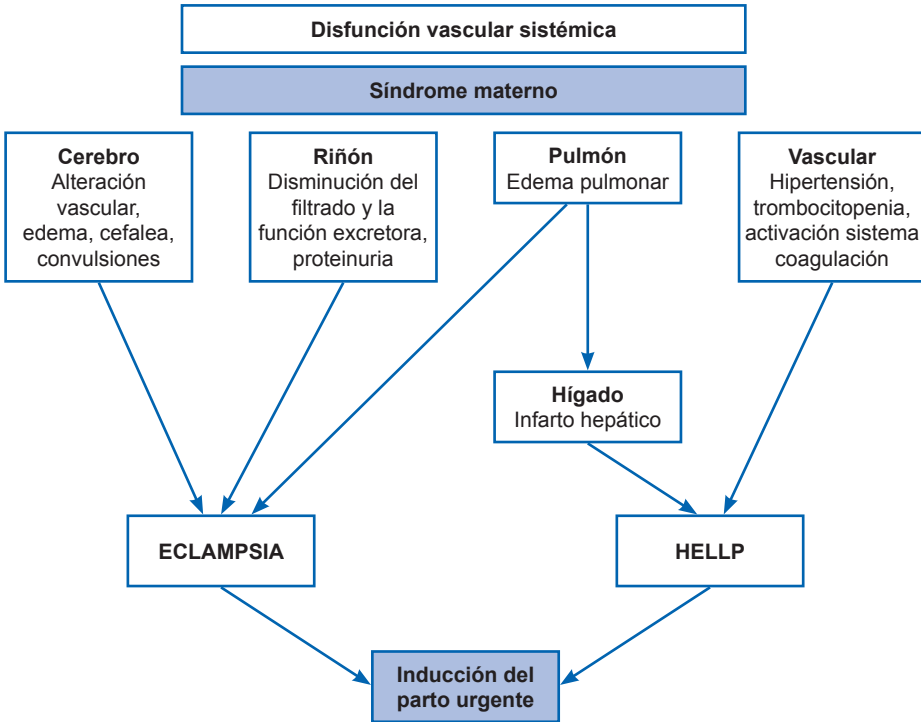


maternas para la inducción del trabajo de parto durante el manejo expectante incluyen: complicaciones maternas importantes, muerte fetal, eclampsia, desprendimiento de placenta, dolor de cabeza persistente o intenso, aumento de la proteinuria, dolor abdominal superior, alteraciones de la visión 2 horas después de controlar la eclampsia, diagnóstico de síndrome HELLP, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia cardíaca, ascitis masiva, derrame pleural, edema pulmonar e insuficiencia renal aguda e hipertensión grave no controlada. Para determinar la interrupción del embarazo en este grupo, en lugar de los niveles de proteína en orina de 24 horas o los niveles de creatinina sérica, se utiliza la medición de la albúmina plasmática y la identificación de hidrotórax. Los marcadores fetales para la interrupción del embarazo pueden incluir desaceleraciones no reactivas de la monitorización fetal o disminución de la variabilidad, restricción intrauterina severa, ecografía Doppler-color con ausencia de velocidad telediastólica de la arteria umbilical fetal, oligohidramnios severo, o falta de crecimiento durante dos semanas.<sup>(10,11)</sup>

La estrategia expectante resulta en una prolongación del embarazo en un promedio de alrededor de 19 días y en un 80% de los recién nacidos vivos con una edad gestacional promedio al nacer de 27,6 semanas y con un peso promedio al nacer de 1.582 g. La mortalidad neonatal de los recién nacidos vivos es del 14,5%, que se asocia con la edad gestacional y el peso al nacer: las muertes fetales ocurren alrededor de las 26/27 semanas con un peso promedio al nacer de 850 g. Los resultados maternos y perinatales obtenidos, considerando el parto inmediato o el manejo expectante parecen depender también tanto del rango de edad gestacional (<34 semanas y entre 34-37 semanas) como de la elección del momento del parto: antes de las 34 semanas de embarazo los resultados maternos fueron similares, pero los resultados perinatales fueron significativamente peores cuando ocurrió el parto inmediato. Sin embargo, entre las 34-37 semanas de gestación, la progresión a enfermedad materna grave fue ligeramente mayor entre las mujeres que se sometieron a un manejo expectante, logrando mejores resultados perinatales.<sup>(11)</sup>

De acuerdo con las guías clínicas de la ACOG<sup>(5)</sup>, se recomienda el parto en lugar de la conducta expectante en mujeres con hipertensión gestacional o PE sin gravedad, con 37 o/7 semanas de gestación, o en mujeres con hipertensión gestacional o PE grave diagnosticada a las 34 semanas o más, después de la estabilización clínica de la madre, o en pacientes con trabajo de parto o rotura prematura de membranas. No es necesario realizar maduración pulmonar fetal en estos casos, si se permite la evolución espontánea del trabajo de parto y actuar en consecuencia.

Figura 1. Síndrome materno



Las pautas del ACOG sobre el manejo expectante de la PE grave antes de las 34 semanas de gestación recomiendan tomar este comportamiento con base en criterios estrictos para la selección de la salud materna y fetal, con los recursos adecuados para la atención materna y neonatal. Dado que el manejo expectante tiene como objetivo proporcionar un beneficio neonatal a expensas del riesgo materno, no se recomienda el manejo expectante cuando el pronóstico feto-neonatal es ominoso. Durante el manejo expectante, se recomienda la interrupción del embarazo en cualquier momento cuando haya evidencia de deterioro de la salud materna o fetal.<sup>(5)</sup>

Existen al menos tres puntos controvertidos que surgen en las pacientes con PE tardía y la decisión de interrupción del embarazo y la responsabilidad de cada equipo tratante: 1) no hay certeza de que el parto inmediato planificado o el manejo expectante tengan mejores resultados maternos y neonatales si la PE se desarrolla entre las 34 y 37 semanas de embarazo; 2) el parto debe inducirse entre las 34 y 37 semanas de gestación si una mujer desarrolla hipertensión severa refractaria, presenta índices hematológicos o bioquímicos alterados y evidencia de compromiso fetal u otros indicadores de PE severa; 3) se debe brindar siempre información precisa a las mujeres con PE y sus familiares para que estén alerta ante nuevos sín-

tomas de empeoramiento materno y movimientos fetales que pueden disminuir o estar ausentes en casos de severidad.

En resumen: para mejorar los resultados perinatales, cuando no exista evidencia de compromiso materno severo o parámetros que indiquen compromiso fetal, especialmente antes de las 34 semanas, se debe monitorear cuidadosamente el embarazo y posponer el parto. Entre las 34 y 37 semanas, la decisión sobre el momento del parto debe compartirse con la mujer embarazada y su familia, luego de brindar información clara sobre los riesgos y resultados adversos asociados con la PE y la prematuridad.

### **Tratamiento de la emergencia hipertensiva**

Las emergencias hipertensivas son la condición clínica más grave en PE. El diagnóstico apropiado y las medidas terapéuticas oportunas pueden ayudar a prevenir el peor resultado: la muerte materna, como resultado de una hemorragia y un infarto cerebral que se produce principalmente por un aumento de la presión arterial sistólica.

Una emergencia hipertensiva se define como una afección en la que el aumento repentino de los niveles de presión arterial  $\geq 160/110$  mmHg que persiste durante más de 15 minutos y se acompaña de síntomas clínicos como dolores de cabeza intensos, escotomas, visión borrosa, fotopsia, tinnitus, aumentos reflejos osteotendinosos y epigastralgia.<sup>(10)</sup>

El objetivo del tratamiento de emergencia es alcanzar niveles de presión arterial en el rango de 140-150 mmHg de presión sistólica y 90-100 mmHg de presión diastólica para volver a estabilizar la autorregulación del flujo cerebral y prevenir el accidente cerebrovascular. Puede tratarse con diversos fármacos, pero en todos los casos se debe evitar la disminución brusca de la presión arterial, ya que puede tener un efecto deletéreo sobre el feto, por tanto, se debe mantener un estricto control de la hemodinámica fetal durante todo el tratamiento. El manejo de la emergencia hipertensiva supera la mera reducción de la presión arterial por debajo del umbral e incluye diferentes situaciones clínicas, desde el control de las crisis y la descompensación cardiovascular/renal hasta la interrupción del embarazo. Por lo tanto, se necesitan intervenciones multidisciplinarias para evitar peores consecuencias maternas.

### **Protocolo para el tratamiento de emergencias hipertensivas:**

De acuerdo con la recomendación de la ACOG<sup>(12)</sup>, el labetalol y la hidralazina por vía intravenosa (IV) se han considerado durante mucho tiempo medicamentos de primera línea para el tratamiento de la hipertensión grave de inicio agudo en mujeres embarazadas y en el período posparto. La nifedipina oral también se puede considerar como una terapia de primera línea, particularmente cuando no se dispone de acceso intravenoso. El uso de cualquiera de los tres fármacos no requiere monitorización cardíaca.

El labetalol IV, hidralazina IV y nifedipina por vía oral fueron los fármacos más estudiados en entornos clínicos de emergencia hipertensiva. Aunque el labetalol parecía ser la opción preferida, las revisiones sistemáticas y el metanálisis no lograron encontrar diferencias importantes entre los fármacos en los resultados maternos y fetal-neonatales.<sup>(13)</sup> Aunque los tres medicamentos se usan de manera apropiada para el tratamiento de las emergencias hipertensivas en el embarazo, cada agente puede asociarse con efectos adversos específicos y eventualmente contraindicaciones .

Cuando se necesita tratamiento urgente antes del establecimiento del acceso intravenoso o en entornos de bajos recursos donde el acceso venoso y la monitorización fetal cuidadosa podrían no ser factibles, los tres fármacos orales (metildopa, nifedipina y labetalol) demostraron ser opciones iniciales viables para el tratamiento de los casos graves de hipertensión.<sup>(14,15)</sup> En este escenario, se recomienda iniciar el tratamiento con nifedipina oral mientras se obtiene el acceso intravenoso, o se puede administrar una dosis de 200 mg de labetalol por vía oral. El labetalol se puede repetir en 30 minutos si no se observa una mejoría adecuada.<sup>(14,15)</sup>

*Labetalol.* Existen varios informes sobre la eficacia del uso de este fármaco, que parece haberse convertido en el de elección en el tratamiento de emergencias hipertensivas: el esquema de dosificación inicial es de 20 mg. Si la presión arterial aún excede el umbral, es razonable considerar aumentar la dosis cada 10 minutos, en incrementos de 20 a 40 mg hasta una dosis única máxima de 80 mg. En este escenario, todavía se recomienda una dosis acumulativa total máxima de 300 mg.<sup>(15)</sup>

*Hidralazina:* Este fármaco solía ser el más utilizado en todo el mundo en emergencias hipertensivas en mujeres embarazadas con PE, sin embargo, es menos eficaz en pacientes con hipertensión preexistente. Dosis inicial: bolo IV lento de 5 mg (diluir la ampolla de 20 mg en 10 cm<sup>3</sup> de solución dextrosa). Después de 15 a 20 minutos, si la presión arterial aún supera el umbral, repetir 5 a 10 mg a intervalos de 20 minutos hasta que se administre una dosis total acumulada de 40 mg. Dosis de mantenimiento: debe ser la misma que la dosis inicial que dio como resultado una respuesta favorable.<sup>(15)</sup>

*Nifedipina:* la nifedipina oral también se puede considerar como una terapia de primera línea, particularmente cuando no se dispone de acceso intravenoso. Dosis inicial: 10 mg por vía oral, continuar con 10 mg cada 20 min. Dosis máxima: 50 mg. La vía sublingual está contraindicada.<sup>(15)</sup>

Otros medicamentos estudiados incluyen:

*Clonidina:* dosis inicial: bolo IV lento de 0,25 mg; Dosis de mantenimiento: 0,75 mg /500 cm<sup>3</sup> de solución dextrosa a razón de 7 gotas/min.

Los vasodilatadores como el nitroprusiato de sodio y el diazóxido ya no se usan en la actualidad, ni se usan como una segunda alternativa cuando fallan los

medicamentos de primera elección. No se recomiendan los inhibidores de la enzima convertidora, como enalapril intravenoso, ya que pueden provocar insuficiencia renal fetal aguda e incluso muerte fetal intrauterina. Sin embargo, enalapril se ha descrito como eficaz y seguro en casos de insuficiencia ventricular aguda, así como en el tratamiento de una emergencia hipertensiva durante el puerperio.<sup>(15)</sup>

**Tabla 1.** Fármacos antihipertensivos de elección utilizados en la emergencia hipertensiva

| Druga       | Mecanismo de acción                  | Precauciones eventos adversos contraindicaciones  | Esquema de dosis  |
|-------------|--------------------------------------|---|---|
| Labetalol   | Antagonista alfa y beta adrenérgico  | El labetalol intravenoso debe usarse con precaución en mujeres con asma, enfermedad cardíaca, o insuficiencia cardíaca congestiva.<br>Bradicardia neonatal. | Dosis inicial: 2 min IV 20 mg en bolo.<br>Siga con 20-40-80 mg IV según la respuesta.<br>Intervalo entre cada dosis: 20 a 30 min.<br>Dosis de mantenimiento: 1-2 mg/min, infusión intravenosa.<br>Dosis acumulativa total máxima: 300 mg. |
| Nifedipina  | Bloqueante de los canales del calcio | Taquicardia materna<br>hipotensión marcada.<br>Debe evitarse en caso de shock cardiovascular, hemorragia preparto, y placenta previa.                       | Dosis inicial: 10 mg, por vía oral<br>Mantenimiento: 10 mg cada 20 min.<br>Dosis máxima: 50 mg.<br>La vía sublingual está contraindicada.   |
| Hidralazina | Vasodilatador directo                | Mayor riesgo de hipotensión materna con hidralazina parenteral.   | Dosis inicial: 5 mg en bolo IV en 2 minutos.<br>Mantenimiento: dosis repetidas de 5 mg IV cada 20 min.<br>Dosis máxima: 20 mg IV.<br>Dosis de mantenimiento: 2 mg/hora IV   |

## El síndrome HELLP

Se incluye al síndrome HELLP (por las siglas del inglés: *hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets count*) dentro del manejo de las hipertensiones severas del embarazo, por tratarse de una complicación severa de la PE, aunque a veces se presente de manera independiente. Se trata de un complejo sintomático que, a las complicaciones de la hipertensión arterial severa (convulsiones y anoxias tisulares), suma anemia, trastornos de la coagulación (coagulación intravascular diseminada) y hemorragia por consumo de los factores de la coagulación, elevación de las enzimas hepáticas, desprendimiento placentario y edema pulmonar.

## **Epidemiología y formas de presentación**

El síndrome de HELLP tiene una prevalencia del 0,5-0,9%. Aproximadamente el 70% de los casos ocurren en el tercer trimestre del embarazo (la edad gestacional promedio es de 34 semanas) y el resto ocurre dentro de las 48 horas posteriores al parto. La tasa de mortalidad de las mujeres con síndrome HELLP es de 0 a 24%, con una tasa de muerte perinatal de hasta 37%.<sup>(16)</sup>

La mayoría de las mujeres con HELLP tiene hipertensión y proteinuria antes del diagnóstico. Las pacientes suelen ser multíparas y mayores de 35 años, suelen tener sobrepeso y edema en el 50% de los casos. Muchas presentan dolor cólico en el cuadrante superior derecho o epigástrico o con náuseas y vómitos. Esto suele ir precedido de malestar 1 o 2 días antes. Del 30 al 60% también tiene dolor de cabeza, y el 20% tiene una alteración visual. Los síntomas suelen agravarse durante la noche y progresan continuamente.

Una de las características del síndrome HELLP es la anemia hemolítica microangiopática, cuyo diagnóstico se realiza detectando esquistocitos o células del casco en frotis de sangre periférica. En el hígado, los depósitos de fibrina intravascular dan lugar a obstrucción sinusoidal, congestión vascular intrahepática y aumento de la presión hepática que conduce a necrosis hepática. Esto eventualmente puede resultar en hemorragia intraparenquimatosa o subcapsular y rotura capsular.<sup>(17)</sup>

## **Clasificación clínica**

Además de los signos y síntomas clínicos,<sup>(16)</sup> se requieren estudios de laboratorio para diagnosticar el síndrome HELLP. Se utilizan dos clasificaciones para diagnosticar el síndrome HELLP: Tennessee y Mississippi.<sup>(18)</sup>

La clasificación de Mississippi, de la gravedad del síndrome, utiliza el recuento de plaquetas más bajo observado, junto con los otros dos criterios clínicos principales (LDH y AST). Los criterios de diagnóstico del sistema de clasificación de Tennessee para HELLP son: hemólisis, aumento de LDH ( $\geq 600$  UI/L), aumento de AST ( $\geq 70$  UI/L), plaquetas bajas ( $< 100 \times 10^9/L$ ). La clase I es la más grave, con un riesgo de morbilidad y mortalidad relativamente alto, en comparación con las otras dos clases.

## **Manejo del paciente y tratamiento**

Dada la naturaleza potencialmente mortal de la condición para la madre y el feto, se recomienda siempre la hospitalización de los pacientes para un estricto seguimiento de los parámetros clínicos, imágenes y laboratorio.

El control médico de la emergencia hipertensiva y de las convulsiones en el síndrome HELLP no difiere de la descrita más arriba para la PE severa

El monitoreo materno-fetal debe realizarse a lo largo de cada paso del tratamiento, ya que, por lo general, se debe iniciar el parto de forma inmediata, excepto aquellos casos con condiciones materno-fetales estables entre 24 y 34 semanas de

gestación. Para este grupo de pacientes, se recomienda administrar corticosteroides e inducir el parto a las 24 horas después de la última dosis. Se ha observado que la administración de esteroides no solo es beneficiosa para la madurez fetal pulmonar, sino también para la mejora de los valores de laboratorio de las madres, particularmente en la elevación del recuento de plaquetas. Algunas pacientes pueden beneficiarse de transfusiones de glóbulos rojos, plaquetas y plasma.

Respecto de la corticoterapia,<sup>(19)</sup> los resultados en el control del síndrome HELLP parecerían depender del momento de la administración (parto/posparto) y de los parámetros que se elijan para evaluar esos resultados: si se eligen criterios subrogados, como el control plaquetario, parecería observarse una tendencia a favor del tratamiento. La dexametasona parecería ser el glucocorticoide de elección. En cuanto a las dosis para emplear, si el recuento de plaquetas es menor a 20.000/ $\mu$ L o hay alteraciones del SNC, se deberán administrar 4 dosis de 20 mg IV de dexametasona cada 6 horas. Si el recuento de plaquetas es mayor a 20.000/ $\mu$ L y no hay alteraciones del SNC, se administrarán 2 dosis de 10 mg IV cada 6 horas de dexametasona y 2 dosis adicionales de 6 mg IV cada 6 horas.<sup>(19)</sup>

### **Pronóstico**

El síndrome de HELLP es potencialmente mortal, alcanzando tasas de mortalidad hasta 3%, y muerte perinatal de hasta 37%. La muerte materna ocurre por coagulación intravascular diseminada (CID) en el 15-62,5% de los casos, desprendimiento placentario en el 11-25%, hemorragia posparto en el 12,5-40%, o insuficiencia renal aguda en el 36-50% de las pacientes con HELLP. El mal pronóstico perinatal se debe al desprendimiento placentario, hipoxia y asfixia intrauterina, prematuridad y bajo peso al nacer.

---

### **Referencias bibliográficas**

1. Burton G J, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ* 2019;366:l2381.
2. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 2019;124:1094-1112.
3. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(5):275-89.
4. Tomimatsu T, Mimura K, Matsuzaki, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors. *Int J Mol Sci*. 2019;20(17):4246.
5. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and PE. *Obstet Gynecol*. 2019;33(1):e1-e25.
6. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension*. 2018;72(1):24-43.

7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in pregnancy: diagnosis and management NICE guideline. 2019, URL disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>.
8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). PlGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia (Triage PlGF test, Elecsys immunoassay sFlt-1/PlGF ratio, DELFIA Xpress PlGF 1-2-3 test, and BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PlGF plus Kryptor PE ratio). Diagnostics guidance [DG23]. 2016, URL disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg23>.
9. Thangaratinam S, Allotey J, Marlin N, Dodds J, Cheong-See F, von Dadelszen P, et al. Prediction of complications in early-onset pre-eclampsia (PREP): development and external multinational validation of prognostic models. *BMC Med*. 2017;15(1):68
10. Voto LS and Ortí J (2006) Hypertension in pregnancy. In: Kurjak A and Chervenak FA (Eds). *Textbook of Perinatal Medicine*, 2nd ed, Volume 1. London: Informa UK Ltd; 2006. p. 2051-2065.
11. Churchill D, Duley L, Thornton JG, Moussa M, Ali HSM, Walker KF. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):CD003106.
12. ACOG Committee Opinion No. 767: Emergent Therapy for Acute-Onset, Severe Hypertension during Pregnancy and the Postpartum Period. *Obstet Gynecol*. 2019;133(2):e174-e180.
13. Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7: CD001449.
14. Easterling T, Mundle S, Bracken H. Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyldopa) for management of severe hypertension in pregnancy: an open-label, randomized controlled trial. *Lancet*. 2019;394:1011-21.
15. Farmacología clínica de las drogas utilizadas en las mujeres embarazadas con hipertensión. En: Volo LS. *Hipertensión y Embarazo*. Ascune; 2020. p.291-322.
16. Kirkpatrick CA. The HELLP syndrome. *Acta Clin Belg*. 2010;65(2):91-7.
17. von Salmuth V, van der Heiden Y, Bekkers L, van Runnard Heimeel P, Spaanderman MA, Peeters LL, et al. The role of hepatic sinusoidal obstruction in the pathogenesis of the hepatic involvement in HELLP syndrome: Exploring the literature. *Pregnancy Hypertens*. 2020;19:37-43.
18. Martin JN Jr, Brewer JM, Wallace K, Sunesara I, Canizaro A, Blake PG, et al. Hellp syndrome and composite major maternal morbidity: importance of Mississippi classification system. *Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(12):1201-6.
19. Fonseca JE, Oterob JC, Messa C. Dexamethasone for the treatment of class I HELLP syndrome: A double blind, placebo-controlled, multicenter, randomized clinical trial. *Pregnancy Hypertension*. 2019;17:158-164.



## 6. HIPERTENSIÓN EN EL POSPARTO Y LA LACTANCIA

*Dra. Mariana P. Pérez - Dr. Diego Fernández*

Se define hipertensión arterial posparto (HTPP) a la presencia de valores de presión arterial (PA)  $\geq 140/90$  mmHg. En el caso de la preeclampsia posparto (PEPP) se define ante la presencia de valores de PA  $\geq 140/90$  mmHg asociado a la presencia de daño de órgano blanco (DOB) que puede involucrar:

- Proteinuria  $>300$  mg/24 horas, o hipertensión arterial (HTA) en rango severo  $\geq 160/110$  mmHg
- Compromiso neurológico
- Compromiso hepático
- Compromiso hematológico

Estos cuadros se pueden producir en la mayoría de los casos dentro de los 6 a 7 días posparto, y más del 80% de ellos se resuelven dentro de las 6 semanas.<sup>(1)</sup>

Si bien los estudios que evalúan la prevalencia de estas entidades son escasos, la misma oscila dentro de un amplio rango entre 0,3 al 27,5%.<sup>(2)</sup>

### Clasificación y etiología de la HTPP

#### **Aparición de HTA o PEPP**

En el embarazo normal hay un aumento del volumen plasmático, sumado a que frecuentemente durante el trabajo de parto, en el parto o en el posparto muchas mujeres reciben grandes volúmenes de líquidos por vía endovenosa generando un estado de sobrecarga de volumen que da como resultado HTA.<sup>(2)</sup>

La fisiopatología de la HTPP *de novo* puede estar relacionada con la movilización de grandes volúmenes de líquido extravascular al espacio intravascular, particularmente si se asocia a deterioro de la función renal.

Otro factor para tener en cuenta es la utilización de fármacos. Las drogas utilizadas para el tratamiento de la atonía uterina, como son los alcaloides del ergot, pueden conducir a una vasoconstricción periférica.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) se asocian con la inhibición de las prostaglandinas empeorando la vasoconstricción, a pesar de esto, hay estudios que evaluaron que los AINES son drogas seguras en el posparto en pacientes con HTA<sup>(3,4)</sup> y siguen siendo las drogas de preferencia sobre los analgésicos opioides.<sup>(5)</sup>

Otro factor que considerar es la presencia de ansiedad (sobre todo relacionado con el deseo del alta hospitalaria, por ejemplo, por la presencia de otros hijos en su

casa), que pueden dificultar el manejo de la PA durante la internación; en caso de presentarse esta situación deberá evaluarse un seguimiento ambulatorio cercano.

Otra entidad son las mujeres que desarrollan la preeclampsia (PE)/Eclampsia luego del momento del parto (no estando presente previamente). Este cuadro puede presentarse sobreimpuesto a pacientes que habían presentado HTA durante la gestación sin DOB, o darse en una paciente que no había experimentado ninguno de los trastornos hipertensivos del embarazo (THE).

La PEPP puede ser dividida a su vez:

- PE temprana: la que se produce hasta las primeras 48 horas post parto
- PE tardía: la que se desarrolla entre las 48 horas y las primeras 6 semanas post parto, manifestándose generalmente entre los primeros 7 a 10 días luego del nacimiento(6)

### ***Persistencia-exacerbación de la HTA-proteinuria en mujeres con THE***

Las mujeres con antecedentes de uso de antihipertensivos por mayor tiempo en el embarazo, mayor PA sistólica y diastólica, índice de masa corporal más alto, o aparición de la PE prematura, tienen más probabilidades de permanecer por más tiempo con la PA elevada.

Si bien la mayoría de las pacientes normalizan su PA entre los 3 y 6 días posparto, se debe tener en cuenta que algunas mujeres con PE durante el embarazo pueden experimentar una disminución de la PA dentro de las primeras 48 horas posteriores al nacimiento, pero luego presentar una elevación de la PA entre 3-6 días posteriores. Esto demuestra la imprevisibilidad del cuadro por lo que es necesario el monitoreo cercano.

### ***Persistencia-exacerbación de la HTA en pacientes con HTA crónica***

Estas pacientes tienen un mayor riesgo de exacerbación de la PA y/o PE sobreimpuesta tanto durante el embarazo como en el puerperio. Este riesgo depende la severidad de la HTA, de la presencia de comorbilidades (obesidad, diabetes, insuficiencia renal crónica [IRC]).

Aquellas pacientes que persisten con valores de HTA a los 3 meses posparto se definen como hipertensas crónicas y deberán ser evaluadas causas secundarias de HTA (Tabla 1).

Tabla 1. Causas secundarias de HTA

| HTA secundaria a enfermedad renal   |
|---|
| Enfermedad renal crónica  |
| Infecciones urinarias a repetición en la niñez  |
| Cálculos renales  |
| Episodios de hematuria: sospecha de nefropatía por IgA  |
| Estenosis de arteria renal: sospecha de fibrodysplasia muscular de arteria renal  |
| Tumores productores de renina   |
| HTA secundaria a trastornos endocrinos  |
| Hiperaldosteronismo primario  |
| Síndrome de Cushing u otro síndrome de exceso de glucocorticoides   |
| Feocromocitoma  |
| Alteraciones de la tiroides y paratiroides: características clínicas de hipertiroidismo, hipotiroidismo o hiperparatiroidismo |
| Acromegalia   |
| Tumores carcinoides   |
| HTA secundaria a otras causas   |
| Apneas del sueño  |
| Uso de medicación o drogas: AINES, cocaína, drogas simpaticomiméticas.  |

## Importancia del control posparto de la PA

Los THE son una importante causa de morbimortalidad y es por esto, por lo que la mayoría de la información disponible está focalizada en la incidencia, diagnóstico, prevención y manejo de los mismos durante el embarazo y periparto.

Sin embargo, las pacientes que deben ser readmitidas en el hospital por HTPP o PEPP no son consideradas en los estudios de investigación, aun sabiendo que estas pacientes pueden desarrollar PE *de novo* o síndrome HELLP, caracterizado por hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y plaquetopenia<sup>(2)</sup> y son un contribuyente importante de la morbi-mortalidad en este período.

La importancia de mejorar las transiciones de atención posparto, especialmente para mujeres con complicaciones en el embarazo, puede facilitar la detección temprana y manejo del riesgo cardiovascular en aquellas pacientes con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) a futuro.

Hay evidencia que las intervenciones para optimizar el control de la PA durante el puerperio en mujeres con THE mejoran los valores de PA a largo plazo.<sup>(7)</sup>

¿Quiénes deberíamos hacer seguimiento de la PA posparto? La HTPP es un desafío diagnóstico ya que es difícil predecir qué pacientes desarrollarán empeoramiento o aparición *de novo* de la HTA. Los factores de riesgo<sup>(6,8)</sup> asociados al desarrollo de complicaciones hipertensivas posparto se resumen en la **Tabla 2**.

**Tabla 2.** Factores de Riesgo de HTA/PE posparto

| Factores de riesgo                         | Factores de riesgo intraparto  |
|--|--|
| Obesidad materna                           | Cesárea  |
| Edad $\geq$ 35 años                        | Mayor infusión de líquidos endovenosos durante el trabajo y el momento del parto |
| Raza afroamericana                         |  |
| Historia de THE en el embarazo             |  |
| Valores elevados de la relación sFlt1/PIGF |  |

Todas las mujeres al momento del alta de internación deben recibir información sobre los signos y síntomas que deberían conducir a la consulta urgente sobre todo las primeras 2 semanas posparto, como son: cefalea intensa, dolor en epigastrio, alteraciones visuales o valores de PA  $\geq$ 160/110 mmHg y/o alteraciones del nivel de conciencia.

### **Pacientes sin antecedentes de THE durante el embarazo**

Es prudente recomendar el control de la PA en el período posparto temprano (hasta 10 días) a todas las pacientes, dado que durante este período es en el que ocurren la mayoría de las complicaciones hipertensivas.<sup>(1,9)</sup>

### **Pacientes con antecedentes de THE durante la última gestación**

**0-2 días posparto:** se recomienda la medición diaria de la PA. En caso de PE/E la medición de la PA se realizará 4 veces al día. Se evaluará síntomas neurológicos y laboratorio de control con hemograma, función renal, relación albumina/creatinina (RAC) y hepatograma para descartar complicaciones asociadas.

**3-5 días posparto:** medición de la PA al menos 1 vez al día. Evaluar el ajuste de medicación antihipertensiva.

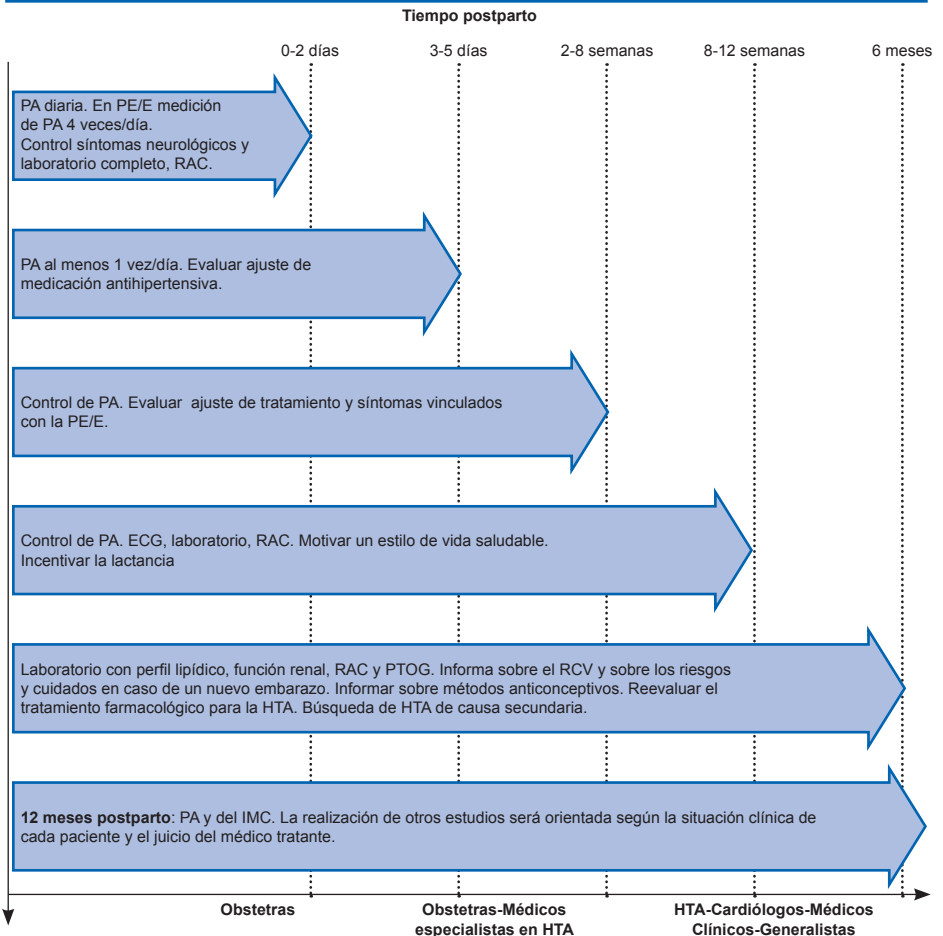
**2-8 semanas posparto:** evaluar los valores de PA y la necesidad de ajuste de tratamiento y síntomas vinculados con la PE/Eclampsia. Esta visita puede ser realizada por los servicios de HTA, cardiología u obstetricia.

**8-12 semanas posparto:** realizar un electrocardiograma (ECG), laboratorio completo con RAC, se motivará a la paciente y su entorno a la realización de un estilo de vida saludable que incluya control de peso con una alimentación saludable, actividad física. Incentivar la lactancia. Esta visita puede ser realizada por el servicio de HTA, o clínica médica (CM), cardiología o medicina general (MG).

**6 meses posparto:** realizar laboratorio con perfil lipídico, función renal, RAC y prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG). Se debe informar a la paciente sobre el riesgo cardiovascular y sobre las posibles complicaciones ante un nuevo embarazo y que cuidados implicaría. En caso de no desear embarazo informar sobre métodos anticonceptivos. Reevaluar la necesidad de tratamiento antihipertensivo. Si no se alcanzaran los objetivos de PA, evaluar una posible HTA de causa secundaria. Esta visita puede estar a cargo del servicio de HTA, cardiología, CM o MG.

**12 meses posparto:** realizar la medición de la PA y el cálculo del índice de masa corporal (IMC). La realización de otros estudios será orientada según la situación clínica de cada paciente y el juicio del médico tratante. Esta visita puede ser realizada por el servicio de HTA (en pacientes hipertensas), cardiología, de CM o MG (**Figura 1**).

**Figura 1.** Recomendaciones de seguimiento en pacientes con antecedentes de THE



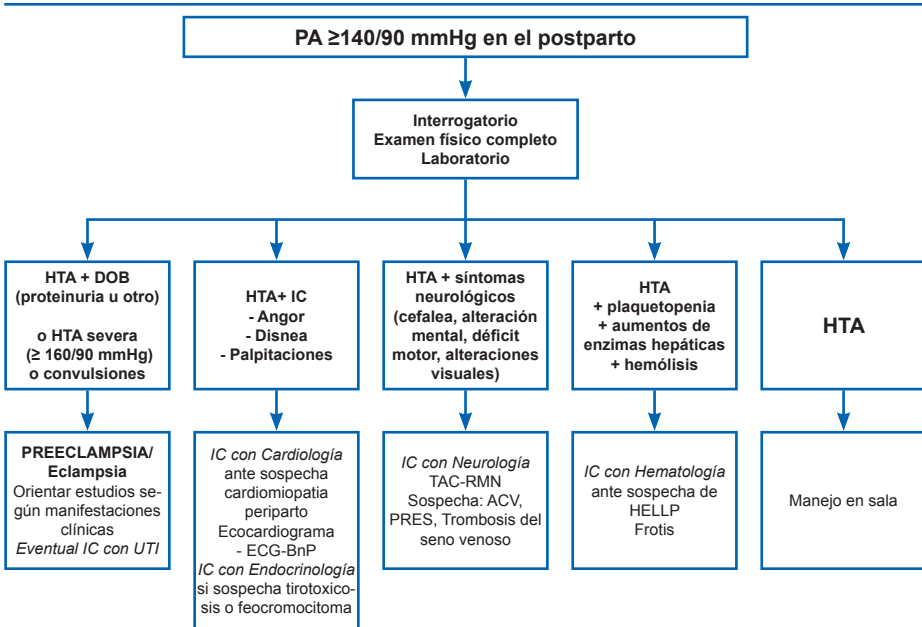
## Evaluación de la HTA en el posparto

Ante la persistencia de valores de PA  $\geq 140/90$  mmHg realizar: anamnesis, examen físico completo y un laboratorio que deberá incluir:

- Hemograma completo
- Función renal e ionograma
- Hepatograma con coagulograma
- RAC o proteinuria de 24 horas

Luego según los hallazgos del examen físico y de laboratorio pueden darse diferentes escenarios con abordajes diagnósticos distintos (Figura 2).

Figura 2. Recomendaciones para la evaluación de la HTPP



## Consideraciones para la derivación a una Unidad de Cuidados Críticos

La decisión de trasladar a una paciente a la unidad de cuidados intensivos (UCI) en el período posparto debe ser realizada por el equipo de especialistas intervinientes en base a las características del cuadro clínico<sup>(12)</sup>.

En líneas generales ante la presencia de cualquiera de los siguientes factores, la derivación a la UCI debe ser considerada:

- necesidad de soporte respiratorio y posible intubación
- frecuencia cardíaca  $>150$  o  $<40$  lpm
- taquipnea  $>35$  respiraciones/min
- desequilibrio ácido-base o anomalías electrolíticas graves

- necesidad de drogas inotrópicas u otras formas de asistencia cardiovascular
- necesidad de una monitorización invasiva
- hallazgos anormales en el ECG, que requieren una intervención adicional como cardioversión o desfibrilación
- necesidad de uso de medicamentos antihipertensivos endovenosos

## Manejo de la HTA

### Manejo de la HTA leve a moderada (140 a 159/90-109 mmHg)

Hasta el momento no hay evidencias que fundamenten en forma fehaciente el valor de PA a partir del cual se debe iniciar el tratamiento antihipertensivo, cómo ajustar la dosis y la eventual suspensión del mismo.<sup>(13)</sup>

Si bien se ha tomado en varias publicaciones que el tratamiento de la HTPP debe iniciarse con valores persistentes de PA  $\geq 150/100$  mmHg<sup>(14)</sup>, es importante mencionar que estas cifras eran las que se utilizaban en general para el tratamiento durante el embarazo antes de las nuevas evidencias proporcionadas por los estudios CHIPS<sup>(15)</sup> y posteriormente el estudio CHAP<sup>(16)</sup>, en donde el tratamiento de la HTA leve a moderada demostró prevenir complicaciones maternas graves como el accidente cerebro vascular (ACV) y ser segura para el feto.

Con el advenimiento de estas nuevas evidencias muchas sociedades científicas dedicadas al estudio y tratamiento de los THE decidieron cambiar sus umbrales de tratamiento a valores  $\geq 140/90$  mmHg para disminuir el riesgo de progresión a HTA severa con los efectos nocivos que esto tiene en la madre y el feto.<sup>(17)</sup>

Por lo tanto, parece razonable extrapolar el manejo que se realiza en el embarazo (inicio de tratamiento con cifras persistentes  $\geq 140/90$  mmHg) al momento posparto.

En este período ya no hay riesgo de hipoperfusión fetal por lo que no habría consecuencias de intervenir más enérgicamente a través del tratamiento antihipertensivo, sobre todo, teniendo en cuenta que más de la mitad de los ACV postparto ocurre en mujeres dentro de los 10 días posteriores al alta.<sup>(22)</sup>

La elección de los fármacos dependerá de la disponibilidad de estos. Se sugiere la suspensión de metildopa por el riesgo de depresión postparto.<sup>(10)</sup>

Se ha propuesto que en mujeres donde el mecanismo de la HTA se encuentre relacionado con la movilización posparto de grandes volúmenes de líquido que se encontraban en el espacio extravascular al compartimento intravascular, los diuréticos podrían ser una opción como medicamento antihipertensivo en tal escenario. En este sentido varios estudios han sugerido a la furosemida, un diurético de asa, como fármaco de elección para acelerar la recuperación de la PA en el postparto.<sup>(1,23)</sup>

Un estudio demostró la eficacia de dosis bajas de furosemida oral por 5 días en reducir en 60% la persistencia de HTA a los 7 días posparto, aunque no disminuyó

el número de reinternaciones o la necesidad de tratamiento antihipertensivo posterior.<sup>(18)</sup>

Se recomienda el uso de diuréticos en pacientes que presenten signos de sobrecarga de volumen. La sobrecarga de volumen se evalúa a través de un examen clínico que incluye evaluación de la diuresis, el examen físico y el cambio de peso desde la internación.<sup>(6)</sup> La dosis de furosemida es 20 mg vía oral durante 3 a 5 días comenzando el día posterior al parto, en pacientes sin contraindicaciones para su uso.

El uso de otros fármacos antihipertensivos puede adaptarse a la lactancia. Informar a la madre este punto es esencial para facilitar la adherencia al tratamiento antihipertensivo

Se deben utilizar fármacos considerados seguros en la lactancia (**Cuadro 3**), de una dosis diaria (de ser posible), y que el bebé lacte previo a la toma de la medicación.

Los fármacos más utilizados son:<sup>(1,23)</sup>

- *Enalapril*: es seguro en la lactancia, presenta bajos niveles de excreción en la leche materna. Puede ser solo iniciado en el postparto con la precaución de su uso en mujeres en edad fértil. Requiere control de la función renal y el ionograma.
- *Amlodipina-nifedipina*: son fármacos seguros en la lactancia. Sobre todo, en mujeres afroamericanas u oriundas del Caribe. Tiene la ventaja de la administración de una vez al día.
- *Labetalol*: puede continuarse en el postparto en mujeres que lo venían recibiendo previamente. Desventaja: requiere de la administración en 2 o 3 tomas diarias.
- *Hidroclorotiazida*: se acepta su uso en dosis bajas 12,5 a 25 mg/día, ya que puede disminuir la producción de leche materna.

En mujeres cuya PA no es controlada con un solo medicamento, se debe considerar la combinación de amlodipina o nifedipina y enalapril. Si esta combinación no se tolera o es ineficaz, añadir labetalol al tratamiento.<sup>(10)</sup>

Cuando la HTA esté bien controlada y ya no haya síntomas asociados, la paciente puede ser externada, siendo instruida para la medición domiciliar de PA y seguimiento ambulatorio programado.

Hay escasa evidencia en cuanto al objetivo de PA, de cómo se realiza la titulación y la suspensión de los fármacos, quedando en general supeditada a la situación clínica y la experiencia del médico tratante. Sin embargo, como recomendación práctica una vez que las cifras sean <140/90 mmHg durante al menos 48 horas, las dosis pueden comenzar a reducirse, evaluando la necesidad de suspender uno o más fármacos si PA <110/70 mmHg<sup>(19)</sup> o ante la presencia de síntomas de hipotensión.

En caso de reducir/suspender los medicamentos se sugiere el siguiente orden: metildopa, bloqueadores beta, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores



de la ECA. La reducción de los fármacos debe hacerse de a uno por vez, a la mitad de la dosis en cada paso, hasta llegar a la dosis mínima con la suspensión posterior.<sup>(20)</sup>

**Cuadro 3.** Fármacos usualmente compatibles con la lactancia<sup>(12,23)</sup>

|                   |
|-------------------|
| Benazepril        |
| Enalapril         |
| Labetalol         |
| Metoprolol        |
| Propranolol       |
| Timolol           |
| Nadolol           |
| Nifedipina        |
| Amlodipina        |
| Diltiazem         |
| Furosemida        |
| Hidroclorotiazida |
| Espironolactona   |
| Metildopa         |
| Hidralazina       |

### **Manejo de la HTA severa ( $\geq 160/110$ mmHg) en el posparto**

La piedra angular del manejo agudo de la PEPP es el tratamiento de la HTA severa. Hay evidencia clara de que la HTA grave y sostenida se asocia con un aumento riesgo de morbilidad materna, incluida el ACV y la eclampsia.

Por este motivo debe realizarse el mismo tratamiento que el que se utiliza en la HTA severa durante el embarazo con drogas de acción rápida y por vía endovenosa de preferencia.

Es un cuadro grave y el inicio del tratamiento antihipertensivo debe realizarse entre los 30-60 min del diagnóstico.

El objetivo terapéutico es alcanzar un rango de PA entre 140-150 y/o 90-100 mmHg para prevenir la exposición repetida y prolongada a la HTA sistólica, con pérdida subsiguiente de autorregulación vascular.

Se recomienda utilizar monodroga hasta completar la dosis máxima recomendada. De no lograrse el descenso de la TA esperado, se podrá entonces asociar un segundo antihipertensivo, hasta alcanzar su dosis máxima. El manejo es dinámico y requiere monitoreo permanente de la paciente.

## Utilización de sulfato de magnesio en el posparto

La evidencia respecto el impacto de la administración de magnesio sobre la incidencia de eclampsia entre pacientes con HTPP, es limitada.

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos recomienda el uso de sulfato de magnesio para las mujeres con HTA *de novo* asociada a cefalea o visión borrosa o a pacientes con PE con HTA severa en el posparto, al tiempo que reconoce que esta recomendación se basa en evidencia de baja calidad.

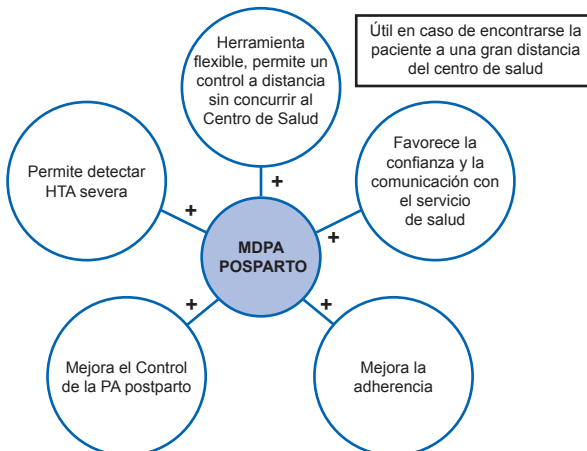
La eclampsia más comúnmente se presenta dentro de las 48 horas posteriores al parto, siendo el tiempo de mayor riesgo el período que se extiende hasta la primera semana del puerperio.

Por lo que, la recomendación es el uso de sulfato de magnesio para PEPP de inicio reciente con síntomas neurológicos asociados, particularmente dentro de la primera semana después del parto. Entre las mujeres con enfermedad grave sin compromiso neurológico se deberán discutir los riesgos y beneficios antes de indicar el tratamiento.<sup>(6)</sup>

## Utilidad del MDPA posparto

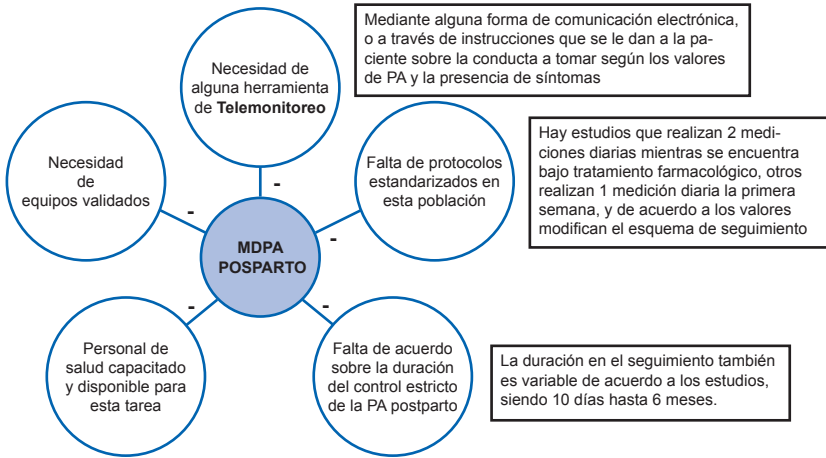
El monitoreo domiciliario de la PA (MDPA) es una herramienta útil para el manejo de la PA que consiste en mediciones de la PA estandarizadas en el domicilio de la paciente, con equipos validados, que requiere un entrenamiento previo. Las evidencias del uso del MDPA posparto están ligadas a la aplicación de esta técnica asociada a alguna forma de telemonitoreo. El MDPA asociado a telemonitoreo permitirá hacer un seguimiento continuo y dinámico a aquellas pacientes que presentaron un THE o en el posparto inmediato, pero también en mujeres sin alteraciones de la PA, ya que como se vio antes pueden presentarla posteriormente (Figura 3).

Figura 3. Ventajas del empleo del MDPA



En cuanto a las desventajas del MDPA se grafican en la **Figura 4**.

**Figura 4.** Desventajas del empleo del MDPA



## Conclusiones

Los THE durante el período posparto son una causa importante de morbi-mortalidad materna. Esto resalta la importancia de comprender la etiología y el riesgo de la mujer en el período posparto para orientar el cuidado de la paciente y el asesoramiento antes del alta hospitalaria; así como el seguimiento en los meses subsiguientes. El puerperio es una oportunidad para identificar mujeres con factores de riesgo cardiovascular subyacentes, a menudo no reconocidos. Las intervenciones destinadas a optimizar el control de la PA durante el período posparto pueden mejorar la PA a largo plazo y disminuir el riesgo de ECV mayores en personas con mayor probabilidad de desarrollar HTA crónica. Se recomienda para reducir el riesgo de ECV en el futuro, una mayor duración de la lactancia y realizar al menos 150 min de ejercicio de intensidad moderada o más de 75 min de ejercicio de alta intensidad por semana. Aconsejar sobre la importancia y las opciones de anticoncepción, para evitar embarazos no deseados sobre todo en mujeres de alto RCV.

## Referencias bibliográficas

1. Kumar NR, Hirshberg A, Srinivas SK. Best Practices for Managing Postpartum Hypertension. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2022;11(3):159-168.
2. Sibai BM. Etiology and management of postpartum hypertension-preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(6):470-5.
3. Blue NR, Murray-Kreznar C, Drake-Lavelle S, Weinberg D, Holbrook BD, Katukuri VR, et al. Effect of ibuprofen vs acetaminophen on postpartum hypertension in preeclampsia with severe features: a double-masked, randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218:616.e1-8.

4. Viteri OA, England JA, Alrais MA, Lash KA, Villegas MI, Ashimi Balogun OA, et al. Association of nonsteroidal antiinflammatory drugs and postpartum hypertension in women with preeclampsia with severe features. *Obstet Gynecol.* 2017;130:830-5.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019 Jan;133(1):e26-e50.
6. Hauspurg A, Jeyabalan A. Postpartum preeclampsia or eclampsia: defining its place and management among the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S1211-S1221.
7. Kitt JA, Fox RL, Cairns AE, Mollison J, Burchert HH, Kenworthy Y, et al. Short-Term Postpartum Blood Pressure Self-Management and Long-Term Blood Pressure Control: A Randomized Controlled Trial. *Hypertension.* 2021;78(2):469-479.
8. Goel A, Maski MR, Bajracharya S, Wenger JB, Zhang D, Salahuddin S, et al. Epidemiology and Mechanisms of De Novo and Persistent Hypertension in the Postpartum Period. *Circulation.* 2015;132(18):1726-33.
9. ACOG Committee Opinion No. 736: Optimizing Postpartum Care. *Obstet Gynecol.* 2018;131(5):e140-e150.
10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in pregnancy: diagnosis and management NICE guideline. 2019, URL disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>.
11. Poon LC, Nguyen-Hoang L, Smith GN, Bergman L, O'Brien P, Hod M, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and long-term cardiovascular health: FIGO Best Practice Advice. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023;160(Suppl 1):22-34.
12. Cífková R, Johnson MR, Kahan T, Brguljan J, Williams B, Coca A, et al. Peripartum management of hypertension: a position paper of the ESC Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;6(6):384-393.
13. Cairns AE, Pealing L, Duffy JMN, Roberts N, Tucker KL, Leeson P, et al. Postpartum management of hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review. *BMJ Open.* 2017;7(11):e018696.
14. Hauspurg A, Countouris ME, Catov JM. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Future Maternal Health: How Can the Evidence Guide Postpartum Management? *Curr Hypertens Rep.* 2019;21(12):96.
15. Magee LA, von Dadelszen P, Phil D, Rey E, Ross S, Asztalos E, et al. Less-Tight versus Tight Control of Hypertension in Pregnancy. *N Engl J Med.* 2015;372:407-17.
16. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, Dugoff L, Sibai B, Lawrence K, et al. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *N Engl J Med.* 2022; 386:1781-1792.
17. Garovic VD, Dechend R, Easterling T, Karumanchi SA, McMurtry B, Magee LA, et al. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement from the American Heart Association. 2022;79(2):e21-e41.
18. Lopes Perdigo J, Lewey J, Hirshberg A, Koelper N, Srinivas SK, Elovitz MA, et al. Furosemide for accelerated recovery of blood pressure postpartum in women with a hypertensive disorder of pregnancy: a randomized controlled trial. *Hypertension.* 2021;77(5):1517-24.
19. Ghelfi AM, Ferretti MV, Staffieri GJ. Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial no severa durante el embarazo, el posparto y la lactancia. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2021;38(3):133-147.
20. Cairns AE, Tucker KL, Leeson P, Mackillop LH, Santos M, Velardo C, et al. Self-Management of Postnatal Hypertension: The SNAP-HT Trial Appendices. *Hypertension.* 2018;72(2):425-432.

# 7. HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR DEL 4<sup>to</sup> TRIMESTRE

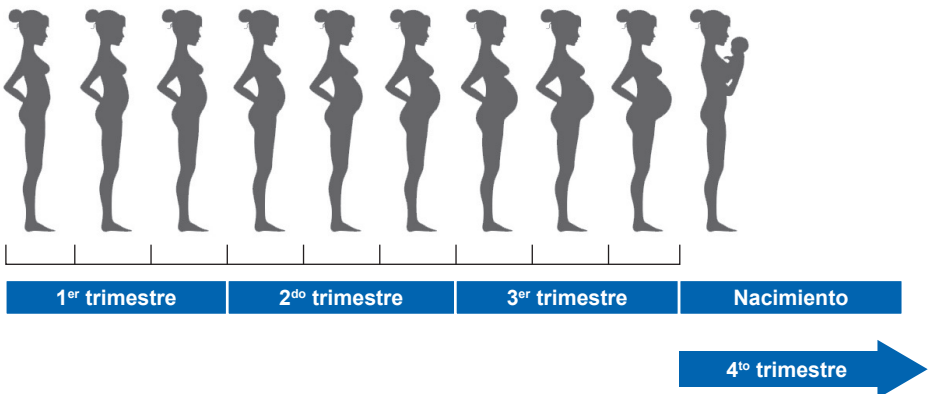
Dr. Gonzalo Miranda

El embarazo es una prueba de estrés natural que desenmascara diferentes trastornos metabólicos o vasculares latentes en la mujer identificando a las que pueden desarrollar un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (ECV) en función de la presencia de trastornos relacionados al embarazo (TRE). Además, ofrece oportunidades para identificar un mayor riesgo precoz en la vida, momento en el cual puede ser posible alterar la trayectoria del mismo.<sup>(1,2)</sup>

## ¿Qué es el 4<sup>to</sup> trimestre?

En la definición de 4to trimestre encontramos algunas diferencias según la literatura. David M y col. lo definen como aquel *período que continúa al parto hasta las primeras 12 semanas postparto*, y lo consideran como un período vital para el seguimiento, dado que más del 70% de las muertes maternas ocurren después del parto y casi el 40% ocurren dentro de las primeras 6 semanas.<sup>(3)</sup> En cambio, Castro Conde A. y col. definen al mismo como el *resto de la vida de la mujer tras el embarazo*. (Figura 1).<sup>(2)</sup>

Figura 1. 4<sup>to</sup> trimestre



## ¿A qué se hace referencia cuando se habla de TRE?

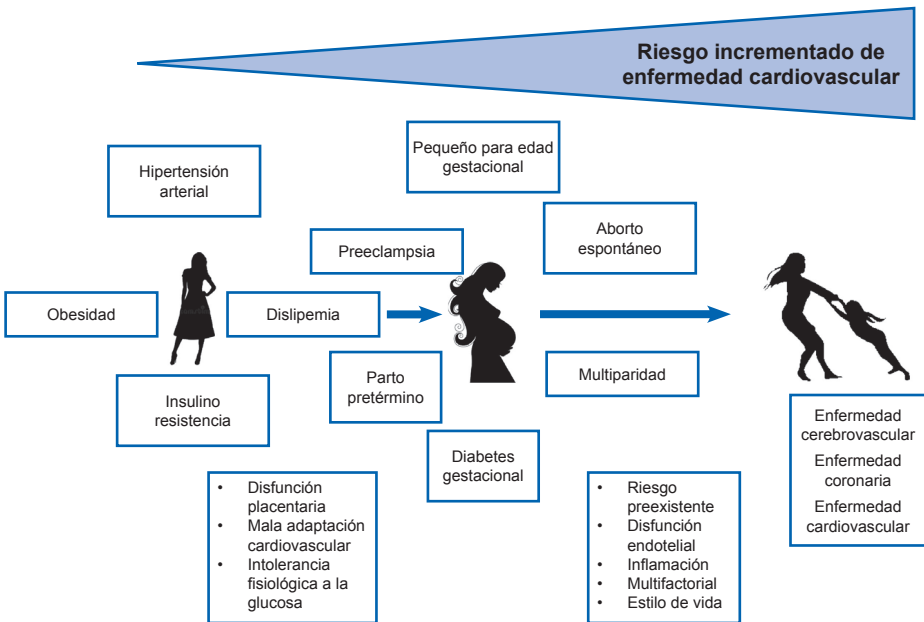
Los TRE comprenden los problemas de salud que ocurren tanto a la madre como al recién nacido durante el embarazo, parto o postparto. Algunas de las complicaciones

comunes incluyen: diabetes gestacional (DBTG), trastornos hipertensivos del embarazo (THE), parto pretérmino (PP), bajo peso al nacer, entre otras.<sup>(4)</sup>

Estos TRE parecen compartir una patogénesis subyacente que incluye isquemia placentaria, inflamación materna y disfunción vascular. Lo que no está claro es si el propio TRE inicia una vía que resulta en ECV o si permite descubrir la predisposición de una mujer a la ECV (Figura 2).<sup>(5)</sup>

En este capítulo se evaluará cómo los THE aumentan el riesgo cardiovascular en el 4to trimestre.

Figura 2. Mecanismos potenciales para la asociación entre TRE y riesgo de ECV futura.

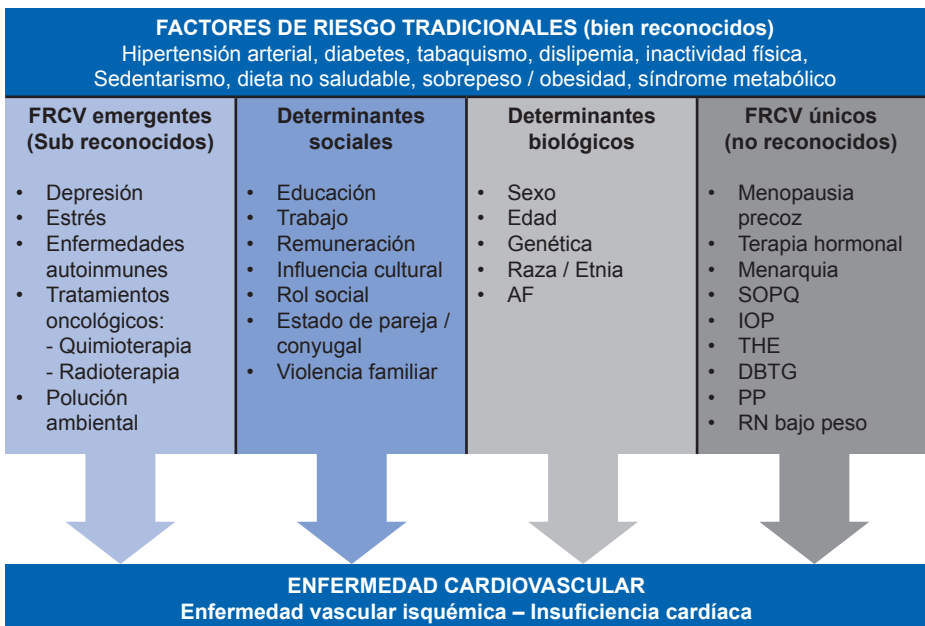


Adaptado de: Wu P, et al Pregnancy as a Predictor of Maternal Cardiovascular Disease: The Era of CardioObstetrics. J Womens Health (Larchmt). 2019 Aug;28(8):1037-1050

En el documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología, los THE, así como el resto de los TRE, se clasifican como factores de riesgo cardiovasculares emergentes. En cambio, en la reciente guía de Enfermedad Cardiovascular en la Mujer de la Sociedad Interamericana de Cardiología ubica a los THE como factores de riesgo únicos (no reconocidos) (Figura 3).<sup>(2,6)</sup>

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

Figura 3. Factores de riesgo cardiovascular en la mujer.



(Adaptado de Del-Sueldo MA. Clinical practice guideline of the Interamerican Society of Cardiology on primary prevention of cardiovascular disease in women. Arch Cardiol Mex. 2022;92(Supl 2):1-68). AF: antecedentes familiares - SOPQ: síndrome de ovario poliquístico; IOP: insuficiencia ovárica prematura.

## ¿Qué evidencia hay sobre la asociación de los THE y los factores de riesgo cardiovascular futuros, los eventos cardiovasculares y la disfunción cardíaca y arterial?

### THE y eventos cardiovasculares

Aproximadamente 20% de la enfermedad coronaria en mujeres ocurre en ausencia de factores de riesgo convencionales.<sup>(7)</sup>

Hay una evidencia consistente y sustancial que demuestra que los TRE, incluyendo los THE, están asociados con eventos clínicos de ECV en etapas posteriores de la vida (Tabla 1).

Tabla 1. TRE y asociaciones con resultados de mortalidad y ECV.

| Resultados adversos en el embarazo | Asociación de resultados             | Fuerza de la evidencia |
|------------------------------------|--------------------------------------|------------------------|
| THE                                | Aumento de ECV aterosclerótica       | A                      |
|                                    | Aumento del ACV hemorrágico          | B                      |
|                                    | Aumento de la insuficiencia cardíaca | B                      |

Un metaanálisis de 6,4 millones de mujeres demostró que la preeclamsia (PE) se asoció con un riesgo 2 veces mayor de accidente cerebrovascular (ACV), enfermedad

coronaria, y muerte cardiovascular; además de un riesgo 4 veces mayor de insuficiencia cardíaca (IC) en el futuro. En este mismo artículo, la HTAG también tuvo una asociación con mayor riesgo de cardiopatía isquémica, ACV y de ECV general, aunque menor que la PE.<sup>(5,8)</sup>

Otro metaanálisis de casi 3 millones de mujeres evaluó la relación entre HTAG previa y los ECV futuros. Se evidenció una significancia estadística entre la misma y ECV global (RR 1,45; 95% CI 1,17-1,80), enfermedad coronaria (RR 1,46; 95% CI 1,23-1,72) e IC (RR 1,77; 95% CI 1,47-2,13).<sup>(9)</sup>

La declaración científica de la *American Heart Association* (AHA) publicada en el 2021 resume la evidencia sobre los TRE y ECV subsecuente. La misma destaca la importancia de reconocer a estas complicaciones del embarazo cuando se evalúa el riesgo cardiovascular en la mujer. Destaca que el antecedente de HTAG se asoció consistentemente con un aumento del riesgo de ECV (OR 1,67, 95% IC 1,79-2-19) y ACV (OR 1,83, 95% IC 1,79-4-22). Estas asociaciones fueron progresivamente más marcadas en mujeres que tuvieron PE moderada (OR 2,24) y PE severa (OR 2,74).<sup>(10,11)</sup>

En el WHI (*Women Health Initiative*) se analizaron 48.133 mujeres de las cuales 28,8% reportaron 1 o más complicaciones del embarazo, siendo la enfermedad aterosclerótica más frecuente en las mismas en comparación con las que no desarrollaron TRE (7,6% vs. 5,8%). Con respecto a los THE se evidenció un OR de 1,38 (95% IC 1,19 - 1,58) ajustado por los factores de riesgo convencionales.<sup>(12)</sup>

Gandi S. y col. publicaron una revisión sistemática y metaanálisis sobre morbilidad y mortalidad cardiovascular en mujeres con antecedentes de complicaciones del embarazo. Incluyeron un total de 83 estudios de los cuales 46 correspondían a THE. La HTAG se asoció con un aumento del riesgo de 67% de ECV y la PE con un aumento del riesgo de 75% de mortalidad relacionada con ECV.<sup>(11)</sup>

Para examinar la incidencia de diversas condiciones cardiovasculares entre mujeres de mediana edad con y sin THE, Hanigber M. evaluó las 2.805 mujeres que desarrollaron THE en el estudio UK Biobank. En general se produjeron 7,0 vs. 5,3 condiciones cardiovasculares incidentes, ajustadas por edad por cada 1.000 años-mujer para aquellas que desarrollaron THE vs. aquellas libres de esta complicación ( $p=0,001$ ). En este mismo estudio de cohorte poblacional se observó una asociación significativa entre las complicaciones hipertensivas del embarazo y la enfermedad coronaria (HR 1,8) y la IC (HR 1,7); pero no se observó mayor fibrilación/aleteo auricular, ACV, enfermedad vascular periférica o tromboembolismo venoso.<sup>(13)</sup>

Además de la probabilidad demostrada de mayores eventos cardiovasculares posteriores a presentar un THE, se puso en evidencia que el análisis genético puede ser un método que anticipe estas complicaciones. Para eso, Rayer B. realizó un estudio de asociación genética utilizando randomización mendeliana y evidenció una



clara relación significativa entre los THE predichos genéticamente y el mayor riesgo de enfermedad coronaria (OR 1,24 -  $p=0,002$ ). Esta asociación fue evidente tanto para HTAG como para PE. También se demostró mayor riesgo de ACV para todos los THE, pero sin alcanzar la significancia estadística para HTAG y PE.<sup>(14)</sup>

Está demostrado que los THE aumentan el riesgo de ECV futura, pero no se conoce a partir de cuándo y por cuánto tiempo. Un estudio de cohorte retrospectivo evaluó el impacto de estas complicaciones sobre la enfermedad coronaria, el ACV y la mortalidad. Dentro de los 5 años del parto, los THE se asociaron con mayor mortalidad por todas las causas (HR 2,21; 95% IC 1,61-3,03), mayor enfermedad coronaria (HR 3,79, 95% IC 3,09-4,65) y mayor incidencia de ACV (HR 3,1, 95% IC 2,09-4,6). Estos resultados demuestran que el riesgo de ECV no es tan lejano, aumentando en los primeros 5 años postparto, por lo cual se deberían realizar los esfuerzos para lograr una prevención cardiovascular temprana.<sup>(15)</sup>

Un seguimiento más prolongado (35 años) fue realizado por Hallum. S, quien investigó como va cambiando el riesgo de ECV y cerebrovascular con el tiempo. Llevó a cabo un estudio basado en registros incluyendo 1.157.666 mujeres desde 1978 a 2017. Un 2% de las mujeres que habían desarrollado PE en su primer embarazo tuvieron un infarto agudo de miocardio (IAM) o ACV dentro de los 20 años de seguimiento. (vs. 1,2% de las mujeres sin PE). El riesgo relativo de IAM y ACV fue mayor en mujeres de 30-39 años y para aquellas que tuvieron PE precoz. Además, demostró mayor riesgo de IAM por 2 a 3 veces y de ACV por 1,5 a 2 veces en aquellas que tuvieron recurrencia de PE.<sup>(16)</sup>

### **THE y factores de riesgo cardiovascular**

Así como se demostró una clara asociación entre los THE y los eventos cardiovasculares, se ha evidenciado una relación entre HTAG/PE y futuros factores de riesgo cardiovascular.

Un gran estudio de cohorte observacional realizado en Estados Unidos evaluó 58.671 mujeres del *Nurses's Health Study II*. Las mismas fueron seguidas entre 25 a 32 años para evaluar el diagnóstico de HTA, hipercolesterolemia y DBT II. Se demostraron asociaciones significativas entre HTAG y PE con HTA crónica (HR 2,8 y 2,2 respectivamente), DBT (HR 1,7 y 1,8 respectivamente) e hipercolesterolemia (HR 1,4 y 1,3 respectivamente). Estas asociaciones persistieron luego de ajustar por índice de masa corporal (IMC), tabaquismo e historia familiar. Concluyeron que las mujeres con THE que desarrollaron HTA en un futuro se beneficiarían de cambios en el estilo de vida y un *screening* temprano para reducir el riesgo de ECV a lo largo de su vida.<sup>(17)</sup>

En concordancia con lo anteriormente expresado, Melchiorre K. y col realizaron una revisión donde analizaron 59 estudios prospectivos y 28 estudios retrospectivos, y evidenciaron un vínculo entre los THE con HTA crónica, dislipemia, DBT y

enfermedad renal; sugiriendo que la prevención debería comenzar tan pronto como sea posible luego del parto, concientizando a las mujeres sobre su mayor riesgo cardiovascular, alentando al control de peso, cese del hábito tabáquico, dieta saludable y ejercicio físico diario.<sup>(18)</sup>

Resultados similares se evidenciaron en el estudio prospectivo realizado por Levine L. donde se demostró que una mujer con historia de THE tenía un riesgo 2,4 veces mayor de desarrollar HTA grado II comparadas con aquellas mujeres sin THE (56% vs. 23,5%).<sup>(19)</sup>

En el *UK biobank* (estudio de cohorte observacional y prospectivo) sobre un total de 220.024 mujeres embarazadas, el 1,3% (2.808 pacientes) tuvieron THE. Las pacientes presentaron 9 mmHg más de PAS y 4,6 mmHg más de PAD cuando se las comparó con mujeres sin THE ( $p < 0,001$ ). Además de la asociación con HTA crónica (OR 11,6), tener este TRE significó mayor riesgo de dislipemia (OR 1,5), DBT (OR 2) y enfermedad renal crónica (OR 4,4), todas asociaciones significativas.<sup>(13)</sup>

### **THE y Cardiomiopatía y rigidez arterial**

Se ha demostrado un vínculo entre la HTAG/PE y envejecimiento vascular acelerado manifestado por un aumento de la rigidez arterial, medida como velocidad de onda de pulso (0,32 m/seg 95% CI 0,13 – 0,51 m/seg.  $p = 0,001$ ), persistiendo luego de ajustar por DBT, tabaquismo e IMC. Este aumento de la rigidez arterial continuó por más de 2 décadas luego del parto. En el mismo estudio se evidenció mayor prevalencia (estadísticamente significativa) de enfermedad coronaria (HR 1,8), IC (HR 1,7), estenosis aórtica (HR 2,9) e insuficiencia mitral (HR 5).<sup>(13)</sup>

En contrapartida a los resultados anteriormente expresados, el estudio de Levine L. no logró la significancia estadística en rigidez arterial ( $p = 0,55$ ), probablemente debido a la poca cantidad de pacientes ( $n = 135$ ). Tampoco se alcanzó la significancia estadística en disfunción endotelial, parámetros de hemodinamia arterial, medidas de estructura y función ventricular izquierda, función diastólica, parámetros de strain, ni en función ventrículo/arterial.<sup>(19)</sup>

## **Riesgo cardiovascular**

### **Rol de los THE en el riesgo cardiovascular futuro**

La evidencia sobre la asociación entre los THE y los eventos cardiovasculares y/o factores de riesgo cardiovascular es muy clara. Se puede resumir el rol de los trastornos hipertensivos en el riesgo cardiovascular futuro con los resultados del metaanálisis publicado por Gandi, donde se reporta un riesgo aumentado de mortalidad y morbilidad relacionadas a ECV en mujeres con complicaciones del embarazo. Este riesgo es independiente de los factores de riesgo tradicionales para ECV. Estos hallazgos resaltan la necesidad de considerar la historia obstétrica detallada en la

evaluación del riesgo en la mujer, y la importancia de iniciar el seguimiento para la detección y el manejo de los factores de riesgo, con una amplia gama de complicaciones del embarazo más allá del período postparto.<sup>(11)</sup>

### **Trayectoria del riesgo cardiovascular en el tiempo**

El riesgo cardiovascular en la mujer con antecedentes de THE comienza a aumentar inmediatamente postparto cómo lo demostraron Malek A. y col, quienes evaluaron resultados en el primer año de seguimiento hasta los primeros 5 años postparto.<sup>(15)</sup> Un seguimiento más prolongado se realizó en un estudio danés de más de 1 millón de mujeres, demostrando que el riesgo de cardiopatía isquémica permaneció elevado en 2 veces a 35 años.<sup>(16)</sup>

De la misma manera, un trabajo publicado en mujeres jóvenes con antecedentes de PE, en quienes evaluaron el riesgo cardiovascular a 10 años, 30 años y a lo largo de la vida, comparado con controles sanos, encontraron un riesgo cardiovascular elevado a 10 años de 18,2% en pacientes con PE vs. 1,7% de controles (OR 13,08; IC 95% 3,38-85,5), a 30 años 31,3 vs. 5,1% (OR 8,43; IC 95% 3,48-23,23), y el riesgo cardiovascular proyectado a lo largo de la vida 41,4 vs. 17,8% (OR 3,25; IC 95% 1,76-6,11), respectivamente.<sup>(20)</sup>

### **¿Cómo calcular el riesgo cardiovascular?**

Ya desde el año 2011 la *American Heart Association* (AHA) incorporó las complicaciones del embarazo (incluyendo a los THE) en la estratificación del riesgo cardiovascular en la mujer.<sup>(9)</sup> A continuación se detallan las Guías y recomendaciones sobre el seguimiento cardiovascular en pacientes con antecedente de PE (Tabla 2).<sup>(6)</sup>

**Tabla 2.** Recomendaciones sobre el riesgo cardiovascular y seguimiento.

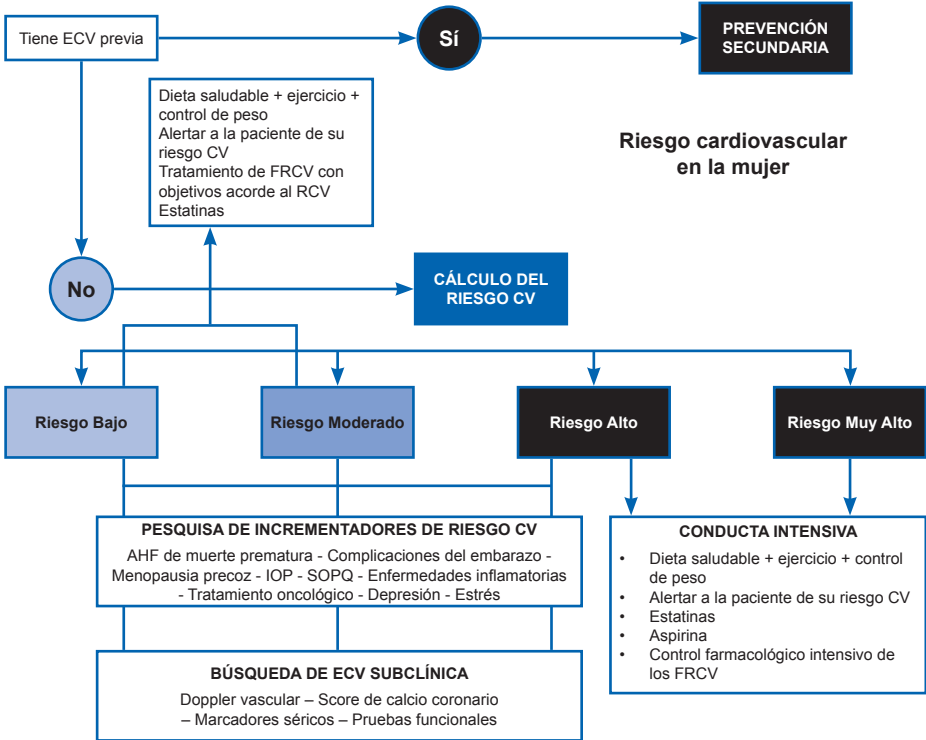
| Guía      | Año       | Recomendación  |
|-----------|-----------|--|
| NICE      | 2017      | Evaluar riesgo cardiovascular 6-8 semanas luego del parto con proveedor atención médica.   |
| ESC / ESH | 2018      | Evaluación anual de presión arterial y factores metabólicos por médico atención primaria.  |
| AHA       | 2011/2018 | En postparto el obstetra debe remitir a médico de atención primaria o cardiólogo para evaluación y control de factores de riesgo cardiovascular. |

Adaptado de: Del Sueldo MA. Clinical practice guideline of the Interamerican Society of Cardiology on primary prevention of cardiovascular disease in women. Arch Cardiol Mex. 2022;92(Supl 2):1-68.

Recientemente se ha publicado la *Guía de Enfermedad Cardiovascular en la Mujer de la Sociedad Interamericana de Cardiología*, remarcando que el primer paso en establecer el riesgo cardiovascular de la mujer es realizar una adecuada anamnesis, acompañada del uso de las mejores herramientas diagnósticas disponibles en cada centro para detectar enfermedad aterosclerótica subclínica y daño de órgano blanco. La importancia de las complicaciones del embarazo (siempre incluyendo a

los THE), junto con los demás factores de riesgo únicos o emergentes radica en la reestratificación de estos, donde se debe considerar mujer “en riesgo” a aquella que presenta alguno de dichos factores y debe pasar al grupo de riesgo inmediato superior (intermedio, alto o muy alto). Se recomienda buscar aterosclerosis subclínica en aquellas mujeres en riesgo intermedio o con factores de riesgo cardiovascular mayores (Figura 4).<sup>(6)</sup>

Figura 4. Estratificación del riesgo cardiovascular en la mujer.



Adaptado de: Del-Sueldo MA. Clinical practice guideline of the Interamerican Society of Cardiology on primary prevention of cardiovascular disease in women. Arch Cardiol Mex. 2022;92(Supl 2):1-68.

## Manejo postparto, seguimiento y mejoras en el sistema de salud

### Cambios de estilo de vida, medidas tras el parto y seguimiento.

Aunque las guías brindan recomendaciones preventivas para la población general, las recomendaciones específicas de ECV para mujeres con antecedentes de THE aún no se han establecido en las mismas.

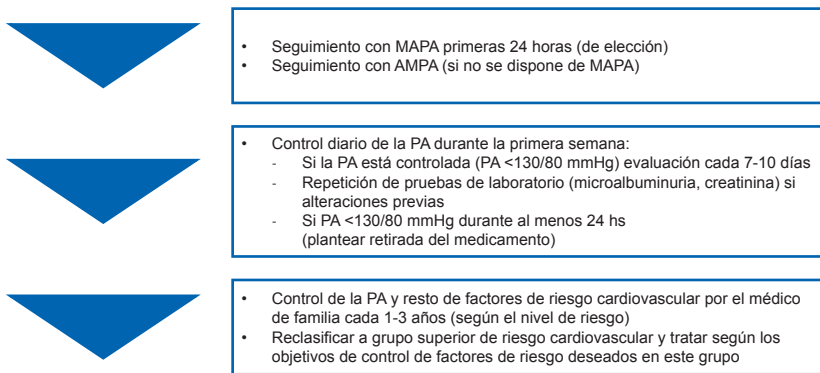
El artículo especial sobre “Recomendaciones de seguimiento a partir del cuarto trimestre de mujeres con complicaciones vasculares y metabólicas durante el embarazo” enumera los objetivos de salud tras el parto y para el resto de la vida:<sup>(2)</sup>

- No fumar
- Realizar actividad física aeróbica 150 minutos/semana
- Dieta mediterránea
- PA <140/90 mmHg
- Glucemia <100 mg/dl
- IMC <25 kg/m<sup>2</sup> o reducción 7-10% de su peso
- LDL colesterol <115 mg/dl

El período perinatal es un momento valioso para la detección, educación, intervención y seguimiento de la salud en mujeres en riesgo. Los médicos deberían incorporar la educación de las mujeres con respecto a su mayor riesgo cardiovascular y motivar potencialmente a las mismas para que modifiquen sus factores de riesgo.<sup>(5)</sup>

En la **Figura 5** se enumeran las recomendaciones de seguimiento y control de la PA en el postparto inmediato y a largo plazo.<sup>(2)</sup>

**Figura 5.** Recomendaciones de seguimiento y control de la PA en el postparto inmediato y a largo plazo.



Adaptado de: Conde, A. C. Recomendaciones de seguimiento a partir del "cuarto trimestre" de mujeres con complicaciones vasculares y metabólicas durante el embarazo. Documento de consenso de la SEC, SEMERGEN, semFYC y SEGO. REC: CardioClinics, 55(1), 38-46.

Un gran problema en el postparto y en el seguimiento a largo plazo es el bajo porcentaje de mujeres con THE que reciben tratamiento o cumplen con las normas de seguimiento.<sup>(2)</sup> Aproximadamente 40% de las mujeres no se atienden postparto debido al estrés, fatiga, cuidados del recién nacido, pérdida del apoyo social, falta de transporte o barreras del lenguaje.<sup>(3)</sup> Un estudio publicado en el congreso ACC 2023 valoró el porcentaje de pacientes que recibieron cuidados basados en la evidencia dentro de los 6 meses postparto, incluyendo *screening* de PA y glucemia, y si estas últimas estaban elevadas, evaluaron si las mujeres habían recibido la prescripción de la medicación. Quienes permanecían con HTA en el postparto, sólo el 52% recibieron prescripción de medicamentos.<sup>(21)</sup>

### **Equipo Cardio-obstétrico**

La colaboración multidisciplinaria es clave para el manejo exitoso de las mujeres con ECV que buscan un embarazo, y se ha demostrado que las clínicas cardio-obstétricas coordinadas reducen las complicaciones cardíacas adversas durante el embarazo. Para pacientes sin ECV, pero con factores de riesgo cardiovascular, incluidos trastornos hipertensivos crónicos o gestacionales u otros trastornos relacionados al embarazo, la colaboración multidisciplinaria puede ser importante para reducir las complicaciones cardiovasculares a corto y largo plazo.

Se necesita asesoramiento previo al embarazo y un seguimiento estricto durante la gestación para obtener resultados óptimos. Desde un punto de vista operativo, las reuniones periódicas del equipo multidisciplinario son esenciales para facilitar las decisiones centradas en el paciente sobre el manejo de la enfermedad. La anti-concepción también debe discutirse con las pacientes antes del parto, para facilitar la ligadura de trompas o la anti-concepción reversible de acción prolongada (dispositivos intrauterinos o implantes de progesterona) en el momento del parto o cuando se desee y sea factible.<sup>(3)</sup>

La responsabilidad de identificar, asesorar y gestionar los riesgos a largo plazo debe ser compartida por un equipo multidisciplinario de cardio-obstetricia.<sup>(8)</sup>

### **Conocimiento médico**

Entre los profesionales de la salud existe poca conciencia sobre las consecuencias cardiovasculares a largo plazo de los TRE. Una encuesta mostró que solo el 5% de los médicos internistas indagaron específicamente sobre la PE durante la anamnesis, mientras que en el ámbito de la atención primaria el 50% de las mujeres con PE no recibieron ningún seguimiento 3 meses después de su parto.<sup>(5)</sup> Se debería mejorar el cribado del riesgo cardiovascular en las mujeres con THE.

### **Cambios en el sistema de salud**

La telemedicina tiene el potencial de mejorar la atención posparto al reducir algunas de las barreras a la atención, como el transporte y las barreras del idioma, aunque si no se implementa adecuadamente, puede aumentar las disparidades. Los módulos de educación basados en la web también podrían mejorar la educación del paciente. Se ha demostrado que las intervenciones de telesalud y basadas en Internet en mujeres embarazadas son eficaces en el tratamiento de los THE antes y después del parto, el abandono del tabaco, la depresión postparto y el control del peso después del parto.

Las pacientes no reconocen que haber padecido un THE podría aumentar su riesgo cardiovascular futuro, por lo que mejorar la educación de la mujer ya sea en el ámbito de la consulta médica, o a través de otras herramientas como la mensajería

telefónica, las aplicaciones en dispositivos móviles o la consejería en la web debería ser un cambio importante para mejorar la salud cardiovascular.

Otro de los puntos débiles del sistema de salud argentino es la comunicación deficiente entre los profesionales médicos, por lo que sería primordial mejorar la misma entre el equipo obstétrico y el médico clínico o de atención primaria. Una buena práctica es fortalecer la historia clínica electrónica con el acceso universal de todo profesional médico o entregar un resumen de historia clínica, detallando todo lo referido al embarazo, haciendo hincapié en las complicaciones hipertensivas del mismo.<sup>(5)</sup>

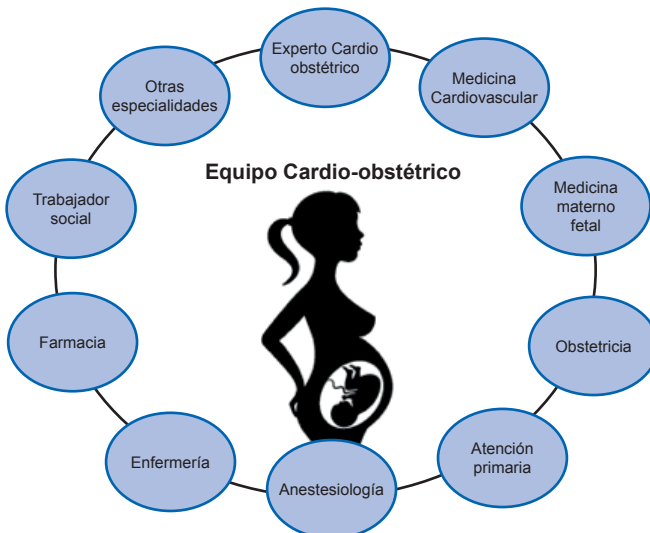
## Conclusiones

El 4<sup>to</sup> trimestre de la mujer que presentó un THE es una etapa en la cual el equipo Cardio-Obstétrico debe redoblar los esfuerzos para realizar una adecuada prevención (comenzando precozmente), con el objetivo de minimizar el aumento del riesgo cardiovascular como consecuencia de más factores de riesgo y ECV que ocurren debido a las complicaciones hipertensivas del embarazo.

Se debe:

- *Identificar potenciadores de riesgo*: el factor de riesgo cardiovascular es independiente al cálculo del mismo.
- *Reclasificar el riesgo*: buscando con mayor precocidad
- *Intervenir*: si es necesario, mientras tenga oportunidad
- *Explicar*: el mayor riesgo cardiovascular y la necesidad de seguimiento.

Figura 6. Equipo multidisciplinario Cardio-Obstétrico



Adaptado de: Davis MB. Team-Based Care of Women with Cardiovascular Disease from Pre-Conception Through Pregnancy and Postpartum: JACC Focus Seminar 1/5. J Am Coll Cardiol. 2021 Apr 13;77(14):1763-1777

## Referencias bibliográficas

1. ACOG Committee Opinion No. 736: Optimizing Postpartum Care. *Obstet Gynecol.* 2018;131(5):e140-e150.
2. Castro-Conde A, Goya M, Delgado-Marin JL, Martínez-Sánchez N, Pallarés-Carratalá V, Obaya JC, et al. Recomendaciones de seguimiento a partir del «cuarto trimestre» de mujeres con complicaciones vasculares y metabólicas durante el embarazo. Documento de consenso de la SEC, SEMERGEN, semFYC y SEGO. *REC. CardioClinics.* 2020;55(1):38-46.
3. Davis MB, Arendt K, Bello NA, Brown H, Briller J, Epps K, et al. Team-Based Care of Women with Cardiovascular Disease from Pre-Conception Through Pregnancy and Postpartum: JACC Focus Seminar 1/5. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(14):1763-1777.
4. Tadese M, Dagne K, Wubetu AD, Abeway S, Bekele A, Kebede WM, et al. Assessment of the adverse pregnancy outcomes and its associated factors among deliveries at Debre Berhan Comprehensive Specialized Hospital, Northeast Ethiopia. *PLoS One.* 2022;17(7):e0271287.
5. Wu P, Mamas MA, Gulati M. Pregnancy as a Predictor of Maternal Cardiovascular Disease: The Era of CardioObstetrics. *J Womens Health (Larchmt).* 2019;28(8):1037-1050.
6. Del-Sueldo MA, Mendonça-Rivera MA, Sánchez-Zambrano MB, Zilberman J, Múniera-Echeverri AG, Paniagua M, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Interamericana de Cardiología sobre prevención primaria de enfermedad cardiovascular en la mujer. *Arch Cardiol México* 2022;92 (Supl2):1-68
7. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA.* 2003;290:898-904.
8. Choi E, Kazzi B, Varma B, Ortengren AR, Minhas AS, Vaught AJ, et al. The Fourth Trimester: a Time for Enhancing Transitions in Cardiovascular Care. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2022;16(12):219-229.
9. Lo CCW, Lo ACQ, Leow SH, Fisher G, Corker B, Batho O, et al. Future Cardiovascular Disease Risk for Women with Gestational Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(13):e013991.
10. Wei J, Minissian M, Bairey Merz CN. Pregnancy outcomes, reproductive history and cardiovascular disease risk in women: What do we know and what is needed? *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(17):1860-1862.
11. Grandi SM, Filion KB, Yoon S, Ayele HT, Doyle CM, Hutcheon JA, et al. Cardiovascular disease-related morbidity and mortality in women with a history of pregnancy complications. *Circulation.* 2019;139:1069-1079.
12. Søndergaard MM, Hlatky MA, Stefanick ML, Vittinghoff E, Nah G, Allison M et al. Association of Adverse Pregnancy Outcomes with Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Postmenopausal Women. *JAMA Cardiol.* 2020;5(12):1390-1398.
13. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, Klarin D, Bhatt DL, Scott NS, et al. Long-Term Cardiovascular Risk in Women with Hypertension During Pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(22):2743-2754.
14. Rayes B, Ardissino M, Slob EAW, Kumar Patel KH, Girling J, Ng FS. Association of Hypertensive Disorders of Pregnancy with Future Cardiovascular Disease. *JAMA Netw Open.* 2023;6(2):e230034.
15. Malek AM, Wilson DA, Turan TN, Mateus J, Lackland DT, Hunt KJ. Maternal Coronary Heart Disease, Stroke, and Mortality Within 1, 3, and 5 Years of Delivery Among Women with Hypertensive Disorders of Pregnancy and Pre-Pregnancy Hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(5):e018155.
16. Hallum S, Basit S, Kamper-Jørgensen M, Sehested TSG, Boyd HA. Risk and trajectory of premature ischaemic cardiovascular disease in women with a history of pre-eclampsia: a nationwide register-based study. *Eur J Prev Cardiol.* 2023;zwad003.
17. Stuart JJ, Tanz LJ, Missmer SA, Rimm EB, Spiegelman D, James-Todd TM, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Maternal Cardiovascular Disease Risk Factor Development: An Observational Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2018;169(4):224-232.
18. Melchiorre K, Thilaganathan B, Giorgione V, Ridder A, Memmo A, Khalil A. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Future Cardiovascular Health. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:59.
19. Levine LD, Ky B, Chirinos JA, Koshinksy J, Arany Z, Riis V, et al. Prospective Evaluation of Cardiovascular Risk 10 Years After a Hypertensive Disorder of Pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(24):2401-2411.
20. Smith GN, Pudwell J, Walker M, Wen SW. Ten-year, thirty-year, and lifetime cardiovascular disease risk estimates following a pregnancy complicated by preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012;34(9):830-5
21. Gan A, Thomas D, Benson G, Schwager S, Okeson B, Cahnbley M, et al. The 4th trimester: assessing long-term cardiovascular outcomes and health equity in a large midwestern health system. *JACC.* 2023;81:1068-08.



## 8. HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LA MENOPAUSIA

Dra. Judith Zilberman

La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad de etiología multifactorial, que disminuye la calidad y la expectativa de vida. El incremento de la presión arterial (PA) se relaciona en forma positiva, lineal y continua con el riesgo cardiovascular (CV).

La evidencia de esta relación proviene de estudios prospectivos poblacionales sobre morbilidad por eventos duros como infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebro vascular (ACV) e insuficiencia cardíaca y también de estudios para evaluar la eficacia terapéutica antihipertensiva para reducir esta morbilidad.

El riesgo de una población depende de los valores de PA y de los distintos estadios de HTA. El incremento del riesgo está asociado con la presión arterial sistólica (PAS)  $\geq 140$  mmHg, presión arterial diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg, o ambas, esos valores se consideran el umbral para el diagnóstico en la mayoría de las guías (Tabla 1). Sin embargo, el riesgo es menor, desde valores más bajos y el riesgo global es mayor cuando la HTA se asocia con otros factores de riesgo cardiovascular.<sup>(1)</sup>

Tabla 1. Clasificación de la presión arterial en consultorio, en mayores de 16 años

| Categoría                    | Sistólica (mmHg) |     | Diastólica (mmHg) |
|------------------------------|------------------|-----|-------------------|
| PA normal                    | <130             | y/o | <85               |
| PA límitrofe                 | 130-139          | y/o | 85-89             |
| <b>Hipertensión</b>          |                  |     |                   |
| HTA nivel 1                  | 140-159          | y/o | 90-99             |
| HTA nivel 1                  | 160-179          | y/o | 100-109           |
| HTA nivel 1                  | $\geq 180$       | y/o | $\geq 110$        |
| <b>HTA sistólica aislada</b> | $\geq 140$       | Y   | <90               |

PA: presión arterial, HTA hipertensión arterial (1). Consenso Argentino de HTA SAHA/FAC/SAC 2017.

La HTA sigue siendo el principal factor de riesgo modificable de enfermedad cardiovascular (ECV) y discapacidad en todo el mundo.

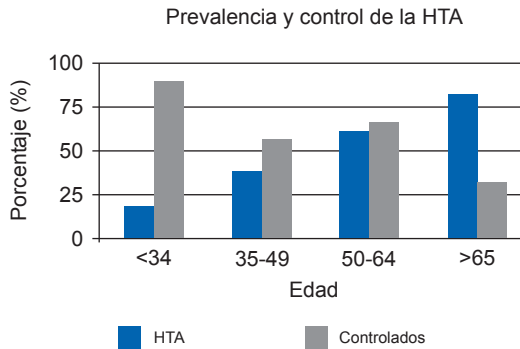
En general se asumió que la HTA era más frecuente en los hombres, sin embargo, la incidencia de HTA y ECV es más elevada en las mujeres particularmente desde que se inicia la menopausia, período en el que aparecen las complicaciones por los cambios hormonales y posteriormente los procesos de envejecimiento vascular.<sup>(2)</sup>

En el estudio NHANES 2013-2016 aunque un mayor porcentaje de hombres tenía HTA antes de los 65 años, las mujeres en general tenían a partir de esa edad, con la brecha entre hombres y mujeres alcanzando su punto más bajo entre  $\approx 55$  y 64 años.

Así las mujeres mayores de 60 años tienen menos probabilidades de tener controlada la PA (49,2%) en comparación con los más jóvenes (40-49 años, 54,2%; 18-39 años edad, 62,6%).<sup>(3)</sup>

En un estudio realizado en la provincia de Córdoba, Villa María, Argentina, con 1.034 participantes mujeres  $\geq 18$  años ( $47,13 \pm 15,71$ ; rango 18-87 años), el 48,4% de la muestra eran menopáusicas, en la cual se observó que la prevalencia de HTA se incrementó con la edad, y a la inversa, el control de la PA disminuyó. La Figura 1 muestra la distribución y prevalencia de HTA y la relación entre las pacientes controladas y tratadas en los diferentes grupos por edad. Resultado que el 67,8% del total de pacientes con HTA fueron tratadas y el 48,6% fueron tratadas y controladas. Si bien los registros se incrementaron con la edad, los más elevados ocurren a partir de la menopausia (Figura 1).<sup>(4)</sup>

**Figura 1.** Relación entre la prevalencia de HTA y el control acorde a los grupos por edad.



Extraído de: Zilberman JM, et al. Association between hypertension, menopause, and cognition in women. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2015;17:970-6.

En un análisis reciente se analiza la edad en que comienzan los riesgos en la mujer, si bien la menopausia se define crónicamente como el cese de la menstruación durante 12 meses como consecuencia de la pérdida de la función folicular. Se ha estimado que la edad promedio de la menopausia oscila entre los 49 y los 52 años.<sup>(5)</sup> Sin embargo, alrededor del 5% de la población femenina entra en la menopausia entre los 40 y los 45 años, una condición denominada menopausia “temprana”. Aproximadamente el 1% de las mujeres entran en la menopausia antes de los 40 años, una condición denominada menopausia “prematura” (también llamada insuficiencia ovárica primaria si la amenorrea es espontánea). Según las estadísticas de la OMS, para 2030, serán 1.200 millones de mujeres que en todo el mundo estarán en la perimenopausia o posmenopausia, con 4,7 millones de mujeres experimentando la menopausia cada año.<sup>(6)</sup>

Excepto por el impacto de los síntomas vasomotores en la calidad de vida de las mujeres, la transición a la menopausia también está relacionada con un mayor riesgo de osteoporosis, demencia y ECV.<sup>(7)</sup> Aunque considerable evidencia sugiere que la menopausia temprana está relacionada con la incidencia de morbilidad y mortalidad cardiovascular, la relación entre la edad de la menopausia y los factores de riesgo cardiovascular o ECV sigue estando relativamente mal establecida.

### Potenciales mecanismos responsables de la HTA en la menopausia

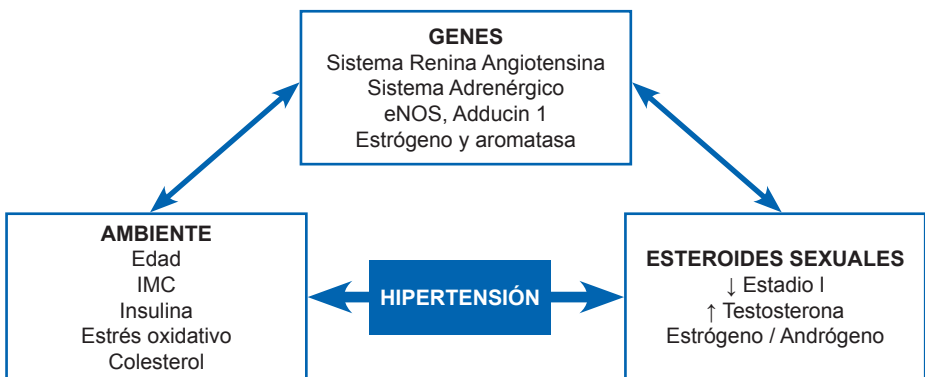
La mayoría de la información que se dispone acerca de la HTA en la mujer menopáusica proviene de estudios epidemiológicos y se tiene poca información sobre los mecanismos y la fisiopatología, probablemente por las limitaciones que supone la obtención de datos longitudinales o la necesidad de técnicas invasivas.

Remontándose a los hallazgos sobre la protección de ECV, los estudios clínicos epidemiológicos aleatorizados como el *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS) I y II y el estudio *Women's Health Initiative* (WHI), muestran que la terapia hormonal de reemplazo no tiene efectos beneficiosos sobre la ECV y tampoco sobre la presión arterial, ni en las mujeres de edad avanzada ni en las jóvenes.<sup>(8-11)</sup>

Muchos son los factores que contribuyen al desarrollo de HTA como el síndrome metabólico, el estrés oxidativo, la activación del sistema renina-angiotensina (SRA), la diabetes mellitus, cambios endócrinos, y los hormonales específicos como los estrógenos y los andrógenos que pueden modular todos estos sistemas (**Figura 2**).

Los factores genéticos, los factores ambientales y los cambios en los niveles de las hormonas sexuales se han implicado en el desarrollo de la HTA. Se han descrito interacciones entre el género, los antecedentes genéticos, los factores ambientales y los cambios en las hormonas sexuales.

**Figura 2.** Factores que contribuyen a la hipertensión en mujeres posmenopáusicas.



Adaptado de: Coylewright M, et al. Menopause and hypertension: An age-old debate. *Hypertension*. 2008;51:952-9.

## Factores que contribuyen a la hipertensión en mujeres posmenopáusicas

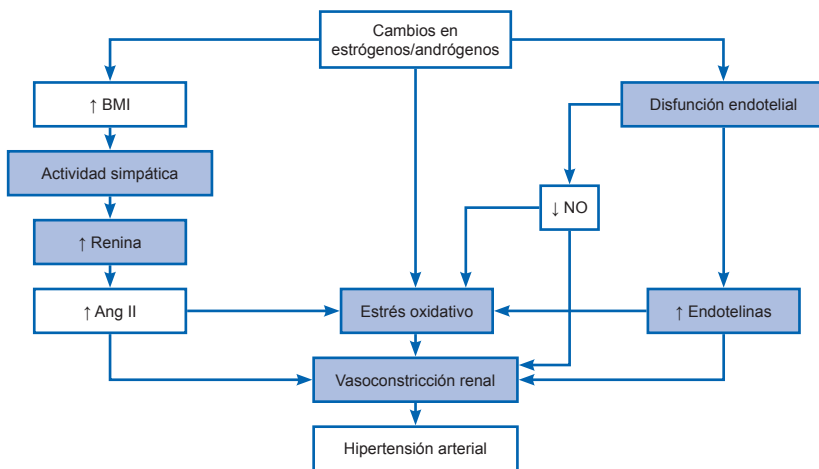
La interacción hormonal que ocurre tras la menopausia llevaría a la activación del SRAA (sistema renina-angiotensina aldosterona), el aumento del estrés oxidativo, la reabsorción de sodio y la disminución de la natriuresis por presión. Dichos mecanismos conllevan a la vasoconstricción renal y posterior aumento de las cifras de PA.

En conclusión, el incremento de los andrógenos presentes y el envejecimiento vascular en la mujer posmenopáusica podrían ser algunos de los mecanismos responsables de la HTA.<sup>(1,2)</sup>

Sin embargo, algunos de los mecanismos precisos que conducen a la patogénesis de la HTA esencial en mujeres en el climaterio y tras la menopausia, siguen siendo desconocidos. Es sabido que los niveles de estrógeno disminuyen mientras que los andrógenos aumentan, dando lugar a un desequilibrio de los niveles hormonales en esta etapa. Los mecanismos responsables de la falta de protección de los estrógenos exógenos no son claras, pero pueden implicar diferencias en la expresión de los receptores de estrógeno, y los cambios posteriores en la producción de óxido nítrico (NO), siendo este último vasodilatador.

Existe considerable evidencia que las hormonas sexuales modulan la síntesis, bioactividad y disponibilidad del NO, asimismo la producción total de NO es mayor en las mujeres premenopáusicas que en los hombres, esto podría ser parte de la explicación de este mecanismo. Además, la producción de los andrógenos se incrementa en mujeres posmenopáusicas y puede aumentar la rigidez arterial y la inflamación vascular, lo que conduce a disfunción endotelial y aumento de la PA. (Figura 3 y 4).<sup>(12-14)</sup>

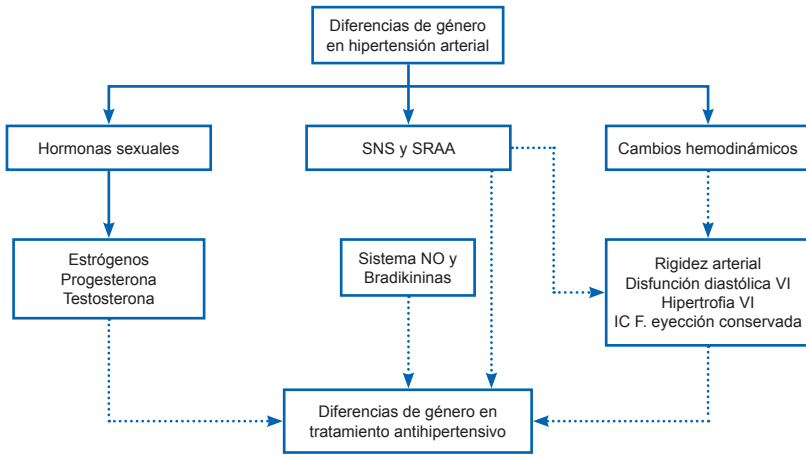
Figura 3. Posibles mecanismos de HTA en la posmenopausia.



**Ang II:** angiotensina II; **BMI:** índice de masa corporal; **NO:** óxido nítrico.

Adaptado de: Coylewright M, et al. Menopause and hypertension: An age-old debate. Hypertension. 2008;51:952-9.

Figura 4. Diferentes mecanismos de HTA en la mujer



Adaptado de: Tadic M, et al. Gender-specific therapeutic approach in arterial hypertension - challenges ahead, *Pharmacological Research*, 2019;141:181

También se debería tener presente que las mujeres viven aproximadamente un tercio de sus vidas después de la menopausia, y este tiempo puede prolongarse aún más para las mujeres con menopausia precoz. Dadas las circunstancias, es importante evaluar la relación entre la menopausia más temprana y la incidencia de ECV.

En estudio reciente de Basil N Okeahialam y col.<sup>(15)</sup> incluyó a 448 mujeres de las cuales 218 jóvenes fértiles (48,7%), mientras que 230 (51,3%) eran posmenopáusicas. Todos los índices de PAS y PAD fueron significativamente mayores en el grupo de mayor edad, al igual que el PC y el CT. Un dato que aumenta el riesgo cardiovascular es que las posmenopáusicas tenían más grasa abdominal. Teniendo en cuenta que la HTA aumenta a medida que las personas envejecen, para verificar esto, se dividió al grupo en 3 siguiendo las líneas recomendadas por Manson:<sup>(16)</sup> <40 años (premenopáusicas), 40-45 años (perimenopáusicas) y >45 años (menopáusicas); estableciendo variable independiente al envejecimiento y dejando los demás índices como dependientes.

Los siguientes índices mostraron diferencias entre grupos de forma estadísticamente significativa: PAS, PAD, IMC, PC y cadera, el CT. El HDL colesterol y la glucemia no mostraron ninguna diferencia entre los grupos (Tabla 2).

El resultado de este estudio ha demostrado que en la tras la menopausia las mujeres tenían índices de PA significativamente más altos, así como el PC y de cadera. Esto explicaría por qué tienen un riesgo particularmente alto de ECV.

**Tabla 2.** Diferencias mujer joven y menopáusica en una población estudiada

| Variable                   | Mujer fértil   | Menopausia     | p    |
|----------------------------|----------------|----------------|------|
| Edad (años)                | 33,84 (10,43)  | 56,33 (15,91)  | 0    |
| PAS (mmHg)                 | 119,40 (20,47) | 141,48 (29,97) | 0    |
| PAD (mmHg)                 | 76,14 (11,21)  | 83,60 (13,74)  | 0    |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )   | 23,98 (5,05)   | 24,09 (5,02)   | ,814 |
| PC (cm)                    | 82,99 (11,47)  | 86,83 (11,96)  | ,001 |
| Circunferencia cadera (cm) | 95,98 (10,51)  | 96,67 (10,52)  | ,483 |
| Colesterol Total (mmol/l)  | 4,14 (0,95)    | 4,68 (1,12)    | ,001 |
| Colesterol HDL (mmol/l)    | 1,32 (0,32)    | 1,40 (0,35)    | ,124 |
| Glucemia (mmol/l)          | 4,30 (0,89)    | 4,48 (1,09)    | ,237 |

Adaptado de: Basil N Okeahialam<sup>(15)</sup>

### Posibles mecanismos de HTA en la posmenopausia

Algunos factores que contribuyen en el desarrollo de HTA en mujeres posmenopáusicas se han relacionados en un principio con causas genéticas, ambientales y cambios en los niveles hormonales. También posteriormente se han descrito interacciones entre el género, los antecedentes genéticos, los factores ambientales y los cambios en las hormonas sexuales. Así mismo, todas aquellas variables que modifiquen factores a nivel vascular y endotelial como el metabolismo del óxido nítrico endotelial (eNOS) el SRAA y entre otros, el sistema adrenérgico.<sup>(17)</sup>

Otro punto para tener en cuenta es la sintomatología en esta etapa de la vida de la mujer, ya que experimentan síntomas vasomotores, como sofocos, lo que conlleva a un incremento de la PA, tanto en período de vigilia como de sueño, en comparación con las mujeres sin sofocos.

Es importante apreciar que es difícil separar el papel exacto de los cambios hormonales del envejecimiento, ya que esto conlleva a la HTA en las mujeres tras la menopausia (MNP) con un aumento en la activación simpática que podría deberse al aumento del peso corporal y la redistribución de la grasa corporal, así como al aumento de los niveles de leptina, situación habitual en la mujer en esta etapa de su vida

Es menester mencionar que gran parte de los estudios realizados en modelos animales de menopausia (MNP) para estudiar los mecanismos de HTA se han realizado en animales jóvenes, ovariectomizados, que no tienen en cuenta los cambios relacionados con la edad y que sí están presentes en las mujeres menopáusicas. Sumado a lo anterior, aún falta información sobre los mecanismos fisiopatológicos, moleculares, celulares y sistémicos en el desarrollo de la HTA y ECV en la mujer menopáusica.

### Tratamiento

En primer lugar, siempre se debe indicar e incentivar los hábitos saludables con una dieta adecuada y estimular que la mujer realice actividad física.<sup>(18)</sup>

El entrenamiento físico a menudo se considera la piedra angular de la terapia no farmacológica para la hipertensión en la mujer posmenopáusica, mientras que el ejercicio aeróbico es el pilar de la modificación del estilo de vida para la prevenir elevación de la presión arterial.

El ejercicio aeróbico de intensidad moderada es bien tolerado por la mayoría de las mujeres posmenopáusicas e hipertensas, es relevante lograr la adherencia al ejercicio de varios días de la semana.

El ejercicio aeróbico moderado puede ser superior para obtener beneficios cardiovasculares en mujeres menopáusicas hipertensas, ya que está demostrado que tienen mejor control de la PA, del tono autonómico, la sensibilidad barorrefleja, el estrés oxidativo, la biodisponibilidad del NO y el perfil lipídico; así como la función cardiovascular y la aptitud cardiorrespiratoria. Esto explicaría en parte el hecho que los programas de entrenamiento físico tengan un efecto positivo para la enfermedad cardiovascular en mujeres posmenopáusicas hipertensas.

Varios estudios han demostrado que si realizan actividad física de intensidad moderada, incluso mediante entrenamiento con ejercicios acuáticos, experimentan una reducción en la PA.<sup>(19,20)</sup>

En el estudio de Jarrete y col se observó que ocho semanas de actividad física aeróbica reducen la PA sistólica en un 3,8%, la diastólica en un 5,9% y la frecuencia cardíaca en el 3,9%, respectivamente, en mujeres post-MNP hipertensas.<sup>(21)</sup>

También el ejercicio aeróbico o de resistencia reduce efectivamente la PA y está asociado con los mecanismos autónomos CV mejorando el estado hipertensivo en la mujer tras la MNP.<sup>(18)</sup>

En un artículo reciente, con 17.856 pacientes analizaron las diferencias fisiopatológicas en el desarrollo de la HTA y la necesidad del tratamiento antihipertensivo específico de género. El conocimiento y el control de la PA también son diferentes en ambos sexos y varían a lo largo de la vida.

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

Entre los efectos adversos podemos mencionar que los antagonistas de la aldosterona fueron el único grupo con mayor prevalencia de efectos adversos entre los hombres, mientras que la mujer presenta tos ante los IECA, más calambres con los diuréticos tiazídicos y edema en miembros inferiores con los bloqueantes de los canales de calcio. Además, la hiponatremia y la hipopotasemia son más frecuentemente asociados con la terapia diurética entre mujeres.<sup>(13,20)</sup>


Desde el punto de vista fisiopatológico de la HTA en la MNP, se sugiere el bloqueo del SRAA con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), por el incremento de la activación del SRAA tras la menopausia.

Los diuréticos tiazídicos pueden ser beneficiosos, disminuyendo el riesgo de fracturas en las mujeres más allá del control de la PA, pero están contraindicados en caso de tener alteraciones metabólicas.<sup>(14,20,22)</sup>

No existen estudios que demuestren diferencias significativas en el tratamiento antihipertensivo con respecto al descenso de la PA en comparación con los hombres. Se recomienda trabajar sobre la comprensión actual de los efectos beneficiosos y los mecanismos de intervención con actividad física y un tratamiento farmacológico simple, acorde a los antecedentes de las pacientes, preferentemente combinado, una vez al día, que le otorgue protección las 24 horas, que disminuya los efectos adversos y que se logre adherencia al tratamiento.

Es necesario que se incluyan más mujeres en los estudios para así poder establecer las diferencias y realizar un tratamiento más adecuado (**Tabla 3**).<sup>(20)</sup>

**Tabla 3**

| Recomendaciones HTA en la mujer menopáusica y postmenopáusica  | CR   | NE |
|--|--|----|
| <p><b>Mujer hipertensa menopáusica y postmenopáusica:</b><br/>           Elección del fármaco: preferentemente IECA o ARA II, asociado con diuréticos tiazídicos o bloqueantes de los canales de calcio.<br/>           En mujeres añosas el uso de diuréticos tiazídicos podría ser útil en la prevención de la osteoporosis por la reabsorción de calcio, teniendo precaución con los trastornos metabólicos que pueden ocasionar.</p> | <br>a | C  |

**CR:** clase de recomendación, **NE:** nivel de evidencia.  
 Adaptado de: M. A del Sueldo y col. Guía SIAC.<sup>(20)</sup>

## Conclusiones

A pesar de que la menopausia está relacionada con la edad, esta no parece ser la única explicación del aumento de la morbimortalidad por ECV que se observa en las mujeres en la transición a la MNP.

Es probable que intervengan múltiples etiologías y factores contribuyentes, como la combinación del envejecimiento y la transición a la menopausia.

Este período presenta una ventana de riesgo, por ello las estrategias de prevención primaria se deberían implementar para mitigar las sombrías estadísticas de morbimortalidad de las mujeres en relación con las enfermedades cardiovasculares.

Los datos aportados podrían ayudar a sentar las bases para futuras investigaciones y determinar las estrategias terapéuticas específicas de sexo y género, eficaces para la preservación de la salud vascular en las mujeres de mayor edad.

Es necesario una amplia comprensión de los mecanismos moleculares, celulares y sistémicos involucrados en mujeres y hombres, esto será esencial para el desarrollo de posibles terapias específicas para tratar la hipertensión arterial y otras enfermedades relacionadas en ambos sexos.



## Referencias bibliográficas

1. Sociedad Argentina de Cardiología, Federación Argentina de Cardiología y Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. *Rev Argent Cardiol*. 2018;86:1-53.
2. Engberding N, Wenger NK. Management of hypertension in women. *Hypertens Res*. 2012;35(3):251-60.
3. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528.
4. Zilberman JM, Cerezo GH, Del Sueldo M, Fernandez-Perez C, Martell-Claros N, Vicario A. Association between hypertension, menopause, and cognition in women. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17:970-6.
5. Schoenaker DAJM, Jackson CA, Rowlands JV, Mishra GD. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol*. 2014;43(5):1542-62.
7. Schneider HPG, Birkhäuser M. Quality of life in climacteric women. *Climacteric*. 2017;20(3):187-94.
8. McNeil MA, Merriam SB. Menopause. *Ann Intern Med*. 2021;174(7):97-111.
9. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-33.
10. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1701-12.
11. Grady D, Applegate W, Bush T, Furberg C, Riggs B, Hulley SB. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS): design, methods, and baseline characteristics. *Control Clin Trials*. 1998;19(4):314-35.
12. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002;288:49-57.
13. Coylewright M, Reckelhoff JF, Ouyang P. Menopause and hypertension: An age-old debate. *Hypertension*. 2008;51:952-9.
14. Tadic M, Cuspidi C, Grassi G, Ivanovic B. Gender-specific therapeutic approach in arterial hypertension - challenges ahead, *Pharmacological Research*, 2019;141:181.
15. Zilberman JM. Menopausia: hipertensión arterial y enfermedad vascular. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2018;35(2):77-83
16. Okeahialam BN, Agbo H, Chuhwak E, Isiguzoro I. *Post Reproductive Health*. 2022;28(1):19-22.
17. Manson JF. Menopause transition and cardiovascular diseases: a window of opportunity. *Medscape*. 2020;28.
18. Jiajun L, Jin X, Liu W, Chen W, Wang L, Feng Z, et al. The risk of long-term cardiometabolic disease in women with premature or early menopause: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1131251.
19. Lin YY, Lee SD. Cardiovascular Benefits of Exercise Training in Postmenopausal Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2018;19(9):2523.
20. Arca EA, Martinelli B, Martin LC, Waisberg CB, Franco RJ da S. Aquatic exercise is as effective as dry land training to blood pressure reduction in postmenopausal hypertensive women: aquatic exercise and hypertension. *Physiother Res Int*. 2014;19(2):93-8.
21. Del Sueldo MA, Mendonça-Rivera MA, Sánchez-Zambrano MB, Zilberman J, Múnica-Echeverri AG, Paniagua M, et al. Clinical practice guideline of the Interamerican Society of Cardiology on primary prevention of cardiovascular disease in women. *Arch Cardiol Mex*. 2022;92(Supl 2):1-68.

22. Jarrete AP, Novais IP, Nunes HA, Puga GM, Delbin MA, Zanesco A. Influence of aerobic exercise training on cardiovascular and endocrine-inflammatory biomarkers in hypertensive postmenopausal women. *J Clin Transl Endocrinol.* 2014;1(3):108-14.
23. Deborde T, Amar L, Bobrie G, Postel-Vinay N, Battaglia C, Tache A, et al. Sex differences in antihypertensive treatment in France among 17 856 patients in a tertiary hypertension unit. *J Hypertens.* 2018;36(4):939-46.

Hipertensión arterial y riesgo cardiovascular en la mujer / Mildren del Suddo ...  
[et al.] - la edición especial - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Sociedad  
Argentina de Hipertensión Arterial ; Pablo D. Rodríguez ; Mendoza : Nicolás  
Renna ; Rosario : Albertina Ghelfi, 2024.  
Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online  
ISBN 978-631-90677-0-5

1. Enfermedades Cardiovasculares. 2. Hipertensión. 3. Mujeres. I. Mildren del Suddo.  
CDD 616.1075

ISBN 978-631-90677-0-5



9 786319 067705

Material exclusivo para Profesionales de la Salud - Obsequio para el profesional médico - Prohibida su venta



Para más información sobre PAXON®  
visite [www.gador.com](http://www.gador.com)



Para más información sobre PALIAX®  
visite [www.gador.com](http://www.gador.com)