

**SMI
BA**



Situaciones especiales en el manejo de las Dislipidemias
Riesgo cardiovascular en la mujer Manejo de la dislipidemia
Manejo de las Hipercolesterolemias en el adulto mayor.
Manejo de las Hipercolesterolemias en los pacientes diabéticos.

Escuela de Graduados
Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires

Prof. Dr. Miguel Angel Falasco
Jefe de Docencia e Investigación
Hospital Interzonal de Agudos Pedro Fiorito, Buenos Aires, "Argentina
Docente Adscripto Facultad de Medicina, Universidad de Bs. As
Profesor Medicina Interna Facultad de Ciencias Médicas U. Favaloro
Fellow Honorario American College of Phisician (2011)
Protesorero de la Asociación Médica Argentina
Co Director del Curso Universitario Trienal de Medicina Interna
Clínica Médica SMIBA- Universidad Barceló
Expresidente de la Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires (SMIBA)
Past President de la Sociedad Latinoamericana de Aterosclerosis (SOLAT)



Riesgo cardiovascular en la mujer Manejo de la dislipidemia

-

“

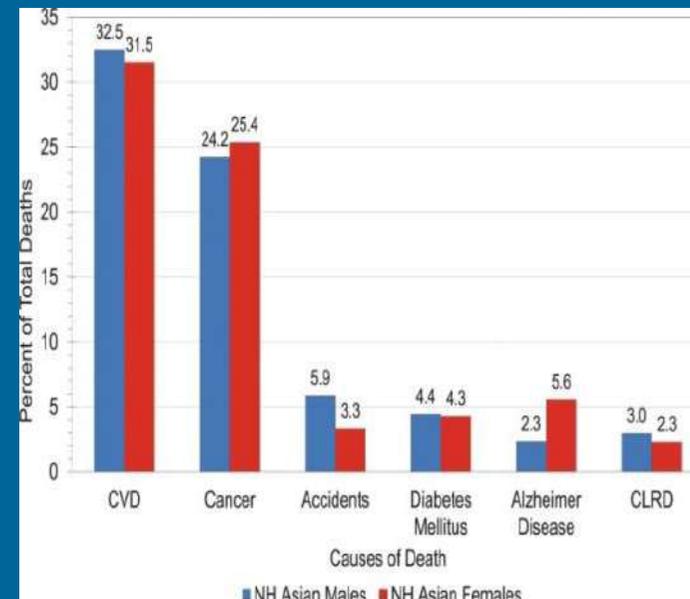
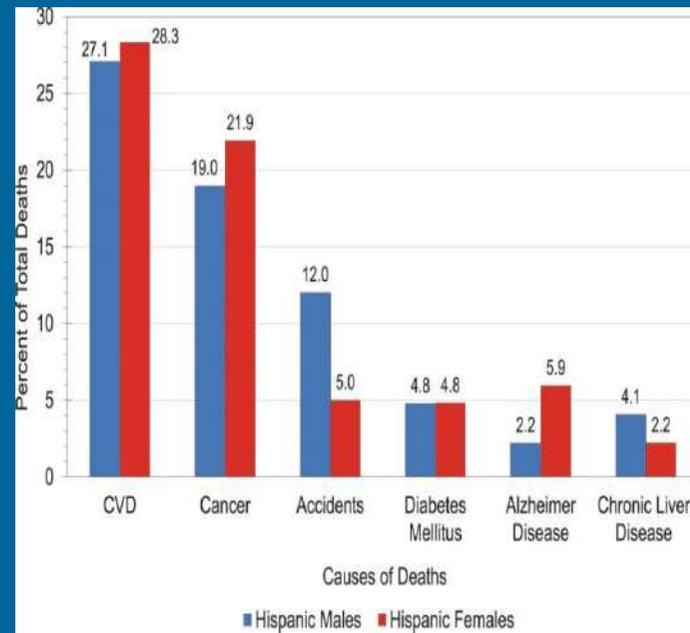
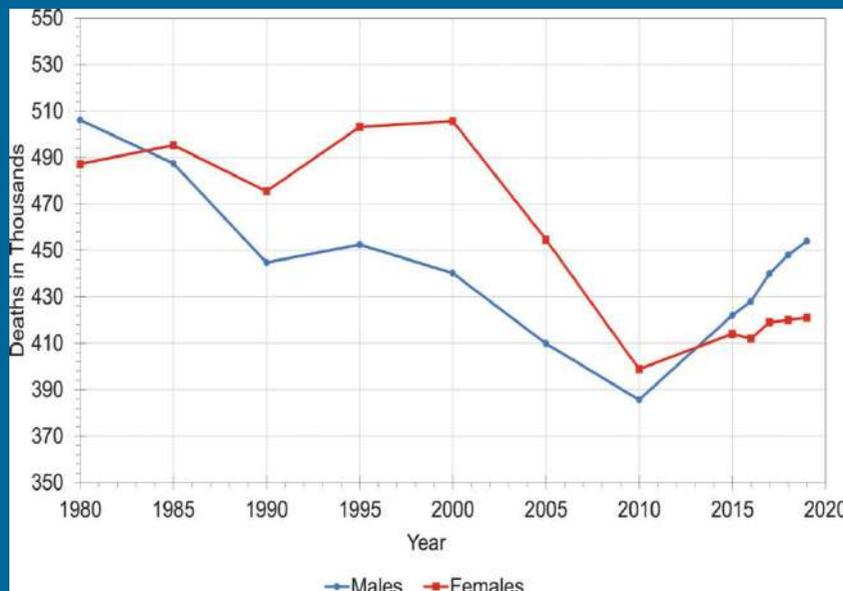
Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la principal causa de muerte en las mujeres

Se han hecho varias campañas comunitarias para difundir la importancia de la enfermedad cardiovascular en la mujer pero todavía se encuentra infra estudiada, infra diagnosticada e infratratada.

Población heterogénea y diversa.

El 30% de las mujeres morirán con ECV

Solo alrededor de la mitad de las mujeres reconocen que la enfermedad cardíaca es su principal causa de muerte



Mortalidad en Argentina (MSN) 2017/2018

Tasa de mortalidad (por 100.000 habitantes)

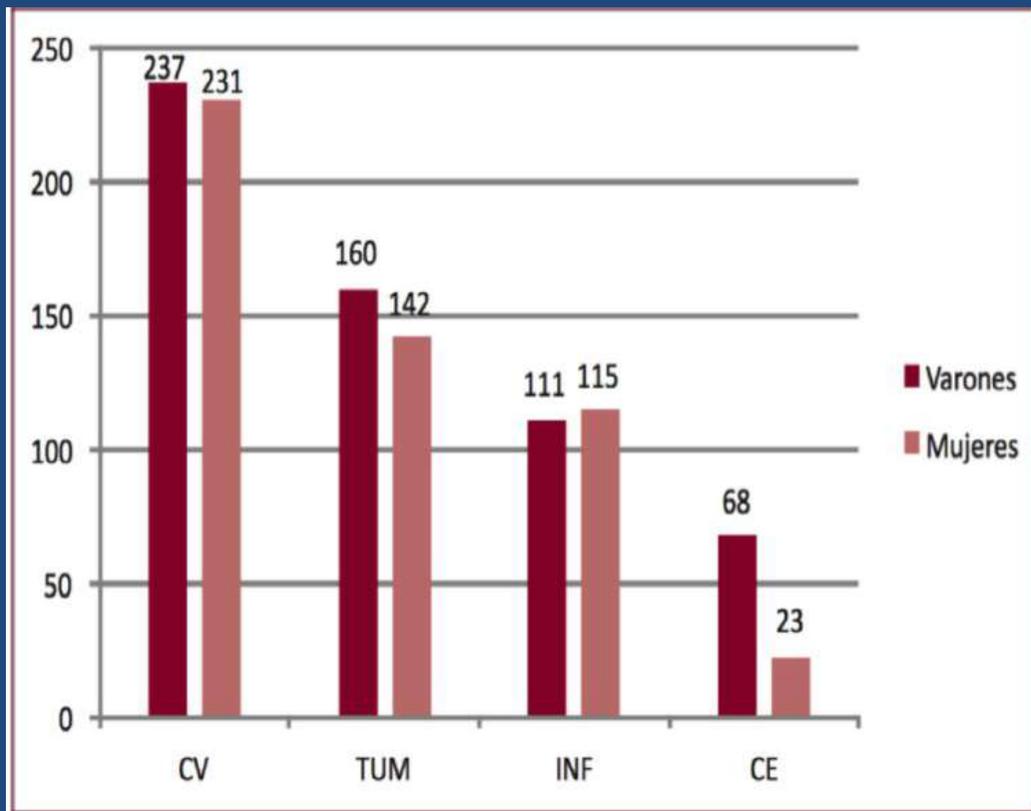


Fig. 1. Evidencia la mortalidad bruta (tasa por cada 100.000 habitantes) entre hombre y mujer según la causas (4). CV: cardiovasculares; TUM: tumorales; INF: infecciosas; CE: causas externas

Causas de muerte – Mujeres

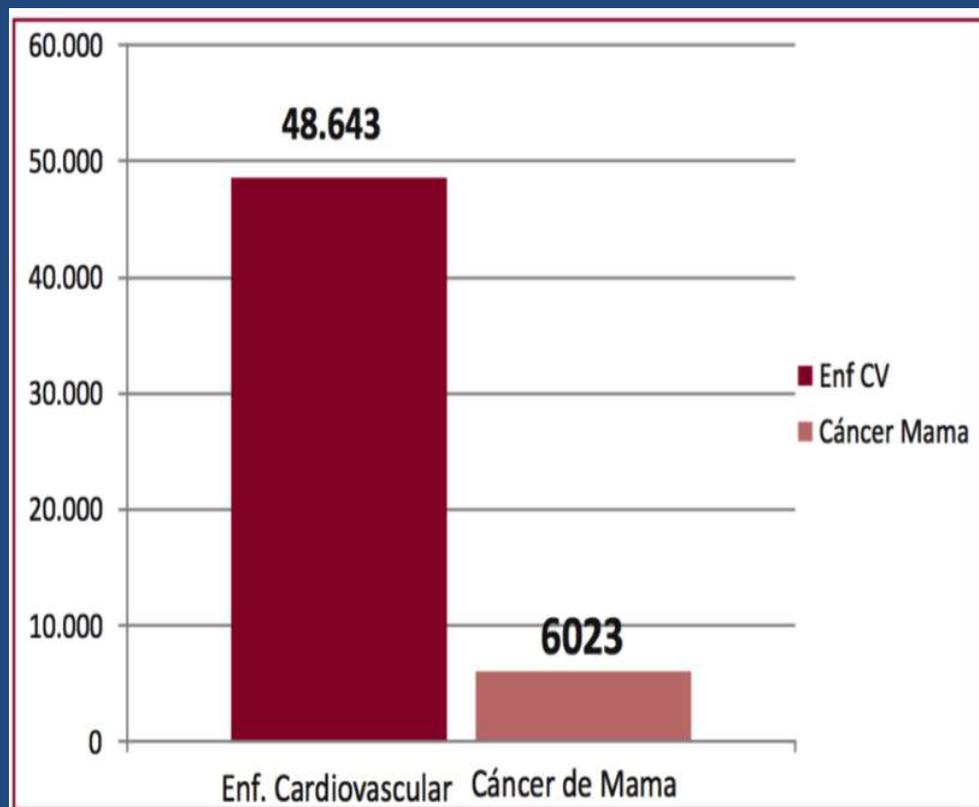
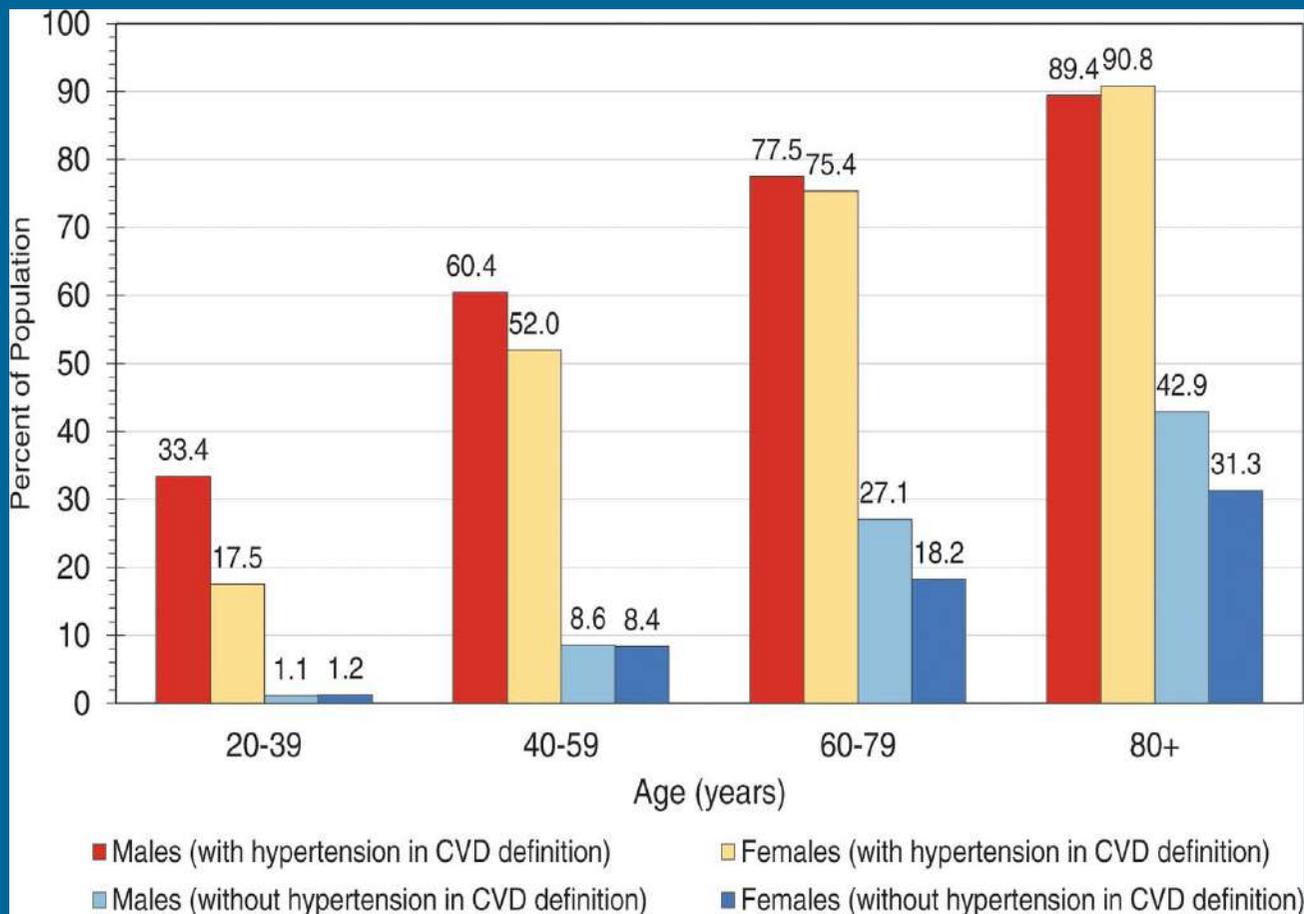


Fig. 2. Relación de la mortalidad CV y por cáncer de mama en Mujeres Argentinas (expresado en números brutos) 2017 (14)

Prevalencia de ECV en adultos estadounidenses ≥ 20 años de edad, por edad y sexo (NHANES, 2015-2018)



¿Hay de verdad diferencias en el riesgo cardiovascular entre hombres y mujeres?

Hay una serie de factores de riesgo que son específicos del Sexo.

Todos ellos están derivados directamente de las **hormonas sexuales femeninas**:

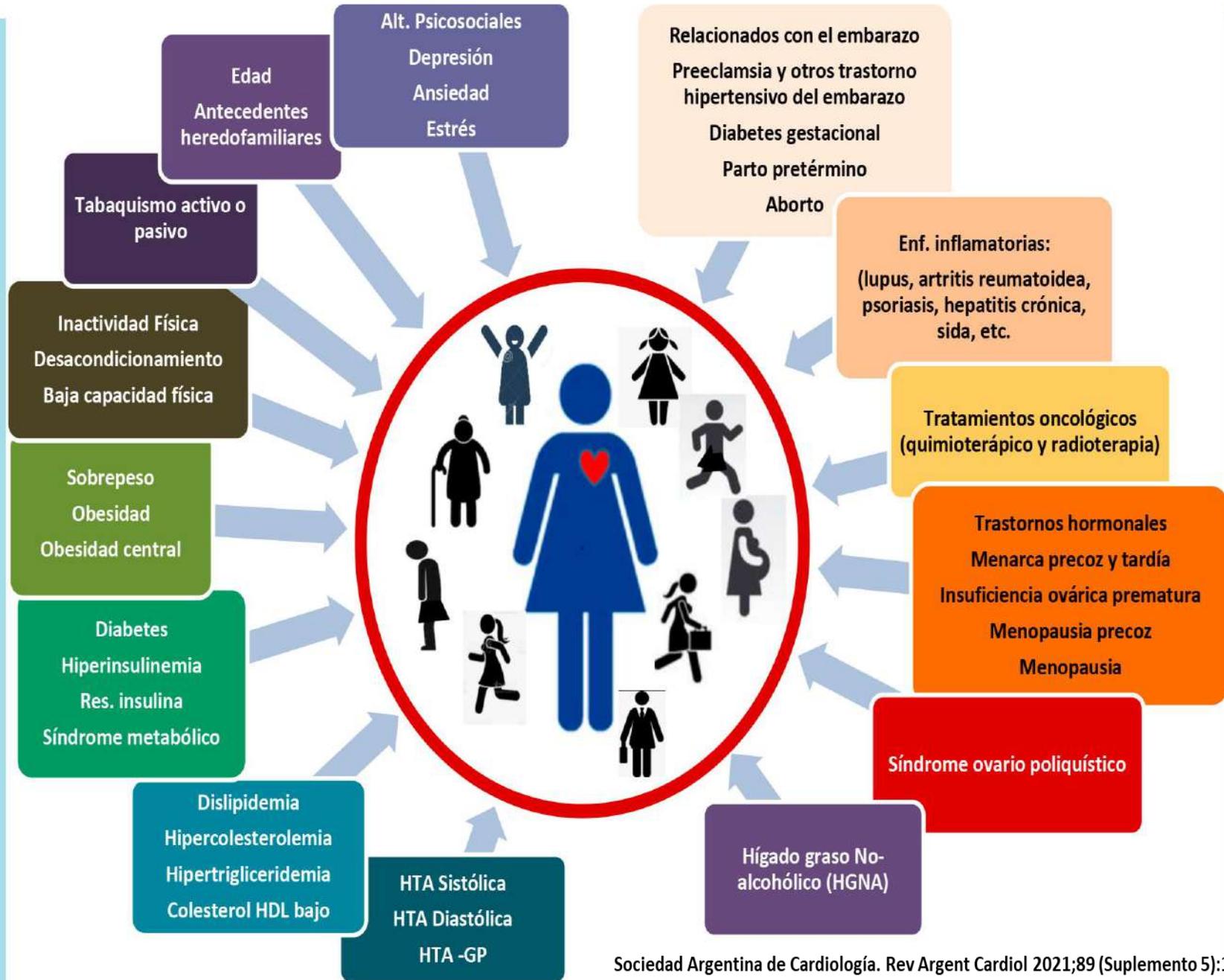
Embarazo, insuficiencia ovárica, parto pretérmino, abortos a repetición, enfermedades autoinmunes, enfermedades Inflammatorias y enfermedades sistémicas.

Los factores de riesgo cardiovascular en la mujer abarcan tanto los **factores tradicionales o convencionales**, compartidos con los hombres, como algunos específicos o más prevalentes en las mujeres también llamados **no convencionales o emergentes**.

La importancia de entender estos factores radica en la necesidad de un enfoque preventivo y terapéutico adaptado a las particularidades biológicas y psicosociales de las mujeres.

FACTORES DE RIESGO CONVENCIONALES

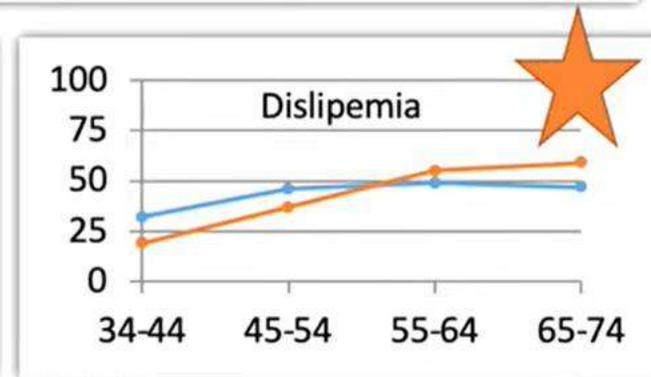
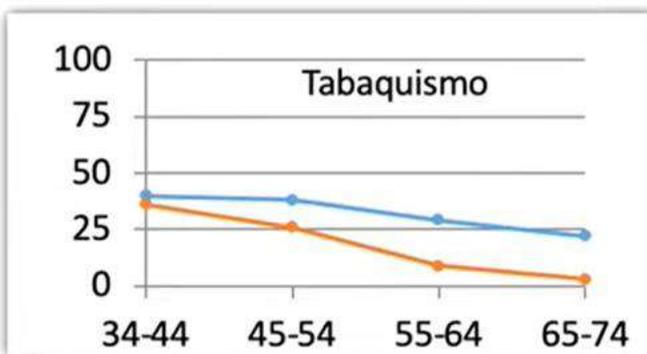
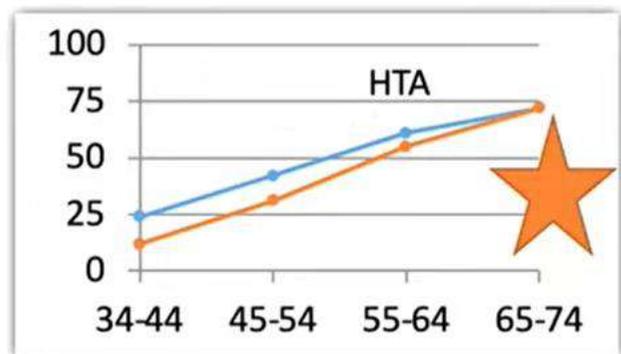
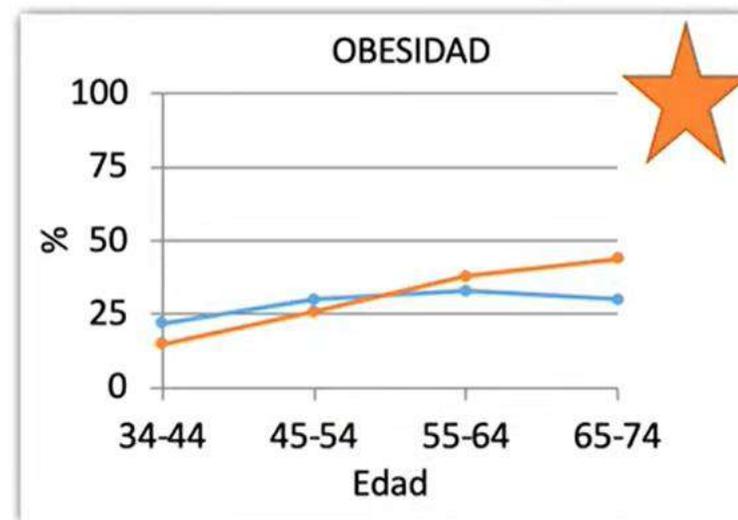
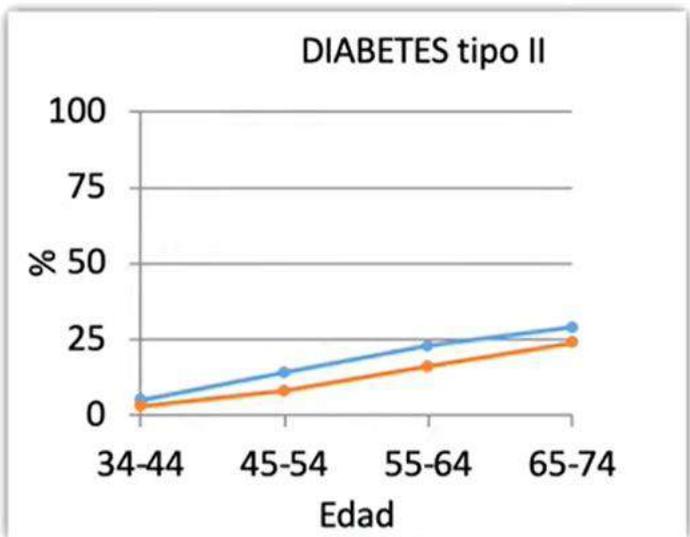
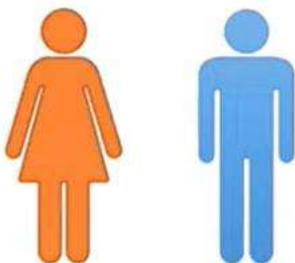
FACTORES DE RIESGO NO-CONVENCIONALES





Factores de riesgo convencionales

Factores de riesgo clásicos





Diabetes Mellitus

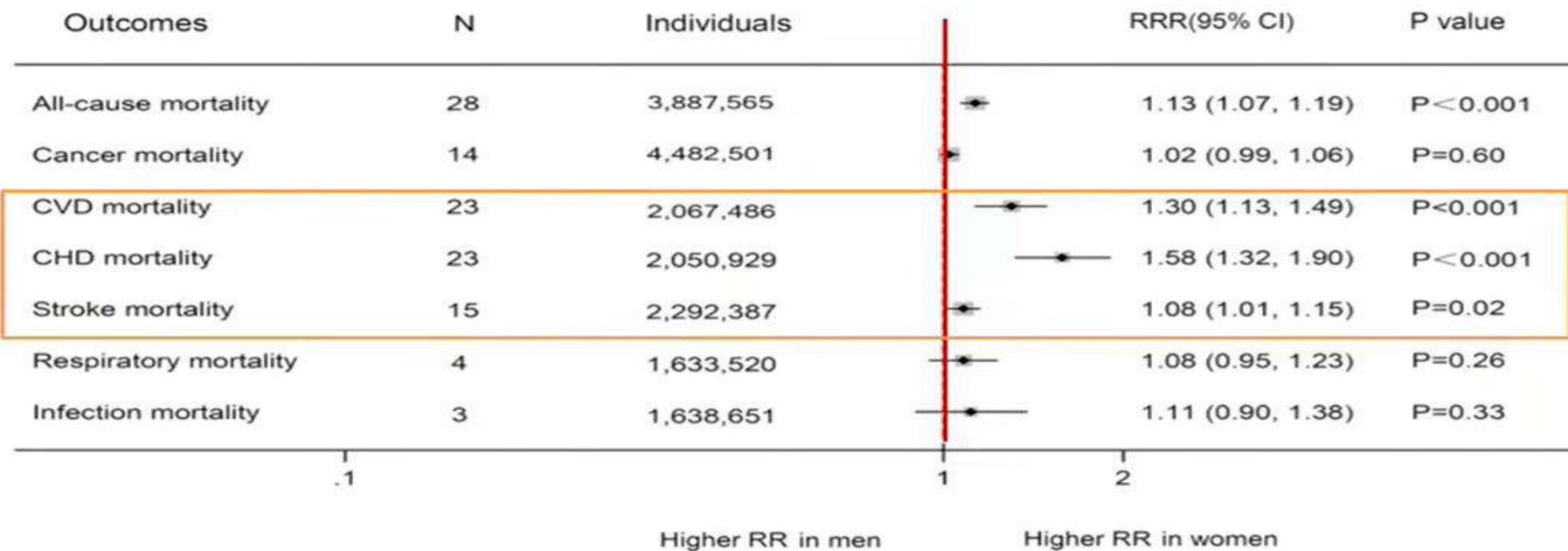


Mayor Riesgo Relativo: Las mujeres con diabetes tienen un riesgo cardiovascular relativamente mayor en comparación con los hombres diabéticos. **La diabetes anula el efecto protector de los estrógenos y aumenta la incidencia de eventos cardiovasculares.**

Complicaciones Asociadas: Las mujeres diabéticas tienen más probabilidades de desarrollar **complicaciones microvasculares**, lo que contribuye al deterioro cardiovascular

Diabetes tipo 2

Mayor riesgo que los varones



Metanálisis 49 estudios

N = 5.162.654

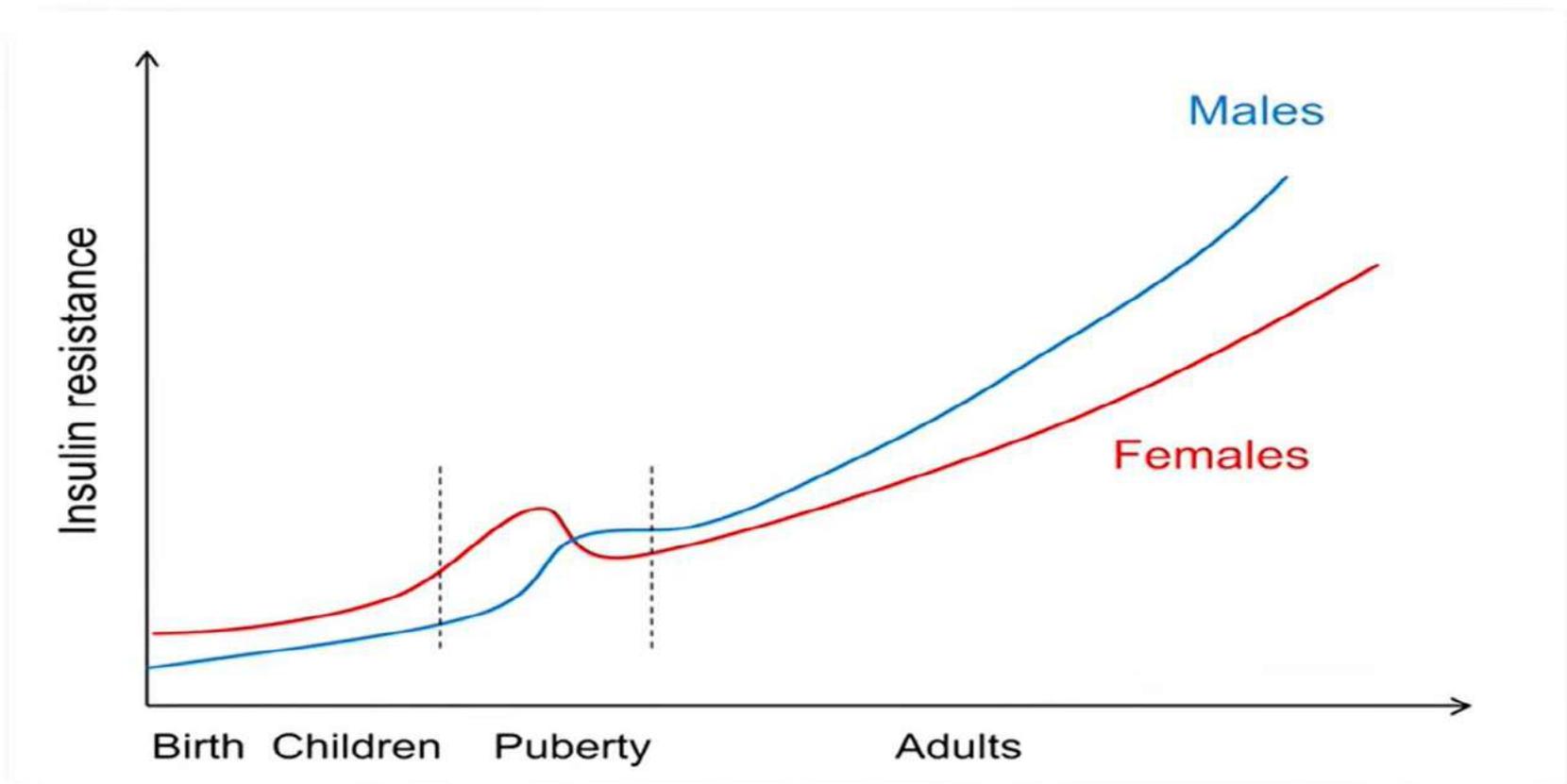
RRR* agrupado ajuste múltiple M-H de mortalidad, DM vs no DM

*RRR: razón de riesgo relativo

Diabetes Mellitus

Diabetes tipo 2

Inicio precoz de la resistencia a la insulina



La diabetes en las mujeres está asociada con un mayor riesgo cardiovascular en comparación con los hombres. **Este aumento en el riesgo se debe a una combinación de factores biológicos, hormonales y sociales.**

Las razones para esto incluyen:

- Efectos hormonales: La **disminución de los niveles de estrógenos** después de la menopausia puede reducir la protección cardiovascular en las mujeres.
- **Mayor riesgo de hipertensión y dislipidemia.**
- La diabetes provoca una **inflamación crónica** de bajo grado que daña las arterias, lo que puede acelerar la aparición de la aterosclerosis.
- Las mujeres **suelen ser diagnosticadas con diabetes tipo 2 más tarde que los hombres**, lo que aumenta el tiempo que la enfermedad afecta el cuerpo sin tratamiento adecuado, incrementando el riesgo de complicaciones cardiovasculares.



Hipertensión arterial



- **La presión arterial sistólica alta es el principal factor de riesgo de mortalidad en el mundo.**
- La hipertensión **afecta a uno de cada tres adultos** y se presenta sin síntomas: el “asesino silencioso”. Casi la mitad de las personas con hipertensión desconocen su condición.
- En las últimas tres décadas, el número de adultos de entre 30 y 79 años que viven con hipertensión se ha duplicado hasta alcanzar aproximadamente 1.300 millones.
- Sólo aproximadamente **una de cada cinco personas con hipertensión ha controlado su hipertensión.**
- **Más de las tres cuartas partes de los adultos con hipertensión viven en países de ingresos bajos y medianos.**

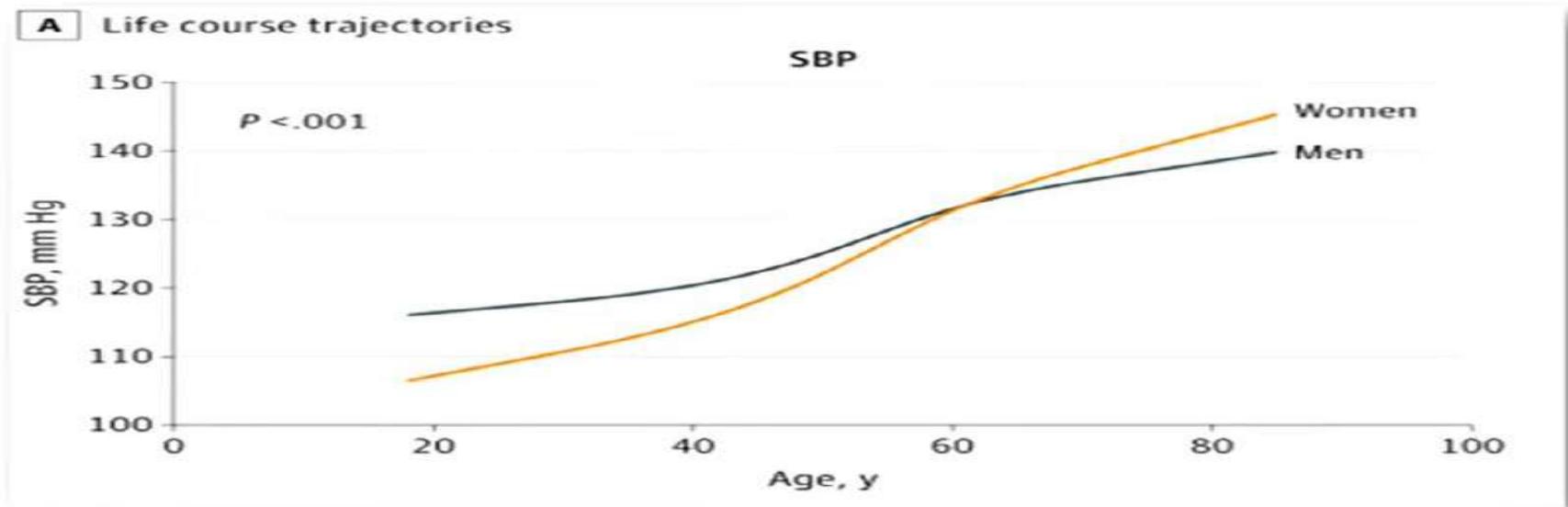


Prevalencia: La hipertensión es uno de los factores de riesgo más importantes para las enfermedades cardiovasculares en las mujeres. Después de la menopausia, la incidencia de hipertensión en mujeres aumenta significativamente.

Impacto: La hipertensión contribuye al desarrollo de enfermedades como la **cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca y el accidente cerebrovascular (ACV).**

4 cohortes comunitarias
N = 32.833
54% mujeres
1971-2014

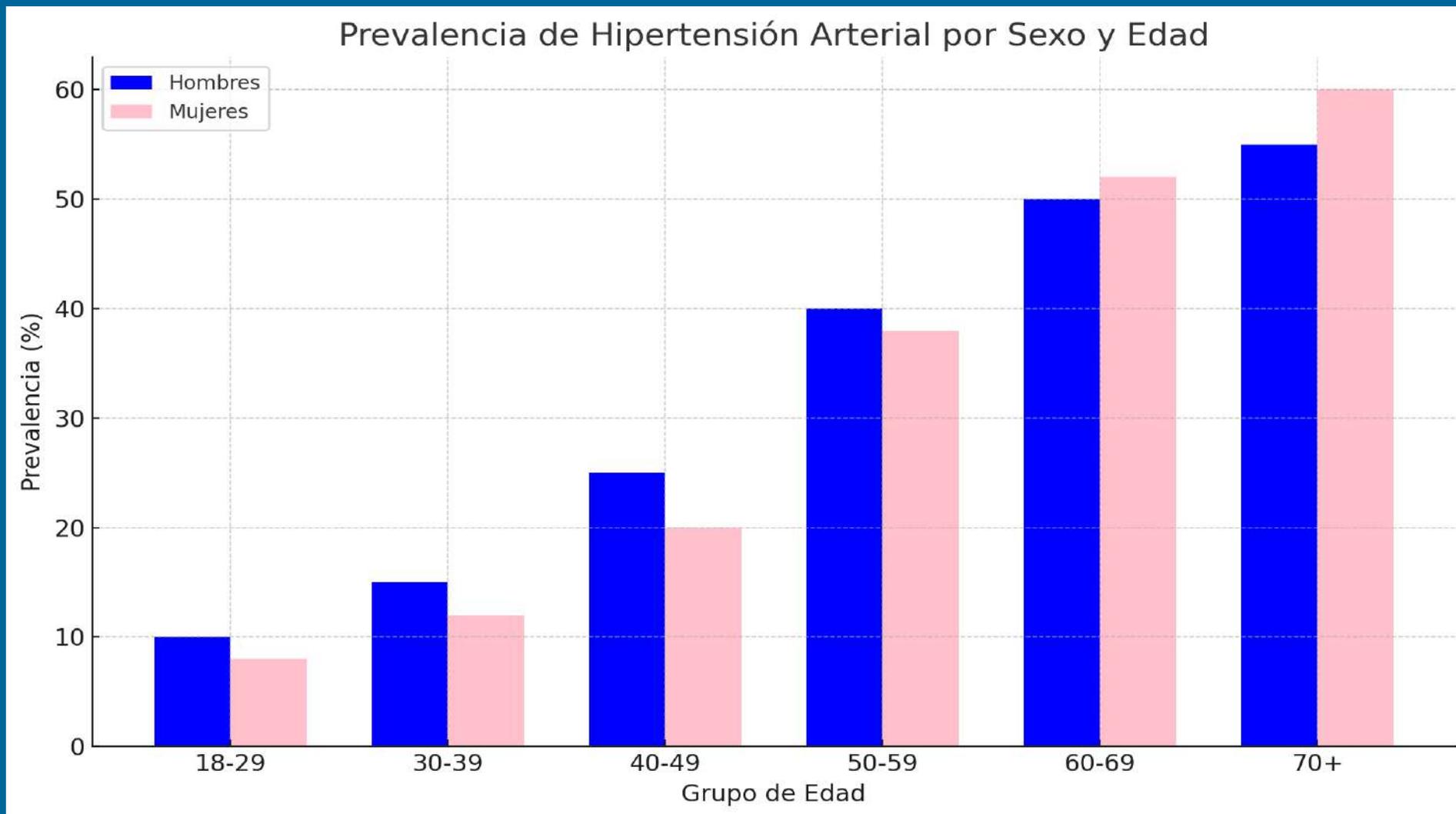
HTA Inicio temprano



Diferencias Biológicas y Hormonales:

Hombres: Los hombres tienden a desarrollar **hipertensión a edades más tempranas** en comparación con las mujeres. Factores como niveles más altos de testosterona y otros aspectos hormonales pueden contribuir a una mayor presión arterial. Además, comportamientos de riesgo como el consumo de alcohol, tabaco y una dieta rica en sodio suelen ser más prevalentes entre los hombres jóvenes, aumentando su riesgo.

Mujeres: Las mujeres premenopáusicas tienden a tener una prevalencia menor de hipertensión en comparación con los hombres de la misma edad, posiblemente debido a los efectos protectores de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular. Sin embargo, **después de la menopausia, cuando los niveles de estrógenos disminuyen, la prevalencia de hipertensión aumenta considerablemente, alcanzando o superando la de los hombres.**



Diferencias en los factores de riesgo, la lesión de órgano diana, la enfermedad cardiovascular establecida y su manejo entre varones y mujeres incluidos en registros de hipertensión arterial (**datos de 9 registros 48.239 pacientes 45,7% mujeres**)

| | Mujeres (n = 22.082) | Varones (n = 26.157) |
|----------------------------------------------------|----------------------|----------------------|
| Edad | + | - |
| Factores de riesgo | | |
| Obesidad | + | - |
| Diabetes mellitus | + | - |
| Tabaquismo | - | + |
| Hiperlipemia | + | - |
| Síndrome metabólico | + | - |
| Lesión de órgano diana | | |
| Hipertrofia ventricular izquierda | - | + |
| Microalbuminuria | + | - |
| Creatinina sérica | + | - |
| Enfermedad cardiovascular | | |
| Fibrilación auricular | + | - |
| Insuficiencia cardiaca | + | - |
| Enfermedad cerebrovascular | + | - |
| Cardiopatía isquémica | - | + |
| Arteriopatía periférica | - | + |
| Tratamiento | | |
| Cifras tensionales | + | - |
| Número de fármacos antihipertensivos | + | - |
| Número de fármacos para enfermedades concomitantes | + | - |

+: mayor prevalencia; -: menor prevalencia.

- **En las mujeres, la hipertensión arterial tiene un impacto más marcado debido a los cambios hormonales, la estructura cardiovascular, y las complicaciones relacionadas con el embarazo y el envejecimiento.** Además, suelen tener una mayor prevalencia de factores de riesgo metabólico que amplifican los efectos negativos de la hipertensión.
- **La falta de estrógenos postmenopáusicos provoca una rigidez en las arterias, promueve la reducción de óxido nítrico,** lo que aumenta la vasoconstricción y la resistencia vascular por lo que eleva la presión arterial y aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares.
- **La hipertensión gestacional, y la preeclampsia son aspectos clave** que aumentan la vulnerabilidad de las mujeres a las complicaciones cardiovasculares.



Tabaquismo

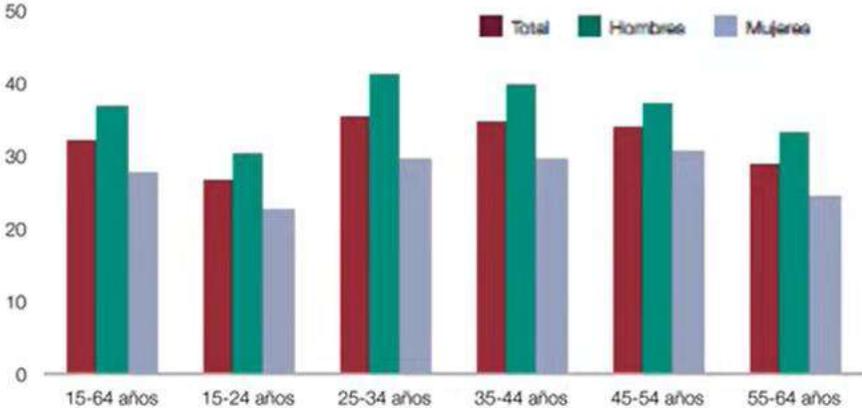


Efecto Potente: El tabaquismo es un factor de riesgo significativo que aumenta la incidencia de enfermedades cardiovasculares en las mujeres. Además, **las mujeres fumadoras tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria que los hombres fumadores.**

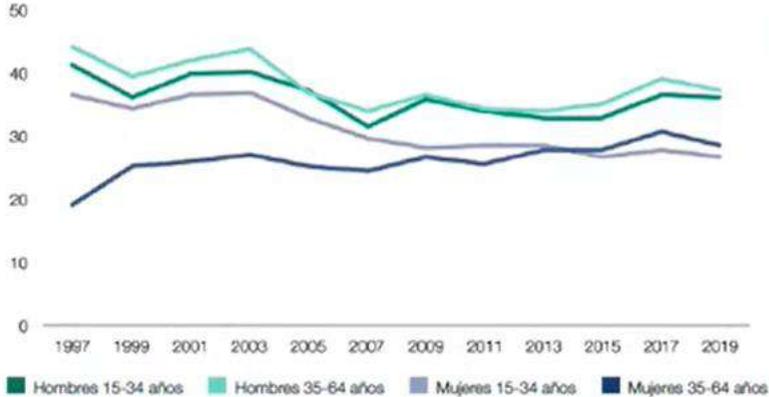
Interacción con Otros Factores: El tabaquismo combinado con el **uso de anticonceptivos** orales aumenta significativamente el riesgo de trombosis y eventos cardiovasculares.

Tabaquismo en la mujer

✓ La edad de inicio del consumo es 14,1 años al igual que los hombres



Consumo de tabaco por tramos de edad

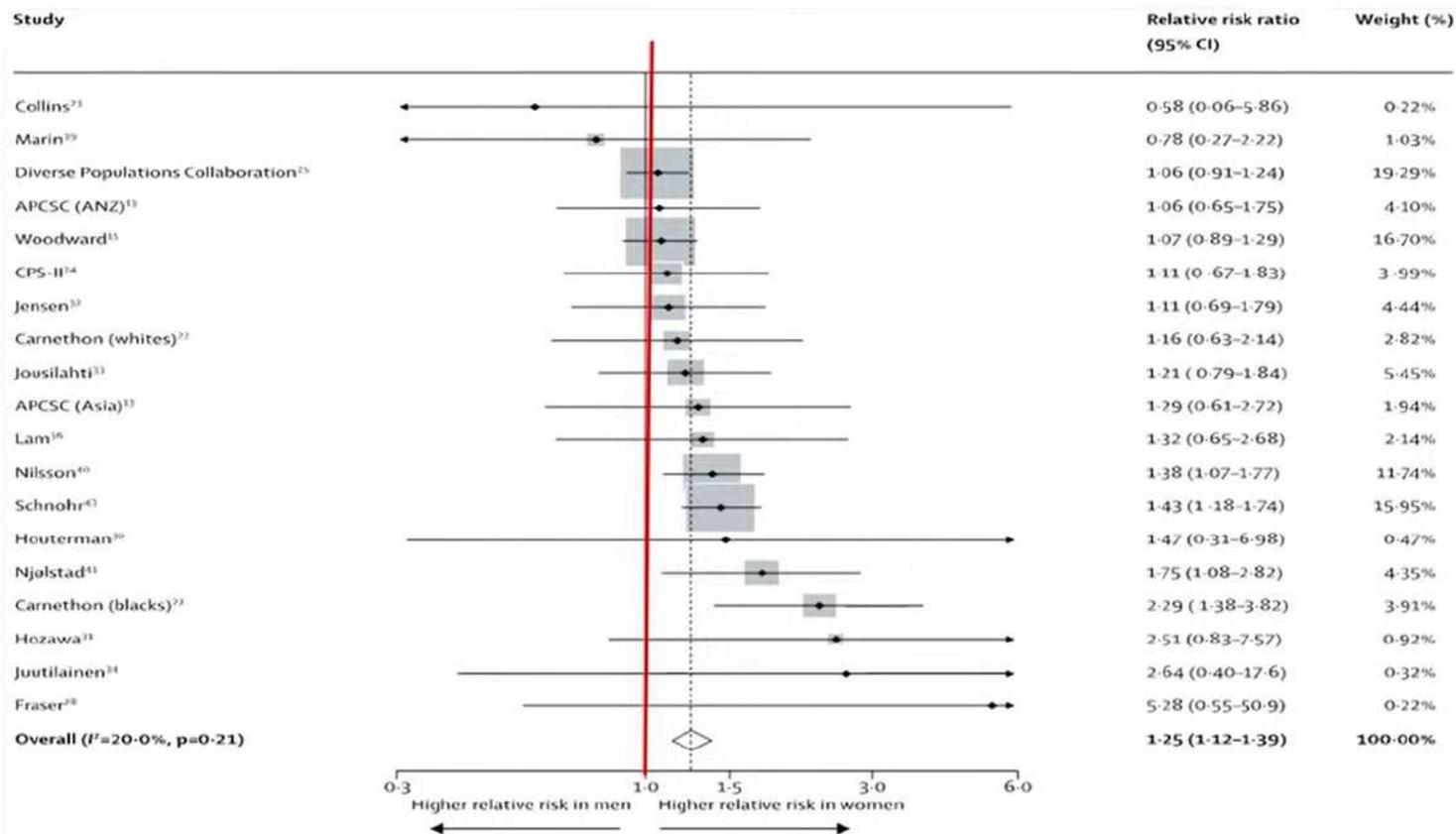


Aumento del consumo en mujeres de 35 – 65 años



- Las mujeres tienen una mayor respuesta inflamatoria a los componentes nocivos del tabaco.
- Diversos estudios han señalado que el riesgo relativo de enfermedad coronaria aumenta en un 25% más en mujeres que en hombres fumadores.
- Las mujeres fumadoras tienen un mayor riesgo de sufrir un ACV en comparación con los hombres, en parte debido a los efectos combinados del tabaquismo con otros factores hormonales, como el uso de anticonceptivos o la menopausia

Tabaquismo Mayor riesgo de CI que los varones



N = 3.912.809

RRR ajuste múltiple M-H de
CI, fum vs no fum

RRR 1,25 95% CI 1,12-
1,39, p <0,0001

*RRR: razón de riesgo relativo

Existen varios estudios y análisis que respaldan la evidencia de que el tabaquismo tiene un mayor impacto cardiovascular en las mujeres que en los hombres.

1. Estudio de la Iniciativa de Salud de la Mujer:

Este es un estudio a gran escala en los EE. UU. que investiga la salud cardiovascular de las mujeres posmenopáusicas. Los resultados han mostrado que las mujeres fumadoras tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardíacas y accidentes cerebrovasculares, especialmente aquellas que también toman terapias hormonales posmenopáusicas o anticonceptivos orales.

Referencia: Hsia J, et al. "Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative." *Archives of Internal Medicine*, 2006.

2. Estudio de Framingham:

Este estudio longitudinal, que ha seguido a varias generaciones desde 1948, mostró que las mujeres fumadoras tenían un mayor riesgo de enfermedad coronaria en comparación con los hombres fumadores.

Referencia: Kannel WB, et al. "Cigarette smoking and risk of coronary heart disease: epidemiologic perspectives." *Journal of the American Heart Association*, 1991.

3. Estudio INTERHEART:

Este estudio incluyó a más de 52 países y evaluó los factores de riesgo cardiovascular a nivel global. Encontró que el tabaquismo era un factor de riesgo más fuerte para el infarto de miocardio en mujeres que en hombres.



- El tabaquismo presenta un mayor riesgo cardiovascular en las mujeres que en los hombres por varias razones biológicas y hormonales:
- El tabaquismo reduce los niveles de estrógeno.
- Mayor susceptibilidad a la nicotina.
- Mayor riesgo de trombosis sobre todo en mujeres que fuman y utilizan anticonceptivos orales.
- Las mujeres tienden a sufrir un daño más severo en los vasos sanguíneos debido al tabaco



Prevalencia: La obesidad es prevalente entre las mujeres, especialmente en etapas posteriores a la menopausia. El aumento del tejido adiposo visceral está relacionado con el desarrollo de hipertensión, dislipidemia y diabetes.

Impacto del Ejercicio: El sedentarismo agrava el riesgo cardiovascular. La actividad física regular es crucial para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares y controlar el peso

Existen varios estudios y análisis que respaldan la evidencia de que la obesidad y el sedentarismo tienen un mayor impacto cardiovascular en las mujeres que en los hombres.

- **Estudio Nurses' Health Study**

Referencia: Manson JE, et al. "A prospective study of obesity and coronary heart disease in women." The New England Journal of Medicine, 1990.

- **Estudio de la Iniciativa de Salud de la Mujer** Este estudio también mostró que la combinación de obesidad y estilo de vida sedentario aumenta significativamente el riesgo cardiovascular en mujeres posmenopáusicas.

Referencia: Stefanick ML, et al. "The effects of diet and physical activity on the risk of cardiovascular disease in postmenopausal women." JAMA, 1998.

- **Estudio INTERHEART:** Este estudio global también destacó que el sedentarismo y la obesidad eran factores de riesgo cardiovascular en ambos sexos, pero las mujeres mostraban un mayor aumento en el riesgo de infarto de miocardio en comparación con los hombres.

Referencia: Yusuf S, et al. "Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study." The Lancet, 2004.



- La obesidad y el sedentarismo generan un mayor riesgo cardiovascular en las mujeres debido a diferencias en la distribución de la grasa corporal, la respuesta hormonal (especialmente relacionada con la menopausia), y una mayor susceptibilidad a la inflamación y disfunción metabólica.
- En general, las mujeres tienden a tener un metabolismo basal más lento que los hombres, lo que puede favorecer un aumento de peso más rápido cuando llevan una vida sedentaria, y esto incrementa el riesgo de obesidad y sus complicaciones cardiovasculares.



Factores de riesgo Emergentes

Susceptibilidad Genética: Las investigaciones han identificado ciertas variaciones genéticas que pueden predisponer a las mujeres a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares. Estas incluyen polimorfismos en genes relacionados con la regulación de la presión arterial, el metabolismo lipídico, y la respuesta inflamatoria.

Epigenética: Los cambios epigenéticos, influenciados por factores ambientales y de estilo de vida, pueden afectar la expresión génica relacionada con la salud cardiovascular, con efectos potencialmente diferentes en mujeres y hombres.

Menarca, riesgo cardíaco y prevención

Precoz: menor a 11 años

Tardía: mayor a 17 años

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

RECONOCER E INTERVENIR TEMPRANAMENTE EN LOS FRCV

Menopausia



Con la menopausia, la **disminución de estrógenos** puede llevar :
A un aumento en los niveles de LDLc. y una reducción en el HDLc.

- A un **aumento de la Presión Arterial**: Esto puede deberse a cambios en la rigidez arterial y a la retención de sodio.

A cambios en la Composición Corporal: Muchas mujeres experimentan un **aumento en la grasa abdominal (de tipo visceral)** durante la menopausia.

- **Resistencia a la Insulina.**
- **Inflamación**: Con la menopausia, puede haber un aumento en los marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva, que están asociados con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

Menopausia precoz

Una menopausia precoz ya sea natural o sea por algún problema hipofisario o quirúrgico **incrementa el riesgo cardiovascular.**

La **menopausia temprana** se produce entre los 40 y los 45 años y corresponde al 5% de las mujeres.

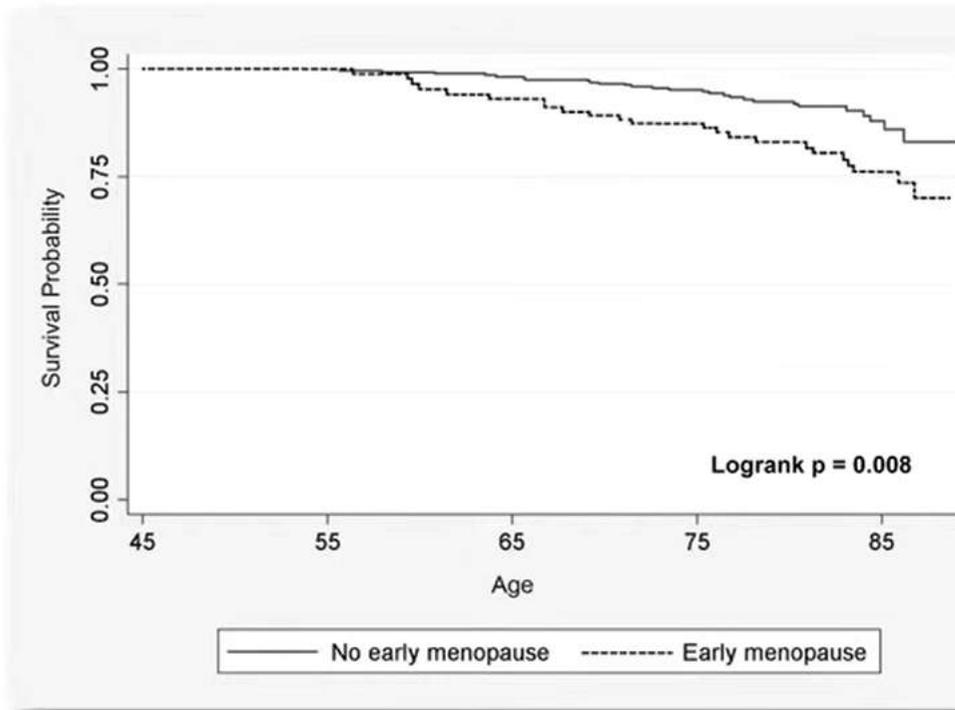
La **menopausia prematura** se produce antes de los 40 años y corresponde al 1% de las mujeres.

Por cada año que se adelanta la menopausia se incrementa un 2% el riesgo cardiovascular.

Menopausia Precoz

Menopausia Precoz

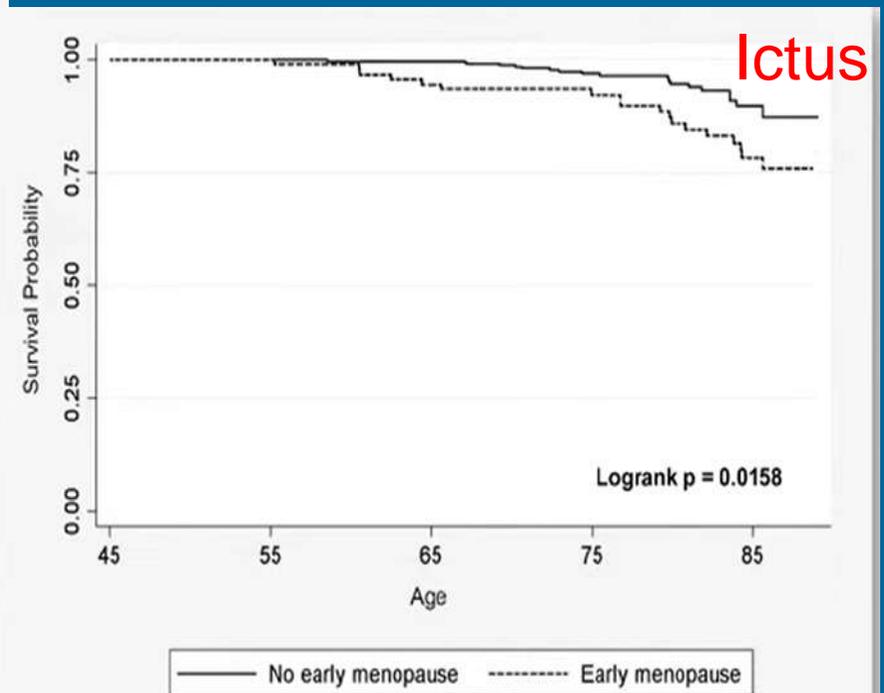
Enf. coronaria



Estudio multiétnico de Aterosclerosis

2509 mujeres EEUU

Seguimiento 6-8 años : **Las mujeres premenopausicas tenían menor probabilidad de supervivencia por desarrollo de enfermedad coronaria e ictus**



Menopausia precoz

La menopausia precoz se asocia a un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular: una revisión sistemática y un metanálisis

Jiajun Liu a, Montañas Xueshan B, Wanying Chen a, Lan Wang un, Ziyi Feng a, Jieming Huang

Se incluyeron en el análisis nueve estudios de cohorte, con un total de 6.255.783 mujeres posmenopáusicas. Las mujeres con menopausia prematura y temprana tuvieron un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular en comparación con las mujeres que habían pasado por la menopausia después de los 45 años.

Premature menopause and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis.

Un meta-análisis de estudios prospectivos encontró que las mujeres con menopausia precoz tenían un riesgo significativamente mayor de enfermedades cardiovasculares en comparación con aquellas que experimentaron la menopausia a una edad promedio.

Menopausia precoz

La menopausia precoz aumenta el riesgo cardiovascular debido a

- Pérdida temprana del efecto protector de los estrógenos.
- Alteraciones en el perfil lipídico.
- Mayor riesgo de resistencia a la insulina y diabetes.
- La menopausia precoz se ha relacionado con un aumento temprano en la presión arterial.
- La menopausia precoz está vinculada con un incremento en los niveles de inflamación crónica y estrés oxidativo.
- Las mujeres con menopausia precoz tienden a ganar peso más rápidamente debido a la disminución del metabolismo, y la acumulación de grasa abdominal.

Síndrome de ovario poliquístico



El Síndrome de ovario poliquístico es una **condición endocrina común** en mujeres en edad reproductiva (6 a 8% mujeres en edad fértil).

Se asocia a: **Resistencia a la insulina**, DM, hipertensión, Síndrome metabólico, dislipidemia, obesidad, aterogénesis prematura, SAOS, alteraciones en fibrinólisis, hiperfibrinogenemia.

Aumento del calcio coronario.

Producción de citoquinas proinflamatorias, inflamación subclínica y aumento de la producción de radicales libres, activación del endotelio

Perfil proaterogénico vinculado a un aumento en los niveles de colesterol LDL y triglicéridos.

Abortos espontáneos 30– 50%

Ovarios micropoliquísticos + irregularidades menstruales +hiperandrogenismo



Todas estas variables incrementan el riesgo cardiovascular.

Síndrome del Ovario Poliquístico

Estudio transversal
2288 mujeres SOP
18-45 años

Prevalence of cardiovascular risk factors in HA and non-HA women with PCOS.

| Parameter | HA PCOS (n = 1,219) | Non-HA PCOS (n = 1,069) | Unadjusted P value | Adjusted P value |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------|
| Obesity (BMI ≥ 30 kg/m ²) | 498 (40.9) | 113 (10.6) | <.001 | <.001 ^a |
| Overweight or obesity (BMI ≥ 25 kg/m ²) | 828 (67.9) | 305 (28.5) | <.001 | <.001 ^a |
| Hyperglycemia (fasting glucose >6.0 mmol/L) | 49 (4.0) | 22 (2.1) | .010 | .953 |
| Insulin resistance (1/HOMA-IR <0.47) | 528 (43.3) | 150 (14.0) | <.001 | <.001 |
| Hypertension (BP ≥ 140 mm Hg systolic and/or ≥ 90 mm Hg diastolic) | 214 (17.6) | 126 (11.8) | <.001 | .348 |
| Enlarged waist circumference (≥ 88 cm) | 652 (53.5) | 188 (18.8) | <.001 | .044 |
| Dyslipidemia | | | | |
| (TC ≥ 5.0 mmol/L) | 588 (48.2) | 507 (47.4) | .696 | .593 |
| (TG >1.7 mmol/L) | 191 (15.6) | 78 (7.3) | <.001 | .344 |
| (LDL-C ≥ 3.0 mmol/L) | 753 (61.8) | 558 (52.2) | <.001 | .025 |
| (HDL-C <1.2 mmol/L) | 498 (40.9) | 193 (18.1) | <.001 | .001 |
| MetS | 314 (25.8) | 70 (6.5) | <.001 | <.001 ^a |

Note: Values are presented as number of patients (percentage). Adjusted P values: adjusted for age, smoking, BMI, center, and ethnicity. HOMA-IR = homeostasis-model assessment of insulin resistance; MetS = metabolic syndrome; other abbreviations as in Table 2.

^a Corrected for age, smoking, center, and ethnicity only.

Daan. Cardiovascular risk in PCOS phenotypes. *Fertil Steril* 2014.

Síndrome de Ovario Poliquístico

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una condición endocrina frecuente en mujeres en edad reproductiva, caracterizada por una producción excesiva de andrógenos, ciclos menstruales irregulares que está asociado con un aumento considerable del riesgo cardiovascular debido a una combinación de factores como resistencia a la insulina, obesidad, dislipidemia, hipertensión, inflamación crónica, altos valores plasmáticos de proteína C reactiva, inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 y homocisteína.



- El uso de anticonceptivos orales, particularmente aquellos que contienen estrógenos y progestágenos, está asociado con un riesgo cardiovascular que varía según diversos factores como la composición hormonal, la dosis, la duración del uso y los factores de riesgo preexistentes en la mujer, como hipertensión, tabaquismo, obesidad, o predisposición genética.
- Las mujeres que usan anticonceptivos orales durante varios años o que comienzan a usarlos a una edad más avanzada pueden tener un mayor riesgo de eventos tromboembólicos y enfermedades cardiovasculares.

Anticonceptivos Orales

Riesgo Tromboembólico: Especialmente **los anticonceptivos orales combinados** pueden aumentar el riesgo de trombosis venosa y enfermedad cardiovascular, particularmente en mujeres fumadoras o con otros factores de riesgo

Anticonceptivos Orales Consenso Cardio-Gine-Endocrino 2021

Practice points

- Combined OCP should be avoided in women with a history of VTE, stroke, CVD, or any other PVD
- Use of OCP is contraindicated in 35 plus women who smoke and in women with severe dyslipidaemia or obesity
- POCs, administered by oral, sub-cutaneous, or intra-uterine routes can be prescribed in women at elevated cardiovascular risk

Anticonceptivos Orales: Estudios que demuestran el riesgo cardiovascular asociado a los ACO



Estudios sobre riesgo de trombosis:

Un estudio publicado en The New England Journal of Medicine mostró que las mujeres que toman anticonceptivos orales combinados tienen un riesgo de trombosis venosa 2-4 veces mayor que las mujeres que no los usan. Los ACO que contienen drospirenona, en particular, están asociados con un riesgo más elevado de trombosis venosa en comparación con otras combinaciones de progestágenos.

"Risk of Venous Thromboembolism in Users of Drospirenone-Containing Oral Contraceptives," NEJM, 2011.

Estudios sobre accidente cerebrovascular e infarto:

Un meta-análisis que evaluó el riesgo cardiovascular en usuarias de ACO encontró que el riesgo de accidente cerebrovascular y infarto de miocardio aumenta significativamente en mujeres que fuman o que tienen hipertensión. Este estudio también mostró que el riesgo aumenta con la edad, siendo mayor en mujeres mayores de 35 años.

Lidegaard Ø, et al. "Oral contraceptives and the risk of thromboembolism, stroke, and myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis." BMJ, 2012.

Efectos sobre la presión arterial:

Un estudio mostró que el uso prolongado de anticonceptivos orales estaba relacionado con un incremento leve pero significativo de la presión arterial en algunas mujeres, especialmente aquellas con predisposición a la hipertensión.

Lawson Wilkins, et al. "Blood pressure increase in women using oral contraceptives." Hypertension, 2008.



- Los estrógenos utilizados en los anticonceptivos orales, generalmente etinilestradiol, son hormonas sintéticas diseñadas para suprimir la ovulación y prevenir el embarazo. Estas formas sintéticas de estrógenos no son idénticas a los estrógenos naturales (como el estradiol), y su metabolismo en el cuerpo es diferente.
- Los estrógenos sintéticos pueden incrementar los niveles de ciertos factores de coagulación (como el factor VII y el fibrinógeno), al mismo tiempo que disminuyen los anticoagulantes naturales como la proteína S. Estos cambios promueven un estado procoagulante, lo que aumenta el riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) y embolias pulmonares. Esta es una de las principales razones por las cuales los anticonceptivos orales con estrógenos pueden ser peligrosos para el sistema cardiovascular.

Enfermedad del hígado graso no alcohólico



- El hígado graso no alcohólico es una enfermedad sistémica que impacta profundamente el riesgo cardiovascular, debido a la interacción entre la inflamación hepática, la resistencia a la insulina y las alteraciones metabólicas.
- La inflamación sistémica y el aumento de estrés oxidativo dañan el endotelio, llevando a disfunción endotelial, que es uno de los principales precursores de la aterosclerosis.
- La resistencia a la insulina es un factor clave que agrava tanto la acumulación de grasa hepática como el riesgo cardiovascular. La resistencia a la insulina impide que el hígado utilice adecuadamente la glucosa, lo que aumenta la producción de glucosa hepática y triglicéridos.
- Tienden a tener un perfil de lípidos anormal caracterizado por niveles elevados de triglicéridos, aumento del colesterol LDL y niveles bajos de HDL.
- Está asociado con un mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial.
- Es un fuerte predictor de diabetes tipo 2.



La Enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) se asocia con otros factores de riesgo cardiovascular no convencionales relacionados con el embarazo, como la diabetes gestacional y la enfermedad de ovario poliquístico.

En pacientes con sobrepeso y/o diabetes, la ecografía hepática debe incluirse en la evaluación inicial del riesgo cardiovascular.

La EHGNA proporciona una advertencia sobre el riesgo cardiovascular durante el embarazo y en la vida posterior.



- Alrededor del 80% de los pacientes con enfermedades autoinmunes son mujeres.
- Las mujeres tienen un sistema inmunológico más reactivo que los hombres, lleva a una mayor exposición a la inflamación crónica, que es uno de los principales factores detrás del desarrollo de aterosclerosis .
- Los niveles más altos de citoquinas proinflamatorias (moléculas que regulan la inflamación) como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina-6 (IL-6) se han asociado con un mayor riesgo de enfermedades cardíacas en mujeres con enfermedades autoinmunes.
- Las mujeres con enfermedades autoinmunes tienen un riesgo cardiovascular más alto que los hombres debido a la combinación de una mayor prevalencia de estas enfermedades, la inflamación crónica que provoca daño vascular, los efectos de los estrógenos en el sistema inmune y el uso de tratamientos como corticoesteroides.**



Cáncer de mama

Cáncer de mama

- Es el cáncer más prevalente en la mujer
- El cáncer de mama y el riesgo cardiovascular en las mujeres están interrelacionados de varias maneras, especialmente debido a los tratamientos utilizados para combatir el cáncer de mama (radioterapia del lado izquierdo y quimioterapia como antraciclina y trastuzumab) y a factores de riesgo compartidos (diabetes mellitus, obesidad, síndrome metabólico, hipertrigliceridemia, etc).
- Las supervivientes de cáncer de mama tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, que a menudo son una causa importante de morbilidad y mortalidad a largo plazo.



• 1- Efectos de los tratamientos del ca. de mama en la salud cardiovascular.

Quimioterapia: Algunos agentes quimioterapéuticos, como las **antraciclinas**, pueden causar daño al músculo cardíaco y aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca.

Radioterapia: Cuando se aplica en el área del tórax, la radioterapia puede dañar el corazón y los vasos sanguíneos, lo que aumenta el riesgo de enfermedades cardíacas a largo plazo.

Terapias dirigidas (Trastuzumab): Aunque efectivas para el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo, algunas terapias biológicas pueden causar cardiotoxicidad..

Hormonoterapia: Medicamentos como el **tamoxifeno y los inhibidores de la aromatasa** se utilizan para bloquear el efecto de los estrógenos, que pueden influir en el cáncer de mama. Sin embargo, el tamoxifeno está asociado con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso, mientras que los inhibidores de la aromatasa pueden aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular.



2. Factores de riesgo compartidos

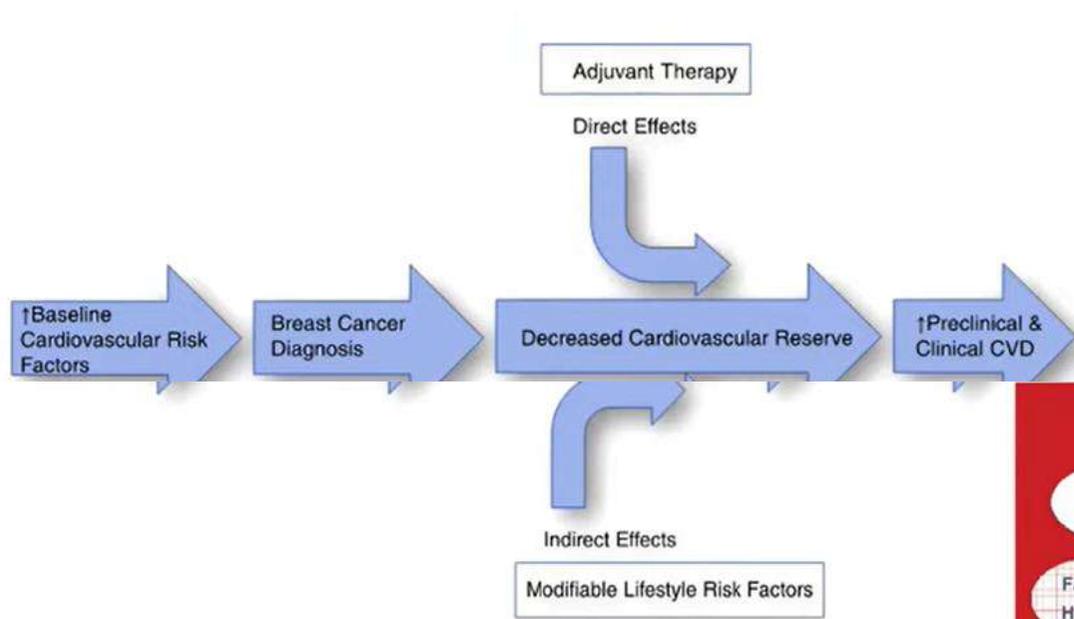
Obesidad: Tanto el cáncer de mama como las enfermedades cardiovasculares están asociadas con el exceso de peso y la obesidad, que es un factor de riesgo común.

Diabetes: Las mujeres con diabetes tienen un mayor riesgo de desarrollar tanto cáncer de mama como enfermedades cardiovasculares.

Hipertensión: La presión arterial alta es un factor de riesgo bien conocido para las enfermedades cardíacas, y algunas investigaciones sugieren que también puede influir en la aparición de ciertos tipos de cáncer de mama.

Tabaquismo: Es un factor de riesgo para ambas enfermedades. Fumar no solo aumenta el riesgo de cáncer, sino también de enfermedades cardiovasculares.

Neoplasia de Mama



La quimio y la radioterapia tienen un efecto directo sobre el miocardio que asociado a una serie de factores disminuye la reserva cardiovascular y aumenta la incidencia de enfermedad cardiovascular

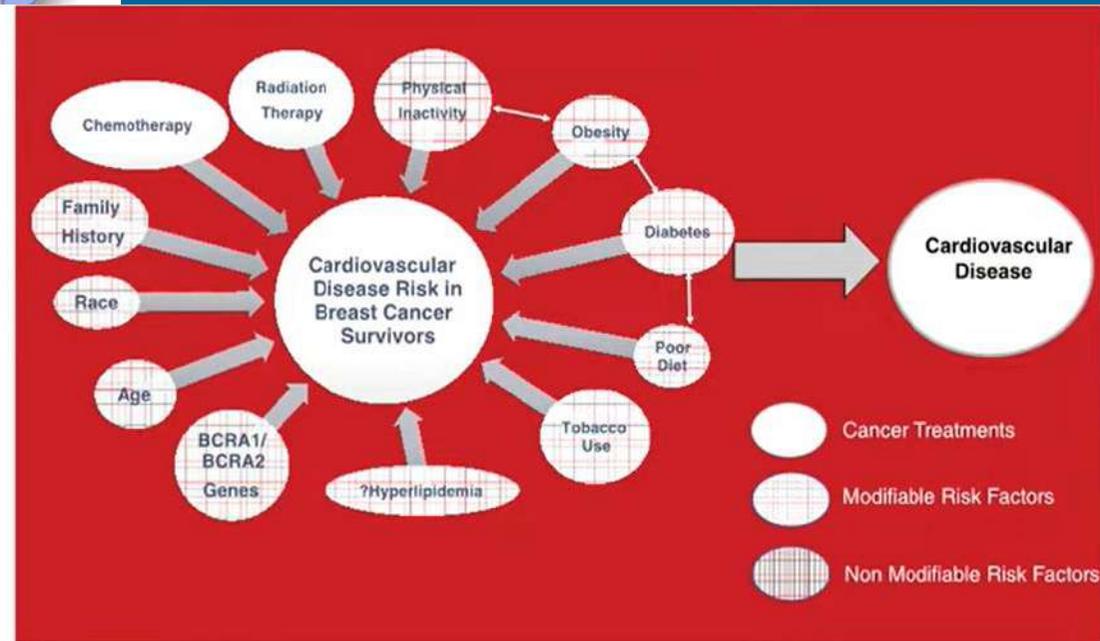


Table 2 Characteristics and risk of cardiovascular disease mortality of the fourteen articles included in the systematic review

| First author, publication year, country | Type of breast cancer, number of patients | Age at diagnosis or reference date, y | Year of diagnosis, years of follow-up | ICD-9 and/or ICD-10 codes of CVD mortality outcomes | Percentage of deaths due to any cause, CVD, and BC (percentage of total) | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| CVD mortality in breast cancer patients compared with the general population | | | | | | |
| Bradshaw, 2016, US ^a | Primary in situ or invasive; 1413 | 59 or 57 ^d | 1996–1997, 13.5 ^e | ICD-9: 394.9, 402.9, 410, 414.0, 427.5 ICD-10: I10, I11.9, I21.9, I25.1, I25.4, 146.9 | Women with BC Any cause: 29.4 CVD: 9.4 BC: 9.6 | Women without BC Any cause: 17.2 CVD: 7.4 BC: 0.1 |
| | Without BC; 1411 ^c | | | | | |
| Riihimäki, 2012, Sweden ^a | Primary invasive; 122,217 | – | 1987–2006, 19 ^e | ICD-9: 410, 411–414, 420–427, 428, 430–438, 440–448 ICD-10: I20, I21–I22, I23–I25, I30–I50, I52, I60–I79 | Women with BC Any cause: 39.3 CVD: 10.4 BC: 18.1 | Women without BC Any cause: 16.7 CVD: 7.5 BC: – |
| | Women without BC; 3,554,255 ^b | | | | | |
| CVD mortality in breast cancer patients by patient, tumor, and treatment characteristics | | | | | | |
| Colzani, 2011, Sweden ^a | Primary invasive I-III; 12,850 | <75 | 1990–2006, 10 ^e | ICD-9: 390–459 ICD-10: I00–I99 | Any cause: 14.4 CVD: 1.8 BC: 9.2 | |
| Hoening, 2006, the Netherlands ^f | Primary invasive I-IIIa; 7425 | ≤70 | 1970–1986, 13.8 ^b | ICD-9: 410–459 | Any cause: 56.0 CVD: 5.3 BC: 42.6 | |
| CVD mortality in patients with left-sided breast cancer compared to right-sided breast cancer | | | | | | |
| Bouchardy, 2009, Switzerland ^a | Primary invasive lymph node-negative; 1245 | 57.4 ^d | 1980–2004, 7.7 ^d | ICD-10: I00–I99 | Any cause: 12.4 CVD: 2.2 BC: 7.3 | |
| Darby, 2005, US ^a | Primary in situ or invasive; 308,861 | 20–79 | 1973–2001, 29 ^e | ICD-9: 390–398, 402, 404, 410, 411–414, 415–429 | Any cause: 29.5 CVD: 4.2 BC: 16.8 | |
| Giordano, 2005, US ^a | Primary in situ or invasive; 24,785 | 56.9 ± 13.2 ^d | 1973–1988, 9.3 ^b | ICD-9: 410–414 ICD-10: I20–I25 | Any cause: – CVD: – BC: – | |

REVIEW

Risk of death from cardiovascular disease following breast cancer: a systematic review

S. A. M. Gernaat¹ · P. J. Ho² · N. Rijnberg³ · M. J. Emaus⁴ · L. M. Baak⁵ · M. Hartman⁶ · D. E. Grobbee¹ · H. M. Verkoijen⁴

1.6–10.4% of all women with breast cancer died of CVD



REVIEW

**Risk of death from cardiovascular disease following breast cancer:
a systematic review**

S. A. M. Gernaat¹ · P. J. Ho² · N. Rijnberg³ · M. J. Emaus⁴ · L. M. Baak⁵ ·
M. Hartman⁶ · D. E. Grobbee¹ · H. M. Verkoijen⁴

| First author, publication year, country | Type of breast cancer, number of patients | Age at diagnosis or reference date, y | Year of diagnosis, years of follow-up | ICD-9 and/or ICD-10 codes of CVD mortality outcomes | Percentage of deaths due to any cause, CVD, and BC (percentage of total) |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
|-----------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|

| | | | | | |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Haque, 2017, US ^a | DCIS, 140,914 | ≤60 & >60 | 1973–2002, 11.5 (IQR: 6.8–15.1) ^b | – | Any cause: – CVD: – BC: – |
| Merzenich, 2016, Germany ^b | Primary in situ or invasive; 11,982 | 59 ^d (range: 18–101) | 1998–2008, 6.5 (0–15) ^b | ICD-10: I20–I25, I34–I37, I44–I50 | Any cause: 20.6 CVD: 2.3 BC: 10.2 |
| CVD mortality in breast cancer patient with ethnic differences | | | | | |
| Berkman, 2014, US ^a | Primary DCIS; 54,518 white women; 6113 black women | ≥40 | 1978–2010, 9.2 ^b | ICD-10: I00–I09, I11, I13, I20–I51, I60–I69, I70, I72–178 | Any cause: 18.0 CVD: 6.0 BC: 1.5 |
| Solanki, 2016, US ^a | Primary in situ or invasive I-III; 462,005 NHW; 44,531 API | NHW: 61.2 ± 13.7 ^d API: 56.3 ± 13.1 ^d | 1991–2011, NHW: 6.8 ± 4.9 ^d , 4 (2–6) ^b API: 6.7 ± 5.0 ^d , 3 (2–5) ^b | ICD-9: 390–459 | <i>Non-Hispanic white</i> Any cause: 23.8 CVD: 5.5 BC: 10.0 <i>Asian and Pacific Islander</i> Any cause: 15.4 CVD: 2.6 BC: 8.2 |

Factores de riesgo de mortalidad por ECV tras el cáncer de mama:

- Edad avanzada en el diagnóstico.
- Tumor del lado izquierdo.
- Diagnóstico en un período calendario anterior.
- Raza negra.

Cáncer de mama



- El riesgo cardiovascular en mujeres con cáncer de mama es una preocupación importante, debido a los efectos secundarios de los tratamientos y los factores de riesgo compartidos entre ambas enfermedades.
- La prevención y el manejo proactivo del riesgo cardiovascular deben ser una prioridad en el cuidado de las pacientes con cáncer de mama para mejorar la calidad de vida y reducir la mortalidad por enfermedades cardiovasculares.



Estrés Psicosocial y Salud Mental



- El estrés psicosocial y la salud mental tienen un impacto significativo y más pronunciado en la salud cardiovascular de las mujeres.
- El estrés psicosocial incluye situaciones relacionadas con el trabajo, la familia, las relaciones interpersonales, la inseguridad económica y la sobrecarga de responsabilidades.
- En las mujeres, factores como el doble rol (trabajo y responsabilidades domésticas), el cuidado de los hijos y familiares, y la discriminación de género contribuyen a niveles elevados de estrés crónico, que tiene efectos profundos sobre el sistema cardiovascular.
- **El estrés crónico puede llevar a una activación prolongada del sistema nervioso simpático y del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, lo que contribuye a hipertensión, inflamación crónica, y disfunción endotelial.**

Factores Psicológicos

GPC ESC, 2021

Supplementary Table 2 Examples of common stress symptoms and psychosocial stressors associated with conventional cardiovascular risk factors or cardiovascular disease endpoints

| Psychosocial risk modifier ^a | Population | Endpoint | Adjusted risk estimates ^b (95% CI) |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------|
| Insomnia ³ | Population free of CVD | CV events | 1.45 (1.29–1.62) |
| Vital exhaustion ⁴ | CHD patients | Recurrent CHD events | 2.03 (1.54–2.68) |
| Vital exhaustion ⁴ | Healthy persons from the general population | CHD events | 1.50 (1.22–1.85) |
| Depression ⁵ | CVD patients | All-cause mortality/fatal CHD | 1.53 (1.11–2.10) |
| Depression ⁵ | Participants free of CVD | Incident myocardial infarction | 1.90 (1.49–2.42) |
| Anxiety ⁶ | General population | CV mortality | 1.41 (1.13–1.76) |
| Anger/hostility ⁷ | Participants free of CVD | CHD events | 1.19 (1.05–1.35) |
| Anger/hostility ⁷ | CHD population | CHD events | 1.24 (1.08–1.42) |
| Social isolation/loneliness ⁸ | General population | Incident CHD | 1.29 (1.04–1.59) |
| Optimism ⁹ | General population and ambulatory patients | CV events | 0.65 (0.51–0.78) |
| Psychological distress ¹⁰ | Participants free of CVD and cancer | CV death | 1.22 (1.14–1.31) |
| Adverse childhood experiences ¹¹ | General population | CV events | 2.07 (1.66–2.59) |
| Adverse childhood experiences ¹¹ | General population | Smoking | 2.70 (2.34–3.11) |
| Adverse childhood experiences ¹¹ | General population | Incidence of diabetes | 1.38 (1.20–1.60) |

Factores Psicológicos

Depresión

Base datos CNG *Queen Elizabeth Hospital*; N=1.144

- EAC 819, EAC-no obs 325

North West Adelaide Health Study; N=3.168

Multivariate predictors of depression in patients with chest pain

| Predictor | OR (95% CI) | p Value |
|--------------------------------------------------------|------------------|---------|
| NoCAD | 1.44 (1.03–2.03) | 0.03 |
| Age | 0.97 (0.96–0.99) | <0.001 |
| Female gender | 1.69 (1.23–2.32) | <0.001 |
| Antidepressant medication | 2.58 (1.57–4.25) | <0.001 |
| Previous acute myocardial infarct | 1.64 (1.17–2.30) | 0.004 |
| Previous airway disease | 1.48 (1.01–2.17) | 0.045 |
| SF-36 physical summary score | 1.03 (1.01–1.05) | 0.009 |
| Seattle Angina Questionnaire physical limitation score | 0.97 (0.96–0.98) | <0.001 |



Las mujeres suelen ser más vulnerables a experimentar estrés crónico, depresión y ansiedad, factores que están cada vez más reconocidos como contribuyentes significativos al riesgo cardiovascular.

Las experiencias de violencia doméstica y trauma psicológico son más comunes en mujeres, también se han identificado como factores de riesgo emergentes para enfermedades cardiovasculares.

El estrés psicosocial y la salud mental tienen un impacto directo y profundo en el riesgo cardiovascular en las mujeres. Las diferencias en la respuesta al estrés, la prevalencia de trastornos de salud mental, y los factores reproductivos contribuyen a que las mujeres estén en mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares bajo condiciones de estrés.



Embarazo

El embarazo puede tener un impacto significativo en el sistema cardiovascular de una mujer:

1. Cambios en el sistema cardiovascular durante el embarazo

- **Aumento del volumen sanguíneo:** Aumenta entre un 30% y un 50% para satisfacer las necesidades del feto en crecimiento.
- **Aumento del gasto cardíaco y de la frecuencia cardíaca.**
- **Reducción de la resistencia vascular.**

El embarazo puede tener un impacto significativo en el sistema cardiovascular de una mujer:

2. Factores de riesgo

- **Edad materna avanzada:** Las mujeres mayores de 35 años tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones cardíacas durante el embarazo.
- **Obesidad:** El sobrepeso y la obesidad aumentan el riesgo de hipertensión gestacional, diabetes gestacional y enf. cardiovasculares.
- **Diabetes gestacional.**
- **Condiciones cardíacas preexistentes.**
- **Parto pretérmino**

3. Riesgos cardiovasculares durante el embarazo

- **Hipertensión gestacional:** Se desarrolla después de las 20 semanas de embarazo. Puede evolucionar hacia preeclampsia.
- **Preeclampsia:** Hipertensión, daño renal y proteinuria.
- **Cardiopatía hipertensiva:** Las mujeres con antecedentes de hipertensión crónica pueden enfrentar un mayor riesgo de complicaciones cardíacas durante el embarazo.
- **Insuficiencia cardíaca:** En mujeres que ya tienen condiciones cardíacas subyacentes o en casos raros de miocardiopatía periparto.
- **Tromboembolismo.**



Parto Prematuro

Parto prematuro

El parto prematuro (**nacimiento antes de las 37 semanas de gestación**) ha sido asociado con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares tanto en las madres como en los hijos.

Los mecanismos que vinculan el parto prematuro con las enfermedades cardiovasculares en las mujeres son:

1. Aumento del riesgo cardiovascular general

Tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardíacas, hipertensión y accidentes cerebrovasculares. Este riesgo puede aumentar entre 1,4 y 2 veces en comparación con aquellas mujeres que tienen partos a término.

Cuanto más prematuro sea el parto (especialmente si ocurre antes de las 32 semanas), mayor es el riesgo.

Parto prematuro

- El vínculo entre el parto prematuro y el riesgo cardiovascular puede explicarse por varios mecanismos:
- **Factores inflamatorios:** Muchas mujeres que dan a luz prematuramente muestran signos de inflamación crónica, que está relacionada con la activación del sistema inmunológico y la disfunción endotelial. Esto puede contribuir tanto al parto prematuro como al desarrollo de enfermedades cardiovasculares.
- **Trastornos hipertensivos del embarazo:** Condiciones como la preeclampsia y la hipertensión crónica son comunes en mujeres que tienen partos prematuros. Estos trastornos son marcadores importantes de riesgo cardiovascular futuro.
- **Disfunción metabólica:** Muchas mujeres con partos prematuros presentan resistencia a la insulina, obesidad o diabetes gestacional, todos factores que aumentan el riesgo cardiovascular a largo plazo.

Parto prematuro

- El parto prematuro suele estar vinculado **a complicaciones obstétricas**, como el embarazo múltiple, diabetes gestacional y complicaciones placentarias, que también están relacionadas con un aumento del riesgo cardiovascular a largo plazo.
- Estos eventos pueden ser marcadores de predisposición a una disfunción cardiovascular preexistente, que se manifiesta más claramente después del parto.
- **Tiene mayor recurrencia de Parto Prematuro en embarazos posteriores.**
- **Mayor riesgo de retraso del crecimiento intrauterino.**

La Sociedad Europea de Cardiología en sus guías de prevención Cardiovascular 2021 recomienda el cribado periódico de HTA y DM en mujeres con Parto Prematuro.

GPC prevención CV 2021

Sex-specific conditions

In women with a history of preeclampsia and/or pregnancy-induced hypertension, periodic screening for hypertension and DM should be considered.^{184–187}

In women with a history of polycystic ovary syndrome or gestational DM, periodic screening for DM should be considered.^{188–191}

In women with a history of premature or stillbirth, periodic screening for hypertension and DM may be considered.^{192,193}

Assessment of CVD risk should be considered in men with ED.

| | |
|------------|----------|
| IIa | B |
| IIa | B |
| IIb | B |
| IIa | C |

Trastornos durante el embarazo

Síndrome ovario poliquístico

Corazón y Mujer (<https://www.sac.org.ar/categoria/corazon-y-mujer/>)
Veronica Crosa(<https://www.sac.org.ar/author/vlcrosa/>)
diciembre 28, 2020(<https://www.sac.org.ar/2020/12/28/>) 12:34 pm

Parto Pre Termino y Riesgo de Enfermedad Cardiaca Isquemica en la Mujer

J Am Coll Cardiol 2020;76:57–67

Casey Crump, MD, PHD, Jan Sundquist, MD, PHD, Elizabeth A. Howell, MD, MPP, Mary Ann McLaughlin, MD, MPH, Annemarie Stroustrup, MD, MPH, Kristina Sundquist, MD, PHD

Published in final edited form as:

Am J Obstet Gynecol. 2014 April ; 210(4): 285–297. doi:10.1016/j.ajog.2013.09.020.

History of preterm birth and subsequent cardiovascular disease: a systematic review

Cheryl L. Robbins, PhD, Yalonda Hutchings, MD, MPH, Patricia M. Dietz, DrPH, Elena V. Kuklina, MD, PhD, and William M. Callaghan, MD, MPH

Division of Reproductive Health (Drs Robbins, Hutchings, Dietz, and Callaghan) and the Division for Heart Disease and Stroke Prevention (Dr Kuklina), National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA.

Pre-Term Delivery and Risk of Ischemic Heart Disease in Women



Casey Crump, MD, PhD,^{a,b} Jan Sundquist, MD, PhD,^{a,b,c} Elizabeth A. Howell, MD, MPP,^{b,d,e}
Mary Ann McLaughlin, MD, MPH,^{b,f} Annemarie Stroustrup, MD, MPH,^{d,g} Kristina Sundquist, MD, PhD^{a,h,c}

ABSTRACT

BACKGROUND Women who deliver pre-term have been reported to have increased future risks of cardiometabolic disorders. However, their long-term risks of ischemic heart disease (IHD) and whether such risks are due to shared familial factors are unclear. A better understanding of these risks may help improve long-term clinical follow-up and interventions to prevent IHD in women.

OBJECTIVES The purpose of this study was to determine the long-term risks of IHD in women by pregnancy duration.

METHODS A national cohort study was conducted of all 2,189,190 women with a singleton delivery in Sweden from 1973 to 2015, who were followed up for IHD through the end of 2015. Cox regression was used to compute adjusted hazard ratios (aHRs) for IHD associated with pregnancy duration, and cosibling analyses assessed the influence of shared familial (genetic and/or environmental) factors.

RESULTS In 47.5 million person-years of follow-up, 49,955 (2.3%) women were diagnosed with IHD. In the 10 years following delivery, the aHR for IHD associated with pre-term delivery (<37 weeks) was 2.47 (95% confidence interval [CI]: 2.16 to 2.82), and further stratified was 4.04 (95% CI: 2.69 to 6.08) for extremely pre-term (22 to 27 weeks), 2.62 (95% CI: 2.09 to 3.29) for very pre-term (28 to 33 weeks), 2.30 (95% CI: 1.97 to 2.70) for late pre-term (34 to 36 weeks), and 1.47 (95% CI: 1.30 to 1.65) for early-term (37 to 38 weeks), compared with full-term (39 to 41 weeks). These risks declined but remained significantly elevated after additional follow-up (pre-term vs. full-term, 10 to 19 years: aHR: 1.86; 95% CI: 1.73 to 1.99; 20 to 29 years: aHR: 1.52; 95% CI: 1.45 to 1.59; 30 to 43 years: aHR: 1.38; 95% CI: 1.32 to 1.45). These findings did not appear attributable to shared genetic or environmental factors within families. Additional pre-term deliveries were associated with further increases in risk.

CONCLUSIONS In this large national cohort, pre-term delivery was a strong independent risk factor for IHD. This association waned over time but remained substantially elevated up to 40 years later. Pre-term delivery should be recognized as a risk factor for IHD in women across the life course. (J Am Coll Cardiol 2020;76:57-67)

© 2020 by the American College of Cardiology Foundation.

Am J Obstet Gynecol. Author manuscript; available in PMC 2017 Nov 29.

PMCID: PMC5706768

Published in final edited form as:

NIHMSID: NIHMS900519

Am J Obstet Gynecol. 2015 Oct; 213(4): 518.e1–518.e8.

PMID: 26070706

Published online 2015 Jun 10. doi: [10.1016/j.ajog.2015.06.001](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.001)

Duration of pregnancy, even at term, predicts long-term risk of coronary heart disease and stroke mortality in women: a population-based study

Janet W RICH-EDWARDS, ScD,^{1,2} Kari KLUNGSOYR, MD,^{3,4} Allen J WILCOX, MD, PhD,⁵ and Rolv SKJAERVEN, PhD^{3,4}

Abstract

Objectives

Preterm delivery may predict increased risk of cardiovascular disease in mothers, providing opportunities for prevention. No study had examined whether gestation length within the term period predicts future CVD, and there are few data segregating spontaneous from medically indicated deliveries.

Study Design

We used proportional hazards models to predict CVD death by gestation length, adjusted for age, education, and delivery year, among 688,662 women with births from 1967–1998 in the Medical Birth Registry of Norway. Mothers were traced in the National Cause of Death Registry through 2009; there were 2,324 CVD deaths.

Results

Compared with women who delivered spontaneously at 39–41 weeks' gestation, women who spontaneously delivered earlier had higher risks of CVD death. Hazard ratios (HR) = 1.9 at 22–31 weeks; 2.2 at 32–34 weeks; 1.6 at 35–36 weeks; and 1.4 at 37–38 weeks. Risks were higher among women with medically indicated deliveries (HR= 4.8 at 22–31 weeks; 2.7 at 32–34 weeks; 4.3 at 35–36 weeks; and 1.6 at 37–38 weeks compared with spontaneous deliveries at 39–41 weeks). Neither spontaneous nor indicated delivery after 41 weeks was associated with CVD mortality. Risks were highest with recurrent preterm pregnancies, and for women who delivered only one child - especially if that delivery was preterm.

Pre-Term Delivery and Risk of Ischemic Heart Disease in Women



Casey Crump, MD, PhD,^{a,b} Jan Sundquist, MD, PhD,^{a,b,c} Elizabeth A. Howell, MD, MPP,^{b,d,e}
Mary Ann McLaughlin, MD, MPH,^{b,f} Annemarie Stroustrup, MD, MPH,^{d,g} Kristina Sundquist, MD, PhD^{a,h,c}

ABSTRACT

BACKGROUND Women who deliver pre-term have been reported to have increased future risks of cardiometabolic disorders. However, their long-term risks of ischemic heart disease (IHD) and whether such risks are due to shared familial factors are unclear. A better understanding of these risks may help improve long-term clinical follow-up and interventions to prevent IHD in women.

OBJECTIVES The purpose of this study was to determine the long-term risks of IHD in women by pregnancy duration.

METHODS A national cohort study was conducted of all 2,189,190 women with a singleton delivery in Sweden from 1973 to 2015, who were followed up for IHD through the end of 2015. Cox regression was used to compute adjusted hazard ratios (aHRs) for IHD associated with pregnancy duration, and cosibling analyses assessed the influence of shared familial (genetic and/or environmental) factors.

RESULTS In 47.5 million person-years of follow-up, 49,955 (2.3%) women were diagnosed with IHD. In the 10 years following delivery, the aHR for IHD associated with pre-term delivery (<37 weeks) was 2.47 (95% confidence interval [CI]: 2.16 to 2.82), and further stratified was 4.04 (95% CI: 2.69 to 6.08) for extremely pre-term (22 to 27 weeks), 2.62 (95% CI: 2.09 to 3.29) for very pre-term (28 to 33 weeks), 2.30 (95% CI: 1.97 to 2.70) for late pre-term (34 to 36 weeks), and 1.47 (95% CI: 1.30 to 1.65) for early-term (37 to 38 weeks), compared with full-term (39 to 41 weeks). These risks declined but remained significantly elevated after additional follow-up (pre-term vs. full-term, 10 to 19 years: aHR: 1.86; 95% CI: 1.73 to 1.99; 20 to 29 years: aHR: 1.52; 95% CI: 1.45 to 1.59; 30 to 43 years: aHR: 1.38; 95% CI: 1.32 to 1.45). These findings did not appear attributable to shared genetic or environmental factors within families. Additional pre-term deliveries were associated with further increases in risk.

CONCLUSIONS In this large national cohort, pre-term delivery was a strong independent risk factor for IHD. This association waned over time but remained substantially elevated up to 40 years later. Pre-term delivery should be recognized as a risk factor for IHD in women across the life course. (J Am Coll Cardiol 2020;76:57-67)

© 2020 by the American College of Cardiology Foundation.

Am J Obstet Gynecol. Author manuscript; available in PMC 2017 Nov 29.

PMCID: PMC5706768

Published in final edited form as:

NIHMSID: NIHMS900519

Am J Obstet Gynecol. 2015 Oct; 213(4): 518.e1-518.e8.

PMID: 26070706

Published online 2015 Jun 10. doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.001

Duration of pregnancy, even at term, predicts long-term risk of coronary heart disease and stroke mortality in women: a population-based study

Janet W RICH-EDWARDS, ScD,^{1,2} Kari KLUNGSOYR, MD,^{3,4} Allen J WILCOX, MD, PhD,⁵ and Rolv SKJAERVEN, PhD^{3,4}

Abstract

Objectives

Preterm delivery may predict increased risk of cardiovascular disease in mothers, providing opportunities for prevention. No study had examined whether gestation length within the term period predicts future CVD, and there are few data segregating spontaneous from medically indicated deliveries.

Study Design

We used proportional hazards models to predict CVD death by gestation length, adjusted for age, education, and delivery year, among 688,662 women with births from 1967-1998 in the Medical Birth Registry of Norway. Mothers were traced in the National Cause of Death Registry through 2009; there were 2,324 CVD deaths.

Results

Compared with women who delivered spontaneously at 39-41 weeks' gestation, women who spontaneously delivered earlier had higher risks of CVD death. Hazard ratios (HR) = 1.9 at 22-31 weeks; 2.2 at 32-34 weeks; 1.6 at 35-36 weeks; and 1.4 at 37-38 weeks. Risks were higher among women with medically indicated deliveries (HR= 4.8 at 22-31 weeks; 2.7 at 32-34 weeks; 4.3 at 35-36 weeks; and 1.6 at 37-38 weeks compared with spontaneous deliveries at 39-41 weeks). Neither spontaneous nor indicated delivery after 41 weeks was associated with CVD mortality. Risks were highest with recurrent preterm pregnancies, and for women who delivered only one child - especially if that delivery was preterm.





SMA
BA

Published in final edited form as:

Am J Obstet Gynecol. 2014 April ; 210(4): 285–297. doi:10.1016/j.ajog.2013.09.020.

History of preterm birth and subsequent cardiovascular disease: a systematic review

Cheryl L. Robbins, PhD, Yalonda Hutchings, MD, MPH, Patricia M. Dietz, DrPH, Elena V. Kuklina, MD, PhD, and William M. Callaghan, MD, MPH

Pre-Term
Ischemic

Casey Crump, MD,
Mary Ann McLaughlin

ABSTRACT

BACKGROUND Women who deliver pre-term have been reported to have increased future risks of cardiometabolic disorders. However, their long-term risks of ischemic heart disease are unclear. A better understanding of these risks and potential interventions to prevent IHD in women.

OBJECTIVES The purpose of this study was to

Maternal Cardiovascular Disease After Preterm Delivery: A Systematic Review and Meta-Analysis

JAMA Cardiology | Brief Report

Premature Cardiac Disease and Death in Women Whose Infant Was Preterm and Small for Gestational Age: A Retrospective Cohort Study

Orli Silverberg, BSc, Alison L. Park, MSc, Eyal Cohen, MD, MSc, Debraha P. Fell, PhD, Joel C. Ray, MD, MSc

These findings did not appear to be associated with preterm deliveries were associated

CONCLUSIONS In this large population-based study, the association waned over time and was not recognized as a risk factor for premature cardiac disease. © 2020 by the American College of Cardiology

Preterm Delivery and Future Risk of Maternal Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis

Pensée Wu, MBChB, MD(Res); Martha Gulati, MD, MS; Chun Shing Kwok, MBBS, MSc, BSc; Chun Wai Wong; Aditya Narain, MBChB; Shaughn O'Brien, MB BCh, MD, DSc; Carolyn A. Chew-Graham, MBChB, MD; Ganga Verma, MBChB; Umesh T. Kadam, MBChB, PhD; Mamas A. Mamas, BM BCh, DPhil

Pre-Term Delivery and Risk of Ischemic Heart Disease in Women

Casey Crump, MD, PhD,^{a,b} Jan Sundquist, MD, PhD,^{a,b,c} Elizabeth A. Howell, MD, MPP,^{b,d,e} Mary Ann McLaughlin, MD, MPH,^{b,f} Annemarie Stroustrup, MD, MPH,^{d,g} Kristina Sundquist, MD, PhD^{a,h,c}

D deaths.

01

long-term risk of coronary heart disease in a population-based study

⁴ Allen J WILCOX, MD, PhD,⁵ and Rolv SKJAERVEN,



Feedback

men who
1.9 at 22-
e higher
-34
series at
lated with
en who

Parto prematuro

- El parto prematuro no solo tiene implicaciones inmediatas para la madre y el recién nacido, sino que también se asocia con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares a largo plazo en la madre.
- Las mujeres que experimentan partos prematuros, especialmente aquellos inducidos por condiciones como la preeclampsia o la diabetes gestacional, deben recibir un seguimiento cardiovascular adecuado y adoptar medidas preventivas para reducir el riesgo de complicaciones cardíacas en el futuro.
- El monitoreo y la promoción de un estilo de vida saludable son esenciales para mitigar este riesgo



Hipertensión en el embarazo

Hipertensión en el embarazo



La hipertensión en el embarazo (afecta entre en 5 y 10%) no solo aumenta el riesgo de complicaciones inmediatas, sino que también tiene un impacto profundo en la salud cardiovascular futura de la mujer.

Tipos de hipertensión en el embarazo:

Hipertensión gestacional: La presión arterial aumenta después de las 20 semanas de embarazo sin proteinuria. Puede ser temporal, asociada a un mayor riesgo de desarrollar hipertensión crónica en el futuro.

Preeclampsia: Ocurre después de las 20 semanas de gestación y que se caracteriza por hipertensión y daño a órganos blanco con proteinuria.

Eclampsia: asociado a convulsiones.

Hipertensión crónica: Presente antes del embarazo o que se diagnostica antes de las 20 semanas de gestación.

Preeclampsia superpuesta en hipertensión crónica: Es cuando una mujer que ya tiene hipertensión crónica desarrolla preeclampsia durante el embarazo.

Hipertensión en el embarazo



- Las mujeres que experimentan hipertensión gestacional o preeclampsia tienen entre 2 y 4 veces más probabilidades de desarrollar enfermedades cardíacas a lo largo de su vida.
- El riesgo de sufrir un **accidente cerebrovascular** es aproximadamente 1,5 a 2 veces mayor en mujeres con antecedentes de hipertensión gestacional o preeclampsia.
- Las mujeres que presentan hipertensión en el embarazo tienen un mayor riesgo de desarrollar **hipertensión crónica** en la mediana edad, lo que a su vez aumenta el riesgo de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal.
- La preeclampsia se ha asociado específicamente con un riesgo aumentado de desarrollar **insuficiencia cardíaca** más adelante en la vida. El riesgo de insuficiencia cardíaca en estas mujeres puede ser hasta 4 veces mayor que en las que no presentaron preeclampsia.

Hipertensión en el embarazo



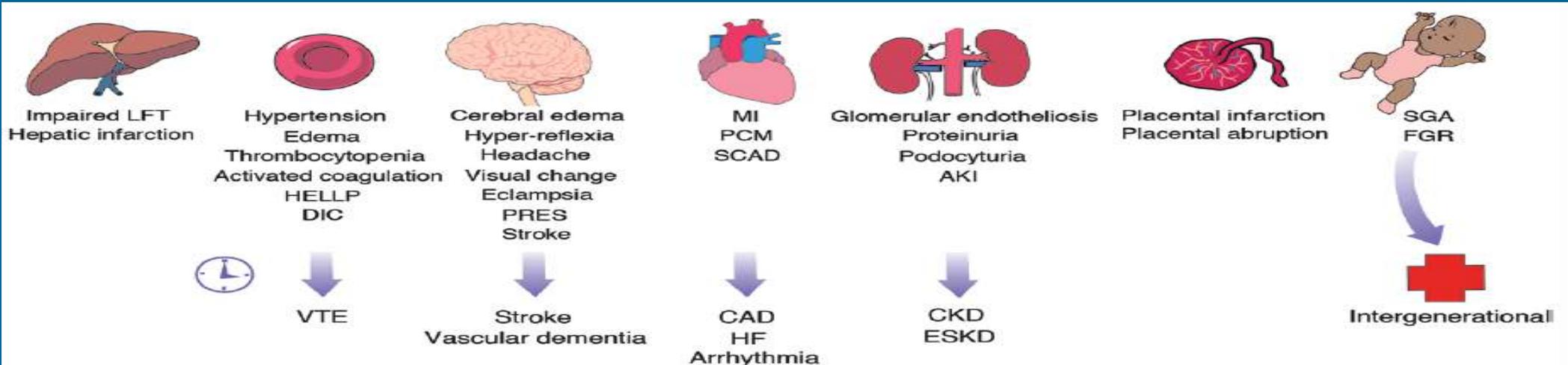
- Los trastornos hipertensivos del embarazo están asociados con **inflamación crónica y disfunción del endotelio**.
- Las mujeres con hipertensión en el embarazo a menudo muestran alteraciones metabólicas, como **resistencia a la insulina y dislipidemia**.
- Las mujeres que tienen hipertensión en el embarazo a una edad más joven (antes de los 40 años) suelen tener un **riesgo cardiovascular más elevado** a lo largo de su vida.
- **La obesidad y la diabetes cuando están presentes junto con la hipertensión durante el embarazo aumentan considerablemente el riesgo cardiovascular.**
- Si hay un historial familiar de hipertensión o enfermedad cardíaca, el riesgo cardiovascular es aún mayor para las mujeres que experimentan hipertensión en el embarazo.

Preeclampsia



Algunas mujeres con preeclampsia pueden continuar teniendo problemas de hipertensión después del parto. Esta hipertensión persistente puede aumentar el riesgo de enfermedades cardíacas a largo plazo.

- Está asociada con un mayor riesgo de síndrome metabólico.
- Puede dañar el endotelio lo cual es un factor de riesgo para la aterosclerosis y otras enfermedades cardiovasculares.
- Está asociada con un aumento del estrés oxidativo, que daña las células y los tejidos. Este daño puede facilitar el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en el futuro.



| | |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cambios vasculares | Vasoespasmos intensos (prostaciclina, tromboxano A ₂ , óxido nítrico, endotelinas) Disminución de la presión oncótica |
| Cambios hematológicos | Trombocitopenia (activación, agregación y consumo de plaquetas) Hemólisis y hemoconcentración. |
| Cambios hepáticos | Aumento de enzimas hepáticas GOT y GPT. GOT se relaciona con necrosis periportal. Aumento de LDH por hemólisis, por disfunción hepática derivada de isquemia o tejidos necróticos. Aumentos de la bilirrubina secundarios a la hemólisis. Alteraciones de la síntesis hepática (anomalías en el tiempo de protrombina, TTPK y fibrinógeno) |
| Cambios renales | Endoteliosis glomerular. Proteinuria, disminución del calcio urinario por aumento de su reabsorción tubular. Vasoespasmos intrarrenales: mayor retención de sodio y agua, disminución de la tasa de filtración glomerular, oliguria secundaria. Hiperuricemia: |

Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis

Leanne Bellamy, medical student,¹ Juan-Pablo Casas, clinical lecturer,² Aroon D Hingorani, reader,³ David J Williams, consultant obstetric physician⁴

Data sources Embase and Medline without language restrictions, including papers published between 1960 and December 2006, and hand searching of reference lists of relevant articles and reviews for additional reports.

Review methods Prospective and retrospective cohort studies were included, providing a dataset of 3 488 160 women, with 198 252 affected by pre-eclampsia (exposure group) and 29 495 episodes of cardiovascular disease and cancer (study outcomes).

Results After pre-eclampsia women have an increased risk of vascular disease. The relative risks (95% confidence intervals) for hypertension were 3.70 (2.70 to 5.05) after 14.1 years weighted mean follow-up, for ischaemic heart disease 2.16 (1.86 to 2.52) after 11.7 years, for stroke 1.81 (1.45 to 2.27) after 10.4 years, and for venous thromboembolism 1.79 (1.37 to 2.33) after 4.7 years. No increase in risk of any cancer was found (0.96, 0.73 to 1.27), including breast cancer (1.04, 0.78 to 1.39) 17 years after pre-eclampsia. Overall mortality after pre-eclampsia was increased: 1.49 (1.05 to 2.14) after 14.5 years.

El incremento del riesgo de ECV persiste incluso luego del ajuste de FRC convencionales a solo 10 años luego del embarazo

Preeclampsia



- Los trastornos hipertensivos del embarazo, entre los cuales se encuentra la preeclampsia, son situaciones graves que pueden desencadenar pérdidas gestacionales, morbilidad y mortalidad tanto materna como perinatal.
- La historia de preeclampsia ha mostrado un aumento del riesgo de desarrollar hipertensión arterial crónica, insuficiencia cardiaca, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica y enfermedad coronaria.
- La lesión endotelial y todo el sustrato fisiopatogénico que subyace a la preeclampsia-
- Sus implicaciones van más allá y contribuyen al desarrollo posterior de enfermedad cardiovascular incluso años después del embarazo.

Eclampsia



- La eclampsia está asociada con un aumento del estrés oxidativo, daño endotelial, mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico y diabetes tipo 2 y llevar a una hipertensión persistente después del parto que daña las células y los tejidos, incluyendo los vasos sanguíneos.
- Este daño puede facilitar el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en el futuro.

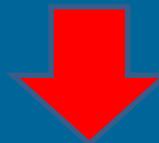
- La diabetes gestacional es un tipo de diabetes que se da durante el embarazo.
- Cada año se incrementa esta complicación obstétrica, consecuencia del retraso a edades más adultas para la procreación y por el aumento de obesidad en las edades reproductivas.
- Es una de las principales complicaciones obstétricas con alta tasa de morbilidad materna, neonatal y pediátrica.
- Su diagnóstico por lo general se realiza entre las 24 a 28 semanas de gestación
- Más del 70% de las mujeres con DMG desarrollan DM2 dentro de los años posteriores al embarazo.

- Prevalencia 5-9 % población femenina estadounidense (25%)
- Aumenta el riesgo de intolerancia a la glucosa posterior, DM2 (del 2,6% a más del 70%) y síndrome metabólico.
- Obesidad abdominal, concentraciones más bajas de HDL, colesterol LDL elevado, niveles de triglicéridos, proteína C reactiva .
- Mayor prevalencia de enfermedad de las arterias coronarias, ACV, hipertensión a una edad más temprana, independientemente de la DM2 siete años después del seguimiento del parto .

Diabetes Mellitus gestacional está asociado



- Aumento del grosor de la íntima media carotídea
- Disfunción endotelial de la unidad feto-placentaria
- Insuficiencia vascular sistémica extensa
- Reducción del metabolismo de la adenosina e hiperinsulinemia
- Catalasa, radicales libres, citocinas inflamatorias y aumento de la expresión de moléculas de adhesión endotelial



Inflamación subclínica- estrés oxidativo



Disfunción vascular



ORIGINAL INVESTIGATION

Open Access



Early cardiovascular events in women with a history of gestational diabetes mellitus

Karine Goueslard¹, Jonathan Cottenet¹, Anne-Sophie Mariet¹, Maurice Giroud², Yves Cottin³, Jean-Michel Petit^{4,5,8*} and Catherine Quantin^{1,6,7}

Abstract

Background: The effect of gestational diabetes mellitus (GDM) on cardiovascular diseases (CVD) is not assessed within the first 10 years postpartum, regardless of subsequent diabetes. The aim of this study was to determine the risk of CVD events related to GDM within 7 years of postpartum.

Methods: This nationwide population-based study of deliveries in 2007 and 2008 with a follow-up of 7 years was based on data from the French medico-administrative database. Two groups were formed: women with a history of GDM and women without GDM or previous diabetes. CVD included angina pectoris, myocardial infarction, stroke, heart bypass surgery, coronary angioplasty, carotid endarterectomy and fibrinolysis. Hypertensive disease was assessed separately. Determinants studied included age, obesity, subsequent diabetes mellitus and hypertensive diseases during pregnancy. Adjusted odds ratios for outcomes were calculated using multiple logistic regressions.

Results: The hospital database recorded 1,518,990 deliveries in 2007 and 2008. Among these, 62,958 women had a history of GDM. After adjusting for age, DM, obesity and hypertensive disorders in pregnancy, GDM was significantly associated with a higher risk of CVD (adjusted Odds Ratio aOR = 1.25 [1.09–1.43]). Considering each variable in a separate model, GDM was associated with angina pectoris (aOR = 1.68 [1.29–2.20]), myocardial infarction (aOR = 1.92 [1.36–2.71]) and hypertension (aOR = 2.72 [2.58–2.88]) but not with stroke.

Conclusions: A history of GDM was identified as a risk factor of CVD, especially coronary vascular diseases, within the 7 years postpartum. A lifestyle changes from postpartum onwards can be recommended and supported.

Keywords: Gestational diabetes, Diabetes mellitus, Cardiovascular disease, Coronary disease

Table 1 Characteristics and adverse outcomes in women with history of GDM

| | GDM 2007–2008 | | No GDM 2007–2008 | | p value |
|---------------------------------------------------------|---------------|-------|------------------|-------|---------|
| | (n = 62,958) | | (n = 1,452,429) | | |
| | Size | (%) | Size | (%) | |
| Age | | | | | <0.0001 |
| <20 | 520 | 0.83 | 42,313 | 2.91 | |
| 20–29 | 21,471 | 34.10 | 706,688 | 48.66 | |
| 30–39 | 35,922 | 57.06 | 656,693 | 45.21 | |
| ≥40 | 5045 | 8.01 | 46,735 | 3.22 | |
| Obesity | 8122 | 12.90 | 56,142 | 3.87 | <0.0001 |
| Subsequent diabetes | 1266 | 2.01 | 1674 | 0.12 | <0.0001 |
| Hypertensive disorders during pregnancy | 4834 | 7.68 | 42,012 | 2.89 | <0.0001 |
| Angina pectoris | 64 | 0.10 | 570 | 0.04 | <0.0001 |
| Myocardial infarction | | | | | |
| Acute myocardial infarction | 26 | 0.04 | 257 | 0.02 | <0.0001 |
| Repeated myocardial infarction | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 |
| Complications of acute myocardial infarction | 0 | 0 | 11 | 0 | 1 |
| Stroke | | | | | |
| Ischemic stroke | 71 | 0.11 | 1181 | 0.09 | <0.05 |
| Vascular syndromes of brain in cerebrovascular diseases | 9 | 0.01 | 160 | 0.01 | 0.34 |
| Transient cerebral ischemic attacks | 59 | 0.09 | 1219 | 0.08 | 0.06 |
| Hypertensives diseases | 1566 | 2.49 | 10,586 | 0.73 | <0.0001 |
| Therapeutic measures ^a | 32 | 0.05 | 236 | 0.02 | <0.0001 |

GDM gestational diabetes mellitus

^a Coronary artery bypass graft, coronary angioplasty, carotid endarterectomy and fibrinolysis

Original Article | Published: 11 January 2018

Gestational diabetes and risk of cardiovascular disease up to 25 years after pregnancy: a retrospective cohort study

Safyer McKenzie-Sampson, Gilles Paradis, Jessica Healy-Profitós, Frédérique St-Pierre & Nathalie Auger 

Acta Diabetologica 55, 315–322 (2018) | [Cite this article](#)



[JAMA Intern Med.](#) 2017 Dec; 177(12): 1735–1742.

PMCID: PMC5820722

Published online 2017 Oct 16. doi: [10.1001/jamainternmed.2017.2790](#)

PMID: [29049820](#)

Association of History of Gestational Diabetes With Long-term Cardiovascular Disease Risk in a Large Prospective Cohort of US Women

[Deirdre K. Tobias](#), ScD,^{1,2} [Jennifer J. Stuart](#), MSc,^{3,4} [Shanshan Li](#), ScD,⁵ [Jorge Chavarro](#), MD, ScD,^{2,3,6} [Eric B. Rimm](#), ScD,^{2,3,6} [Janet Rich-Edwards](#), ScD,^{3,4} [Frank B. Hu](#), MD, PhD,^{2,3,6} [JoAnn E. Manson](#), MD, DrPH,^{1,3,4} and [Cullin Zhang](#), MD, PhD, MPH^{6,7}

JAMA Network

► *Ann Med.* 2015;47(7):615–23. doi: [10.3109/07853890.2015.1099719](#), Epub 2015 Nov 9.

Previous gestational diabetes history is associated with impaired coronary flow reserve

[Mustafa Caliskan](#)¹, [Yasar Turan](#)², [Zuhal Caliskan](#)³, [Hakan Gullu](#)³, [Faika Ceylan Ciftci](#)³, [Enver Avci](#)³, [Cevdet Duran](#)², [Osman Kostek](#)¹, [Ozge Telci Caklili](#)¹, [Harun Koca](#)², [Mustafa Kulaksizoglu](#)⁴

Affiliations + expand

PMID: 26555575 DOI: [10.3109/07853890.2015.1099719](#)

► *PLoS Med.* 2018 Jan 16;15(1):e1002488. doi: [10.1371/journal.pmed.1002488](#). eCollection 2018 Jan.

Increased risk of ischemic heart disease, hypertension, and type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus, a target group in general practice for preventive interventions: A population-based cohort study

[Barbara Daly](#)¹, [Konstantinos A Toulis](#)², [Neil Thomas](#)², [Krishna Gokhale](#)², [James Martin](#)², [Jonathan Webber](#)³, [Deepi Keerthy](#)², [Kate Jolly](#)², [Ponnusamy Saravanan](#)⁴, [Krishnarajah Nirantharakumar](#)²

Affiliations + expand

PMID: 29337985 PMCID: PMC5770032 DOI: [10.1371/journal.pmed.1002488](#)

- La Diabetes gestacional es una de las complicaciones médicas más comunes durante el embarazo.
- Las mujeres con DG y sus descendientes tienen un mayor riesgo de complicaciones a corto y largo plazo, incluyendo, para las madres, el desarrollo posterior de la DM2 y la enfermedad cardiovascular y para la descendencia, un mayor riesgo de desarrollo durante toda la vida de obesidad, DM2 y síndrome metabólico.
- La DG per se, aun sin desarrollar DM2, implica el doble de riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular. Es por ello que la Diabetes Gestacional se considera un factor de riesgo Cardiovascular “emergente”.



El peso al año posparto es un fuerte predictor

- Obesidad, especialmente obesidad central y visceral
- Diabetes
- Síndrome metabólico
- Trastornos lipídicos e hipertrigliceridemia futura

Conclusiones del Embarazo en el riesgo cardiovascular en la mujer



- El embarazo puede tener un impacto importante en el riesgo cardiovascular de las mujeres, no solo durante el periodo gestacional, sino también a largo plazo.
- Complicaciones como la preeclampsia, la hipertensión gestacional y la diabetes gestacional son indicadores tempranos de un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares en el futuro.
- La detección temprana, el control de los factores de riesgo y la vigilancia continua son esenciales para reducir el impacto de estas complicaciones y mejorar la salud cardiovascular a largo plazo en mujeres.



Dislipidemia en la mujer

Dislipidemia en la mujer

El manejo de las hipercolesterolemias en las mujeres, especialmente a lo largo de las diferentes etapas de la vida, tiene particularidades que deben tenerse en cuenta debido a los cambios hormonales que afectan los niveles de colesterol y el riesgo cardiovascular

Factores de Riesgo Específicos en la Mujer

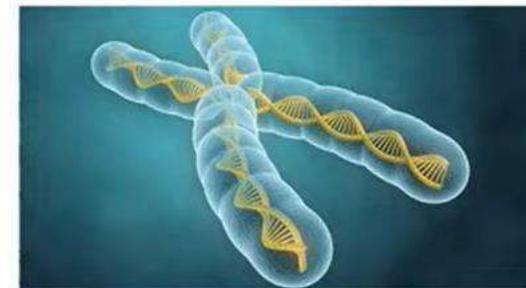
Menopausia: Los niveles de estrógenos disminuyen durante la menopausia, lo que aumenta los niveles de colesterol LDL (colesterol "malo") y disminuye el HDL (colesterol "bueno"). Esto incrementa el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Anticonceptivos orales: Algunos anticonceptivos hormonales pueden elevar ligeramente los niveles de colesterol y triglicéridos.

Embarazo: Durante el embarazo, los niveles de colesterol tienden a aumentar como parte de los cambios fisiológicos normales.

Síndrome de ovario poliquístico (SOP): Puede asociarse con dislipidemias y resistencia a la insulina.

Perfil lipídico Deterioro en menopausia



| | Hombre | Mujer fértil | Menopausia |
|-----|--------|--------------|------------|
| CT | ↑ | ↓ | ↑ |
| HDL | ↓ | ↑ | ↓ |
| LDL | ↑ | ↓ | ↑ |



Tratamiento de la Hipercolesterolemias en las mujeres

- El **tratamiento** de las hipercolesterolemias en las mujeres sigue pautas generales similares a las de los hombres, pero existen **consideraciones particulares según la edad, el estado hormonal y la presencia de otras enfermedades.**

- Es crucial **evaluar el riesgo cardiovascular global** de la mujer antes de decidir el tratamiento. Las herramientas de evaluación del riesgo, como el SCORE o el ASCVD Risk Calculator, pueden guiar las decisiones terapéuticas.

- Algunas calculadoras no siempre reflejan bien el riesgo en mujeres, por lo que es importante considerar la historia clínica completa, antecedentes familiares y otros factores.

El manejo incluye tanto cambios en el estilo de vida como tratamiento farmacológico cuando es necesario.

- **Cambios en el estilo de vida**

- **Dieta:** Se recomienda una dieta baja en grasas saturadas, grasas trans y colesterol. Incluir más frutas, verduras, granos enteros, pescado, y aceites saludables como el de oliva o el de aguacate.
- **Ejercicio:** Realizar ejercicio aeróbico moderado, como caminar, nadar o andar en bicicleta, al menos 150 minutos por semana.
- **Control del peso:** Mantener un peso saludable es importante, ya que el sobrepeso puede aumentar los niveles de colesterol LDL (colesterol "malo").
- **Dejar de fumar y reducir el consumo de alcohol:** Fumar reduce el colesterol HDL (colesterol "bueno") y puede aumentar el riesgo cardiovascular

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico está indicado en mujeres que no logran controlar sus niveles de colesterol solo con cambios en el estilo de vida, o si presentan un riesgo cardiovascular elevado.

Estatinas: Son el tratamiento de primera línea para reducir el colesterol LDL

Las **estatinas** actúan inhibiendo la síntesis de colesterol en forma directa

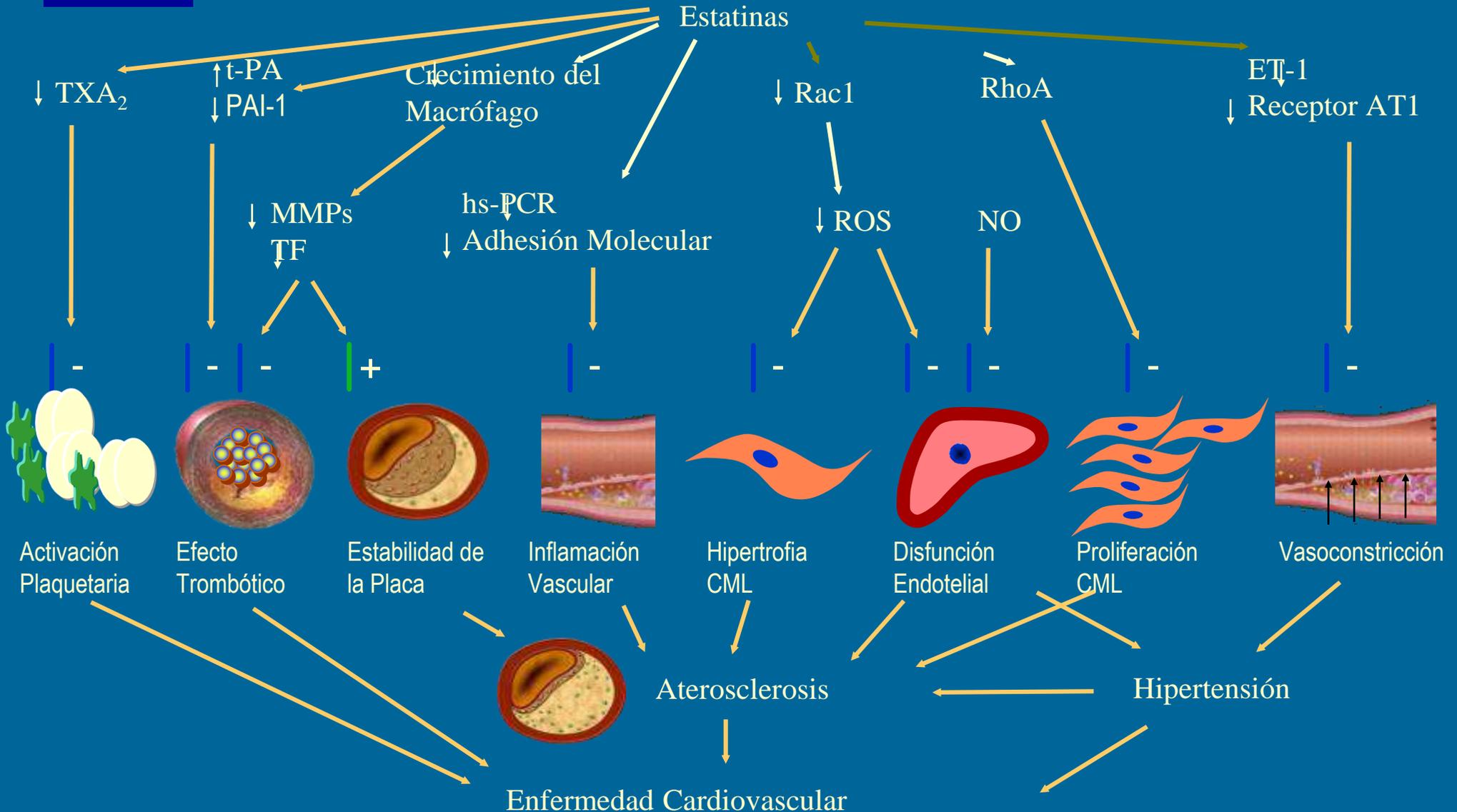
ESTATINAS

Inhibidores selectivos y competitivos de la
**3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A
(HMGCoA) reductasa**



- Las estatinas disminuyen el cLDL porque inducen un aumento en la expresión de los receptores hepáticos para LDL, aumentando de esta forma el clearance de colesterol-LDL.
- Disminuyen los niveles sanguíneos de triglicéridos y aumentan los de colesterol-HDL

Múltiples efectos de las Estatinas sobre la Pared Arterial



- El grado de reducción de c-LDL depende de la dosis y tipo de estatina que se utilice
- Existe una considerable variación interindividual en la reducción de c-LDL con la misma dosis de la estatina prescrita, que pueden ser debidas a condicionantes genéticos y ambientales



Circulation
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

Neil J. Stone, Jennifer Robinson, Alice H. Lichtenstein, C. Noel Bairey Merz, Conrad B. Blum, Robert H. Eckel, Anne C. Goldberg, David Gordon, Daniel Levy, Donald M. Lloyd-Jones, Patrick McBride, J. Sanford Schwartz, Susan T. Shero, Sidney C. Smith, Jr, Karol Watson and Peter W.F. Wilson



- El grado de reducción de c-LDL depende de la dosis y tipo de estatina que se utilice
- Existe una considerable variación interindividual en la reducción de c-LDL con la misma dosis de la estatina prescrita, que pueden ser debidas a condicionantes genéticos y ambientales

| High-Intensity Statin Therapy | Moderate-Intensity Statin Therapy | Low-Intensity Statin Therapy |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Daily dose lowers LDL-C on average, by approximately $\geq 50\%$ | Daily dose lowers LDL-C on average, by approximately 30% to $< 50\%$ | Daily dose lowers LDL-C on average, by $< 30\%$ |
| Atorvastatin (40[†])–80 mg Rosuvastatin 20 (40) mg | Atorvastatin 10 (20) mg Rosuvastatin (5) 10 mg Simvastatin 20–40 mg[‡] Pravastatin 40 (80) mg Lovastatin 40 mg <i>Fluvastatin XL 80 mg</i> Fluvastatin 40 mg bid <i>Pitavastatin 2–4 mg</i> | <i>Simvastatin 10 mg</i> Pravastatin 10–20 mg Lovastatin 20 mg <i>Fluvastatin 20–40 mg</i> <i>Pitavastatin 1 mg</i> |

Otras opciones:

Ezetimiba: Puede ser una opción en combinación con estatinas si los niveles de LDL no son adecuados con las estatinas solas.

Inhibidores de PCSK9: Para mujeres con hipercolesterolemia familiar o en casos donde las estatinas y la ezetimiba no logran reducir suficientemente el colesterol

Fibratos: Especialmente útiles en mujeres con hipertrigliceridemia.

Ácidos grasos omega-3: Pueden ser recomendados para disminuir los niveles de triglicéridos.



Tratamiento de la Hipercolesterolemias en las mujeres embarazadas

- Los cambios en la concentración de los lípidos durante la gestación se empiezan a producir ya desde la decimosegunda semana, progresando conforme avanza la misma.
- **Se ha demostrado repetidamente que la concentración de lípidos aumenta considerablemente durante el embarazo, sigue siendo muy difícil definir cuál es el rango de normalidad dentro de este periodo**
- En el embarazo normal, la mujer muestra un incremento fisiológico del 30-50% de colesterol total en plasma en un proceso conocido como hipercolesterolemia materna fisiológica

- El tratamiento de la hipercolesterolemia en mujeres embarazadas es un desafío debido a los cambios fisiológicos durante el embarazo y la necesidad de proteger tanto a la madre como al feto.
- Los niveles de colesterol tienden a aumentar de manera natural durante el embarazo como parte de las adaptaciones fisiológicas para el desarrollo fetal. Sin embargo, en casos de hipercolesterolemia severa, como la hipercolesterolemia familiar, puede ser necesario intervenir.
- El tratamiento de la hipercolesterolemia en mujeres embarazadas debe seguir un enfoque muy cauteloso debido a los posibles riesgos para el feto.
- **Las guías clínicas tienden a priorizar enfoques no farmacológicos.**

-
- La mayoría de las guías, incluidas las de la American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) y la European Society of Cardiology (ESC), coinciden en que los medicamentos hipolipemiantes comunes deben evitarse durante el embarazo.
- Medicamentos contraindicados durante el embarazo:
- Estatinas, Ezetimiba Fibratos, Inhibidores de PCSK9 y Niacina (ácido nicotínico).

- El uso de ácidos grasos omega-3 durante el embarazo es muy beneficioso tanto para la madre como para el feto. Los omega-3 son un tipo de grasa poliinsaturada que incluye el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA).
- La ingesta recomendada para el periodo de embarazo y de lactancia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) es de 300 mg/d de DHA y 200 mg/d de EPA.
- En el embarazo de mujeres con Hipercolesterolemia Familiar Homocigota se puede utilizar la aféresis de lipoproteínas para descender el c-LDL y prevenir complicaciones.

La Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos relajó su advertencia sobre las estatinas, eliminando la contraindicación general del fármaco en todas las mujeres embarazadas. Comunicado sobre la seguridad de los medicamentos publicado el 20/07/2021.

Resultados perinatales tras la exposición a estatinas durante el embarazo

Dr. Jui-Chun Chang; Yen-Ju Chen; Chieh Chen; Wei-Szu Lin, Máster; Yi-Ming Chen; Ching-Heng Lin y otros.

- En este estudio de cohorte de 1 443 657 embarazos, en el que a 469 mujeres se les dispensaron estatinas recetadas durante el embarazo, la exposición materna a estatinas durante el embarazo no se asoció con un mayor riesgo de anomalías congénitas entre los hijos, pero se asoció con bajo peso al nacer (<2500 g) y parto prematuro en comparación con ninguna exposición.
- Los bebés expuestos a estatinas también tenían más probabilidades de tener una puntuación más baja de Apgar en el minuto. Sin embargo, es importante que no hubo un aumento en el riesgo de anomalías fetales en los bebés expuestos a las estatinas.

Conclusiones Riesgo cardiovascular en la mujer. Manejo de la dislipidemia

Los factores emergentes en la salud cardiovascular femenina subrayan la importancia de un enfoque personalizado en la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares en mujeres.

Es fundamental aumentar la conciencia sobre estos factores y promover la investigación enfocada en la salud cardiovascular femenina para mejorar los resultados a largo plazo.

Es importante que las mujeres tomen un rol activo en su salud cardiovascular, prestando atención a los factores de riesgo y realizando chequeos regulares con su médico para prevenir y tratar cualquier problema de manera oportuna.

Tratamiento de las hipercolesterolemias en los adultos mayores

El envejecimiento como proceso individual y colectivo es uno de los aspectos fundamentales del mundo moderno.

Los cambios demográficos

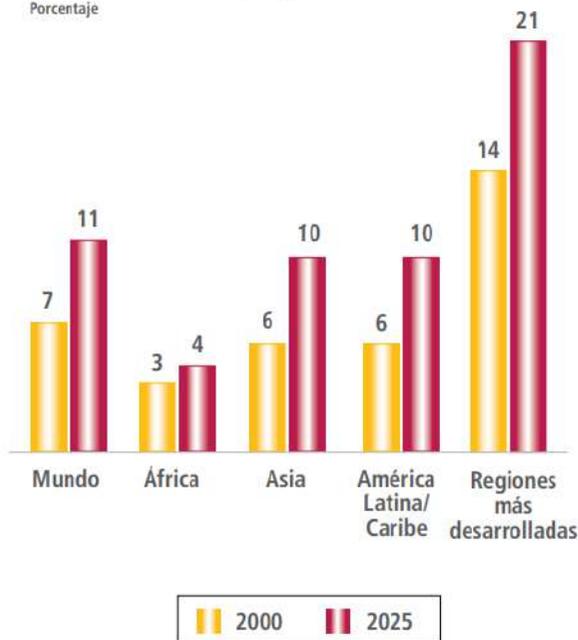
Envejecimiento inexorable

Porcentaje de personas de 60 años y más, 1950-2050.
Países de América del Sur



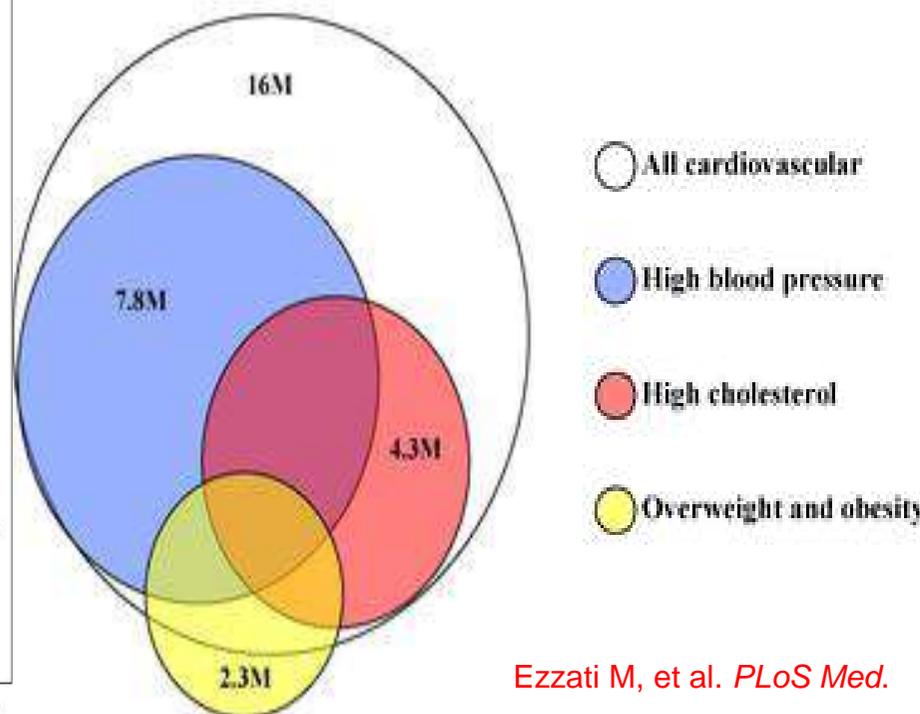
Fuente: Proyecciones de Población, CELADE, 2005

Población de 65 años y mayor
Porcentaje



Fuente: ONU. World Population Prospects: The 2002 Revision (escenario medio), 2003.

Mortality



Ezzati M, et al. *PLoS Med.* 2005;2(5):e133.

Para el año 2025, más del 11% de la población mundial será mayor de 65 años y en las regiones más desarrolladas + del 20% de la población tendrá 65 años y más.

Más del 80% de los individuos que mueren por enfermedad arterial coronaria son mayores de 65 años.

1. ¿Es el colesterol alto un factor de riesgo para todas las causas de muerte y mortalidad cardiovascular en las personas muy mayores?
2. ¿ Debemos tratar la hipercolesterolemia en los adultos mayores? ¿Cuál es el mejor fármaco?
3. ¿Que dicen los diferentes estudios sobre el tratamiento con estatinas de la hipercolesterolemia en los adultos mayores ?
4. ¿Cual es la mejor dosis que deben recibir estos pacientes?
5. Efectos Adversos
6. ¿Que dicen guias internacionales sobre el tratamiento con estatinas de la hipercolesterolemia en los adultos mayores ?
7. ¿Que hacer cuando no hay respuesta o intolerancia?

¿ Es el colesterol alto un factor de riesgo para todas las causas de muerte y mortalidad cardiovascular en las personas muy mayores?

Hay un incremento lineal en el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria en sujetos con hipercolesterolemia



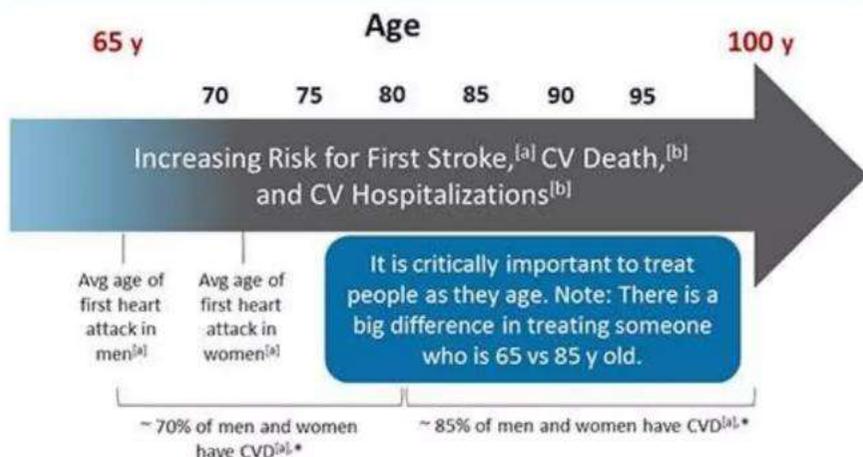
El riesgo de muerte cardiaca aumenta mas de 5 veces con el incremento de la edad.

¿ Es el colesterol alto un factor de riesgo para todas las causas de muerte y mortalidad cardiovascular en las personas muy mayores?

Aging itself is the strongest risk factor for nonfatal and fatal ASCVD events

Elderly population = High CV risk

Old Age Equals Increased Risk for CVD



*CVD = CHD, HF, stroke, hypertension, or a combination of these.
a. Jacobson TA, et al. *J Clin Lipidol.* 2015;9(6 suppl):S1-122.
b. Forman D, Wenger NK. *J Geriatr Cardiol.* 2013;10:123-128.

↑ CVD with Aging



En el envejecimiento hay:

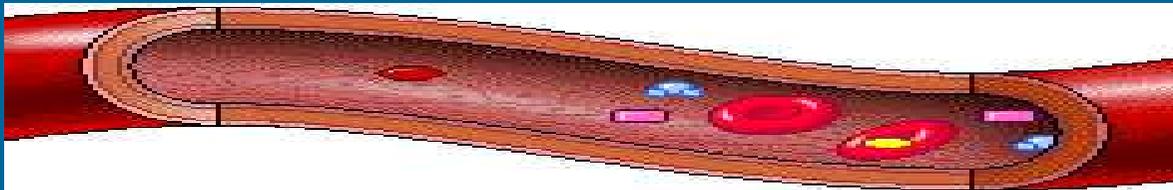
Liberación de ácidos grasos libres de los adipocitos

Hay una disminución de la masa de tejido metabólicamente activo

Hay una disminución de la capacidad oxidativa de los tejidos.

Resultado:

↑ de los niveles de ácidos grasos libres → ↑ el riesgo de enfermedad cardiovascular



En el envejecimiento hay cambios en la pared de la arteria:
Las células endoteliales pierden su capacidad proliferativa y su capacidad para reparación.

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) descienden.

En el proceso de la aterosclerosis interviene la peroxidación lípida de las LDL, la formación de la placa, la estimulación de los macrófagos de la pared vascular y la proliferación del músculo liso.

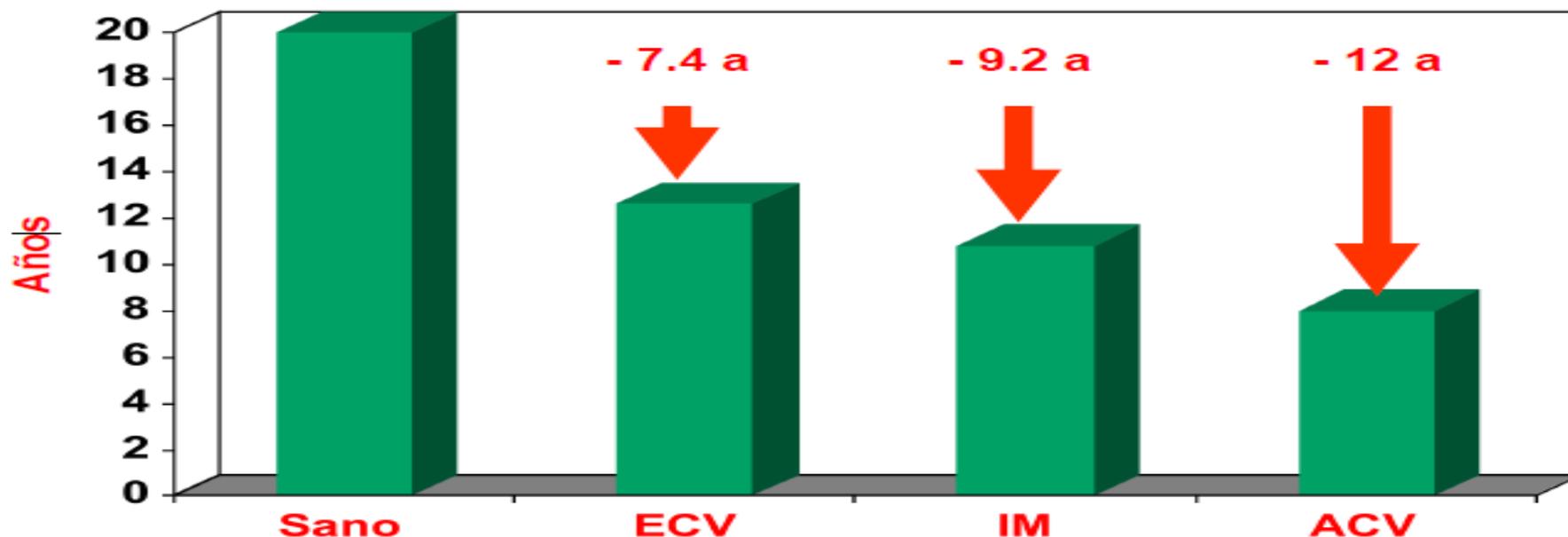


Todos éstos son mecanismos en la formación de la placa de ateroma que, junto con la baja producción de ON, incrementan el riesgo vascular.

Es el colesterol alto un factor de riesgo para todas las causas de muerte y mortalidad cardiovascular en las personas muy mayores?

Aterotrombosis significativamente acorta la Expectativa de Vida

Expectativa promedio de vida a los 60 años (hombres)



Serie de Framingham: 5070 pacientes sin ECV al ingreso

¿Es el colesterol alto un factor de riesgo para todas las causas de muerte y mortalidad cardiovascular en las personas muy mayores?

El estudio Kaiser (The Kaiser Permanent Coronary Heart Disease in the Elderly Study)



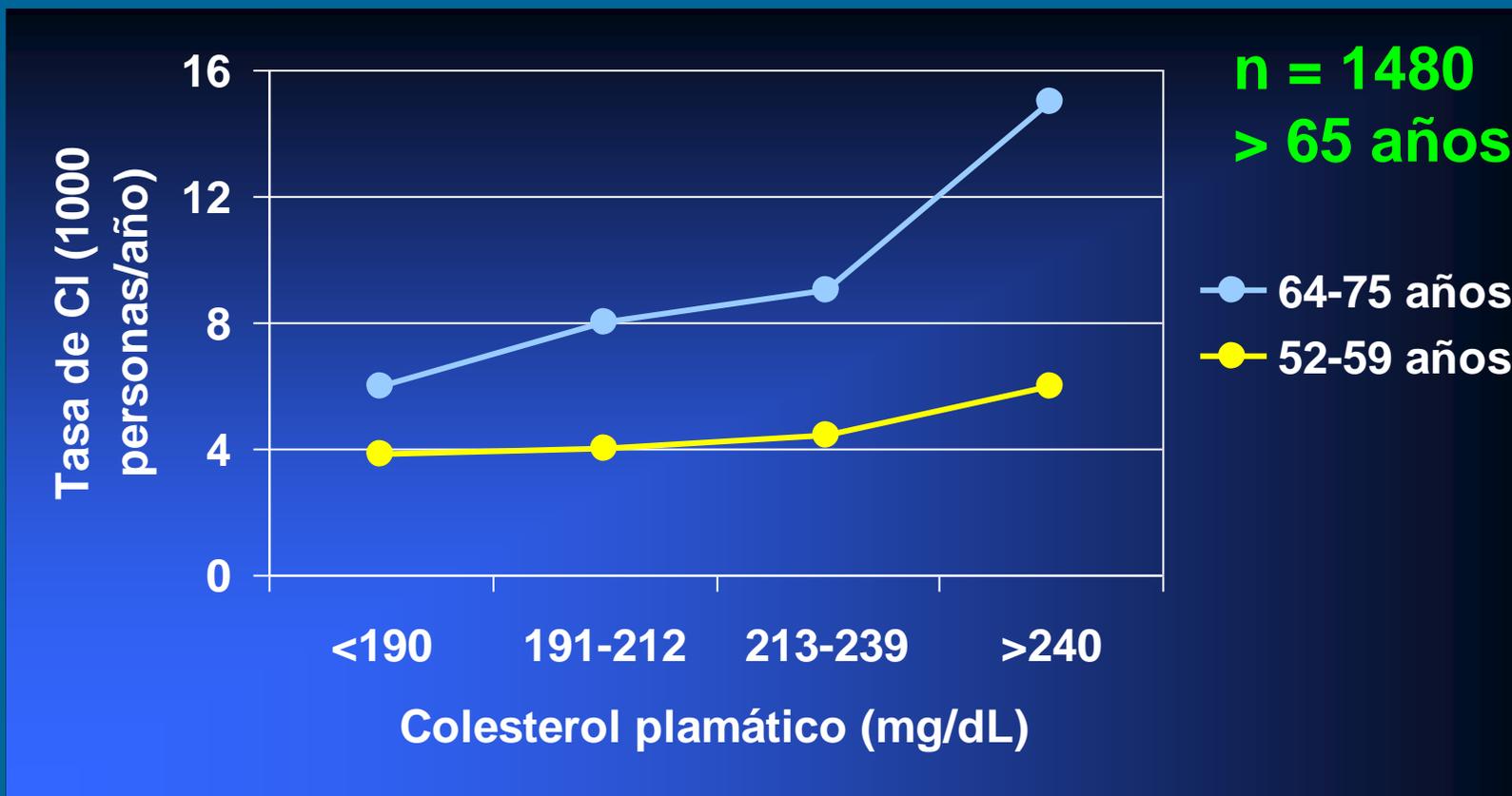
A mayor edad , mayor riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular

Se encontró que la hipercolesterolemia fue un factor de riesgo importante para el desarrollo de la aterosclerosis coronaria en varones de 60 a 79 años seguidos durante 10 años.

El **riesgo** se incrementó con el aumento de la edad. **A los 60 años fue de 2.2 x 1000; mientras que a los 75 años era de 11.3 x 1,000.**

Los pacientes en el grupo con colesterol más alto (> 279 mg/dL) tuvieron una mortalidad por cardiopatía isquémica 1.38 veces más alta que los individuos con niveles más bajos.

Honolulu Heart Study: Relación entre edad, colesterol y cardiopatía isquémica en varones a los 12 años de seguimiento.



1 ¿Es el colesterol alto un factor de riesgo para todas las causas de muerte y mortalidad cardiovascular en las personas muy mayores?

Si

2. ¿ Si lo es hay que tratar la hipercolesterolemia en los adultos mayores?



Las investigaciones experimentales, epidemiológicas y genéticas han indicado que **la elevación del LDL-C es una de las principales causas de cardiopatía coronaria**, y ensayos clínicos recientes han demostrado que los tratamientos que reducen su concentración también reducen el riesgo de cardiopatía .



Desde el ATP III el objetivo primario de los tratamientos hipocolesterolemiantes sigue siendo la reducción del LDL-C.

- La terapéutica está basada principalmente en reducir los niveles de LDL colesterol y para ello los **cambios del estilo de vida** son la piedra angular
La modificación del estilo de vida incluye atención a la dieta, la actividad física, el consumo de alcohol, el consumo de tabaco y el manejo del estrés .
- En los individuos con mayor riesgo debido a la presencia de concentraciones elevadas o muy elevadas de LDL-C o de múltiples factores de riesgo también puede ser necesario un **tratamiento farmacológico** para reducir el LDL-C, cuyos valores deseables dependen del riesgo absoluto de cada individuo.

Cambios en el estilo de vida



Cambios en la Dieta



- **La prescripción de la dieta debe ser "individualizada"** según el estado metabólico, el índice de masa corporal y la edad
- Debe adaptarse al estilo de vida del paciente, los hábitos alimenticios, las enfermedades concurrentes, el estado financiero, junto con el origen cultural y étnico.



- Las Directrices del Colegio Estadounidense de Cardiología / Asociación Estadounidense del Corazón (ACC / AHA) de 2019 sobre la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares recomiendan que **“ todos los adultos deben consumir una dieta saludable que enfatice la ingesta de verduras, frutas, nueces cereales integrales, proteínas magras de origen vegetal o animal y pescado y minimiza la ingesta de grasas trans, carnes rojas y carnes procesadas, carbohidratos refinados y bebidas azucaradas.”**
- En general se recomienda un aporte calórico aproximado de 30 kcal/kg/día en caso de normopeso y, si hubiere sobrepeso u obesidad, disminuyendo a 25 kcal/kg/día.

Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA y col. Directriz de 2019 ACC / AHA sobre la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares: un informe del Grupo de Trabajo del Colegio Estadounidense de Cardiología / Asociación Estadounidense del Corazón sobre guías de práctica clínica. *Circulación* 2019; 140: e596-e646.

- Las **Guías de la Asociación Americana del Corazón** recomiendan realizar una **dieta de tipo mediterránea** con abundancia de frutas y verduras con ácidos grasos omega-3
- El estudio **PREDIMED (Prevención Con Dieta Mediterránea)**, ensayo de intervención dietética de prevención primaria mostró que entre personas de alto riesgo enfermedad cardiovascular una **dieta mediterránea** suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos **redujo la incidencia de eventos cardiovasculares** importantes
Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Prevención primaria de enfermedades cardiovasculares con dieta mediterránea. N Engl J Med 2013; 368: 1279-90
- El **Lyon Diet Heart Study**, ensayo aleatorio simple ciego de prevención secundaria comparando una dieta de tipo mediterráneo frente a una dieta occidental prudente. **Mostró mayores beneficios con la dieta mediterránea** (reducción de casi un 70% en los eventos cardíacos)
Lorgeril MD, Salen P, Martin JL, et al. Dieta mediterránea, factores de riesgo tradicionales y tasa de complicaciones cardiovasculares tras un infarto de miocardio Informe final del Lyon Diet Heart Study. Circulation 1999; 99: 779-85.

Cambios en el estilo de vida



Actividad física

El ejercicio regular mejora el el manejo de las dislipemias al reducir:

- Los triglicéridos
- Aumenta el colesterol de lipoproteínas de alta densidad
- Mejora el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina
- Reduce el peso corporal
- Reduce los marcadores inflamatorios y mejora la función endotelial

Actividad física



- Las recomendaciones actuales de la **American Heart Association**, que se basan en las Pautas de **actividad física son por lo menos 150 minutos por semana de ejercicio aeróbico de intensidad moderada o 75 minutos por semana o ejercicio aeróbico vigoroso, o una combinación de ambos.**
- Es recomendable realizar una actividad física que sea lo máximo tolerable por el individuo

3. En los casos que también necesiten tratamiento farmacológico ¿ Cual es el mejor fármaco a utilizar?

Hipercolesterolemias en el Adulto Mayor

¿Cual es el mejor fármaco a utilizar?



Las **estatinas** actúan inhibiendo la síntesis de colesterol en forma directa



- *Las estatinas disminuyen el cLDL porque inducen un aumento en la expresión de los receptores hepáticos para LDL, aumentando de esta forma el clearance de colesterol-LDL.*
- Disminuyen los niveles sanguíneos de triglicéridos y aumentan los de colesterol-HDL
- Los efectos pleiotrópicos.

Cardiovascular
risk category
and LDL target

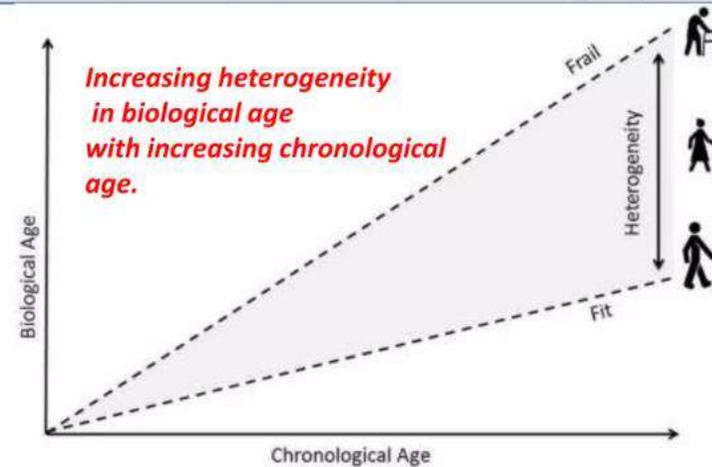
*Three steps of treating
dyslipidaemia*

Int. J. Mol. ci. 2022, 23(16), 9326

Age and
Comorbidities

Drug therapy
and possible
adverse effects

• The elderly are a diversified population



*Three relevant geriatric
conditions may
influence therapeutic
decision making*

- **Functional Impairment**
- **Life Expectancy**
- **Polypharmacy**

Espectro de atributos personales que pueden influir en la decisión clínica de tratar una hiperlipemia en la tercera edad

| Ancianos que muy probablemente deban recibir tratamiento hipolipemiante con estatinas | Ancianos en los que es dudoso que deban recibir tratamiento hipolipemiante con estatinas |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| • Moderadamente mayores (65 -75 años). | • Muy ancianos (> 75 años). |
| • Fisiológicamente sanos (robustos). | • Fisiológicamente enfermos (frágiles). |
| • Con enfermedad arteriosclerótica clínica establecida o con dos o más factores de riesgo. | • Sin enfermedad arteriosclerótica previa o sin otros factores de riesgo asociados. |
| • Sin ninguna o mínimas enfermedades que limiten su esperanza de vida. | • Con varias enfermedades importantes asociadas, poca calidad o esperanza de vida. |
| • Optimistas, motivados, con actividad física, buena formación, socialmente activos. | • Pesimistas, depresivos, sedentarios, escasa formación, socialmente desatendidos. |

3. ¿Que dicen los diferentes estudios sobre el tratamiento con estatinas de la hipercolesterolemia en los adultos mayores ?

Estudios en adultos mayores con estatinas en prevención primaria

| Estudio | Pacientes n total | Dosis | n Placebo | n Estatina | Disminución de los eventos cardiovasculares (%) |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------|---------------|-------------------------------------------------------|
| AFCAPS | 6,605: 5,608 hombres y 997 mujeres que no tenían enfermedad cardiovascular. De ellos, 22% fueron de 65-73 años | Lovastatina 20-40 mg/día | 3,304 | 3,301 | 37 |
| PROSPER | 5,804 pacientes mayores de 70 años que tuvieron o tienen alto riesgo para enfermedad cardiovascular | Pravastatina 40 mg/día | 2,913 | 2,891 | 15 |

AFCAPS: The Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; PROSPER: Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease;

Estudios en adultos mayores con estatinas en prevención primaria



Estatinas y resultados clínicos de la prevención primaria en personas mayores de 75 años: el estudio SCOPE-75

Kyu kim Chan Joo Lee, Cuña Chi-Young y colab.

Se evaluaron 6414 pacientes entre 2005 y 2016 en un hospital universitario Terciario. Se analizaron 1278 pacientes (639 usuarios de estatinas, 639 no usuarios de estatinas). En una mediana de seguimiento de 5,2 años, **los usuarios de estatinas tuvieron tasas más bajas de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares adversos mayores y muerte por todas las causas.**

La terapia con estatinas para la prevención primaria se asoció claramente con un menor riesgo de eventos cardiovasculares y muerte por todas las causas en personas mayores de 75 años. Estos resultados respaldan un uso más activo de estatinas en esta población

Benefits of Statins in Elderly Subjects Without Established Cardiovascular Disease

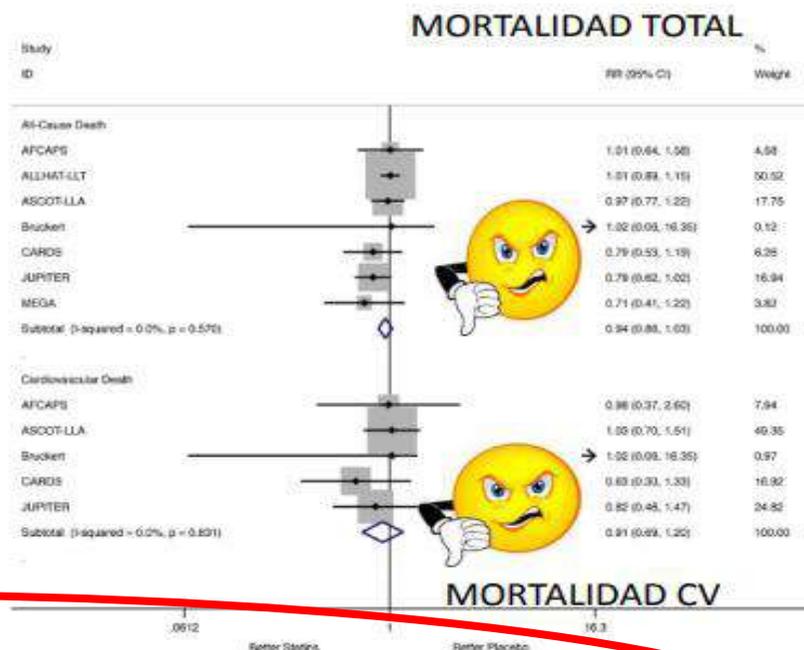
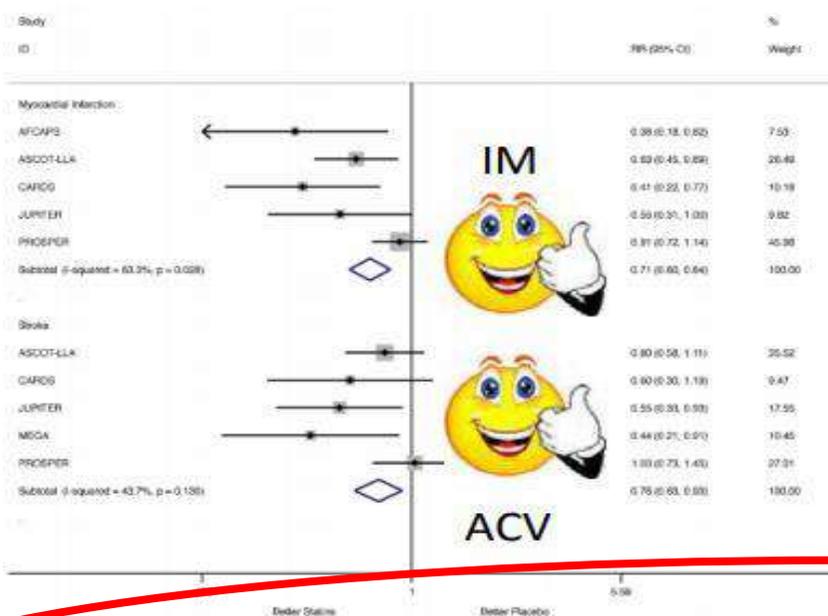
A Meta-Analysis



JACC

JOURNAL of the AMERICAN COLLEGE of CARDIOLOGY

(J Am Coll Cardiol 2013;62:2090-9)



En mayores de 65 años con **alto RCV**, sin enfermedad CV establecida, las estatinas reducen significativamente la incidencia de IM y ACV, pero no prolongan significativamente la supervivencia a corto plazo.

Estudios en adultos mayores con estatinas en prevención primaria



STAREE (Statins for Reducing Events in the Old) es un ensayo en curso que tiene como objetivo evaluar la eficacia de 40 mg/día de atorvastatina frente a placebo en 9971 sujetos mayores de 70 años sin enfermedad cardiovascular previa. Se espera que sus resultados se den a conocer en el 2025. Se comenzó en 2015 reclutamiento.

ClinicalTrials.gov. Un ensayo clínico de terapia con estatinas para reducir eventos en ancianos (STAREE). Disponible en línea en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02099123>

PREVENTABLE (Pragmatic Evaluation of events And Benefits of Lipid-lowering in older Adults) es el último ensayo en curso que evalúa la eficacia de las estatinas en pacientes muy ancianos sin enfermedad cardiovascular iniciado en septiembre de 2020, tiene como objetivo demostrar el beneficio de la atorvastatina 40 mg/día en la reducción de muerte, demencia y discapacidad persistente y un criterio de valoración secundario compuesto de deterioro cognitivo leve y eventos vasculares. Estará en fase de reclutamiento hasta junio de 2026.

ClinicalTrials.gov. EVALUACIÓN PRagmática DE EVENTOS Y BENEFICIOS DE LOS REDUCTORES DE LÍPIDOS EN ADULTOS MAYORES (PREVENIBLES). Disponible en línea en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04262206>



Estatinas en prevención Secundaria: Estudios

Estudios con estatinas en prevención secundaria en adultos mayores



| Estudio | Pacientes n total | Dosis | n Placebo | n Estatina | Reducción de la mortalidad total (%) | Reducción de eventos cardiovasculares (%) |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------|---------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 4S | 4,444 pacientes de entre 35-75 años, de los cuales 1,021 son mayores de 65 años | Simvastatina 20-40 mg/día | 486 | 370 | 34 | 43 |
| CARE | 4,159 con antecedentes de IM, de 59 ± 9 años | Pravastatina 40 mg/día | 2,078 | 2,081 | 34 | 27 |
| LIPID | 9,014 pacientes, de los cuales 3,514 tienen 65-75 años | Pravastatina 40 mg/día | 2,9013 | 2,891 | 21 | 24 |
| HPS | 20,536 pacientes, de los cuales 5,750 (28%) son mayores de 70 años | Simvastatina 40 mg/día | 10,267 | 10,269 | 13 | 24 |

4S: Scandinavian Simvastatin Survival; IM: infarto al miocardio; CARE: Cholesterol and Recurrent Events; HPS: Heart Protection Study; LIPID: Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease.

ATEROMA

BOLETIN OFICIAL DE LA SOLAT Y DE LA SILAT BAJO LA RESPONSABILIDAD
DE LA ASOCIACION BOLIVIANA DE ATEROESCLEROSIS

Marzo 2008

asobat04@yahoo.com

Volumen 5 N°1

Autoridades de la SOLAT 2015-2017

Presidente

Dr. Francisco Fonseca Brasil

Vicepresidente

Dr. Miguel Angel Falasco Argentina

Secretario

Dr. Marcelo Casado Brasil

Meta-Análisis Muestra que las Estatinas Reducen la Mortalidad de Toda Causa en 22% en Pacientes Mayores con Enfermedad Cardíaca Coronaria (ECC)

Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema J.W, de Craen A.J.M., y Eisenberg M.J., Statins for secondary prevention in elderly patients. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:37-45.

En pacientes mayores con ECC documentada, las estatinas reducen la mortalidad de toda causa, así como la mortalidad por ECC, infarto de miocardio no fatal, necesidad de revascularización y stroke. Los investigadores dicen que la magnitud del beneficio con estatinas reduciendo en 22% la mortalidad de toda causa es mayor que la previamente estimada.

A pesar de la evidencia positiva en muchos ensayos con estatinas, estas continúan siendo subutilizadas en pacientes mayores porque la evidencia no ha mostrado consistentemente que reducen la mortalidad. El Dr Jonathan Afilalo y col (McGill University, Montreal, QC). "Esperan que este estudio despertará la conciencia en clínicos de que ésta es una terapia probada que ha sido considerablemente subutilizada en nuestros pacientes de más alto riesgo."

Específicamente, las preocupaciones aumentaron después de la publicación del estudio PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly

at Risk), un estudio que falló en mostrar un efecto de la terapia estatinica sobre la mortalidad de toda causa en pacientes entre 70 a 82 años con factores de riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular documentada. El PROSPER no presentó resultados estratificados para cohortes primaria y secundaria, dejando preguntas acerca de posibles beneficios de las estatinas en los pacientes de prevención secundaria.

Con estos antecedentes los investigadores realizaron un meta-análisis para determinar si las estatinas reducen la mortalidad de toda causa en pacientes mayores con ECC y cuantificar los efectos del tratamiento. Incluyeron nueve estudios, con 19,569 pacientes entre 65 y 82 años de edad. En adición a los datos publicados en subgrupos de mayores incluyendo los estudios 4S, CARE, LIPID y HPS, los investigadores obtuvieron datos no publicados en subgrupo de mayores y de prevención secundaria del estudio PROSPER.

En general, la revisión mostró que el uso de estatina para prevención secundaria en pacientes mayores con ECC documentada redujo la mortalidad por toda causa en 22% y la mortalidad por ECC en 30%. El infarto de miocardio no fatal fue reducido en 26%, la necesidad de revascularización en 30% y el stroke en 25%.

Afilalo dijo que el beneficio es mayor que el esperado, principalmente porque dos meta-análisis de pacientes jóvenes y mayores mostraron que el número necesario a tratar para salvar un paciente era 56 y 61 respectivamente. En este meta-análisis focalizado en pacientes mayores el número necesario a tratar para salvar un paciente fue de 28.

Los autores concluyen que las estatinas reducen la mortalidad de toda causa en pacientes mayores y la magnitud de este efecto es sustancialmente mayor que el previamente estimado.

Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials

*Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration**

Summary

Background Statin therapy has been shown to reduce major vascular events and vascular mortality in a wide range of individuals, but there is uncertainty about its efficacy and safety among older people. We undertook a meta-analysis of data from all large statin trials to compare the effects of statin therapy at different ages.

Methods In this meta-analysis, randomised trials of statin therapy were eligible if they aimed to recruit at least 1000 participants with a scheduled treatment duration of at least 2 years. We analysed individual participant data from 22 trials (n=134 537) and detailed summary data from one trial (n=12 705) of statin therapy versus control, plus individual participant data from five trials of more intensive versus less intensive statin therapy (n=39 612). We subdivided participants into six age groups (55 years or younger, 56–60 years, 61–65 years, 66–70 years, 71–75 years, and older than 75 years). We estimated effects on major vascular events (ie, major coronary events

THE LANCET VOLUMEN 393, NÚMERO 10170, P407-415, 02 DE FEBRERO DE 2019

En este metanálisis de datos de 28 ensayos entre 186 854 personas (con 14 483 [8%] mayores de 75 años en la asignación al azar), combinaron poblaciones de prevención primaria y secundaria, con el uso de estatinas por un lapso de 5 años, observándose beneficios estadísticamente significativos con las estatinas en todos los grupos de edad; por cada reducción de 1 mmol / L (38,7 mg / dL) en el nivel de colesterol LDL, **las reducciones relativas en los eventos vasculares mayores (es decir, eventos coronarios mayores, accidentes cerebrovasculares y revascularizaciones coronarias) fueron del 22% en los menores de 75 años y del 13% en los de 75 años o más.**

En pacientes de 75 años o más (combinando poblaciones de prevención primaria y secundaria), el tratamiento con estatinas no previno las muertes relacionadas con eventos vasculares

Estudios con estatinas en prevención Secundaria en adultos mayores



Adherencia a las estatinas y mortalidad en pacientes de 80 años o más después del infarto agudo de miocardio.

Base de datos del sistema de salud integrado del sur de California, en 5629 pacientes mayores de 80 años que estuvieron internados entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2016 y fueron seguidos prospectivamente después del alta los autores estudiaron la adherencia a las estatinas y la mortalidad. La adherencia se determinó en función de la proporción de días cubiertos (PDC). Si el PDC fue $\geq 80\%$, la adherencia se clasificó como alta; un PDC entre $80\% - 40\%$ se consideró parcial y bajo si el PDC era $< 40\%$. El 68.8% eran altamente adherentes a las estatinas, 20.4% eran parciales y 10.8% se consideraban como adherentes bajos.

Después de un seguimiento promedio de 4,3 años la mortalidad aumentó en los pacientes con adherencia baja en comparación con los usuarios de estatinas altamente adherentes.

Resultados cardiovasculares y mortalidad asociados con la interrupción de las estatinas en pacientes mayores que reciben polifarmacia

(Artículo publicado en JAMA 14 de junio de 2021)

Este estudio de cohorte retrospectivo basado en una población que incluyó a **29 047 residentes de la región italiana de Lombardía de 65 años o más** que recibían tratamiento ininterrumpido con estatinas, hipotensores, antidiabéticos y agentes antiplaquetarios desde el 1 de octubre de 2013 hasta el 31 de enero de 2015, con un seguimiento hasta el 30 de junio del 2018.

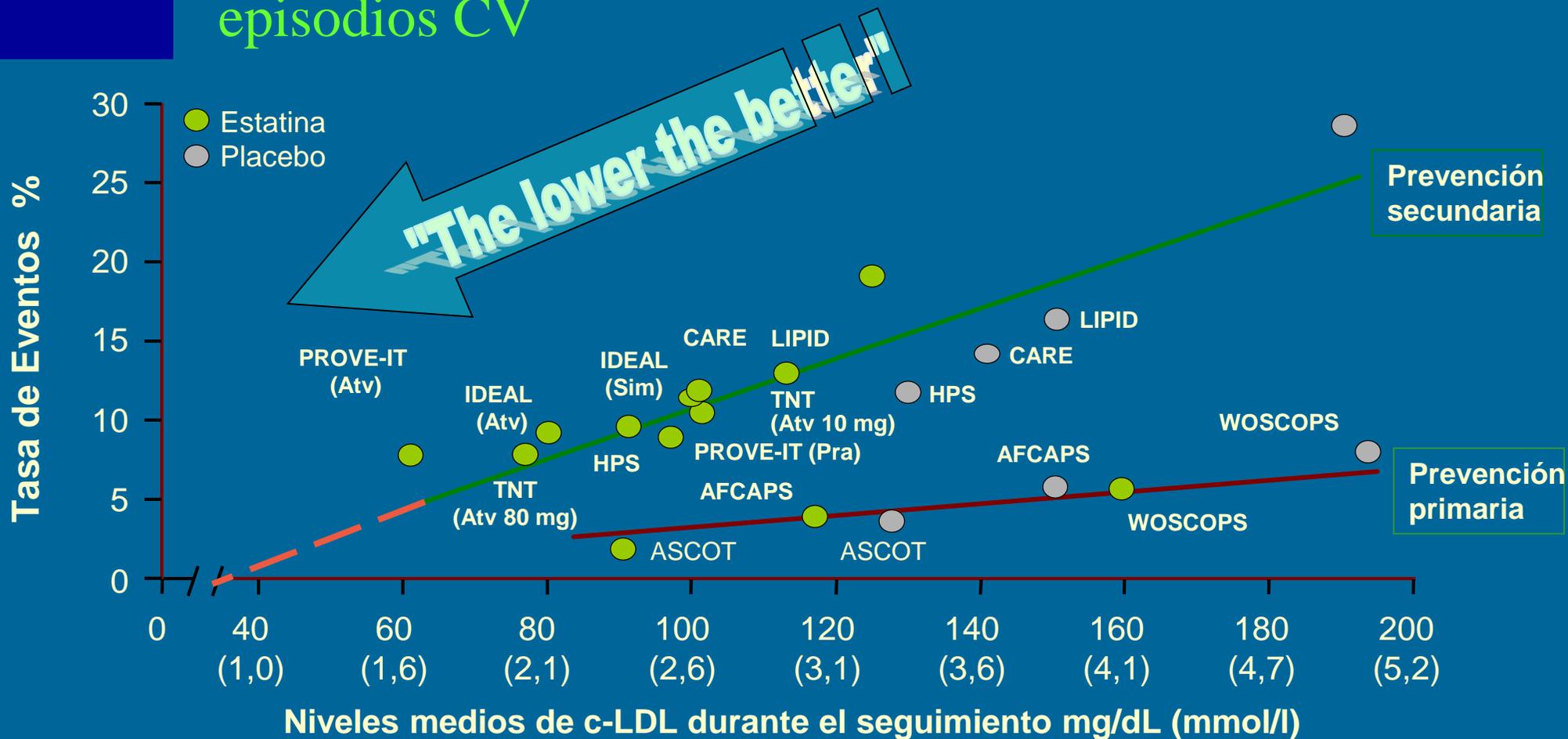
Se vió que en pacientes con polifarmacia, discontinuar las estatinas mientras se mantenían otras terapias farmacológicas se asoció con un aumento de la morbimortalidad cardiovascular.

3. ¿Que dicen los diferentes estudios sobre el tratamiento con estatinas de la hipercolesterolemia en los adultos mayores ?

- En prevención primaria puede plantearse de acuerdo a los estudios un inicio de tratamiento con estatinas para los adultos mayores con factores de riesgo CV y buena expectativa de vida.
- De acuerdo a la mayoría de los estudios es recomendable la utilización de estatinas en los adultos mayores en prevención secundaria por haber demostrado beneficio clínico, tanto en la reducción de eventos vasculares mayores (IAM no mortal, revascularización e ictus), en reducción de mortalidad CV y mortalidad por todas las causas

4. ¿Cual es la mejor dosis de estatinas que deben recibir estos pacientes?

Relación entre cLDL e incidencia de episodios CV



CV: Cardiovascular

Atv = atorvastatina; Pra = pravastatina; Sim = simvastatina; PROVE-IT = Pravastatin or AtorVastatin Evaluation and Infection Therapy; IDEAL = Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering; ASCOT = Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial; AFCAPS = Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study; WOSCOPS = West of Scotland Coronary Prevention Study

Estatinas Tratamiento

| Estudio | Seguimiento | Resultados |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------|
| SAGE (Study Assessing Goals in the Elderly) se incluyó a 893 pacientes de entre 65 y 85 años con historia de eventos cardiovasculares. Se evaluó la eficacia de atorvastatina 80 mg/día contra pravastatina 40 mg/día. | 12 meses | Reducción de eventos cardiovasculares adversos |
| MIRACL, (Myocardial Ischemia Reduction with Acute Cholesterol Lowering Trial) se aleatorizó a 3.086 pacientes con SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST) a recibir dosis altas de estatinas (atorvastatina 80 mg/día) o placebo, con un inicio precoz (entre 24 y 96 hs) divididos en 2 grupos, el primero con personas menores de 65 años, y el segundo de mayores o iguales a 65 años | 4 meses | Reduce objetivo primario combinado (mortalidad, IAM o angina) |

Estudio Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events (ALLIANCE)

Un subanálisis de 1.001 personas de entre 65 y 78 años del estudio **Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events (ALLIANCE)**, que administraba hasta 80mg de atorvastatina o tratamiento convencional para lograr un cLDL < 80mg/dl, demostró una **mayor reducción en muerte coronaria o IAM no mortal en aquellos pacientes que recibían altas dosis de estatinas.**

Estudio PROVE-IT

Un subanálisis del estudio PROVE-IT, tratamiento intensivo con estatinas (atorvastatina 80 mg/día) frente a un tratamiento moderado (pravastatina 40 mg/día) para prevenir la aparición de nuevos eventos coronarios en pacientes que habían sido ingresados por síndrome coronario agudo. 4.162 pacientes seguidos en promedio durante dos años, de los cuales 624 eran mayores de 70 años. Se analizó el evento combinado formado por la aparición de muerte, infarto de miocardio, angina inestable que requiere hospitalización, ictus o nueva revascularización coronaria) **Comparado con pravastatina la atorvastatina redujo la mortalidad en un 16% y en personas de edad avanzada la reducción del cLDL por debajo de 70 mg/dl se acompaña de beneficios adicionales**

Estudio JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin)

- 17802 sujetos de ambos sexos en prevención primaria, con PCR elevada y un colesterol-LDL < 130 mg/dL.
- Los pacientes fueron randomizados a 20mg diarios de Rosuvastatina o placebo.
- 5695 de los participantes tenían 70 años o más y la **rosuvastatina redujo significativamente los eventos vasculares en este subgrupo**. Además, la reducción del riesgo absoluto fue mayor en el grupo de mayor edad en comparación con los participantes más jóvenes

Estatinas en prevención Primaria en pacientes Mayores

Diferencias en la prevención de nuevos eventos cardiovasculares con terapia con estatinas en personas mayores de 75 años y más: un estudio de cohorte en la base de datos de seguros de salud nacionales de Corea del Sur.

Kim K , Kwak A , Choi CU , Kim JH , Kim MG , Oh JM , Ji E

Un total de 5629 pacientes mayores de 75 años se enrolaron para realizar un estudio de cohorte para comparar la efectividad de los regímenes de estatinas para la prevención primaria , entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2011, en Corea del Sur .

El tratamiento con estatinas de moderada y alta intensidad se asoció significativamente con un menor riesgo de evento cardio y cerebro vascular isquémico en comparación con el uso de estatinas de baja intensidad. **No se observó beneficio en la mortalidad.**

ALLHAT

The Antihypertensive and Lipid-Lowering
Treatment to Prevent Heart Attack Trial-

Diseño aleatorizado
de ALLHAT



Pacientes
hipertensos de
alto riesgo

Consent /
aleatoriz.
(42,418)

amlodipino
clortalidona
Doxazosina
lisinopril

Elegible para tto
hipolipemiente

No elegible para tto
hipolipemiente

Consent / Aleatorización (10,355)

Pravastatina

atención habitual

Seguimiento para CI y otras variables hasta la muerte o final del estudio (6 años) de las personas mayores participantes en el Ensayo Clínico sobre la Reducción de los Lípidos (LLT), subestudio del Ensayo Clínico de Tratamiento Antihipertensivo e Hipolipemiente para la Prevención del Infarto de Miocardio (ALLHAT-LLT) realizado entre los años 1994 y 2002

Estudios con estatinas en prevención primaria en adultos mayores



Subanálisis del **estudio ALLHAT-LLT**, publicado el 22 de mayo de 2017, en JAMA Internal Medicine, los investigadores identificaron a 1.467 pacientes de 65 años y más tratados con pravastatina y 1.400 tratados con dieta hipolipemiente y ejercicio. La edad media fue de aproximadamente 71 años, y el nivel basal de colesterol LDL fue de 148 mg / dL tanto en la pravastatina como en los de dieta. 6 años de seguimiento. **El tratamiento con pravastatina no redujo el riesgo de mortalidad por todas las causas.**

Las estatinas no aportan beneficios a los adultos mayores sin Enfermedad Cardiovascular

- El ensayo HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation) examinó la eficacia de 10 mg/día de rosuvastatina frente a placebo en la reducción del riesgo cardiovascular en 12.705 sujetos sin ASCVD en 21 países. En el subgrupo de personas mayores de 70 años, la terapia con estatinas no redujo el riesgo cardiovascular después de 5 años de tratamiento

Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al.. Investigadores HOPE-3. Reducción del colesterol en personas de riesgo intermedio sin enfermedad cardiovascular . N Engl J Med . (2016) 374 :2021–31. 10.1016/j.jvs.2016.07.054

•5. Efectos Adversos

Algunas consideraciones sobre posibles efectos adversos en la utilización de estatinas en el Adulto Mayor

Efectos adversos de las estatinas en el Adulto Mayor

En adultos mayores el uso de altas dosis de estatinas no incrementan la efectividad sino que aumentan el riesgo de efectos adversos:

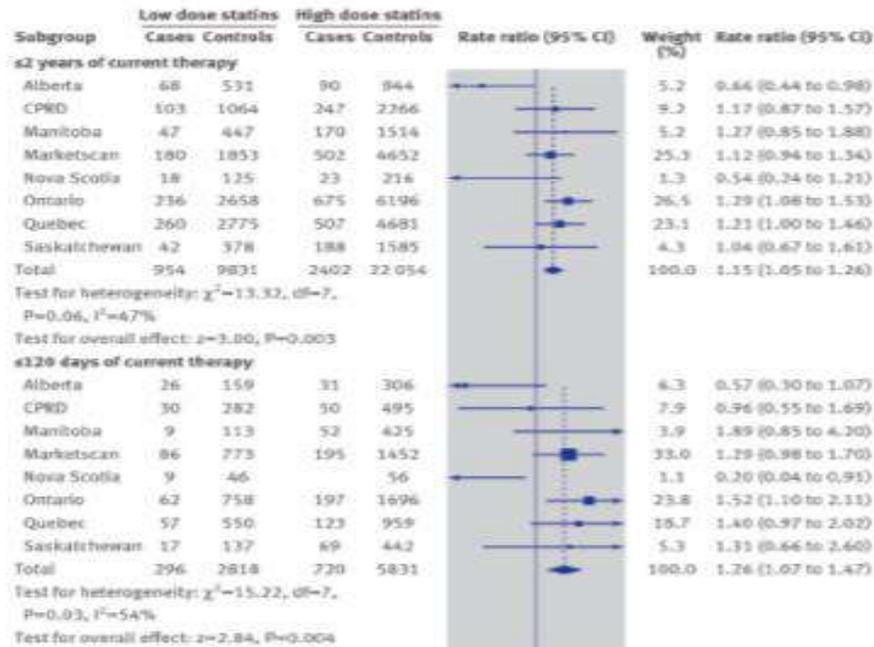
- Mayores molestias del tracto gastrointestinal
- Mayor riesgo de miopatía y elevación de las transaminasas.

Efectos adversos de las estatinas en el Adulto Mayor



Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases

BMJ 2014;348:g3244 doi: 10.1136/bmj.g3244 (Published 29 May 2014)



Aumento significativo en el riesgo de diabetes en consumidores de estatinas de mayor potencia en comparación con las de menor potencia en los primeros 2 años.

Más frecuente en pacientes con factores de riesgo de diabetes

- Existe mayor riesgo de interacciones farmacológicas, en especial en aquellas estatinas que son metabolizadas a través del Citocromo P450.
- Las estatinas pueden tener interacciones farmacológicas con al menos 200 medicamentos de uso común, como inhibidores de la bomba de protones, clopidogrel, verapamilo, diltiazem, nifedipina, digoxina, amiodarona, antimicóticos y numerosos antibióticos y quimioterápicos, entre otros.

Factores de riesgo para el desarrollo de efectos adversos con el tratamiento de estatinas

- Edad > 75 años.
- Comorbilidades.
- Insuficiencia renal
 - Insuficiencia hepática.
- Reducción de la masa muscular.
- Polifarmacia. (fármacos que interactúan con estatinas)

¿Cuáles son los desafíos potenciales de la terapia con estatinas en pacientes mayores?

- Heterogeneidad en funcionalidad y estado de fragilidad
- Riesgo de efectos adversos
- Polifarmacia / potencial de interacciones farmacológicas
- No adherencia

6 ¿Que dicen las guías internacionales sobre el tratamiento de las hipercolesterolemias en los adultos mayores?

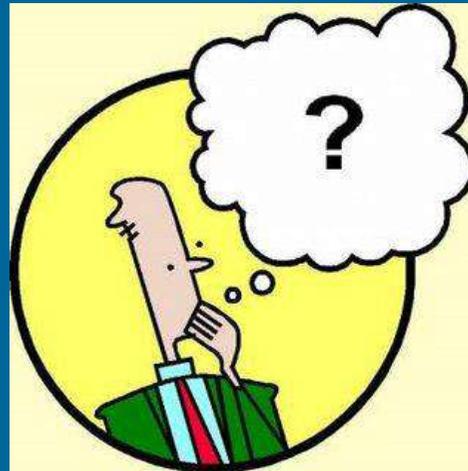


Tabla 1. Clases de recomendaciones

| | | Definición | Expresiones propuestas |
|---------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Clases de recomendaciones | Clase I | Evidencia y/o acuerdo general en que un determinado tratamiento o procedimiento es beneficioso, útil, efectivo. | Se recomienda o está indicado |
| | Clase II | Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia de un tratamiento o procedimiento. | |
| | Clase IIa | El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia. | Se debe considerar |
| | Clase IIb | La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión. | Se puede considerar |
| | Clase III | Evidencia o acuerdo general en que un tratamiento o procedimiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial. | No se recomienda |

Tabla 2. Niveles de evidencia

| | |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nivel de evidencia A | Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados. |
| Nivel de evidencia B | Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados. |
| Nivel de evidencia C | Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros. |

Recomendaciones sobre el tratamiento de la dislipemia en personas mayores (mayores de 65 años)

| Recomendaciones | Clase ^a | Nivel ^b |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|
| Se recomienda el tratamiento con estatinas para adultos mayores con ECVAS igual que para los más jóvenes ²¹⁷ | I | A |
| Se recomienda el tratamiento con estatinas para la prevención primaria, de acuerdo con el nivel de riesgo, en personas de edad ≤ 75 años ²¹⁷ | I | A |
| Se puede considerar iniciar el tratamiento con estatinas para la prevención primaria de personas mayores de 75 años cuando tengan un riesgo alto o superior ²¹⁷ | IIb | B |
| Se recomienda iniciar el tratamiento con estatinas a una dosis baja si hay afección renal significativa o posibilidad de interacciones farmacológicas, e ir aumentándola con precaución hasta alcanzar los objetivos de cLDL | I | C |

Guía ESC 2021 sobre prevención de enfermedades cardiovasculares en la práctica clínica: Desarrollada por el Grupo de trabajo para la prevención de enfermedades cardiovasculares en la práctica clínica con representantes de la Sociedad Europea de Cardiología y 12 sociedades médicas Con la contribución especial de la Asociación Europea de Cardiología Preventiva (EAPC)



Recomendaciones para el tratamiento de las dislipidemias en personas mayores (≥ 70 años)

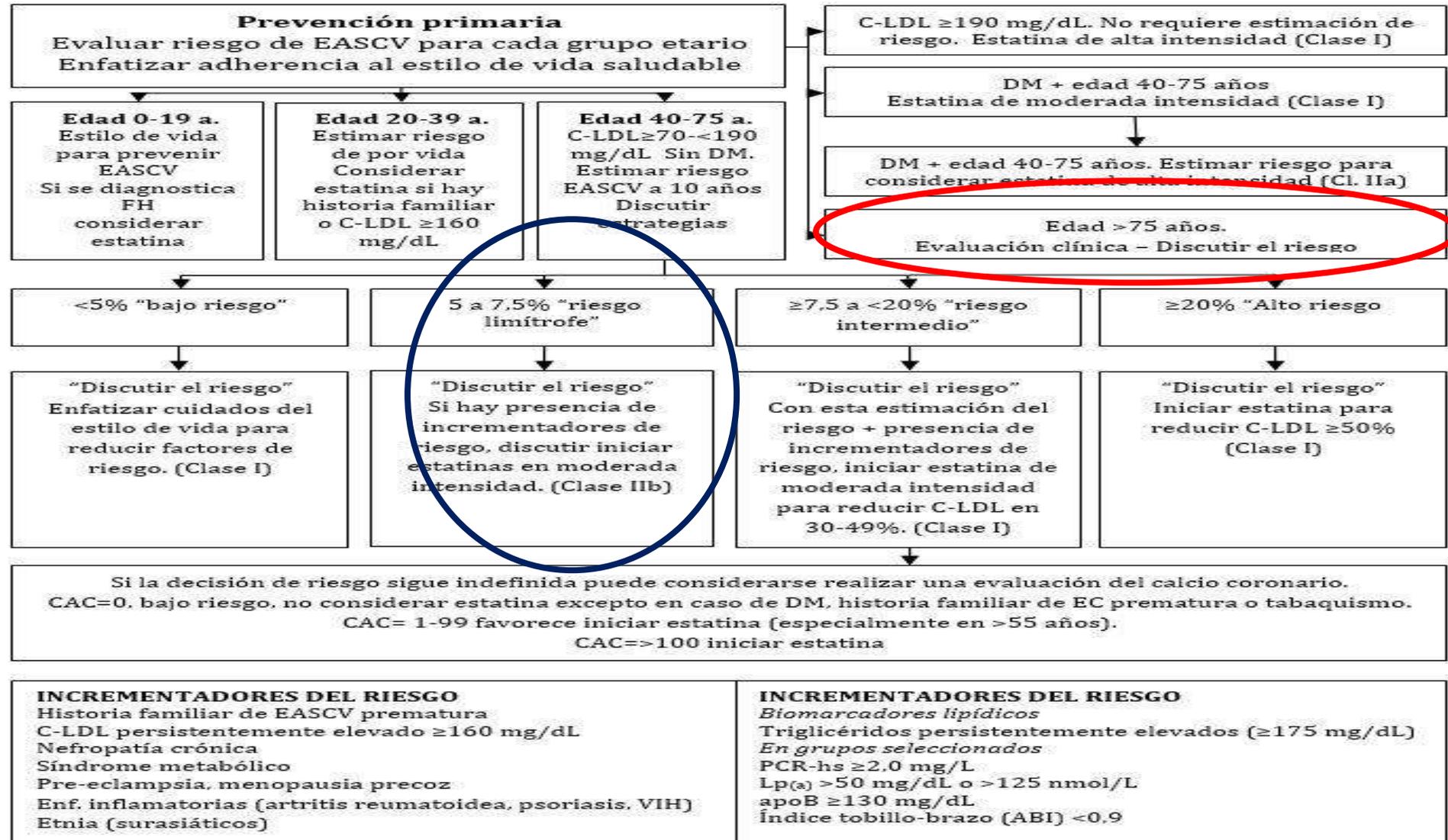
| Recommendations | Class ^a | Level ^b |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|
| Treatment with statins is recommended for older people with ASCVD in the same way as for younger patients. ^{538,539} | I | A |
| Initiation of statin treatment for primary prevention in older people aged ≥ 70 may be considered, if at high risk or above. ^{538,539} | IIb | B |
| It is recommended that the statin is started at a low dose if there is significant renal impairment and/or the potential for drug interactions. | I | C |

ASCVD = enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

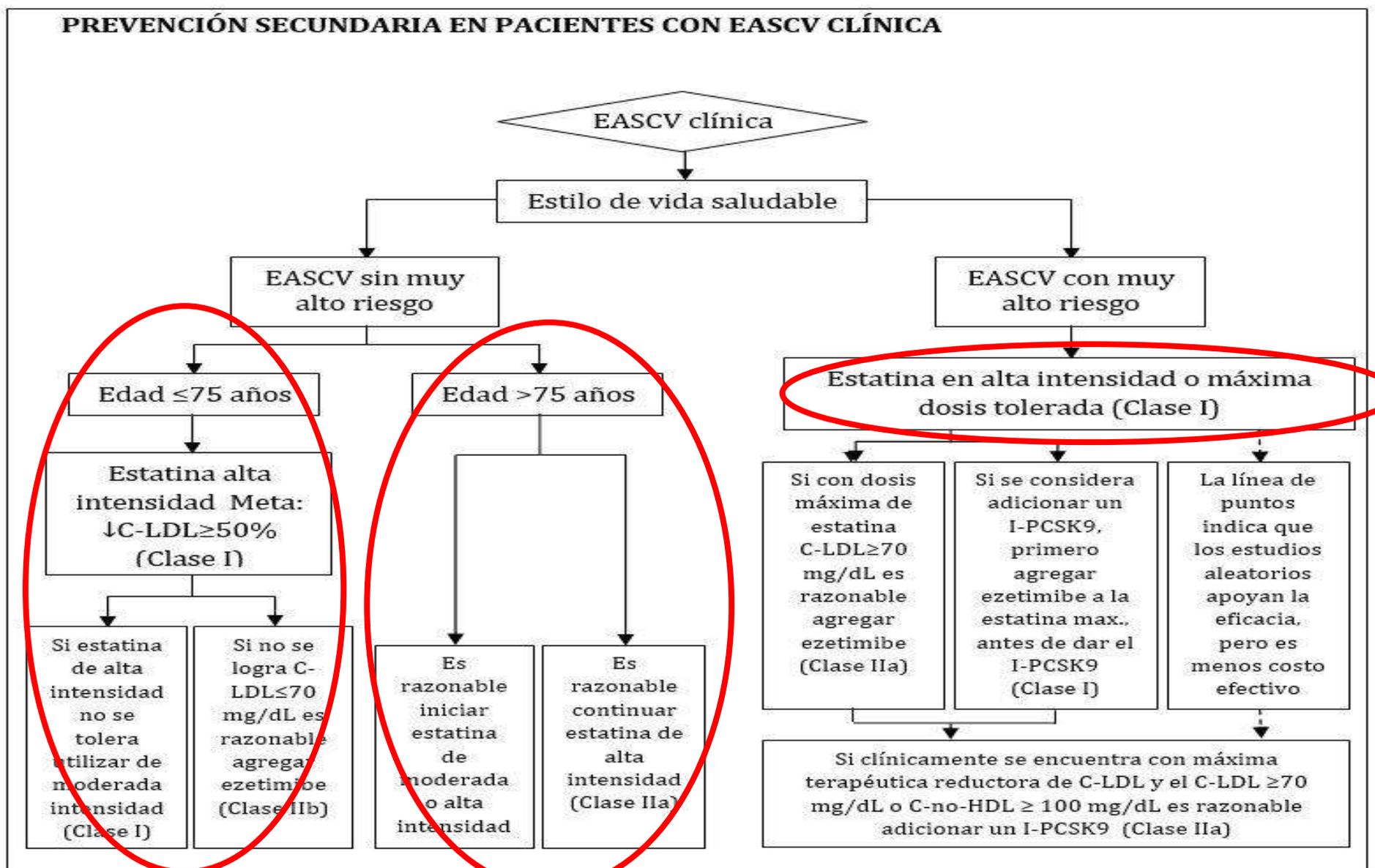
a Clase de recomendación.

b Nivel de evidencia. Adaptado de ³

PREVENCIÓN PRIMARIA



PREVENCIÓN SECUNDARIA EN PACIENTES CON EASCV CLÍNICA



Recomendaciones de 2022 del Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos (USPSTF) sobre la utilización de estatinas en prevención primaria en adultos mayores.



US Preventive Services Task Force | Recommendation Statement

August 23/30, 2022

Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults

US Preventive Services Task Force Recommendation Statement

US Preventive Services Task Force

Article Information

JAMA. 2022;328(8):746-753. doi:10.1001/jama.2022.13044

- USPSTF Releases Updated Statin Guidelines For Primary Prevention of CVD
- Latest statins guidance keeps more conservative approach to preventing first stroke or heart attack
{Guidelines maintain a relatively higher risk threshold for statin initiation}

The USPSTF recommends that adults **without** a history of CVD (i.e., symptomatic CAD or ischemic stroke) use a low- to moderate-dose statin for the prevention of CVD events and mortality when **all** of the following criteria are met: **(1)** they are aged 40 to 75 years; **(2)** they have 1 or more CVD risk factors (i.e., dyslipidemia, diabetes, hypertension, or smoking); and **(3)** they have a calculated 10-year risk of a cardiovascular event of 10% or greater (B recommendation.)

Recomendaciones de 2022 del Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos (USPSTF) sobre la utilización de estatinas en prevención primaria en adultos mayores.



USPSTF Recommendation Summary

Statin Use for the 1° Prevention of CVD in Adults

| Population | Recommendation | Grade |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 1-Adults aged 40 to 75 years 2-who have 1 or more cardiovascular risk factors 3-and an estimated 10-year CVD risk of 10% or greater | The USPSTF recommends that clinicians prescribe a statin for the primary prevention of CVD for adults aged 40 to 75 years who have 1 or more CVD risk factors (i.e. dyslipidemia, diabetes, hypertension, or smoking) and an estimated 10-year risk of a cardiovascular event of 10% or greater. | B |
| 1-Adults aged 40 to 75 years 2-who have 1 or more cardiovascular risk factors 3-and an estimated 10-year CVD risk of 7.5% to less than 10% | The USPSTF recommends that clinicians selectively offer a statin for the primary prevention of CVD for adults aged 40 to 75 years who have 1 or more CVD risk factors (i.e. dyslipidemia, diabetes, hypertension, or smoking) and an estimated 10-year risk of a cardiovascular event of 7.5% to less than 10%. The likelihood of benefit is smaller in this group than in persons with a 10-year risk of 10% or greater. | C |
| Adults 76 years or older | The USPSTF concludes that the current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of initiating a statin for the primary prevention of CVD events and mortality in adults 76 years or older. | I |

| GPC | PREVENCIÓN PRIMARIA | | PREVENCIÓN SECUNDARIA | |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Recomendación | Información adicional/observaciones | Recomendación | Información adicional/observaciones |
| AHA/ACC 2018¹⁰ | Recomendación débil (Clase IIB). Puede ser razonable iniciar con una estatina de intensidad moderada . | Recomendación débil (Clase IIB) de interrumpir tratamiento cuando hay deterioro funcional o cognitivo, pluripatología, fragilidad o expectativa de vida que limite los potenciales beneficios de las estatinas. | Recomendación moderada (Clase IIa). Es razonable iniciar con una estatina moderada-alta después de evaluar el potencial para disminuir eventos vasculares, efectos adversos, interacciones, fragilidad y preferencias del paciente. Recomendación moderada (Clase IIa). Continuar con estatinas de alta intensidad si son toleradas. | Las estatinas de intensidad moderada vs placebo han demostrado reducción significativa de eventos vasculares mayores. La comparación de estatinas de alta intensidad vs moderada no ha demostrado heterogeneidad en mayores y menores de 75 años. Las estatinas de intensidad moderada son preferibles en mayores de 75 años, debido a que en ellos los efectos adversos y la discontinuación son mayores con dosis intensivas. La decisión de dosis debería basarse en el beneficio esperado frente a otras comorbilidades. |
| ESC/EAS 2019² | Recomendación débil (Clase IIB). Puede ser considerado para mayores de 75 años y alto riesgo . Establece iniciar con la menor dosis si hay ERC grave o potenciales interacciones con otros fármacos e ir aumentando según tolerancia y objetivo de c-LDL. | | El tratamiento con estatinas está recomendado en pacientes ancianos de la misma manera que en jóvenes. | |
| ACC/AHA 2019¹² | Para mayores de 75 años, es necesario una determinación de los riesgos y una decisión compartida con el paciente sobre éstos, para decidir si iniciar el tratamiento o continuar con él. | | | |
| USPSTF 2022 | La guía concluye que la evidencia en ese momento es insuficiente para determinar el balance beneficio-riesgo de inicio en adultos mayores de 75 años. | | | |

7. ¿Que hacer cuando no hay respuesta o intolerancia?

- **Intolerancia a las estatinas:**

- Insistir en medidas no farmacológicas, reducir la dosis o cambiar a otra estatina**

Persiste intolerancia:

- Iniciar tratamiento con fibratos
- Otra opción: ezetimibe

- **Falta de respuesta:**

- La combinación de estatinas con ezetimibe

Risk Stratification for Cardiovascular Events in the IMPROVE-IT Trial

Erin A. Bohula May¹, Jennifer A. White², Michael A. Blazing², Robert P. Giugliano¹, Thomas A. Musliner², Andrew M. Tershakovec³, Amy McCagg¹, Deepak L. Bhatt¹, Christopher P. Cannon¹, Robert M. Califf² & Eugene Braunwald¹

¹TIMI Study Group, Brigham & Women's Hospital, Boston, MA, ²Duke Clinical Research Institute, Durham, NC, ³Merck & Co., Inc, Kenilworth, NJ, USA



BACKGROUND

- IMPROVE-IT, a randomized trial evaluating whether the addition of ezetimibe (EZ) to simvastatin (simva) improved cardiovascular (CV) outcomes over statin monotherapy in post-acute coronary syndrome (ACS) pts, found a 6.4% relative reduction in CV death, major coronary event or stroke with EZ/simva over simva alone (HR 0.936, 0.887-0.988, p=0.016).¹
- The REACH score predicts secondary CV events (CV death, MI, stroke, CV hosp) in stable outpts with known CV disease.²
- For this pre-specified analysis, we hypothesized that the REACH score may:
 - Identify a post-ACS population at highest risk for recurrent CV events in the IMPROVE-IT trial and
 - Define a subgroup that derives greatest benefit from the addition of ezetimibe to a statin.

METHODS

- 18,144 pts stabilized within 10d of ACS were randomized to EZ/simva 10/40mg or simva 40mg.
- Qualifying patients had:
 - Age ≥ 50 years with ≥ 1 high-risk feature, including new ST changes, + troponin, diabetes, prior MI, peripheral arterial or cerebrovascular disease, prior CABG or multivessel CAD.
 - LDL-C of 50-125mg/dL (50-100mg/dL if prior lipid-lowering therapy)
- The REACH score was calculated for 17,958 (99%) patients at baseline.
- The predictive ability of the baseline REACH quartile for the primary and individual endpoints was assessed in aggregate and by treatment.

Figure 1: REACH Score Distribution



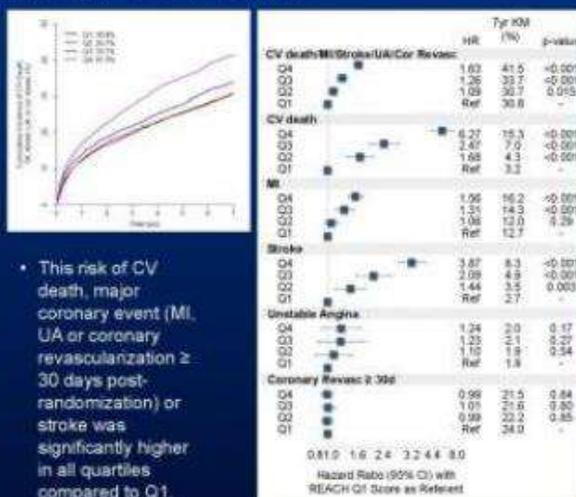
REACH Score Variables: Sex, age, smoking status, diabetes, BMI, number of diseased vascular beds, presence of CV event in the last year, CHF, atrial fibrillation, statin and ASA use, and region.

RESULTS

Table 1: Baseline Characteristics

| | Q1 (N=4578) | Q2 (N=5822) | Q3 (N=2345) | Q4 (N=4419) |
|----------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Age, yrs | 57 | 62 | 66 | 72 |
| Male, % | 72 | 77 | 77 | 76 |
| BMI, kg/m ² | 29 | 29 | 29 | 29 |
| Diabetes, % | 14 | 23 | 33 | 47 |
| Hypertension, % | 59 | 55 | 51 | 48 |
| Current Smoker, % | 21 | 38 | 42 | 38 |
| CHF, % | 0.5 | 1.4 | 3.2 | 13.4 |
| Number of vascular beds, % | | | | |
| One | 87.2 | 89.1 | 88.0 | 72.4 |
| Two | 2.3 | 8.8 | 11.6 | 21.6 |
| Three | 0.0 | 0.3 | 0.4 | 4.5 |
| OO = Stentless, % | 7 | 13 | 21 | 37 |

Figure 2: Risk Prediction by Quartiles for Pooled Treatment Groups for Primary and Individual Endpoints

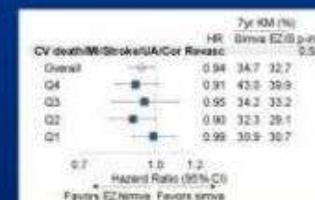


- This risk of CV death, major coronary event (MI, UA or coronary revascularization ≥ 30 days post-randomization) or stroke was significantly higher in all quartiles compared to Q1.

RESULTS

- Evaluation of the component endpoints found a gradient of risk with increasing REACH quartile for CV death, MI and stroke individually.
- Based on the ability of the REACH score to predict risk for the primary IMPROVE-IT endpoint, an endpoint that was significantly reduced by the addition to EZ to simva in the overall trial, we sought to identify a subgroup that derived greatest benefit from EZ/simva over simva alone.

Figure 3: Subgroup Analysis by REACH Score Quartile and Randomized Treatment



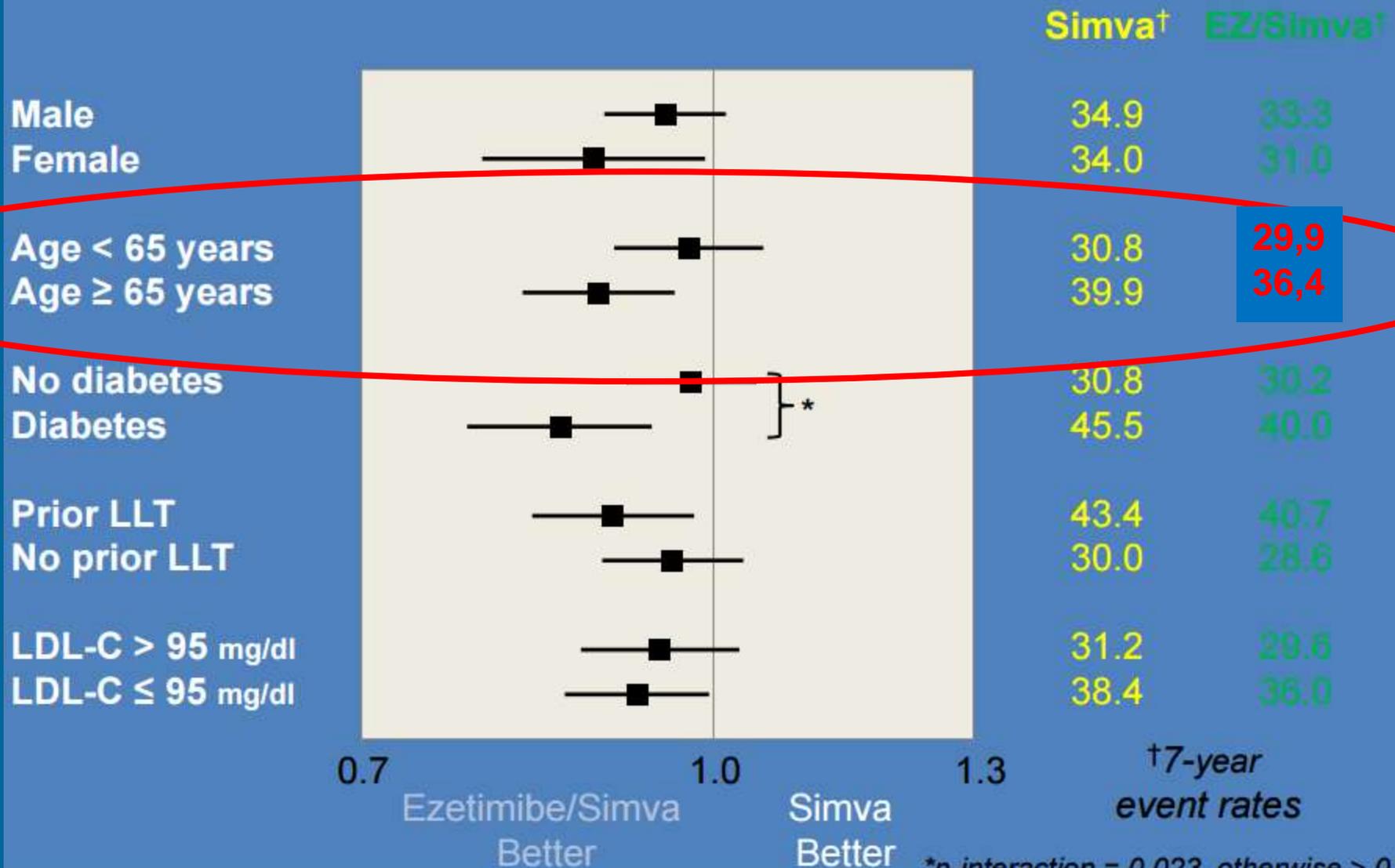
- The results were consistent with the overall trial findings when comparing outcomes for those on EZ/simva or simva alone across REACH quartiles for the primary endpoint with no modification by REACH score quartile.

CONCLUSIONS

- In this pre-specified analysis of the IMPROVE-IT trial, the REACH score, developed in a stable population, also predicts long-term CV outcomes in post-ACS patients in a graded fashion, supporting an extended application of the REACH score.
- Subgroup analysis demonstrated that ezetimibe showed similar efficacy for the primary IMPROVE-IT endpoint across the various risk groups with no formal interaction by REACH score quartile.

BIBLIOGRAPHY: ¹Cannon et al. AHA, Nov 2014; ²Wilson et al. Am J Med 2012;125

Estudio IMPROVE IT Subgrupos



¿Hay alguna alternativa para los pacientes no respondedores?

- **Inhibidores de la proteína PCSK9 (Inhibidores de proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9)** Estos anticuerpos monoclonales interfieren con la unión de la PCSK9 al rLDL y disminuyen la degradación del receptor. El mayor número de rLDL ocasiona un aumento de la captación hepática de las LDL que finalmente se traduce en reducción de los niveles de c-LDL.
- **La información del tratamiento con Evolocumab en pacientes mayores de 75 años es limitada, aunque no se han detectado problemas de seguridad en esta población.**
- **Ácido bempedoico:** Inhibidores de la citrato liasa



Conclusiones



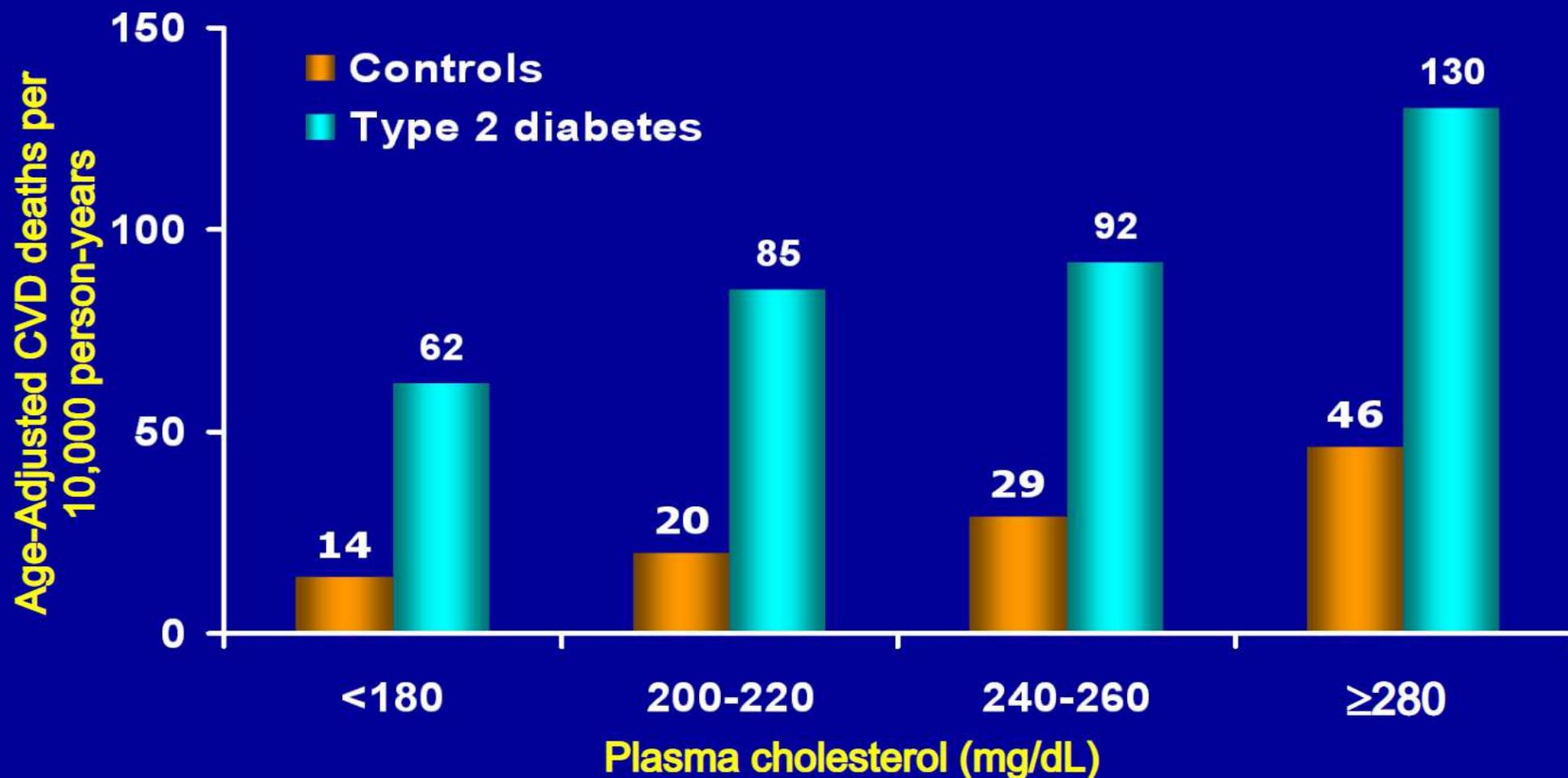
- El uso de la estatinas en la prevención secundaria es recomendable en los adultos mayores.
- En prevención primaria su indicación es incierta.
- Los riesgos de efectos adversos pueden incrementarse en los adultos mayores, en el contexto de polifarmacia, fragilidad y comorbilidades.
- La prescripción de estatinas en los ancianos sigue siendo en la actualidad una cuestión compleja por lo que su indicación debe ser individual individual dependiendo de la expectativa de vida, la edad biológica y capacidad funcional, medicación que reciben para evaluar probables eventos adversos, polifarmacia y adherencia al mismo.



“Manejo de las Hipercolesterolemias en los pacientes diabéticos”

- La dislipemia aparece en el 40-60% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) siendo de 2 a 3 veces más frecuente en la población general.

Cholesterol and CVD mortality in men with type 2 diabetes



El 70-80% de las muertes en los pacientes diabéticos son atribuibles a la arteriosclerosis, que es más precoz y más agresiva que en el resto de los individuos.



¿A que se debe?





En los diabéticos tipo 2 se ve un aumento de la grasa abdominal que se asocia con insulino resistencia, mediado en parte por la liberación por parte del tejido adiposo de adipocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa y la interleukina 6 .

Producto de la resistencia a la insulina, se produce un aumento de la liberación de ácidos grasos libres desde los adipocitos los que inducen la síntesis hepática de triglicéridos

• **Trigliceridos**



• **C-HDL**

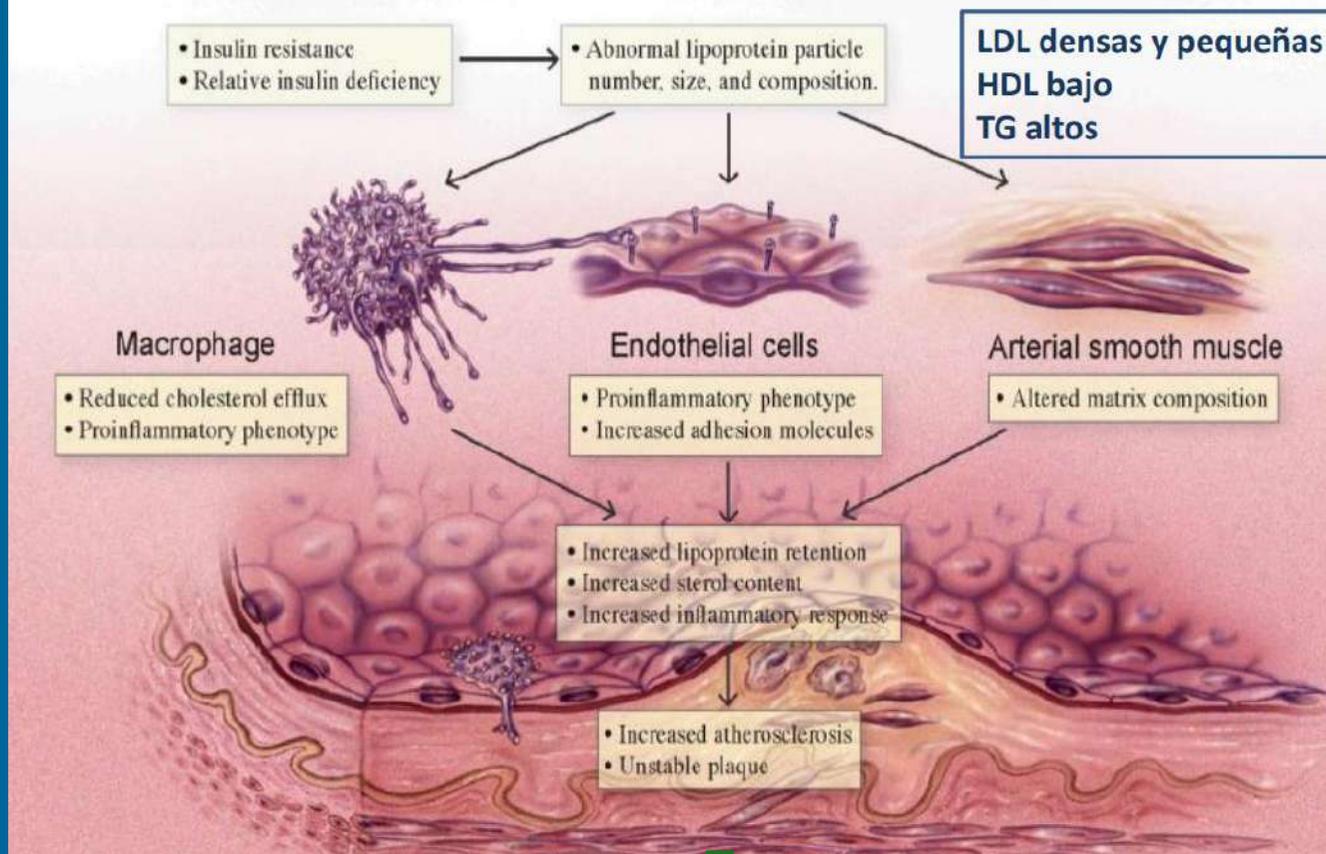


• **C-LDL**



El tamaño de las partículas de LDL-C es mucho más pequeño y más denso debido a los niveles elevados de triglicéridos, favoreciendo el ingresar a los vasos sanguíneos mucho más rápido que las partículas normales lo que aumenta el riesgo de trombosis

DISLIPIDEMIA DIABÉTICA Y PARED VASCULAR



La diabetes se considera, per se, un FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR MUY ALTO
Mortalidad del >20% a 10 años

1. ¿En virtud de que existe una dislipidemia aterogénica en la diabetes debemos utilizar estatinas para tratarlas ?
2. ¿Por el contrario las estatinas pueden tener un efecto diabetogénico?
3. ¿Qué dicen los estudios en prevención primaria y secundaria en cuanto al uso de estatinas?
4. ¿Cuales son las recomendaciones de las diferentes guías para la utilización de las estatinas en pacientes diabéticos?

Evidencia del beneficio de disminuir el nivel de c-LDL

- Hay una clara evidencia de que el c-LDL tiene un papel clave en la biología de la lesión de aterosclerosis debido a su retención y acumulación en la pared arterial que produce un mecanismo inflamatorio que da lugar a la placa de aterosclerosis
- **Los niveles elevados de C- LDL aceleran el proceso de formación de la placa aterosclerótica** a través de una mayor oxidación de las mismas y generando un daño endotelial y como consecuencia de ella se producen los eventos cardiovasculares.
- **Cuando bajamos el C- LDL se producen cambios en la placa** ya sea estabilización o regresión de la misma y como consecuencia **disminuye la incidencia de desarrollo de cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular.**

La reducción del c LDL es el principal objetivo terapéutico en estos pacientes diabéticos con dislipidemia aterogénica.



Las intervenciones terapéuticas deben estar dirigidas en dos aspectos:

- En primer lugar realizar modificaciones en el estilo de vida
- En segundo lugar el tratamiento farmacológico



El uso de estatinas como droga de primera elección

Estatinas cuando utilizarlas en los pacientes con diabetes



- Las estatinas actúan inhibiendo la síntesis de colesterol en forma directa

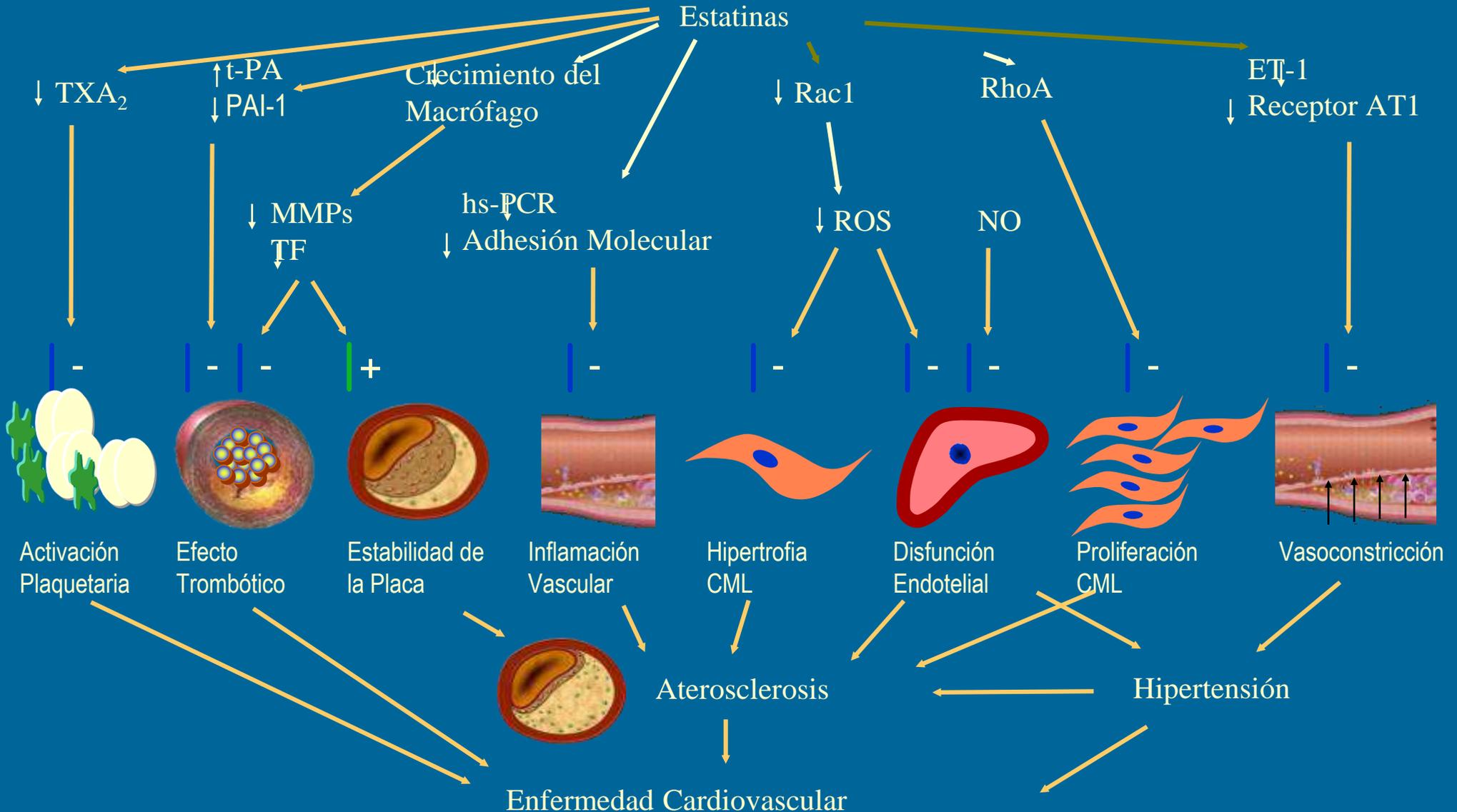
- 

ESTATINAS
Inhibidores selectivos y competitivos de la
3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A
(HMGCoA) reductasa

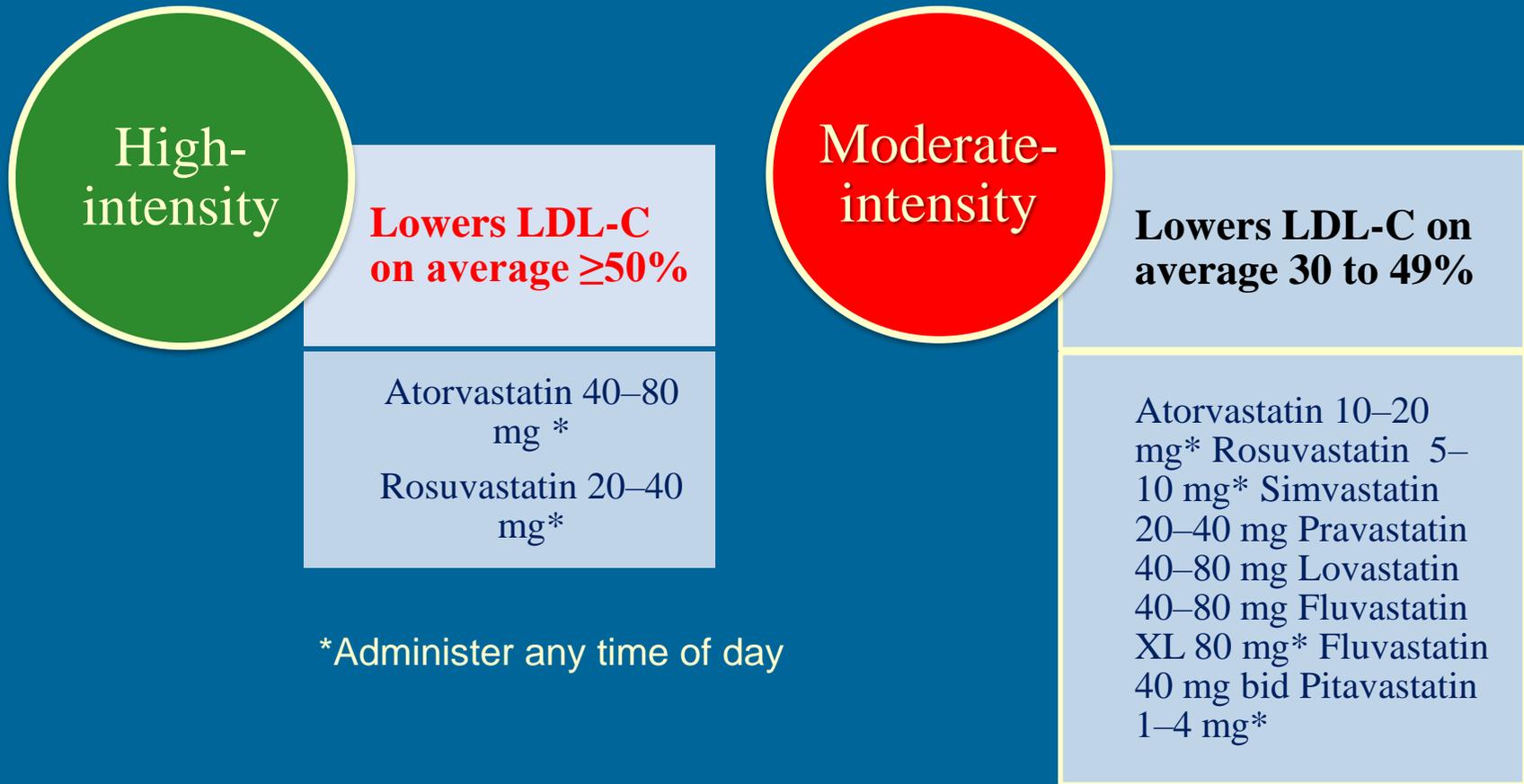


- Las estatinas disminuyen el cLDL porque inducen un aumento en la expresión de los receptores hepáticos para LDL, aumentando de esta forma el clearance de colesterol-LDL.

Múltiples efectos de las Estatinas sobre la Pared Arterial



High and Moderate-Intensity Statin Therapy



- Las estatinas También disminuyen los niveles sanguíneos de triglicéridos y aumentan los de colesterol-HDL.
- Además, las estatinas pueden aumentar el tamaño de las partículas de LDL-C para permitir una menor circulación de LDL-C más pequeño y denso.

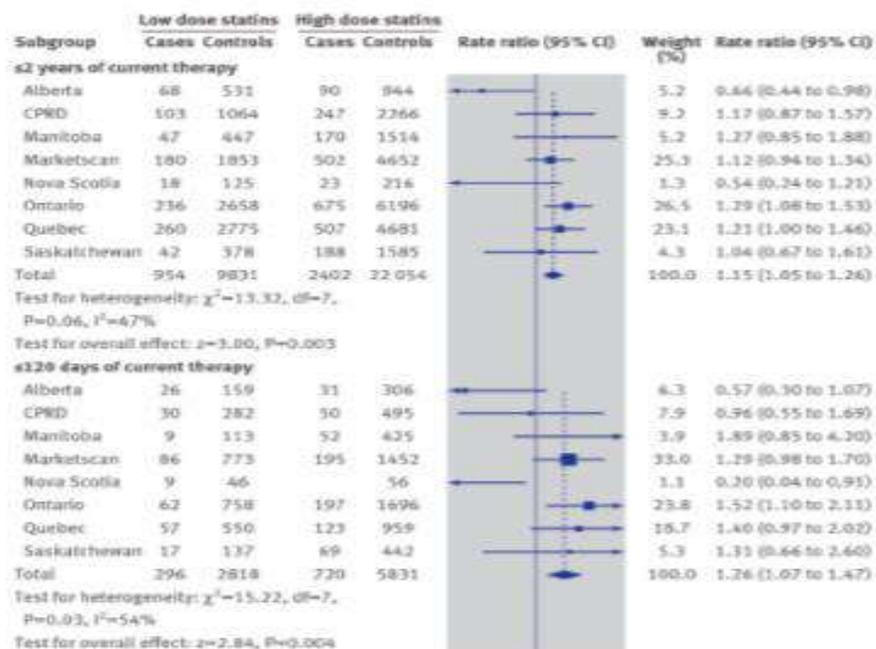
¿En virtud de que existe una dislipidemia aterogénica en la diabetes debemos utilizar estatinas para tratarlas?

La respuesta es **SI**

2 ¿Por el contrario las estatinas pueden tener un efecto diabetogénico?

Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases

BMJ 2014;348:g3244 doi: 10.1136/bmj.g3244 (Published 29 May 2014)



Aumento significativo en el riesgo de diabetes en consumidores de estatinas de mayor potencia en comparación con las de menor potencia en los primeros 2 años.

Más frecuente en pacientes con factores de riesgo de diabetes

- El mecanismo responsable no se conoce del todo.
- Las estatinas podrían alterar la función de las células β del páncreas y producirían la activación de proteínas que disminuirían la sensibilidad a la insulina.

Mecanismos más plausibles

(JM Backes et al. South Med J 2016; 109: 167-173)

- Bloqueo de los canales de calcio en las células beta
- Bloqueo en la síntesis de productos intermedios del metabolismo del colesterol intracelular
- Disminución del transportador de glucosa GLUT4
- Disminución de los niveles de Coenzima Q10
- Sobrecarga de colesterol en las células beta

Mecanismos intracelulares y estatinas

| | Atorvastatin | Cerivastatin | Lovastatin | Pravastatin | Pitavastatin | Rosuvastatin | Simvastatin |
|-----------------------------------------|------------------|--------------|-----------------------------------|---------------------------|--------------|---------------------|-----------------|
| Adiponectin | ↑,↓ or no change | Not tested | Not tested | ↑ or no change | ↑ | ↑ or no change | ↓ or no change |
| GLUT4 translocation | ↓ | Not tested | ↓ | No change | No change | Not tested | Not tested |
| Lepidn | ↓ | Not tested | Not tested | No change | No change | ↓ | ↓ |
| L-type Ca ²⁺ channels | Not tested | Not tested | Blockade ^a [16] | Blockade (at high dosage) | Not tested | Not tested | Blockade |
| Beta-cells function (insulin secretion) | No change/↓ | Not tested | Uncontrolled ↑/impedes regulation | ↑ | Not tested | ↓ | ↓ |
| Adipocytes maturation | ↓ | Not tested | Not tested | No change | No change/↓ | ↓ | ↓ (high dosage) |
| PPAR _γ | ↓ | Not tested | ↓ | Not tested | ↓ | Not tested | Not tested |
| C/EBP | ↓ | Not tested | Not tested | Not tested | ↑ | Not tested | Not tested |
| Phosphorylation or expression IRS-1/IR | ↓/No change | Not tested | ↓ | No change | Not tested | Not tested | Not tested |
| CoQ10 | ↓ | Not tested | ↓ | ↓ ^a [17] | No change | ↓ | ↓ |
| Isoprenoids synthesis | ↓ | Not tested | ↓ | Not tested | Not tested | ↓ ^a [18] | Not tested |

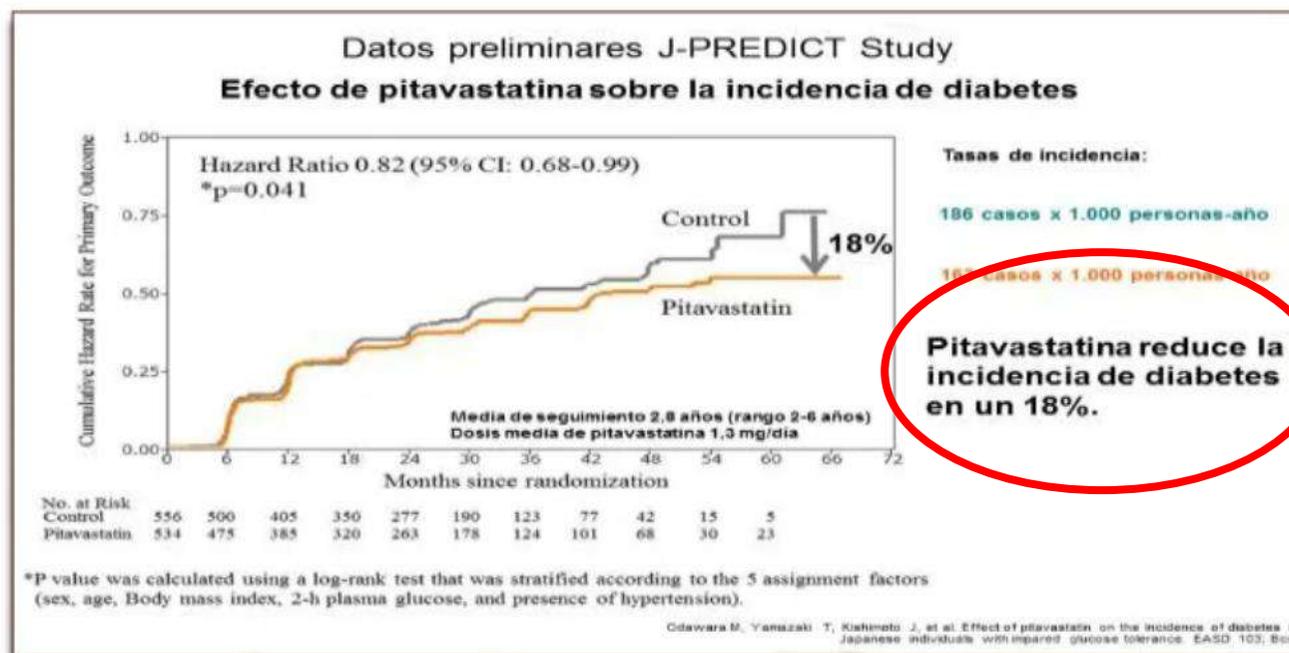
^a Not discussed in text.

- **Pitavastatina** es una estatina potente que reduce el c-LDL en una amplia muestra de pacientes con dislipemia y que posee unas propiedades específicas que la distinguen de otras estatinas.
- **Tiene un efecto neutro o positivo sobre el metabolismo de la glucosa.**
- **No incrementa el riesgo de diabetes de nueva aparición**, reduce los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c), aumenta los niveles de c-HDL de una forma sostenida y tiene efectos positivos sobre la función renal y la excreción urinaria de albúmina, con un bajo riesgo de interacciones farmacológicas.
- **Estudio J-PREDICT (Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance)**

Estudio J-Predict

(Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance)

| | Pitavastatina (n=534) | Control (n=556) | HR (IC 95%) | p |
|---------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------|---------------------|-------|
| Glucemia elevada, en ayunas o a las 2 horas, al menos una vez | 213 (39.9%) | 254 (45.7%) | 0.82 (0.68-0.99) | 0.041 |

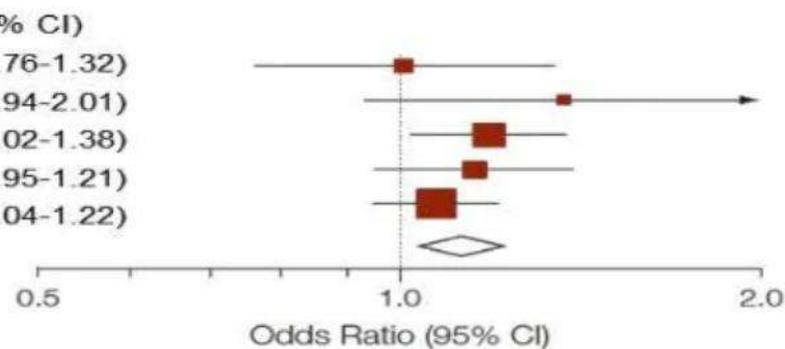


Tratamiento intensivo con estatinas y desarrollo de diabetes

Incident Diabetes

| Study | OR (95% CI) |
|------------------------|------------------|
| PROVE IT-TIMI 22, 2004 | 1.01 (0.76-1.32) |
| A to Z, 2004 | 1.37 (0.94-2.01) |
| TNT, 2005 | 1.19 (1.02-1.38) |
| IDEAL, 2005 | 1.07 (0.95-1.21) |
| SEARCH, 2010 | 1.12 (1.04-1.22) |
| Pooled odds ratio | |

Heterogeneity: $I^2=0\%$, $P=.60$



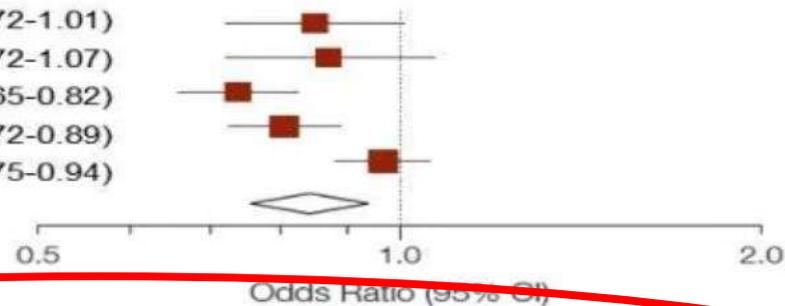
↑ **NOD**

2/1000
NNH 498

Incident CVD

| Study | OR (95% CI) |
|------------------------|------------------|
| PROVE IT-TIMI 22, 2004 | 0.85 (0.72-1.01) |
| A to Z, 2004 | 0.87 (0.72-1.07) |
| TNT, 2005 | 0.73 (0.65-0.82) |
| IDEAL, 2005 | 0.80 (0.72-0.89) |
| SEARCH, 2010 | 0.84 (0.75-0.94) |
| Pooled odds ratio | |

Heterogeneity: $I^2=74\%$, $P=.004$



↓ **RCV**

6.5/1000
NNT 155

POR CADA NUEVO DIAGNÓSTICO DE DIABETES SE EVITAN 3 EVENTOS CV

A la hora de elegir el uso de estatinas se deberá:

- Establecer criterios para minimizar el riesgo de diabetes en todos los pacientes tratados con estatinas, muy especialmente en los que ya tienen factores de riesgo metabólicos o son prediabéticos.
- Seleccionar la estatina que pueda ser empleada con más seguridad porque tenga un mínimo o nulo impacto en los indicadores glucémicos,
- Seleccionar una estatina que aporte una potencia hipocolesterolemiantes adecuada al riesgo cardiovascular del paciente.

2 ¿Las estatinas pueden tener un efecto diabetogénico?

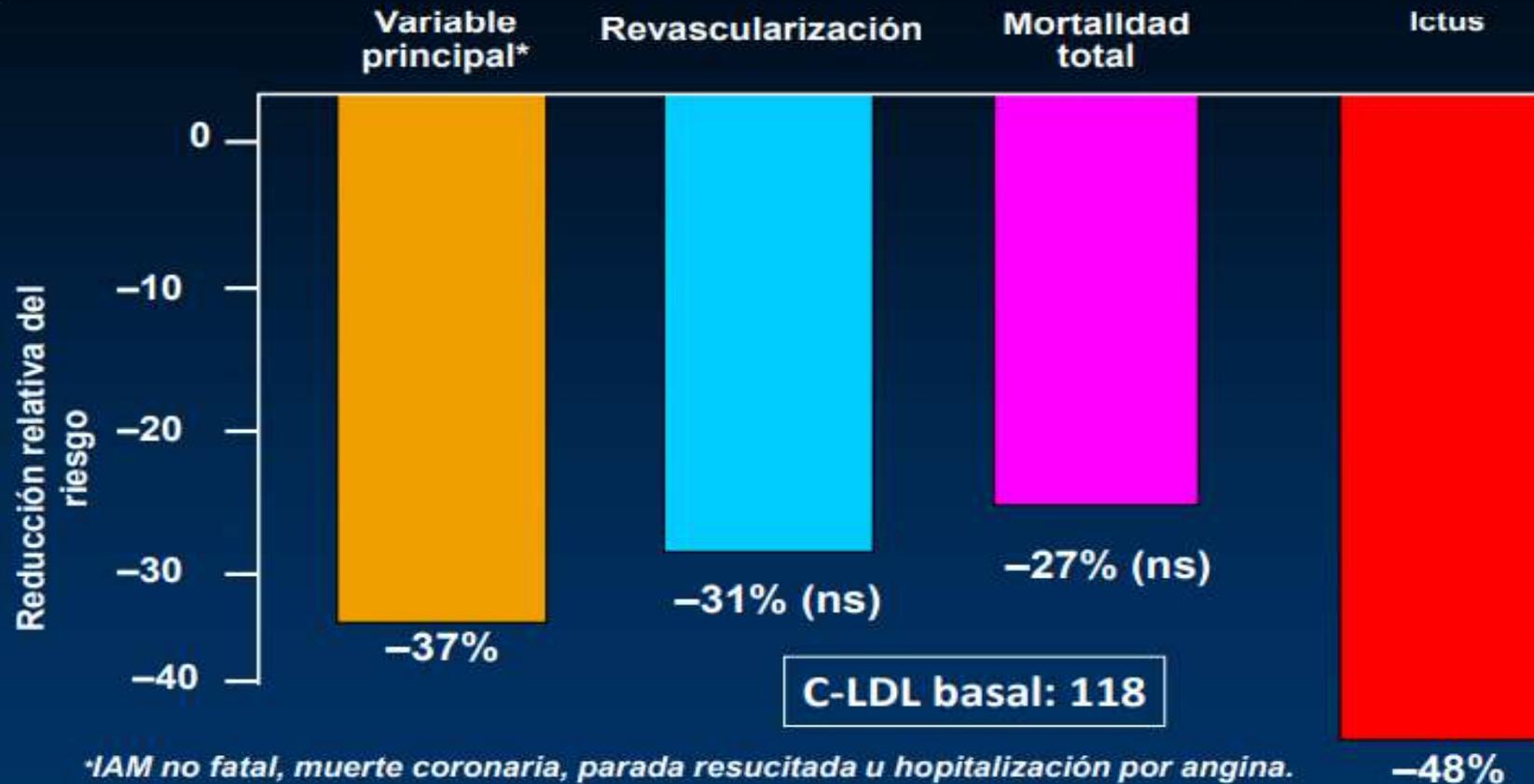
- **La respuesta es que si pero los beneficios del uso de estatinas en pacientes diabéticos son muy superiores en comparación a un bajo riesgo de aparición de diabetes o empeoramiento del control metabólico.**

3. ¿Qué dicen los estudios en prevención primaria y secundaria en cuanto al uso de estatinas?



Estudios que demuestran el beneficio del uso de estatinas en Prevención Primaria en la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos.

Estudio CARDS



2.838 pacientes en prevención 1ª (68% varones, edad 62 años) con diabetes mellitus (C-LDL medio 118 mg/dL). Atorvastatina 10 mg vs placebo durante 3,9 años.

Colhoun et al. Lancet 2004;364:685-96

Summary of Primary Prevention Trials



Table 1 Diabetes results from key primary prevention studies

| Study (year of primary publication) | Comparison | Subjects | Subjects with diabetes (%) | Diabetes results |
|-------------------------------------|------------------------------------|----------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| CARDS (2004) | Atorvastatin 10 mg vs placebo | 2,838 | 2,838 (100%) | Significant 37% reduction in primary endpoint |
| ASPEN (2006) | Atorvastatin 10 mg vs placebo | 2,410 | 2,410 (100%), 1,905 primary prevention | No significant reduction in primary endpoint |
| HPS (2002) | Simvastatin 40 mg vs placebo | 20,536 | 5,963 (28%), 2912 primary prevention | Significant 33% reduction in defined endpoint for subcategories |
| ALLHAT-LLT (2002) | Pravastatin 40 mg vs usual care | 10,355 | 3,638 (35%) | No significant reduction in primary endpoint |
| ASCOT-LLA (2003) | Atorvastatin 10 mg vs placebo | 10,305 | 2,532 (25%) | Significant 23% reduction in major cardiovascular events or procedures |
| MEGA (2006) | Pravastatin 10-20 mg vs usual care | 7,832 | 1,632 (21%) | Significant 36% reduction in coronary heart disease events |

Estudios que demuestran el beneficio del uso de estatinas en Prevención Secundaria en la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos.

Summary of Seven Secondary Prevention Trials.



Table 2. Summary of Seven Secondary Prevention Trials

| Clinical Trials | Publication Year | Age at Enrollment (years) | Study Group | Diabetes Subjects | | Statin Type | Mean Follow-Up (years) | Sites |
|-------------------------|------------------|---------------------------|------------------|-------------------|--------|-----------------------|------------------------|----------------------------|
| | | | | Type 1 | Type 2 | | | |
| 4S ²⁹ | 1994 | 35–70 | CHD | 24 | 178 | Simvastatin, 20–40 mg | 5.4 | Scandinavia |
| CARE ³⁰ | 1998 | 21–75 | Post-MI | 193 | 393 | Pravastatin, 40 mg | 5 | United States and Canada |
| Post-CABG ³¹ | 1999 | 54–69 | CABG | 27 | 89 | Lovastatin, 2.5–80 mg | 4.3 | United States |
| LIPID ³² | 1998 | 31–75 | CHD | 106 | 676 | Pravastatin, 40 mg | 6.1 | Australia and New Zealand |
| GISSI-P ³³ | 2004 | 60 | Post-MI | 120 | 462 | Pravastatin, 20 mg | 2 | Italy |
| LIPS ³⁴ | 2005 | 60–70 | Post-PCI | 39 | 163 | Fluvastatin, 80 mg | 3.9 | Europe, Canada, and Brazil |
| ALERT ³⁵ | 2003 | 40–60 | Renal transplant | 280 | 116 | Fluvastatin, 40 mg | 5.1 | Europe and Canada |

4S, Scandanavian Simvastatin Survival Study; ALERT, Assessment of Lescol in Renal Transplant; CABG, Coronary Artery Bypass Graft; CARE, Cholesterol and Recurrent Events; GISSI-P, Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Prevenzione; LIPID, Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease; LIPS, Lescol Intervention Prevention Study

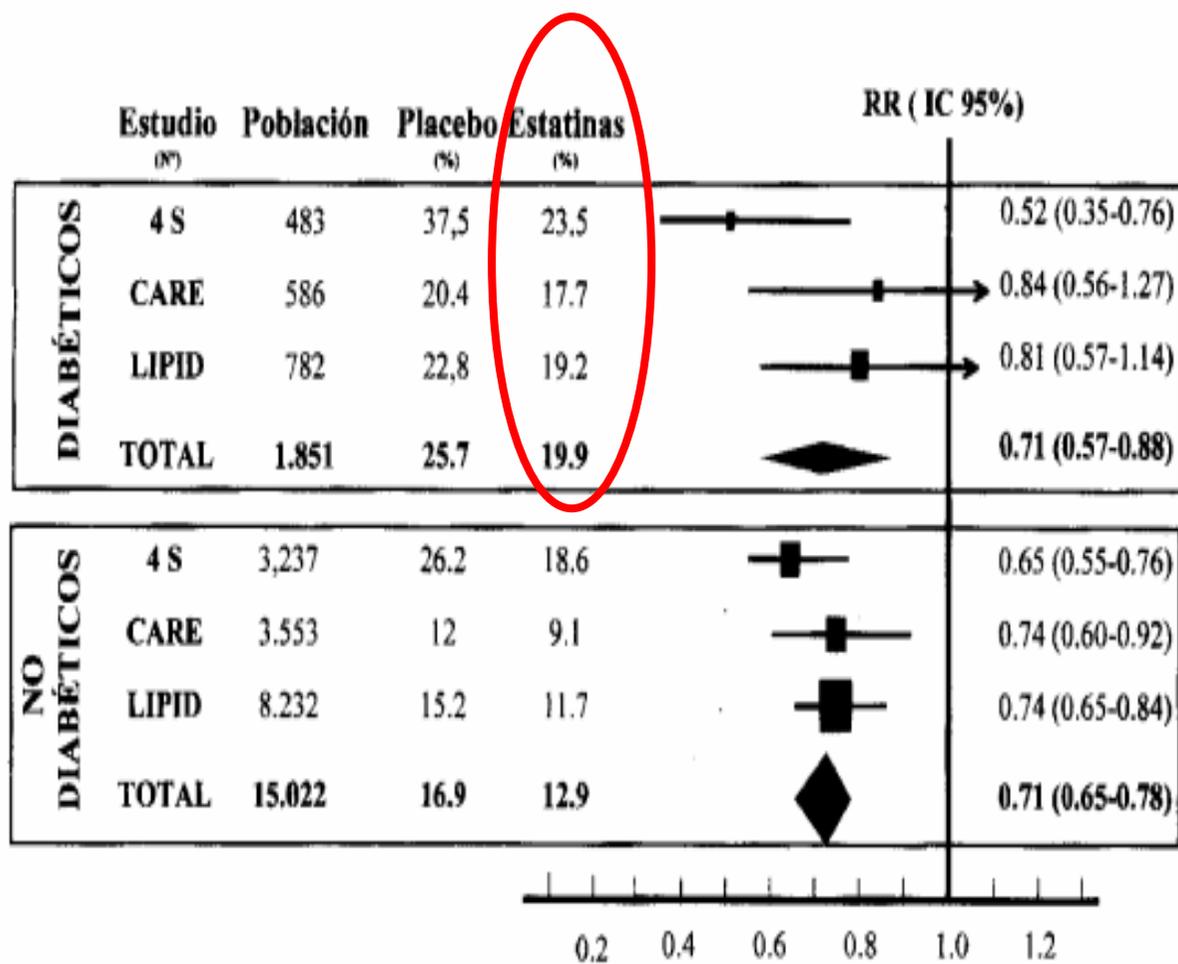
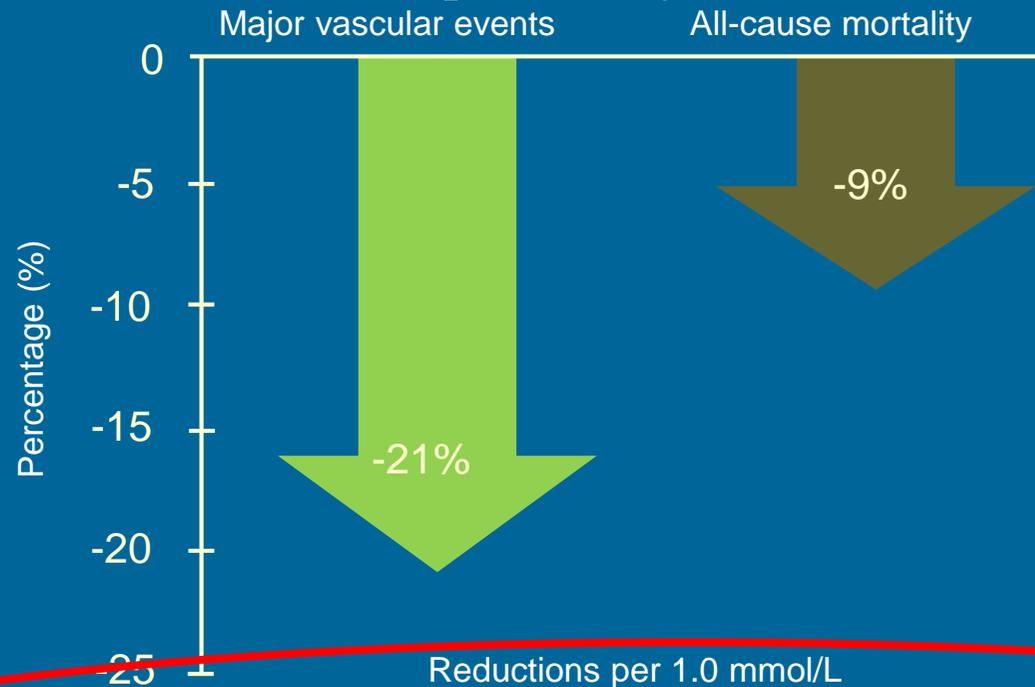


Fig. 5. Metaanálisis comparativos del riesgo relativo de eventos mayores en estudios de prevención secundaria en diabéticos y no diabéticos. En el estudio 4S se excluyeron del análisis 678 pacientes con glucemia en ayunas ≥ 110 mg/dl pero < 126 mg/dl.

Lipid lowering is effective in type 2 diabetes



- The effect of statin therapy in 18,686 individuals with type 2 diabetes was evaluated from 14 randomized statin trials ($\geq 1,000$ participants; treatment duration ≥ 2 years). The mean duration of follow-up was 4.3 years



There was a 21% reduction in major CV events per mmol/L reduction in LDL-C in patients with T2DM treated with statins

Adapted from 1. Cholesterol Treatment Trialists' (CCT) Collaborators, et al. Lancet 2008; 371(9607):117–25.
T2DM, type 2 diabetes mellitus

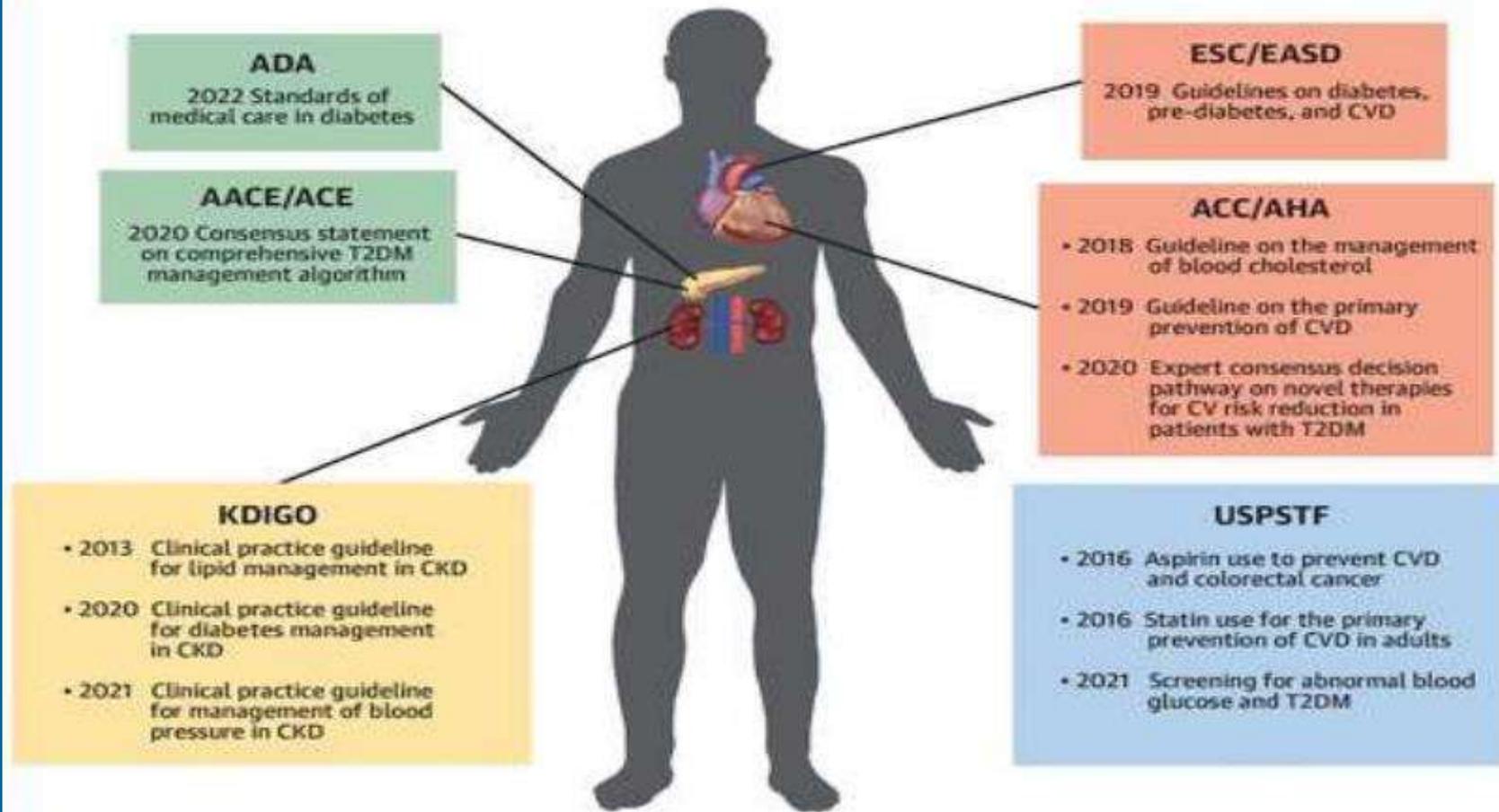
3 . ¿Qué dicen los estudios en prevención primaria y secundaria en cuanto al uso de estatinas?

Se recomienda el uso de estatinas en pacientes diabéticos para la prevención primaria y secundaria.

4)¿ Cuales son las recomendaciones de las diferentes guias para la utilización de las estatinas en pacientes con diabetes?



CENTRAL ILLUSTRATION: Cardiovascular Risk Reduction in Type 2 Diabetes Mellitus Guidelines and Consensus Recommendations



Estatinas cuando utilizarlas en los pacientes con diabetes

Las indicaciones de la American Diabetes Association (ADA) para el tratamiento del colesterol sanguíneo en la DM siguen las recomendaciones del ACC/AHA y sugieren la administración y dosis de estatinas según el Riesgo Cardiovascular del individuo.

Estatinas cuando utilizarlas en los pacientes con diabetes American Diabetes Association (ADA) 2017



Recomendaciones para el uso de estatinas y tratamiento combinado en adultos con diabetes

| Años | ASCVD | Intensidad de estatina recomendada [^] y tratamiento combinado [*] |
|----------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <40 años | No | Ninguno [†] |
| | Si | Alto <ul style="list-style-type: none"> • Si el colesterol LDL es ≥ 70 mg / dl a pesar de la dosis de estatinas máximamente tolerada, considere agregar un tratamiento adicional para reducir el LDL (como el inhibido de ezetimiba o PCSK9) [*] |
| ≥ 40 años | No | Moderado [‡] |
| | Si | Alto <ul style="list-style-type: none"> • Si el colesterol LDL es ≥ 70 mg / dl a pesar de la dosis de estatinas máximamente tolerada, considere agregar un tratamiento adicional para reducir el LDL (como el inhibido de ezetimiba o PCSK9) |

ASCVD: enfermedad cardiovascular aterosclerótica

American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes.

Cardiovascular disease and risk management. Diabetes Care 2017; 40 (Suppl. 1): S75-S87

Tratamiento con estatinas: **Prevención Primaria:** Recomendaciones

Para las personas con diabetes de 40 a 75 años **sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica**, use una terapia con estatinas de **intensidad moderada** además de la terapia de estilo de vida. **(A)**

Para las personas con diabetes de 20 a 39 años de edad con factores de riesgo adicionales de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, puede ser razonable iniciar la terapia con estatinas además de la terapia de estilo de vida. **C**

En pacientes con diabetes de alto riesgo, especialmente aquellos **con múltiples factores de riesgo** de enfermedad cardiovascular aterosclerótica o de 50 a 70 años, es razonable usar una terapia de **alta intensidad** con estatinas **(B)**



Tratamiento con estatinas: **Prevención Primaria:** Recomendaciones

Para las personas con diabetes de 40 a 75 años de edad con mayor riesgo cardiovascular, especialmente aquellas con múltiples factores de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y un colesterol LDL ≥ 70 mg/dL, puede ser razonable agregar ezetimiba o un inhibidor de PCSK9 a la terapia con estatinas máxima tolerada . C

En adultos con diabetes mayores de 75 años que ya reciben tratamiento con estatinas, es razonable continuar el tratamiento con estatinas. B

En adultos con diabetes mayores de 75 años, puede ser razonable iniciar una terapia con estatinas de intensidad moderada después de discutir los beneficios y riesgos potenciales. (C)

La terapia con estatinas está contraindicada en el embarazo. B

Tratamiento con estatinas: **Prevención secundaria:** Recomendaciones

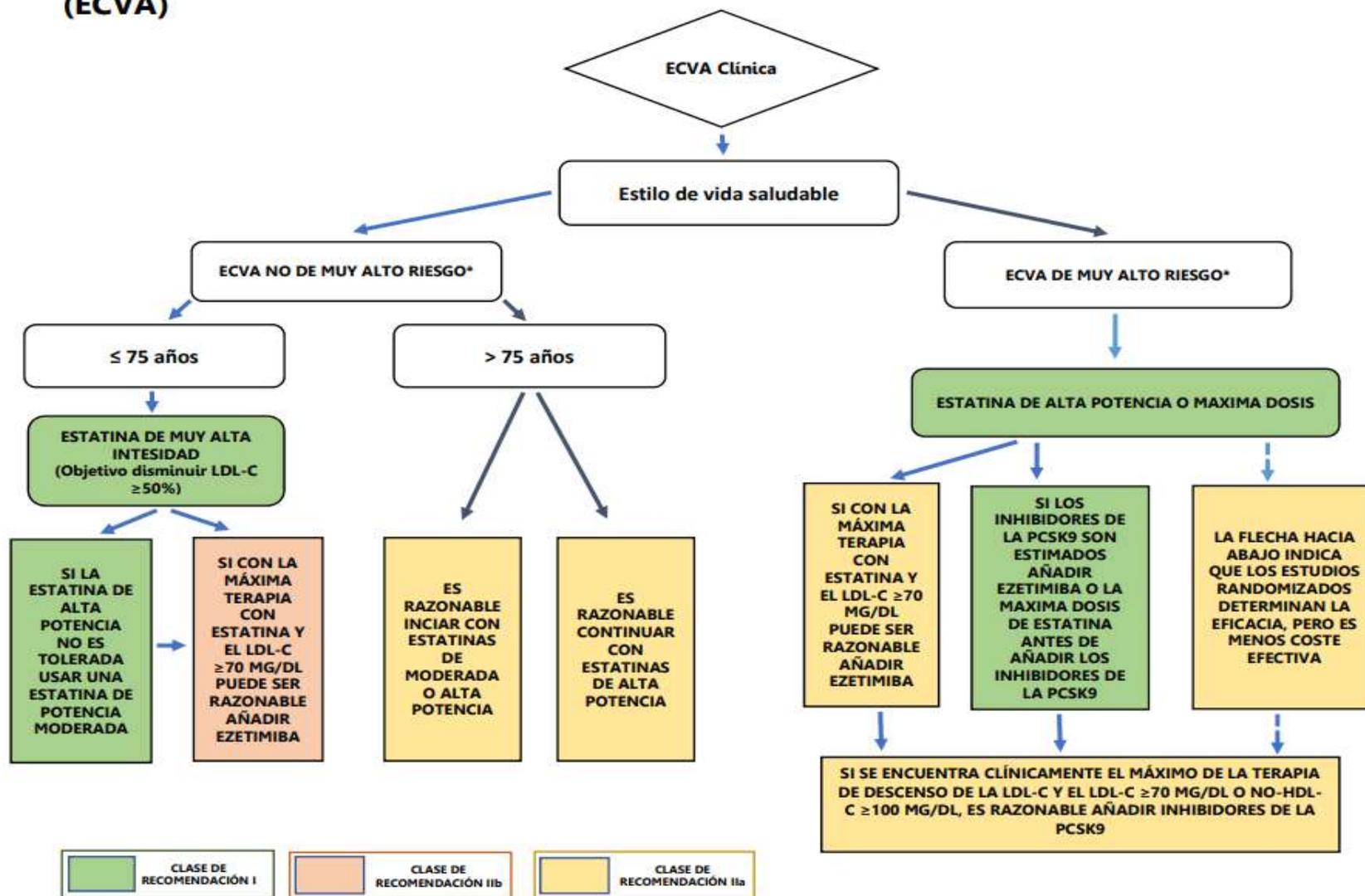
- Para las personas de todas las edades con diabetes y enfermedad cardiovascular aterosclerótica, la terapia con **estatinas de alta intensidad** debe agregarse a la terapia de estilo de vida **(A)**
- Para las personas con diabetes y enfermedad cardiovascular aterosclerótica, se recomienda el tratamiento con estatinas de alta intensidad para lograr una reducción del colesterol LDL de $\geq 50\%$ desde el inicio y una meta de colesterol LDL de < 55 mg/dL. Se recomienda agregar ezetimiba o un inhibidor de PCSK9 con beneficio comprobado en esta población si este objetivo no se logra con la terapia máxima tolerada con estatinas. B
- Para las personas que no toleran la intensidad prevista, se debe usar la dosis máxima tolerada de estatina. E

ACC/AHA: Primary Prevention in Diabetes

Primary
Prevention
Diabetes

- Age 40-75: Moderate-intensity statin irrespective of 10-year ASCVD risk [I; A]
- Age 40-75 with multiple ASCVD risk factors:
High-intensity statin is reasonable [IIa; B]
- Age ≥ 75 on statin: Reasonable to continue statin [IIa; B]
- Age ≥ 75 not on statin: Consider starting after risk / benefit discussion [IIb; C]
- Age 20-39: Consider starting statin if long duration of DM or microvascular disease or ABI < 0.9 [IIb; C]

PREVENCIÓN SECUNDARIA en pacientes con Enfermedad Aterosclerótica Cardiovascular (ECVA)



Guía Sociedad Europea de Cardiología 2019

La guía ESC 2019 sobre diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares desarrollada en colaboración con la EASD

CATEGORIAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES

| | |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RIESGO MUY ALTO | Pacientes con DM y ECV establecida u otro daño de órganos diana o tres o más factores de riesgo importantes o DM1 de inicio temprano de larga duración (> 20 años) |
| RIESGO ALTO | Pacientes con DM de duración ≥ 10 años sin daño de órgano diana más cualquier otro factor de riesgo adicional |
| RIESGO MODERADO | Pacientes jóvenes (DM1 <35 años o DM2 <50 años) con duración de DM <10 años, sin otros factores de riesgo |

Guía ESC 2021 sobre prevención de enfermedades cardiovasculares en la práctica clínica: Desarrollada por el Grupo de trabajo para la prevención de enfermedades cardiovasculares en la práctica clínica con representantes de la Sociedad Europea de Cardiología y 12 sociedades médicas Con la contribución especial de la Asociación Europea de Cardiología Preventiva (EAPC)



Recomendaciones para el tratamiento de las dislipidemias en la diabetes mellitus

| Recommendations | Clase ^a | Level ^b |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|
| In patients with type 2 DM at very high risk (e.g. with established ASCVD and/or severe TOD ^c), intensive lipid-lowering therapy, ultimately ^d aiming at $\geq 50\%$ LDL-C reduction and an LDL-C of < 1.4 mmol/L (55 mg/dL) is recommended. ^{21,22,522,540,541} | I | A |
| In patients with type 2 DM > 40 years at high risk, lipid-lowering treatment with an ultimate LDL-C goal of $\geq 50\%$ LDL-C reduction and an LDL-C of < 1.8 mmol/L (70 mg/dL) is recommended. ^{540,541} | I | A |
| Statin therapy may be considered in persons aged ≤ 40 years with type 1 or type 2 DM with evidence of TOD and/or an LDL-C level > 2.6 mmol/L (100 mg/dL), as long as pregnancy is not being planned. | IIb | C |
| If the LDL-C goal is not reached, statin combination with ezetimibe should be considered. ^{515,542} | IIa | B |

SCVD = enfermedad cardiovascular aterosclerótica; DM :diabetes mellitus;

eGFR = tasa de filtración glomerular estimada;

LDL-C = colesterol de lipoproteínas de baja densidad;
TOD = lesión de órgano diana

Guías de la Sociedad Europea de Cardiología 2023 sobre el tratamiento de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes 2023 Desarrollada por el Grupo de Trabajo para el manejo de enfermedad cardiovascular en los pacientes con diabetes de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)



| Recomendaciones | Clase ^a | Nivel ^b |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|
| Objetivos lipídicos | | |
| En pacientes con DMT2 y riesgo CV moderado, se recomienda un objetivo de c-LDL de <2,6 mmol/l (<100 mg/dl) ^{248,249} . | I | A |
| En pacientes con DMT2 y alto riesgo CV, se recomiendan un objetivo de c-LDL de <1,8 mmol/l (<70 mg/dl) y al menos una reducción del c-LDL del 50% ^{248,249} . | I | A |
| En pacientes con DMT2 y muy alto riesgo CV, se recomienda un objetivo de c-LDL de <1,4 mmol/l (<55 mg/dl) y al menos una reducción del c-LDL de al menos el 50% ^{248,249} . | I | B |
| En pacientes con DMT2, se recomiendan un objetivo secundario de colesterol no unido a HDL de <2,2 mmol/l (<85 mg/dl) en pacientes con muy alto riesgo CV y <2,6 mmol/l (<100 mg/dl) en pacientes de alto riesgo CV ²⁸³⁻²⁸⁵ . | I | B |

Guía de ESC 2023 sobre el tratamiento de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes 2023 Desarrollada por el Grupo de Trabajo para el manejo de enfermedad cardiovascular en los pacientes con diabetes de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)



| Tratamientos reductores de colesterol | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|
| Se recomiendan las estatinas como primera elección para la reducción del c-LDL en pacientes con diabetes y niveles de c-LDL por encima de los objetivos. La administración de estatinas se define según el perfil de riesgo CV de los pacientes y los objetivos recomendados de c-LDL (o colesterol no unido a HDL) ²⁴⁷⁻²⁴⁹ . | I | A |
| Se recomienda un inhibidor de la PCSK9 en pacientes con muy alto riesgo CV, con niveles de c-LDL persistentemente por encima de los objetivos a pesar del tratamiento con la dosis máxima de estatinas tolerada, en combinación con ezetimiba o en pacientes con intolerancia a las estatinas ^{267,286} . | I | A |
| Si no se consiguiese el objetivo de c-LDL con estatinas, se recomienda combinarlas con ezetimiba ^{259,260} . | I | B |
| Si el tratamiento con estatinas no se tolerase a ninguna dosis (incluso tras reexposición), se debe considerar añadir un inhibidor de la PCSK9 a ezetimiba ^{287,288} . | IIa | B |
| Si el tratamiento con estatinas no se tolerase a ninguna dosis (incluso tras reexposición), se debe considerar la ezetimiba ^{259,260} . | IIa | C |
| Se pueden considerar las dosis altas de icosapento de etilo en combinación con una estatina en pacientes con hipertriliceridemia ^{C-274} . | IIb | C |

Estrategias de Tratamiento



European Heart Journal 2016; 37: 2999-3058

J Am Coll Cardiol 2014;63:2889-934

| Edad | Riesgo cardiovascular | Tratamiento recomendado de la dislipidemia |
|----------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 40 – 75 años | Sin factores de riesgo CV | Estatinas de moderada intensidad |
| 20 – 39 años | Con factores de riesgo para enfermedad CV aterosclerótica | Cambios de estilo de vida + terapia con estatinas |
| 50 – 70 años | Múltiples factores de riesgo CV | Estatinas de alta intensidad |
| Cualquier edad | Enfermedad CV aterosclerótica establecida | Estatinas de alta intensidad |

En pacientes con riesgo CV superior al 20% a 10 años, se recomienda adicionar ezetimibe a las dosis máximas de estatinas toleradas para la reducción del 50% o más en los niveles de colesterol LDL.

Tabla 3. Recomendaciones tratamiento de la dislipidemia CV, cardiovascular; LDL, lipoproteína de baja densidad.

Referencias

Adaptada de ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Summary of revisions: Standards of care in diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Supplement 1):S5–9. https://diabetesjournals.org/care/issue/46/Supplement_1

4)¿ Cuales son las recomendaciones de las diferentes guias para la utilización de las estatinas en pacientes con diabetes?

Todas las guías recomiendan la utilización de estatinas con diferentes niveles de evidencia y grados de recomendación.

Conclusiones

1. El peso de la evidencia sugiere que el uso de estatinas es recomendable en los pacientes diabéticos cuando es necesario iniciar tratamiento farmacológico a la hora de disminuir el riesgo cardiovascular.
2. El riesgo de la prescripción de estatinas y el desarrollo de una diabetes mellitus de nueva aparición, es bajo y se asocia con la terapia con estatinas de alta intensidad en las dosis más altas en individuos predisponentes al desarrollo de diabetes.
3. La pitavastatina se ha asociado con un menor riesgo de diabetes mellitus de nueva aparición, pero faltan datos sobre los resultados cardiovasculares de grandes ensayos en pacientes con diabetes.

SMI
BA

Muchas Gracias por su atención

