

## Transición menopáusica. Ventana de oportunidades para la prevención cardiometabólica. Puesta al día

 J. Ildelfonso Arocha Rodulfo.<sup>1</sup>

### RESUMEN

La mayoría de los cambios que experimentan las mujeres durante la transición menopáusica son de índole cardiometabólico, donde las fluctuaciones en las hormonas sexuales juegan un papel protagónico al transformarse de un estado predominantemente estrogénico hacia el opuesto androgénico, lo que influye en cambios en la composición corporal con acumulación de grasa visceral y simultáneamente pérdida de la masa muscular magra y densidad ósea, conjuntamente con una serie de factores en la esfera sexual, conductual y psicológicos (mayor ingesta de calorías, trastornos del sueño, sedentarismo y depresión) y la terapia sustitutiva con estrógenos resulta en múltiples beneficios cuando es administrada en el tiempo y con la duración precisa. El objetivo de la presente revisión es llamar la atención del personal de salud sobre la trascendencia de esta transición para la salud cardiovascular y metabólica de la mujer durante los largos años de la menopausia.

**Palabras clave:** Transición menopáusica, Enfermedades cardiometabólicas, Resistencia a la insulina, Obesidad visceral, Diabetes tipo 2, Hipertensión arterial.

### *Menopausal transition. Window of opportunity for cardiometabolic prevention. An update*

### SUMMARY

Most of the changes experienced by women during the menopausal transition are cardiometabolic in nature, where fluctuations in sexual hormones play a leading role by transforming from a predominantly estrogenic state to the opposite androgenic one, which significantly influences changes in body composition with accumulation of visceral fat and simultaneous loss of lean muscle mass and bone density together with a series of factors in the sexual, behavioral and psychological spheres such as increased calorie intake, sleep disorders, sedentary lifestyle and depression. Estrogen replacement therapy results in multiple benefits when administered in the right time and for the right duration. The objective of this review is to draw the attention of health personnel to the importance of this stage for the cardiovascular and metabolic health of women during the long years of menopause.

**Keywords:** Menopausal transition, Cardiometabolic diseases, Insulin resistance, Abdominal fat, Type 2 diabetes, Arterial hypertension.

## INTRODUCCIÓN

Para muchas mujeres, la transición menopáusica (período también llamado perimenopausia y que comprende el tiempo transcurrido entre los últimos ciclos menstruales y el cese definitivo de estos), es una etapa tormentosa por la serie de síntomas caracterizados por irregularidades en la menstruación,

sequedad vaginal, trastornos vasomotores (sofocos u oleadas de calor), cambios en el estado de ánimo y trastornos del sueño. En algunas mujeres, todos estos síntomas ocurren al mismo tiempo, mientras que, en otras, vienen y se van (1). La intensidad de la sintomatología varía desde leve hasta insoportable, pudiendo alterar radicalmente la calidad de la vida y obligar a la paciente a buscar asistencia médica. Una característica fundamental de este período es que no cursa por igual en todas las mujeres y puede durar hasta por cinco años e incluso ser poco molesto (1).

Esta etapa en la vida de las mujeres es un punto de inflexión para la aparición de enfermedades crónicas. El manejo de los síntomas de la menopausia, junto con

<sup>1</sup>Médico cardiólogo. Sociedad Venezolana de Cardiología, Caracas, Venezuela. Correo para correspondencia: jiarocha@gmail.com

**Forma de citar este artículo:** Arocha RJI. Transición menopáusica. Ventana de oportunidades para la prevención cardiometabólica. Puesta al día. Rev Obstet Ginecol Venez. 2025; 85(3):398-428. DOI: 10.51288/00850312

el mayor riesgo de desarrollar una o más enfermedades crónicas, puede plantear desafíos específicos en la atención de la salud para las mujeres, pero también representa una ventana de oportunidad para su prevención.

Si bien con esta etapa se cierra el ciclo de fertilidad de la mujer, también se le abren más oportunidades al no tener que soportar los incómodos periodos menstruales y pueden disfrutar a cabalidad de su capacidad sexual sin la necesidad de métodos de anticoncepción. Sin embargo, esta etapa está saturada de numerosos tabúes que deben ser erradicados y, en este sentido, el médico juega un papel protagónico por ser voz autorizada en informar claramente a toda aquella mujer que se encuentra en su cuarta década de la vida a lo que pudiera estar sometida en los próximos años y los medios que dispone para reducir el impacto sobre su calidad de vida y el riesgo cardiometabólico futuro.

Lo trascendental de la transición menopáusica son los cambios hormonales, marcados, fundamentalmente por la disminución progresiva en la producción y secreción de estrógenos hasta su cese definitivo, proceso que puede llevar varios años (2, 3) y que debe ser considerado como una ventana de oportunidades para poner en marcha estrategias preventivas en las parturientas con eventos adversos cardiometabólicos durante el embarazo.

Se trata de una revisión descriptiva con una finalidad meramente preventiva, ya que muchos de los cambios metabólicos observados en este corto período si no son atendidos debidamente pueden terminar al cabo de algunas décadas en afecciones clínicas que limitarán o acortarán la vida de la paciente. En tal sentido, la revisión de la literatura biomédica pertinente publicada en los últimos años en revistas acreditadas y de revisión arbitrada ha permitido obtener una visión lo suficientemente veraz y basada en la evidencia del impacto cardiometabólico a futuro de las manifestaciones más relevantes que ocurren en

la transición menopáusica, incluyendo: a) los síntomas vasomotores, b) la ganancia de peso, c) la elevación de la presión arterial (PA), d) el deterioro en la homeostasis de glucosa, e) las alteraciones del perfil lipídico o dislipidemia y, f) el deterioro del sistema músculo esquelético, teniendo en cuenta que, si bien, algunas de estas variaciones son aparentemente discretas durante el corto período de la transición menopáusica, sus repercusiones a largo plazo pueden ser catastróficas y representadas por patología cardiometabólica como: la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) expresada como enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial de miembros inferiores, enfermedad cerebrovascular, incluyendo la demencia o enfermedades metabólicas como la obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica, sarcopenia y osteoporosis (4). Es decir que esas “pequeñeces” controladas o erradicadas a tiempo pueden evitar serias enfermedades en las décadas sucesivas de la vida (Figura 1).

### **Relevancia de la historia clínica en la mujer**

Quizás este aspecto puede parecer trivial para la mayoría de las pacientes y para muchos médicos expertos en el tema, pero indagar sobre los antecedentes de los embarazos, si los hubo, pueden poner al médico en aviso de eventos clínicos futuros sobre cuyo riesgo se ha de influir para evitar o reducir la probabilidad que ocurra; más aún si se tiene en cuenta que, por lo general, la mujer acude con prontitud al médico cuanto tiene un problema ginecoobstétrico o alguna afectación en la glándula mamaria y, seguramente, muchas de ellas desconocen sus cifras de presión arterial, colesterol y glucemia y si bien es una falla grande en la formación general, también parte de la culpa recae en el mito de que la mujer joven es “inmune” a las enfermedades cardiovasculares y/o metabólicas (en adelante, enfermedades cardiometabólicas), razón por la cual poco interés se le muestra.

TRANSICIÓN MENOPÁUSICA. VENTANA DE OPORTUNIDADES PARA LA PREVENCIÓN CARDIOMETABÓLICA. PUESTA AL DÍA

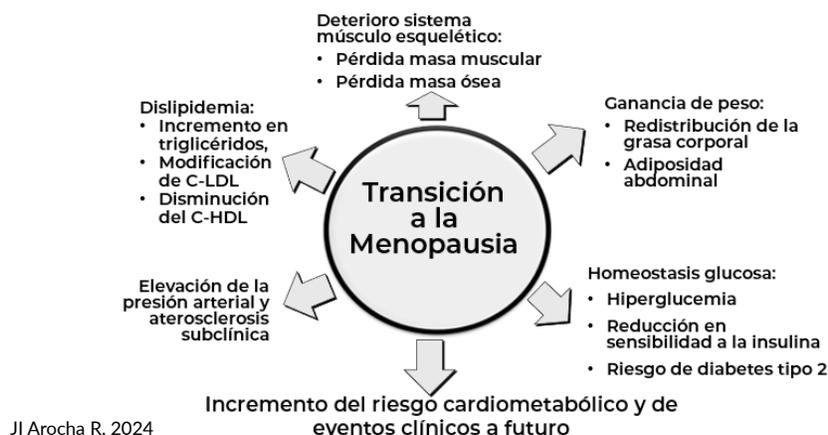


Figura 1. Amenazas a la salud cardiometabólica durante la transición a la menopausia. Durante la transición a la menopausia pueden aparecer o acentuarse numerosas alteraciones de pequeña magnitud en los parámetros de los factores de riesgo que, en conjunto, incrementan el riesgo de eventos clínicos en la tercera edad. Por tal motivo, debe ser considerada como una ventana de oportunidades para la prevención, teniendo en cuenta que los factores de riesgo progresan paulatinamente, pero sin pausa y, además, casi nunca están aislados.

El médico no puede olvidar que el embarazo es una auténtica prueba de estrés fisiológico para el corazón. Durante el embarazo, hay un aumento en el volumen de sangre circulante, el cual ocurre en el escenario de una reducción de la resistencia vascular sistémica, de la presión arterial con aumento del gasto cardíaco que es esencial para el crecimiento óptimo del feto en desarrollo, activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) junto al remodelado cardíaco y vascular (4, 5). Estos cambios adaptativos están diseñados para proporcionar una circulación uteroplacentaria adecuada, dado el aumento en las demandas metabólicas durante el estado de gravidez. Los cambios hemodinámicos insuficientes pueden provocar una importante morbilidad y mortalidad materna y fetal.

Apesar de los avances en la investigación de la fisiología cardiovascular, todavía no existe una comprensión integral de las adaptaciones cardiovasculares maternas en embarazos normales; más aún, el abordaje para el pronóstico de complicaciones cardiovasculares durante el embarazo es limitado.

Siendo el embarazo una situación de mayor riesgo cardiovascular *per se*, sobre todo si ya existe una condición predisponente previa como la hipertensión arterial (HTA) o glucemia elevada en ayunas (GEA), pero, aunque no existan o sean evidentes, hay otros factores escondidos o dormidos que despiertan ante tal situación de estrés y ponen en evidencia una situación clínica inesperada. Un buen ejemplo, por fortuna poco frecuente, es la miocardiopatía periparto (MCP), la cual ocurre por afectación del músculo cardíaco de origen desconocido, miocardiopatía más común experimentada al final del embarazo o al inicio del parto (6) y los cambios hemodinámicos del embarazo pueden desenmascararla provocando una descompensación clínica. Estas pacientes, de las que no se sabía que tuvieran afección cardíaca antes de su embarazo, representan la mayoría de las muertes maternas cardiovasculares y el rápido reconocimiento de su enfermedad cardíaca es clave para mejorar los resultados. Además, existen consideraciones únicas para mujeres con miocardiopatía preexistente en terapia médica dirigida por guías, así como aquellas mujeres con insuficiencia cardíaca avanzada que pueden portar dispositivos intraventriculares (6).

Los estudios de observación y epidemiológicos han enseñado que algún o algunos hechos ocurridos en la vida de una mujer dejan una marca indeleble para futuros eventos de índole cardiovascular o metabólicos, resumidos a continuación en el documento de la Asociación Americana del Corazón (AHA, *American Heart Association*) que destaca seis de las complicaciones que consideran *red flags* para el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) años más tarde en la vida de la mujer, como (7):

- Hipertensión del embarazo, definida como una PA durante la gestación por encima de 140/90 mm de Hg después de la semana 20, incrementa en la mujer el riesgo de ECV en 67 % y en 83 % la probabilidad de un accidente cerebrovascular (ACV).
- La preeclampsia está asociada con un riesgo 2,5 veces mayor de ECV en años posteriores o tercera edad.
- La diabetes gestacional está asociada con un incremento del 68 % en el riesgo de ECV y aumentado en 10 veces el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM2) años después del embarazo.
- El parto prematuro, definido como su ocurrencia antes de la semana 37, está asociado con una duplicación en el riesgo de ECV y ACV en la tercera edad.
- El desprendimiento prematuro de placenta se asocia a un incremento del 82 % en el riesgo de ECV.
- El parto de feto muerto representa un aumento de casi dos veces mayor en el riesgo de ECV en la tercera edad.

En consecuencia, prevenir y/o tratar las consecuencias de estas situaciones adversas que aparecen como

factores de riesgo (por ejemplo, dislipidemia, hiperglucemia, hipertensión arterial u obesidad visceral), más adelante en el ciclo de las mujeres es una clara oportunidad de evitar eventos cardiorrenometabólicos o cerebrovasculares. En consecuencia, una buena historia obstétrica abre una amplia ventana de oportunidades dentro de la medicina preventiva en la salud de la mujer, más aún si el profesional a cargo de la salud pone en práctica debidamente el conocimiento para mejorar el estatus general de sus pacientes (7).

La menarquia y menopausia precoz son otro aspecto de la historia obstétrica donde también se ha comprobado negativamente el impacto sobre el riesgo cardiovascular y metabólico (4, 8). Del estudio del banco de datos biológicos del Reino Unido se recogieron los datos de 229 026 mujeres sin antecedentes de insuficiencia cardíaca entre 2007 y 2010 (9). Se siguieron hasta diciembre de 2020. La relación entre los factores reproductivos (menarquia y menopausia precoz y edad del primer parto) y la insuficiencia cardíaca (IC) se analizó mediante modelos de riesgos proporcionales de Cox con ajuste por posibles factores de confusión (9). Los resultados del estudio mostraron:

- a. La menarquia a una edad menor a 12 años, comparada con la edad de 12-13 años, conllevaba un 9 % más de riesgo de IC (*hazard ratio* [HR] 1,09; intervalo de confianza del 95 % [IC 95 %]: 1,01-1,18).
- b. La menopausia más precoz se asoció a un mayor riesgo de IC (HR edad < 45 años frente a 50-51 años: 1,15 [IC 95 %: 1,03-1,28]; HR edad 45-49 años frente a 50-51 años: 1,11 [IC 95 %: 1,01-1,23]).
- c. La edad materna más joven en el momento del primer nacido vivo (HR edad < 21 años frente a 24-26 años: 1,42 [IC 95 %: 1,28-1,59]; HR edad 21-23 años frente a 24-26 años: 1,14 [IC 95 %: 1,03-1,26]) y edad joven en el último parto (HR edad < 26 años

frente a 29-31 años: 1,19 [IC 95 %: 1,07-1,33]) se asociaron con un mayor riesgo de IC.

Otra área de exploración dentro de los antecedentes obstétricos es la relacionada al estrés psicosocial, el cual puede afectar la salud cardiometabólica a través de múltiples vías. Ciertos estresores, como la marginalidad socioeconómica, la adversidad infantil, la violencia de pareja y el estrés relacionado con el cuidado hogareño son especialmente comunes entre las mujeres. Las consecuencias del estrés comienzan a una edad temprana y persisten durante toda la vida. Esto es especialmente cierto para aquellas, en quienes la carga de experiencias psicosociales negativas tiende a ser mayor en la juventud y en la mediana edad (10, 11). La menarquía, el embarazo y la menopausia pueden exacerbar aún más el estrés en las mujeres vulnerables. La adversidad psicosocial no solo es prevalente en las mujeres, sino que podría tener consecuencias más pronunciadas en cuanto al riesgo cardiovascular entre las mujeres que en los hombres (10, 11). Estos efectos diferenciales podrían residir en las diferencias sexuales en las respuestas al estrés, combinadas con la

propensión de las mujeres a la reactividad vasomotora, la disfunción microvascular y la inflamación (10, 11). La mayor parte de la evidencia sugiere que abordar el estrés de por sí es una estrategia efectiva para reducir el riesgo cardiovascular en las mujeres (Figura 2).

De hecho, una interesante investigación en Latinoamérica exploró determinantes socioeconómicos y psicosociales que operan en la mujer como factores de riesgo adicionales a los clásicos. Casi 5000 mujeres de 20 países de la región respondieron en 2022 un cuestionario en línea. La media de edad fue de  $49 \pm 13$  años, con una razón superior a 5:1 entre quienes viven en grandes ciudades (55,8 %) y en pueblos (10,5 %) (12). Aunque aproximadamente 80 % de las participantes declaró un trabajo remunerado, 6 de cada 10 refirió percibir un salario no acorde y un 25 % manifestó exposición a la violencia en el ámbito laboral. Los determinantes psicosociales más prevalentes fueron bajo a moderado nivel de satisfacción (68,3 %), ansiedad o irritabilidad (51,9 %), desinterés, pensamientos negativos o infelicidad (41,7 %). Entre los factores de riesgo clásicos, 1 de



Jl Arocha R, 2025

Figura 2. Hitos en la historia clínica femenina. La historia clínica en una mujer en la etapa de transición a la menopausia debe recoger y asentar una multitud de datos que pueden orientar al médico hacia problemas clínicos en los años por venir.

cada 5 reconoció padecer hipertensión arterial y tomar fármacos para su control, 5,2 % aseguró tener diabetes, 4 de cada 10 fumaban o lo habían hecho con anterioridad y 6 de cada 10 admitió no cumplir una dieta equilibrada y saludable (12).

Lo más significativo del estudio radica en que en el análisis multivariado se identificaron cinco de estos factores de riesgo no convencionales que se relacionaron de manera independiente con enfermedad cardiovascular, como: a) tener trastornos del sueño (odds ratio [OR]: 1,7;  $p = 0,001$ ); b) residir en una ciudad de baja densidad poblacional (OR: 0,5;  $p < 0,001$ ) [lo cual puede dificultar el acceso a servicios de salud]; c) sufrir violencia laboral (OR: 1,8;  $p = 0,001$ ); d) tener ansiedad (OR: 1,5;  $p = 0,001$ ), y e) haber padecido complicaciones del embarazo (OR: 1,6;  $p = 0,022$ ) (12).

La evidencia ya demostró que hay factores predisponentes de ECV ligados al sexo más allá de los factores biológicos y frente a un estresor la respuesta de la mujer va a generar más citocinas inflamatorias circulantes y eso significa que el sistema cardiovascular sea uno de los afectados.

Es importante añadir que, en dicho estudio, las mujeres con historia obstétrica adversa (p. ej., HTA y diabetes mellitus gestacional [DMG], parto prematuro, aborto espontáneo o voluntario) tuvieron más HTA (32 % frente a 23 %;  $p < 0,001$ ), diabetes tipo 2 (10 % frente a 5 %;  $p < 0,001$ ), mayor índice de masa corporal (27 frente a 26 kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ) y enfermedad cardiovascular actual (9 % frente a 5 %;  $p = 0,022$ ) (12).

Como ya se mencionó, existen ciertas entidades cuya aparición durante el embarazo puede condicionar la salud cardiometabólica futura según sean reconocidas en años posteriores, tales como:

- a) Síntomas vasomotores (SVM) en el espectro del riesgo cardiovascular.
- b) La ganancia de peso.
- c) La elevación de la PA.
- d) Deterioro en la homeostasis de glucosa.
- e) Alteraciones del perfil lipídico o dislipidemia.
- f) Deterioro del sistema músculo esquelético.

Descritas en detalle a continuación:

#### **a) Síntomas vasomotores (SVM) en el espectro del riesgo cardiovascular**

Los SVM (oleadas de calor o sofocos y/o sudoración nocturna) son característicos de la menopausia y la mayoría de las mujeres los experimentan en algún momento durante la transición a la menopausia. Hasta en un tercio de las mujeres, los SVM pueden ser frecuentes o intensos y datos recientes indican que persisten más de lo que se pensaba anteriormente y hasta por un promedio de 7 a 9 años (3, 13). En los casos leves pueden persistir durante un período aún más largo.

La retirada de estrógenos por sí sola no es totalmente responsable de la aparición de los SVM y el mecanismo de la termorregulación alterada parece estar mediado centralmente con alteraciones en neurotransmisores hipotalámicos que juegan un papel clave (1, 3, 14).

Tradicionalmente se ha considerado que los SVM, al ser comunes en la mayoría de las mujeres y por no tener efectos adversos relevantes sobre la calidad de vida, carecen o tienen pocas implicaciones para la

salud física. Sin embargo, los datos emergentes han modificado radicalmente la futilidad de los SVM vistas su interacción con el riesgo cardiometabólico de la mujer por su vinculación con otros factores de riesgo, como la HTA, la resistencia a la insulina, obesidad y la DM2 y perfiles de lípidos aterogénicos, aunque también se han asociado con una deficiente función endotelial, reducción del control vagal sobre el corazón, un perfil más proinflamatorio o procoagulante, e indicadores de ECV subclínica (15). Estas relaciones típicamente persisten aún después de controlar diversas variables de confusión incluyendo edad, hormonas sexuales endógenas y los factores tradicionales de riesgo cardiovascular (RCV).

La rigurosidad del carácter de la asociación de los SVM con la ECV o cardiometabólica (ECM) requiere de la evaluación prospectiva durante el transcurso de la transición a la menopausia con los eventos clínicos en los años posteriores.

Pocos estudios tienen las evaluaciones repetidas necesarias de los SVM durante la mediana edad, así como un seguimiento extendido hasta la séptima década de la vida, cuando los eventos clínicos de ECV o ECM se manifiestan típicamente en las mujeres.

Una de estas observaciones de mayor relevancia es el ensayo de cohorte longitudinal Estudio de la Salud de la Mujer en todo el País (SWAN, *Study of Women's Health Across the Nation*) (16, 17) con un seguimiento por hasta 22 años de 3302 mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas tempranas para caracterizar prospectivamente la potencial carga de los SVM como condicionante de eventos clínicos cardiovasculares o metabólicos, que concluye que los SVM frecuentes y persistentes se asocian con un mayor riesgo de eventos posteriores de ECV (16, 17). Al inicio del estudio, el 28 % de las mujeres informaron sofocos de 1 a 5 días por período de 2 semanas; el 10 % reportó sofocos 6 o más días a la semana y el 62 % no reportó síntomas

vasomotores. Durante el seguimiento, el 12,2 % de las mujeres desarrollaron diabetes tipo 2.

Los investigadores encontraron que, en comparación con los informes de ausencia de sofocos:

- a. Los SVM más frecuentes que variaban en el tiempo se asociaron con un aumento del 45 % en el riesgo incidente de DM2 (HR = 1,45; IC 95 %, 1,11-1,95).
- b. Las mujeres que informaron sofocos poco frecuentes tuvieron un riesgo 30 % mayor de desarrollar DM2 durante el seguimiento en comparación con las mujeres que no informaron síntomas vasomotores (HR = 1,3; IC 95 %, 1-1,7),
- c. Los resultados persistieron después de ajustar por múltiples factores, incluida la raza, la edad inicial y la educación, el índice de masa corporal (IMC) variable en el tiempo, la puntuación de actividad física y la etapa de transición de la menopausia.

Conclusión: los médicos deben ser conscientes de que las mujeres que experimentan sofocos frecuentes y sudores nocturnos que persisten durante un largo tiempo podrían representar un grupo de alto riesgo que se beneficiaría de los programas de prevención de la DM2. Necesitamos comprender el mecanismo biológico que hace que algunas mujeres experimenten sofocos frecuentes y sudores nocturnos, y cómo eso se relaciona con la salud cardiometabólica.

El metaanálisis de Armeni y cols. (18) realizado sobre 11 estudios que evaluaron a mujeres peri- y posmenopáusicas bajo un diseño prospectivo corroboran las siguientes conclusiones:

- a. El riesgo de eventos incidentes de ECV con y sin SVM difiere en cuanto a la edad de las participantes.

- b. Las mujeres menores de 60 años con SVM en el momento basal tenían un mayor riesgo de sufrir ECV que sus pares de la misma edad sin SVM (RR 1,12; IC 95 % 1,05 a 1,19, I2 0 %).
- c. Por el contrario, la incidencia de eventos de ECV no fue diferente entre mujeres con y sin SVM en el grupo de edad mayor de 60 años (RR 0,96; IC 95 % 0,92 a 1,01, I2 55 %).

Es necesario destacar la precocidad de hallazgos compatibles con aterosclerosis subclínica en grupos de mujeres en la edad media de la vida. Tal es el caso reportado en una muestra de 1136 mujeres surcoreanas con edad promedio de  $54,73 \pm 5,37$  años donde se mostró una asociación independiente entre la intensidad de los SVM y el grosor de la íntima/media en el ultrasonido carotídeo, una variable ligada estrecha y significativamente a la aterosclerosis subclínica (19).

Si bien la terapia hormonal de la menopausia con estrógenos  $\pm$  gestágenos, ha demostrado ser efectiva y considerada como terapia de primera elección ya que sus numerosos beneficios adicionales sobrepasan ampliamente los riesgos potenciales en las mujeres por debajo de los 60 años o dentro de los 10 años de haberse iniciado la menopausia (20, 21), para aquellas mujeres que no pueden o deciden no utilizar terapia hormonal, existen numerosos productos no hormonales de distintas clases terapéuticas (antidepresivos como paroxetina, gabapentinoides, antiespasmódicos) con eficacia variable. Los más novedosos como el fezolinetant, un antagonista no hormonal del receptor 3 de neurocininas (NK-3) y el elinzanetant, otro compuesto en desarrollo que actúa sobre los receptores 1 y 3 de neurocininas (NK-1 y NK-3), han demostrado reducciones significativas en la frecuencia y intensidad de los SVM, así como mejoras en el sueño y la calidad de vida relacionada con la menopausia, aunque con pocos beneficios más allá de esta aplicación (21, 22).

En este sentido, las mujeres, especialmente las que padecen de SVM, están atentas a escuchar todo tipo de información que se publica en las redes sociales y mucha de ella es incorrecta o sin base científica. Buena parte está cargada contra la terapia hormonal advirtiendo que es peligrosa por el elevado riesgo de cáncer y tromboembolismo venoso y es el médico quien, hábil y claramente, debe explicarle las ventajas y desventajas de ambos tipos de estrategias y esperar que la paciente haga la debida elección.

### **b) Incremento de peso**

Es bien conocido que:

- a. Ocurre en un alto porcentaje de las mujeres siendo el aumento promedio descrito entre 2 kg a 4 kg en el transcurso de varios años (usualmente más de dos) (23).
- b. El incremento se comienza a notar en los últimos ciclos menstruales, es decir antes de comenzar la transición (24).

En cuanto a los mecanismos o factores responsables de la ganancia de peso hay que mencionar que son múltiples, pero con una carga distinta en cada mujer; así, para alguna será la mayor ingesta calórica, mientras que en otras serán los rasgos genéticos o el sedentarismo, elementos que obligan a un mayor ejercicio clínico para determinar cuál o cuáles son los de mayor participación (23, 24).

En este escenario, los factores determinantes conocidos que conforman un excelente coctel para la ganancia de peso y ulterior obesidad se resumen a continuación (1, 3, 23 - 26):

- a. Mayor ingesta calórica, especialmente por alimentos ultraprocesados.

- b. Disminución de la actividad física, lo cual engendra cambios en la conformación de la masa muscular con infiltración lipídica de la misma y pérdida en la capacidad de fuerza y poder.
- c. Cambios en el perfil hormonal con reducción de los niveles de estrógenos lo que altera el gasto energético total, perdiéndose la capacidad para limitar la acumulación de tejido adiposo, generando un metabolismo disfuncional de los adipocitos con pérdida de la estimulación de los receptores de estrógeno alfa ( $ER\alpha$ ) y beta ( $ER\beta$ ) y un aumento de la actividad de la aromataasa que conduce a disfunción metabólica sistémica, finalizando en un ciclo de inflamación y lipotoxicidad (25, 26).
- d. Desequilibrio en el balance emocional con tendencia a la depresión que favorece la ingesta de alimentos de elevada concentración calórica, especialmente ultraprocesados.
- e. Mala calidad del sueño.

Visto bajo este escenario pareciera que es un asunto fácil de resolver y sin trascendencia fisiopatológica aparente; sin embargo, la complejidad de la ganancia de peso en la transición menopáusica radica en la repercusión cardiometabólica subsecuente ya que existen cambios en la composición corporal y acumulación de grasa visceral, marcada por reducción de masa magra y aumento de masa grasa, lo cual es variable y depende de varias condiciones como estado de salud general, tiempo de inicio de la transición y etnia (1, 3, 26, 27).

Hoy conocemos muy bien que la grasa abdominal sirve como órgano endocrino produciendo adipocitocinas proinflamatorias como la interleucina-6, el factor alfa de necrosis tumoral, la proteína C reactiva ultrasensible, proteína 1 quimiotáctica de monocitos,

proteína A amiloide sérico, entre otras, y la reducción de citocinas antiinflamatorias como la adiponectina o bien generando angiotensina II, conocido péptido vasoconstrictor y prooxidante, a partir del sistema renina angiotensina (SRA) del adipocito, todas ellas asociadas con el desarrollo de la resistencia a la insulina, DM2, cáncer de mama, demencia y ECV o ECM (24, 26).

En un estudio de seguimiento a 102 mujeres premenopáusicas durante 5 años con mediciones anuales incluyendo absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) se comprobó que las mujeres en la etapa posmenopáusica mostraron un aumento significativo de la grasa visceral ( $p < 0,01$ ) en comparación con su valor inicial cuando eran premenopáusicas. En promedio, la grasa visceral aumentó del 5 % al 8 % de la grasa corporal total en el estado premenopáusico al 15 % al 20 % de la grasa corporal total en el estado posmenopáusico (28).

Es bien conocido que, por una variedad de mecanismos biomoleculares, el tejido adiposo visceral está más fuertemente asociado con un mayor riesgo cardiometabólico en mujeres obesas en comparación con los depósitos grasos en otras áreas corporales (24, 29).

Además, el incremento de peso en esta etapa de la vida de la mujer viene, aunque no siempre, acompañado por una o más alteraciones en la esfera cardiometabólica, como elevación de la PA, deterioro en la homeostasis de la glucosa y alteración del perfil lipídico o dislipidemia, cambios que, a la larga y/o en conjunción de otros factores de riesgo (tabaquismo, sedentarismo, estrés psicosocial, etc.), aceleran el progreso de la aterosclerosis y/o aparición de la DM2.

**Obesidad visceral y riesgo cardiometabólico.** La cantidad y distribución de la grasa corporal exhiben trayectorias que son específicas tanto para la especie humana como para el sexo que son determinantes para

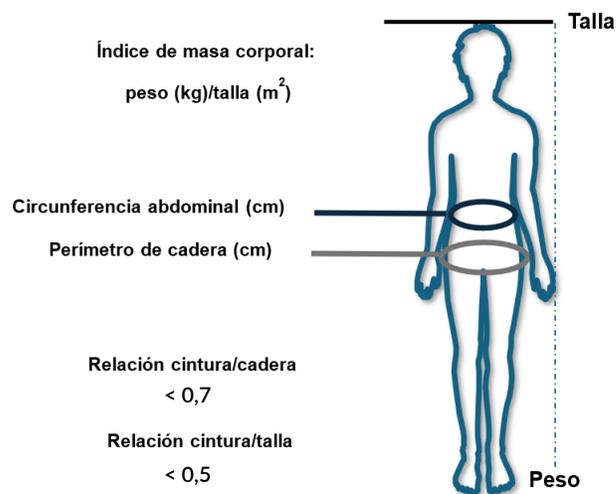
la salud. Estudios epidemiológicos y de observación han revelado que la tendencia a mayor acumulación de grasa en la mitad superior del cuerpo es un factor de riesgo para ECV y ECM (24, 26, 29, 30).

El tejido adiposo es un voluminoso órgano endocrino que cumple numerosas funciones fisiológicas. A medida que envejecemos, el tejido adiposo se remodela y puede desarrollar cambios funcionales que alteran su fenotipo, contribuyendo potencialmente a trastornos metabólicos y cardiovasculares (25, 26). El envejecimiento del tejido adiposo se caracteriza por la redistribución regional de la grasa, la acumulación de células senescentes, la fibrosis y la disminución de la capacidad de diferenciación de los adipocitos, que en conjunto afectan la función del tejido adiposo y la salud de todo el organismo (29, 31). Una transformación notable que implica una mayor acumulación de tejido adiposo visceral intraabdominal y grasa ectópica alrededor de órganos internos como el corazón, los vasos sanguíneos, el hígado y los riñones conducentes a alterar sus funciones. Otros cambios asociados con el envejecimiento incluyen alteraciones en la secreción de adipocinas y cambios en el tamaño y número de adipocitos. Los adipocitos envejecidos desempeñan un papel en la mediación de la inflamación crónica, la disfunción metabólica y la resistencia a la insulina. El tejido adiposo visceral, cuyo volumen aumenta con el envejecimiento, se asocia en particular con inflamación, disfunción y anomalías microvasculares, y los mediadores liberados por la grasa visceral pueden tener consecuencias adversas en múltiples órganos diana, incluido el sistema cardiovascular (26, 30, 31).

El IMC es la variable antropométrica más utilizada, pero solo informa acerca del tamaño corporal y no toma en cuenta la grasa abdominal o visceral, que es la principal causante de las alteraciones metabólicas del sobrepeso/obesidad. De hecho, una reciente publicación de un grupo de expertos en diabetes y endocrinología redefinió el diagnóstico de obesidad, aunque reconocer que el IMC es útil como una herramienta de detección

para identificar a las personas que viven con obesidad, los autores establecen no emplear solamente el IMC en la detección de la obesidad y en su lugar, recomiendan la confirmación del exceso de masa grasa (obesidad) y su distribución alrededor del cuerpo utilizando otras variables como la circunferencia de cintura, relación de cintura/cadera o relación de cintura/talla; además del IMC (32) (Figura 3).

Por el contrario, la circunferencia de la cintura o perímetro abdominal brinda información de la distribución de la grasa corporal. Esto es muy importante, ya que la distribución de la grasa tiene efectos en la salud, por ejemplo, la adiposidad abdominal conlleva inflamación, más riesgo de efectos adversos en la salud y la reducción del volumen cerebral, por lo que es importante tener en mente que más importante y trascendente resulta medir la grasa abdominal que pesarla (26,32). Típicamente se acepta para la población de Latinoamérica el criterio de la



Jl Arocha R, 2024

Figura 3. Variables antropométricas en la evaluación de la obesidad. En la transición menopáusica es de vital importancia para la paciente determinar con claridad, al menos, dos de las variables además del IMC para analizar la variabilidad y respuesta al tratamiento no farmacológico para la pérdida de peso.

Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) para el perímetro abdominal con puntos de corte de  $\leq 90$  cm para los hombres y  $\leq 80$  cm para las mujeres (33). Otro buen parámetro es el índice relativo de grasa que se calcula dividiendo cintura abdominal/talla y esta relación debe ser menor de 0,5.

Comprender los mecanismos que subyacen al envejecimiento del tejido adiposo y su impacto en la salud cardiovascular es importante para indicar intervenciones, principalmente dieta cardiosaludable y actividad física y tratamiento farmacológico para promover un envejecimiento saludable y reducir el riesgo del amplio abanico de enfermedades cardiometabólicas, específicamente en la transición y en la menopausia propiamente dicha, ventana de oportunidades para la puesta en práctica de estrategias preventivas eficaces, económicas y de amplia disponibilidad (25, 26, 31).

### c) Elevación de la PA

Sin duda, la pérdida de estrógeno participa en muchas vías que regulan la PA, como el aumento de la biodisponibilidad del óxido nítrico endotelial, el incremento de la activación del SRAA y del sistema de las endotelinas, con disminución de la actividad del sistema nervioso autónomo simpático e inhibición de la proliferación del músculo liso vascular. Por otra parte, a nivel renal, disminuyen la reabsorción tubular de sodio al inhibir el SRAA intrarrenal y aumentar la acción del óxido nítrico (34).

Las mujeres sometidas a histerectomía y ooforectomía bilateral, con el tiempo, se hacen sensibles a la sal, mecanismo que también es un factor a tener en cuenta en la génesis de la hipertensión arterial en la posmenopausia (35).

Por otro lado, se ha evaluado la relación existente entre los andrógenos y la HTA durante la menopausia. Se observó que los andrógenos inducen la activación

del SRAA, incrementando el estrés oxidativo y la reabsorción de sodio, y disminuyendo la natriuresis por presión. Dichos mecanismos conllevan vasoconstricción renal y posterior aumento de la presión arterial, de ahí que se concluya que el incremento de los andrógenos presentes en la mujer posmenopáusica, también participarían en el desarrollo de la HTA (1, 7, 25).

La elevación de la PA puede ser discreta en principio e incrementarse a lo largo de los años de la menopausia o bien puede descender con sencillos cambios en los hábitos de vida como serían reducir la ingesta de sodio, actividad física regular y vigorosa junto a la dieta con predominio de vegetales y frutas o bien de ayuno intermitente.

La obesidad es un factor de riesgo asociado que es independiente para el desarrollo de la HTA, una observación ya hecha hace décadas. El estudio Intersalt (36), que incluyó a más de 10 000 participantes, documentó una asociación positiva entre la PA y el IMC a una escala suficientemente grande. Años más tarde, un seguimiento de 44 años del estudio de Framingham (37) mostró que la obesidad era responsable del 28 % de los nuevos casos de HTA en mujeres y del 26 % en hombres. Por el contrario, una reducción de 2,27 kg/m<sup>2</sup> en el IMC podría reducir la presión sistólica y diastólica en casi 6 mm de Hg y 3 mm de Hg, respectivamente (38). El efecto favorable de la pérdida de peso sobre la PA parece ser independiente del tipo de intervención empleada (cambios en hábitos de vida, tratamiento farmacológico o cirugía bariátrica) (37 - 39).

Además de los factores ya mencionados, en la HTA por obesidad concurren otros actores que conforman la compleja morbilidad de esta combinación (40 - 46) (Figura 4), como:

1. La mayor activación del sistema nervioso simpático en forma prolongada conduce a la

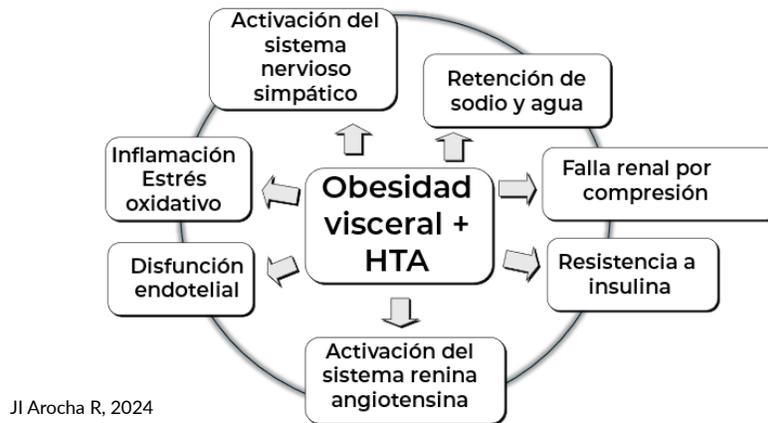


Figura 4. Interacción entre los protagonistas responsables de la elevación de la presión arterial condicionada por la obesidad visceral. Numerosos factores de índole cardiometabólico intervienen en el dueto de obesidad visceral + hipertensión arterial (HTA). La intensidad de las alteraciones en las variables va a condicionar la respuesta al tratamiento no farmacológico.

vasoconstricción y aumento en la retención de sodio por parte del riñón (41). La leptina también se ha involucrado en el aumento del tono simpático debido a su acción sobre el hipotálamo.

2. El hiperinsulinismo, secundario a la resistencia a la insulina observada en los obesos, contribuye a la HTA por su efecto estimulador de la actividad simpática, que también repercute sobre el riñón, contribuyendo así a una mayor reabsorción de sodio (42).
3. Activación del SRA, en especial en el tejido adiposo, lo que lleva a un incremento de la angiotensina II circulante, por lo que se ha relacionado con la HTA observada en la obesidad visceral y también en el aumento del riesgo cardiovascular (43).
4. La aldosterona y su aumento en los pacientes obesos, especialmente en los que tienen obesidad visceral, también ha sido involucrada en la

etiología de la HTA por obesidad, observándose que los antagonistas de la aldosterona atenúan la PA elevada y la hiperfiltración glomerular (44).

5. La disfunción endotelial por estrés oxidativo y la respuesta alterada al óxido nítrico son hallazgos frecuentes en los pacientes obesos, aunque no están aun claramente establecidos los agentes causantes de estas anomalías (45).
6. Otros factores que alteran la función renal pueden ser: la compresión renal por la grasa perirrenal aumentada, la disminución de la actividad de las vías del ácido araquidónico en los túbulos renales y el incremento del estrés oxidativo por efecto de la leptina (46).

A pesar de que pueda parecer complejo el manejo de las pacientes con cifras elevadas de PA por la ganancia de peso, la primera medida a tomar es la pérdida del peso extra a través de la mejora nutricional y la actividad física diaria y vigorosa. En un alto porcentaje, la PA puede descender a valores ideales ( $\leq 120/80$  mm de Hg)

al reducir de peso (39). Pero ello no significa el final del problema, ya que la PA puede elevarse nuevamente si se recupera el peso perdido y el médico debe advertirlo claramente a la paciente e informarle de las posibles complicaciones de la enfermedad hipertensiva (insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, fibrilación auricular, enfermedad renal, DM2, ictus y/o deterioro cognitivo temprano).

El antecedente de cifras tensionales elevadas en el tercer trimestre del embarazo es otro aspecto que merece su debida atención por las consecuencias posteriores. En un análisis secundario del estudio HAPO FUS (por *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-Up Study*) entre 4697 mujeres, al cabo de 10 a 14 años del parto (media de edad 41,6 años) las grávidas con PA elevada en el tercer trimestre del embarazo mostraron entre tres a seis veces mayor riesgo de sufrir HTA establecida que su contraparte sin elevación tensional (47); más aún, otro análisis secundario del mismo estudio con 4692 participantes con una media de edad gestacional de 27,9 semanas, el 8,9 % (n = 399) mostró PA elevada; 14,9 % (n = 701) tenían HTA estadio 1 y 6,4 % (n = 302) con HTA estadio 2. En el seguimiento promedio de 11,6 años, en comparación con las embarazadas normotensas, aquellas con PA elevada en el tercer trimestre tuvieron una mayor frecuencia de DM2, colesterol y triglicéridos elevados, cifras que fueron mayores según la categoría de la PA (48).

#### **d) Deterioro de la homeostasis de la glucosa**

La DMG se define como hiperglucemia detectada por primera vez durante el embarazo entre las semanas 24 a 28 en mujeres sin antecedentes de DM2 y los criterios diagnósticos para identificar o descubrir anomalía en la homeostasis de la glucemia tempranamente en el embarazo son los mismos que aquellos utilizados para las mujeres no embarazadas (7, 49).

Alrededor del 14 % de los embarazos a nivel mundial se ven afectados por la DMG; su prevalencia varía con diferencias en los factores de riesgo y abordajes de detección y diagnóstico y está aumentando en paralelo con el incremento inusitado a nivel mundial de la obesidad y la DM2, específicamente en la población joven, por demás en la etapa fértil de la mujer, especialmente en los países con menor desarrollo económico y en los estratos sociales menos protegidos (7, 50). Los costos directos de la DMG son elevados en la mayoría de los países debido en gran parte a complicaciones que incluyen trastornos hipertensivos, parto prematuro y consecuencias metabólicas y respiratorias neonatales.

Entre el 30 % y el 70 % de las pacientes con DMG se diagnostican precozmente en el embarazo (es decir, DMG precoz [DMGP] definida por hiperglucemia antes de la semana 20 de gestación) y, generalmente, se asocia con peores resultados del embarazo en comparación con mujeres diagnosticadas con DMG tardía (DMGT, hiperglucemia de la semana de gestación 24 a la 28) (51).

La creciente evidencia ha indicado que, años después del parto, la DMG conlleva, mayor riesgo de DM2 (de 4,4 a 9,6 veces), HTA (78 % más) y eventos de ECV (74 % más altos) que sus pares sin DMG (7, 51, 52). Más recientemente, algunos estudios también sugirieron que la DMG podría aumentar ligeramente el riesgo de mortalidad. Más aún, se conoce que los factores clave de riesgo de ECV como la presión arterial, la glucosa plasmática y los niveles de lípidos se encuentran elevados ya al cabo de un año del parto en las mujeres con DMG. El riesgo de DM2 e hipertensión es probable que alcance un pico entre 3 a 6 años después del embarazo con DMG en comparación con las gestantes normales (7, 53). La evidencia acumulada también sugiere que el riesgo de enfermedades cardiometabólicas incluyendo DM2, HTA y eventos de ECV después de DMG varía

según la raza y la etnia. Sin embargo, no está claro si el riesgo es mayor en ciertos grupos raciales y étnicos y si el patrón puede variar según el resultado cardiometabólico posparto.

Los mecanismos subyacentes que vinculan la DMG y la posterior DM2 y la ECV son complejos, a menudo implican múltiples vías y sus interacciones, con los mecanismos específicos que varían por individuos de diferentes orígenes raciales y étnicos (7, 50, 53) y no hay discusión en cuanto a que la DM2 no diagnosticada durante el control prenatal conlleva un embarazo con mayores riesgos de desarrollar HTA, preeclampsia y mortalidad perinatal que las otras formas de diabetes como la DMG y la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) (54).

La DM2 y el cribado de riesgo de ECV entre las personas con antecedentes de DMG deben iniciarse tempranamente durante el posparto, incluyendo estudio de tolerancia a la glucosa oral por uno a tres años y continuar por tiempo prolongado (49). Desafortunadamente, la adherencia a las pruebas de glucosa posparto con los proveedores de obstetricia o atención primaria sigue siendo pobre entre las mujeres con DMG (47, 48).

La DM2 no diagnosticada durante el control prenatal conlleva un embarazo con mayores riesgos de desarrollar HTA, preeclampsia y mortalidad perinatal que las otras formas de diabetes como la DMG y la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) (50, 51).

Un hallazgo importante es la relación entre los valores de la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y la aparición subsecuente de DMG derivada del metaanálisis de Bhattacharya y cols. (55) de estudios publicados a partir de 2010 que examinan la relación entre la GPA del primer trimestre y los desenlaces materno-fetales adversos. Un total de dieciséis estudios con 115 899 embarazos que cumplieron con los criterios de inclusión con los siguientes resultados que mostraron

las mujeres que desarrollaron DMG frente a aquellas que no desarrollaron DMG:

- a. Valor de la GPA del primer trimestre significativamente más alto [MD 0,29 mmol/L (5 mg/dL); IC 95 %: 0,21-0,8;  $p < 0,00001$ ].
- b. La GPA de 5,1 mmol/l (92 mg/dL) predijo el desarrollo de DMG a las 24 - 28 semanas [RR 3,93 (95 ICS: 2,67-5,77);  $p < 0000$ ]; preeclampsia [RR: 1,55 (IC 95 %:1,14-2,12);  $p = 0,006$ ]; hipertensión del embarazo [RR 1,47 (IC 95 %:1,20-1,79);  $p = 0,0001$ ]; feto grande para la edad gestacional [RR 1,32 (IC 95 %:1,13-1,54);  $p = 0,0004$ ], y macrosomía [RR1,29 (IC 95 %:1,15-1,44);  $p < 0,001$ ].
- c. En consecuencia, el riesgo de desarrollo de DMG a las 24-28 semanas aumentó linealmente con el valor de la GPA del primer trimestre y cifras de 5,1 mmol/L (92 mg/dL) y 5,6 mmol/L (100 mg/dL) pronosticaron varios resultados adversos del embarazo. No obstante, ello no significa que embarazadas con valores superiores requieran intervención farmacológica, sino más bien una vigilancia y cumplimiento más estrecho de los cambios en alimentación y actividad física para evitar mayor ascenso de la GPA.

Vale destacar que, hasta el final del siglo pasado, la relevancia de la DMG descansaba sobre los desenlaces materno-fetales y poco se conocía sobre los riesgos cardiometabólicos a futuro de las gestantes que cursaban con esta complicación. Diferencias pronósticas que se originaron primariamente en el Estudio de Hiperglucemia y Resultados Adversos del Embarazo (HAPO; *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes*), que confirmó la asociación lineal entre la hiperglucemia durante el tercer trimestre y complicaciones del embarazo (56). Años más tarde,

la misma asociación lineal se ha comprobado con la hiperglucemia en el primer trimestre, pero con mayor ocurrencia de eventos de acuerdo con los hallazgos en el ensayo Tratamiento de la Diabetes Mellitus Gestacional (TOBOGM; *Treatment of Booking Gestational Diabetes Mellitus*) (57) donde las mujeres con DMGP (n = 254) y DMGT (n = 467) mostraron:

- a. Una duración más corta del embarazo en comparación con el grupo control (n = 2339).
- b. El IMC resultó más bajo en los pacientes con DMGT.
- c. El punto final compuesto (nacimiento antes de la semana 37 de gestación, peso al nacer  $\geq$  4500 g, trauma en el parto, distrés respiratorio neonatal, fototerapia, mortinato/muerte neonatal y distocia de hombros) fue mayor en el grupo con DMGP (odds ratio [OR] 1,59, IC 95 % 1,18-2,12) pero no en aquellas con DMGT (OR 1,19, IC 95 % 0,94-1,50).
- d. La inducción del parto ocurrió con mayor frecuencia en los grupos con DMG.
- e. En comparaciones con el grupo control, hubo un percentil de natalidad más alto, mayor frecuencia de parto prematuro y de ictericia neonatal en el grupo DMGP, pero no en el grupo con DMGT.
- f. En el grupo con DMGP hubo mayor necesidad de insulina o metformina.

Estas diferencias cronológicas en la aparición de la DMG despiertan mayor interés ante la incertidumbre de una mayor incidencia de eventos adversos cardiometabólicos, aún desconocida, pero apuntan a que ello ocurra más en la DMGP por el hecho de la mayor frecuencia de eventos maternofetales, que en la DMGT.

Dada la epidemia de diabetes (término que describe la relación estrecha entre obesidad y diabetes tipo 2), evidencia de heterogeneidad de la DMG por sincronización y subtipo, y avances en tecnología, se necesita urgentemente un enfoque de medicina de precisión en el curso de vida, utilizando estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento basadas en la evidencia (54, 56, 58).

Normalizar la glucemia es muy importante para evitar complicaciones del embarazo. Muchas mujeres lo logran con cambios en el estilo de vida, como la dieta y la actividad física, pero otras necesitan fármacos como metformina o insulina. En las revisiones exhaustivas de las investigaciones existentes en búsqueda de estrategias de predicción para determinar que mujeres necesitan medicación, los datos existentes son muy limitados, pero algunas características son orientadoras como es el caso del antecedente de DMG, el índice de masa corporal mayor y cifras de GPA al inicio de la gestación (56, 59, 60).

Los análisis utilizando datos individuales de GPA y revisiones sistemáticas en mujeres sin DM2 o DMG demostraron la existencia de una asociación lineal y continua entre el valor de la GPA y en poscarga con resultados perinatales adversos, sin un umbral claro por debajo del cual no hay mayor riesgo, lo cual indica que los puntos de cortes de GPA y de las pruebas orales de tolerancia deben ser tomadas como orientadoras o materia de discusión de la conducta a seguir en una embarazada en particular (60, 61).

Se recomienda el cribado de la diabetes tipo 2 no diagnosticada en la primera visita prenatal en mujeres con mayor riesgo (historia de DMG/prediabetes; malformación, mortinato, abortos sucesivos o peso al nacer superior a 4500 gramos anteriormente; obesidad, síndrome metabólico, edad menor de 35 años, enfermedad vascular; síntomas clínicos de diabetes (por ejemplo, glucosuria) u origen étnico con mayor riesgo de DMG/DM2 (árabe, sudamericano y

sudeste asiático, latinoamericano) utilizando criterios diagnósticos estándar (49, 51, 52, 58, 59).

Después del parto, todas las mujeres con DMG tienen que ser reevaluadas en cuanto a su tolerancia a la glucosa por un criterio de 75 g de la prueba de tolerancia oral (Organización Mundial de la Salud) de 4-12 semanas después del parto. Evaluación de los parámetros de glucosa (glucemia, glucosa aleatoria, HbA1c o óptimamente o prueba de tolerancia oral a la glucosa, PTOG) se recomienda cada 2-3 años en caso de tolerancia normal a la glucosa. Todas las mujeres tienen que ser instruidas sobre su mayor riesgo de DM2 y ECV en el seguimiento. Se deben discutir posibles estrategias preventivas, en particular cambios en el estilo de vida, ya que se debe discutir la gestión del peso y el mantenimiento/aumento de la actividad física (49, 52, 58, 59, 62, 63).

La asesoría previa al embarazo relacionada con la reducción de peso y la promoción del estilo de vida saludable en aquellas con antecedentes familiares de DM2 o mujeres con sobrepeso y obesas puede tener un efecto favorable en el resultado materno-fetal y la reducción del riesgo para los DMG y las enfermedades no transmisibles, pero los datos son limitados.

El hecho de que la DM2 sea cada vez más frecuente en las embarazadas pone de relieve que los médicos, investigadores y responsables políticos necesitan estar conscientes de estos riesgos mayores y trabajar en colaboración con los grupos de control prenatal y otras especialidades afines para optimizar la evaluación, evolución y los desenlaces del embarazo y reducir las desigualdades de salud a más largo plazo, tanto para las madres como para sus hijos. Se necesita urgentemente atención mejorada y solidaria para las portadoras de DM2, tanto antes como durante el embarazo y en el posparto inmediato y a largo plazo.

Las embarazadas con hiperglucemia intermedia (prediabetes, GPA > 100 mg/dL pero ≤ 125 mg/dL)

son un grupo de alto riesgo durante y después del embarazo, aunque no del mismo calibre de aquellas con DMG. De hecho, estas mujeres corren un mayor riesgo de padecer DM2 en el futuro y necesitan una vigilancia cuidadosa después del parto. Aunque la necesidad de un tratamiento temprano durante el embarazo todavía está en discusión, se asume que el etiquetado, reconocimiento y la remisión apropiada están indicados lo antes posible. La tasa similar de complicaciones, en comparación con DM2, y la falta de un efecto dañino, junto con la acumulación de evidencia de la literatura, pueden inclinar la balanza hacia la aceptación o no del tratamiento temprano.

La evaluación posparto en mujeres con DMG es baja, incluso en las naciones desarrolladas. Por lo tanto, el cribado posparto debe aumentarse, especialmente poco después del nacimiento, que tiene una sensibilidad muy alta a las 4-6 semanas después del parto, ya que la mayoría de las mujeres se pierden durante el seguimiento y esta es una de las intenciones del “cuarto trimestre” (ver más adelante). Establecer directrices claras permitirá a los cuidadores primarios remitir a la consulta especializadas a las mujeres prediabéticas para modificar hábitos de vida y tratamiento farmacológico si es necesario (52, 58, 59).

#### e) Alteraciones del perfil lipídico

Las publicaciones de estudios epidemiológicos o documentos de consenso sustentan consistentemente que durante la transición a la menopausia ocurre un incremento en las fracciones lipídicas proaterogénicas (colesterol total [CT], lipoproteínas de baja densidad [LDL], apolipoproteína B [apo B] y triglicéridos [TG]) con conservación o ligera disminución en los niveles de las fracciones protectoras (lipoproteínas de alta densidad, HDL) (64 - 66). Tales cambios no ocurren de un momento a otro, simultáneamente con el cese de la menstruación, sino que también son posibles de detectar desde años antes. Tales modificaciones han sido señaladas como independientes de la edad,

del IMC y de otras variables de confusión (edad, embarazos, hábito de fumar, ingesta alcohólica y ejercicio), pero con una estrecha relación con la merma paulatina en la producción de estrógenos hasta su total terminación (64 - 66).

A dichos cambios en el perfil lipídico hay que añadir lo ya descrito con la aparición de la resistencia a la insulina, lo cual explicaría la mayor prevalencia de DM2, síndrome metabólico e intolerancia glucosada, redistribución de la grasa corporal hacia la conformación androide lo que podría catalogarse como un síndrome metabólico exclusivamente ligado a este período de la mujer con el consiguiente mayor riesgo de enfermedad cardiometabólica.

En general, los aspectos resaltantes de los cambios en el perfil lipídico brevemente representan:

- a. En la mujer fértil es común cifras más altas de C-HDL y apolipoproteína A-I (ApoA-I) con triglicéridos y ApoB más bajas que en los hombres (65, 67).
- b. En el estudio SWAN (68), el colesterol total, el C-LDL y la Apo B aumentaban un año antes y un año después del último periodo menstrual y lo mismo ocurre con el C-HDL y la Apo A1 que aumentaban en los años cercanos a la fecha de la última menstruación. Los aumentos de C-LDL alrededor de un año antes de la última menstruación fueron clínicamente importantes y estuvieron relacionados con una mayor probabilidad de engrosamiento del grosor de la mioíntima carotídea durante el período de seguimiento; en el contexto de este hallazgo es importante recordar que el estudio de Tromsø en el que se observó que la edad más temprana de la menopausia, evaluada retrospectivamente, se asoció con mayor prevalencia de aterosclerosis carotídea en mujeres posmenopáusicas (69). Estudios recientes han observado que el

colesterol total y el C-LDL aumentan durante la transición menopáusica hasta el primer año de la posmenopausia y es seguido por una disminución gradual en los años siguientes (68).

- c. Las mujeres con menopausia tardía y aquellas que han utilizado estrógenos posmenopausia muestran significativamente menos lesiones ateroscleróticas que las mujeres con menopausia precoz y que aquellas que nunca usaron estrógenos. Hallazgos que refuerzan la hipótesis de que los estrógenos protegen de cierta forma a las mujeres de la ECVA (69, 70).
- d. La hipercolesterolemia es frecuente en la menopausia y puede asociarse a los cambios en la hormona folículoestimulante que, independientemente de los valores de estrógeno, tiene efectos sobre el receptor de LDL (70). Esto puede estar vinculado a lo observado durante el ciclo menstrual donde los lípidos se incrementan durante la ovulación (71).
- e. En cuanto a los triglicéridos (TG), las partículas remanentes de las lipoproteínas ricas en triglicéridos son altamente aterogénicas, por su capacidad de entrar y ser retenidas en la pared arterial, su alto contenido en colesterol y su capacidad de generar células espumosas y una respuesta inflamatoria (72). Aunque no hay una evidencia sólida actual que la concentración de TG sea un mejor predictor de ECVA en la mujer que en el hombre, la evidencia disponible sugiere que los remanentes de colesterol son importantes como factores de riesgo para enfermedad arterial coronaria prematura en las mujeres (65). No obstante, por razones poco conocidas existe un estrecho vínculo entre TG y la resistencia a la insulina, de hecho, la relación TG/C-HDL ( $\geq 2,5$  para las mujeres y  $\geq 3,5$  en hombres) es uno de los indicadores subrogados más confiables para confirmar su

presencia y varía en relación directa al HOMA-IR (por *homeostasis model assessment insulin resistance* o modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina), el referente idóneo para estudiar dicha alteración (73, 74). Más aún, hay otros indicios que señalan una mayor probabilidad de disfunción metabólica asociado a la esteatosis hepática en la medida que dicha relación sea elevada (75).

- f. Con las concentraciones de lipoproteína (a) [Lp(a)], se ha informado que aumenta cercana a los 50 años, coincidiendo con el inicio de la menopausia y disminuye entre 12 % a 20 % después de iniciar la terapia hormonal menopaúsica (65).

Un tema necesario a tener en cuenta es la aterosclerosis subclínica, cuya velocidad de progresión puede verse favorecida por cifras del perfil lipídico aún dentro de los valores de referencia del laboratorio y que solo puede ser descubierta por el hallazgo de un nivel de calcio coronario elevado, presencia de ateromas en el ultrasonido de arterias carótideas o más recientemente, un alto grado de sospecha si existen calcificaciones arteriales en la mamografía (4, 65, 68, 69).

#### **f) Deterioro musculoesquelético**

Tanto la masa ósea como la muscular llegan a su forma óptima a los 30 años. A partir de esta edad comienza a perderse (entre el 0,5 % al 1 %) progresivamente hasta acelerarse en el climaterio, donde alrededor de 1 % al 2 % de la masa muscular se pierde cada año después de los 50, y puede afectar entre el 35 % al 45 % de mujeres (76). La sarcopenia, que es así como se denomina a la pérdida de la masa y rendimiento muscular, es un fenómeno que se puede mejorar, pero no frenar, pues pertenece al camino de la vida, la disminución hormonal y el envejecimiento (76, 77).

Durante la transición a la menopausia la disminución de estrógenos provoca una tendencia a la pérdida de masa y fuerza muscular y una redistribución de la grasa corporal hacia la región abdominal mayormente en mujeres sedentarias, aunque también se puede dar en la etapa fértil, y en las mujeres deportistas también puede mermar su rendimiento físico (78).

A nivel muscular se ha demostrado que la deficiencia de estrógenos lleva a una acumulación de daño oxidativo en el tejido que contribuye a la pérdida de la homeostasis tisular, produciendo aumento en la generación de radicales libres y daño celular que podría inducir apoptosis, mecanismo clave para el desarrollo de sarcopenia (79).

Por otro lado, está el papel protagónico que juega el músculo esquelético en la homeostasis de la glucemia. Debido a su masa, el músculo esquelético es el principal tejido responsable de la depuración de glucosa dependiente de insulina, explicando más del 80 % de la captación de glucosa de todo el cuerpo (76, 80). Bajo condiciones de ayuno, cuando la insulina está baja, el músculo es responsable de menos del 10 % de la captación de glucosa de todo en cuerpo, ya que el sistema nervioso central se vuelve el más importante consumidor de glucosa sanguínea. Sin embargo, cuando la glucosa circulante se incrementa, el músculo se vuelve cuantitativamente el tejido más importante implicado en el metabolismo de la glucosa. A pesar de los altos niveles de captación de glucosa que ocurren en el músculo, la concentración intracelular de glucosa libre no cambia. Esto indica que la glucosa es rápidamente metabolizada por el músculo, y que el transporte de glucosa a través de la membrana celular es el paso limitante de la velocidad de utilización de glucosa (80).

La fuerza muscular está asociada a la salud ósea y la pérdida de masa muscular está íntimamente

relacionada con una baja densidad mineral ósea. De hecho, se ha relacionado la fuerza de la presión de la mano y antebrazo (cuya prueba se vincula con la fuerza de la pierna) con la debilidad muscular, como valor predictivo de la función cerebral, la vulnerabilidad física, e incluso, con la mortalidad (81). Hoy día, sabemos que el peso no está correlacionado con la cantidad masa muscular; puedes tener un gran porcentaje de grasa con gran volumen o estar en un peso normal y tener poco porcentaje de músculos.

Recientemente se ha planteado la presencia de un eje intestino/músculo que regula el inicio y progresión de la fragilidad física y la sarcopenia relacionadas con la edad (82). De hecho, se ha asociado una composición de las bacterias de nuestro aparato digestivo (microbiota) en menor cantidad con esta fragilidad y en consecuencia administrando probióticos específicos y mejorando el estilo de vida, mejora también el estado de la masa muscular (83).

En cuanto al esqueleto es importante conocer que el pico de la fortaleza ósea se alcanza en la adultez temprana y es considerado como un marcador importante de la fortaleza del hueso, del riesgo de osteoporosis y de fractura en la tercera edad (84). Las fracturas de caderas representan una gran proporción de la carga de la enfermedad por osteoporosis; por tanto, es importante identificar tempranamente los factores modificables de riesgo que tienen influencia en fortalecer la integridad ósea de la cadera. Los datos disponibles indican que la actividad física intensa o de moderada a intensa favorece la fortaleza del hueso (85).

Vale mencionar el síndrome musculoesquelético de la menopausia (SMEM), término recientemente acuñado por Wright y cols. (86) para describir los signos y síntomas en esta esfera asociado a la pérdida de estrógenos durante la transición menopáusica. Al parecer puede presentarse en más del 70 % de las mujeres en esta etapa y en 25 % de ellas puede ser

discapacitante. Este, frecuentemente poco reconocido, conjunto de síntomas músculo esqueléticos, mayormente influenciado por los estrógenos, incluye, entre otras, artralgias, pérdida de la masa muscular, pérdida de la densidad ósea y progresión de la osteoartritis.

### **Progresión del riesgo cardiometabólico, de la pre- a la posmenopausia**

Despejar las contribuciones relativas del envejecimiento cronológico y reproductivo al riesgo cardiometabólico es un reto, pero los datos de estudios longitudinales en mujeres que pasan de la premenopausia a la posmenopausia han proporcionado valiosos indicios.

Los cambios en las variables metabólicas, hemodinámica y de la conformación corporal revisados en este documento cumplen con los criterios establecidos para el síndrome metabólico (SMet), el cual no es más que una conjugación de varios factores de riesgo cardiometabólicos, todos ellos implicados directa o indirectamente en la aparición de la ECVA y/o DM2. Durante la transición menopáusica, los niveles reducidos de estrógenos y las alteraciones en la relación testosterona/estrógenos son directamente proporcionales a la aparición del SMet. Además, el aumento del riesgo de ECV en mujeres posmenopáusicas está significativamente influenciado por los cambios en el metabolismo lipídico provocados por la privación de los niveles de estrógenos.

Hoy día, se ha fomentado la trascendencia de la transición menopáusica en razón de ser el momento óptimo en la mediana edad de la mujer para poner en práctica estrategias terapéuticas individualizadas con la finalidad de reducir, a futuro, el potencial riesgo cardiovascular y metabólico para ellas, especialmente en aquellas con antecedentes de complicaciones cardiometabólicas, obstétricas o con evidente presencia de factores de riesgo como obesidad, presión arterial elevada o hiperglucemia (1, 3, 4, 25, 65).

En el estudio Riesgo de Aterosclerosis en las Comunidades, (ARIC; *Atherosclerosis Risk in Communities*) (87), una investigación icónica en esta área, participaron 1216 mujeres caucásicas y 285, afroestadounidenses, que tenían de 45 a 60 años y no presentaban DM2 ni ECVA cuando fueron reclutadas entre 1987 y 1989, y se hallaban en un estado de transición menopáusica con una media de seguimiento de 9 años. La media de edad al inicio fue de 49 años; 67 % eran premenopáusicas y 33 % perimenopáusicas. Durante la transición menopáusica, las mujeres exhibieron aumentos rápidos en la gravedad del SMet durante los períodos premenopáusico y perimenopáusico, y las mujeres negras tuvieron reducciones significativas en este aumento de la gravedad durante el período de posmenopausia. Estos datos sugieren que la mayor prevalencia de SMet en mujeres posmenopáusicas puede ser causada más por cambios durante la transición menopáusica que en la posmenopausia. Estos hallazgos pueden tener implicaciones con respecto al momento del riesgo cardiovascular en relación con la menopausia.

Además, los investigadores no notaron diferencias en la tasa de cambio en la gravedad de SMet por uso actual de estrógenos; sin embargo, el reemplazo hormonal no parecía explicar las diferencias raciales en la gravedad del SMet.

Estos resultados fueron corroborados en un amplio metaanálisis con 119 estudios (n = 95 115) con mujeres posmenopáusicas comparando la prevalencia de SMet con las mujeres premenopáusicas (23 estudios, n = 66 801), resultando en una prevalencia en más de tres veces en las primeras, siendo los componentes más afectados: la glucemia elevada en ayunas, la presión arterial elevada y aumento en la concentración de triglicéridos (88).

Por consiguiente, en la posmenopausia existe un desarreglo cardiometabólico importante que representa un riesgo elevado de DM2, HTA y de mayor

progresión de la aterosclerosis. Se requiere de mayor investigación para determinar si las intervenciones durante la transición menopáusica, como la dieta, el ejercicio y la medicación para mejorar la sensibilidad a la insulina, podrían ralentizar la velocidad de progresión de la gravedad del SMet y menor riesgo a futuro de enfermedad cardiovascular.

### **La atención médica en la transición menopáusica y el “cuarto trimestre”**

Es fundamental destacar la importancia de la perspectiva de género en la información médica para promover la igualdad en salud y quizás el hecho de que la mujer sea controlada por varios especialistas, el lugar de ser una ventaja más bien es todo lo contrario, porque seguramente habrá discrepancias en los puntos de vista de cada especialista en cuanto a los temas de la prevención cardiometabólica, más aún si se tiene en cuenta que algunos temas de medicina preventiva, como los de esta área pueden ser considerados como fuera de competencia, intrascendentes o, peor aún, no son de la incumbencia del especialista en el área ginecológica y, por consiguiente, no se le presta la debida atención.

Un punto que ha despertado muchas controversias es la discriminación por sexo, raza y grupo etario de los participantes en los grandes estudios clínicos de prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares. Los mega ensayos que examinaron el beneficio de la terapia antihipertensiva e hipolipemiente, fueron realizados en poblaciones con una proporción de mujeres significativamente menor, predominio de participantes de raza blanca y con escasa proporción de ancianos (4, 65, 89).

Es de hacer notar que esta discriminación se ha descrito en numerosas áreas de la atención médica, especialmente dentro del cuidado y control de los factores de riesgo cardiometabólicos, razón por la cual muchas pacientes ven aparecer problemas o eventos

clínicos años después de la menopausia con una edad avanzada lo cual también pudiera juzgarse como parte del vicio de la inercia clínica donde el médico no enfrenta debidamente y con la intensidad terapéutica necesaria las condiciones de riesgo presente durante la transición menopáusica y las consecuencias las sufre la paciente años después.

En la actualidad, los distintos mega ensayos clínicos que se encuentran en desarrollo están corrigiendo este sesgo, considerando una participación proporcional de mujeres, individuos de raza negra y ancianos.

Se requiere poner mayor atención a la población de mujeres menopáusicas en cuanto a programas, tanto de prevención primaria como secundaria, de las enfermedades cardiometabólicas, en virtud de: (65, 90, 91)

- a. Incremento en la esperanza de vida, por lo general más de cinco años en comparación a los hombres.
- b. Mayor proporción de mujeres en los grupos de mayor edad de la población en general.
- c. Mayor prevalencia de factores de riesgo cardiometabólicos, en comparación a la mujer premenopáusica. En este aspecto, no hay que olvidar que, al igual que otras enfermedades crónicas no transmisibles, los factores de riesgo cardiometabólicos evolucionan como un continuo (92) si bien pueden ser controlados, no son erradicados y reaparecen cuando menos se espera.

Es importante destacar que, a veces, indicios menores vislumbran repercusiones mayores en la salud. Un caso patético es la HTA, que más bien debería llamarse enfermedad hipertensiva ya que usualmente la elevación de la PA va acompañada de otros factores

cardiometabólicos de riesgo, cuyos valores comienzan a alterarse levemente año tras años y no son tomadas en cuenta porque no llegan al rango marcado de presión elevada de 140/90 mm de Hg para merecer atención y tratamiento, Pero, lo que pocos médicos conocen, es que el riesgo de ECV atribuible a la PA sigue una línea logarítmica continua con escala de variable de exposición, no se trata de una escala binaria de normotensión versus hipertensión (93, 94). En otras palabras, un ligero incremento sostenido en la PA, sin llegar al valor “trágico” de 140/90 mm de Hg puede traducirse, a lo largo de los años, en daño renal, cardíaco o incluso un ictus discapacitante o deterioro cognitivo. Hoy en día, las guías internacionales vigentes de tratamiento han establecido valores ideales u óptimos de la PA en 120/70 mm de Hg para la Sociedad Europea de Cardiología y de < 120/< 80 mm de Hg en las pautas del Colegio Americano de Cardiología y de la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA) (93, 94).

Adicionalmente, como se mencionó, la elevación de la PA no es un hecho aislado, sino que generalmente va acompañado por otras variaciones que, aunque sutiles, deben orientar al clínico hacia una condición algo más compleja sugestiva de mayor riesgo cardiovascular.

Otro aspecto importante es el relacionado a las alteraciones del perfil lipídico. Es necesario reconocer que el metabolismo lipídico es diferente en hombres y mujeres debido al efecto de las hormonas y de otros factores biológicos dependientes del sexo. De entre los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, la dislipemia es el que contribuye en mayor medida a la ECV en las mujeres. A pesar de ello, las mujeres están infrarrepresentadas en los ensayos clínicos y la mayoría de las guías clínicas no proponen recomendaciones específicas en función del sexo y, en consecuencia, reciben el mismo tratamiento e igual dosificación que los hombres. Más aún, a pesar de que los objetivos terapéuticos y las recomendaciones de tratamiento son similares para ambos sexos,

numerosos estudios revelan que el control lipídico es peor en las mujeres (65, 90, 91, 95, 96). Este hecho puede explicarse por una combinación de factores biológicos y conductuales, entre los que destacan la menor prescripción del tratamiento hipolipemiente, la falta de adherencia, la menor concienciación sobre el riesgo cardiovascular, la inercia terapéutica del clínico o el perfil de seguridad menos favorable (95).

Pocos años atrás, se ha impulsado el reconocimiento del “cuarto trimestre” por parte de algunas sociedades científicas para expandir la atención de la mujer más allá de la simple visita posparto por otras doce semanas adicionales o “cuarto trimestre”, especialmente si han sufrido algún evento adverso de tipo cardiovascular o metabólico con vista a ofrecer un mayor cuidado por parte del obstetra/ginecólogo o cualquier otro miembro de atención de la salud en la pesquisa y/o control de los factores de riesgo y ofrecer una adecuada y experta asesoría que garantice un mejor estado de salud o, al menos, orientarla en atención apropiada por un médico especialista en el área cardiometabólica (97, 98). Sin embargo, se requiere un cuidado más prolongado porque las consecuencias clínicas derivadas de las complicaciones cardiometabólicas durante el embarazo pueden tardar varios años o décadas en aparecer, como se ha descrito en esta revisión.

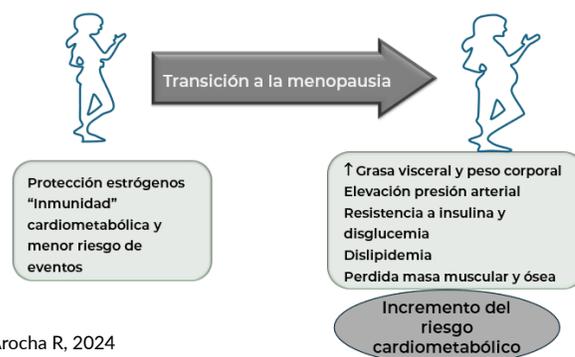
## DISCUSIÓN

El período de transición menopáusica anuncia un cambio dinámico en la vida reproductiva de la mujer y está asociado con importantes cambios hormonales, metabólicos y cardiovasculares. Algunos de los cambios cardiometabólicos que ocurren durante el período de transición menopáusica son independientes del envejecimiento cronológico y, en cambio, están impulsados en gran medida por el envejecimiento reproductivo.

La transición a la menopausia es una etapa en la vida de la mujer por demás compleja desde el punto de vista fisiopatológico y subclínico ya que durante estos años la vida de la mujer transcurre en el limbo silencioso o asintomático de los cambios en la esfera cardiometabólica cuyas expresiones clínicas podrán ocurrir años más tarde (Figura 5). Por tales razones hay que considerar con sobrada importancia a la mujer que transcurre en este período porque es el momento de iniciar o reforzar las estrategias para el fomento de la salud en general.

La vida después de la menopausia no es muy diferente a la transcurrida durante los años reproductivos, salvo que la mujer debe poner un poco más de cuidado por su salud cumpliendo con una alimentación saludable y balanceada, mantener una actividad física vigorosa y de todos los días y mantenerse al tanto de la atención médica de rutina, incluyendo exámenes dentales y de la visión.

Las mujeres en la edad media de la vida experimentan cambios en la salud cardiometabólica, física y



Jl Arocha R, 2024

Figura 5. Transición menopáusica y del riesgo cardiometabólico. En la mayoría de las mujeres y médicos, la transición menopáusica pasa desapercibida perdiéndose la oportunidad de intervenir sobre los desequilibrios cardiometabólicos presentes y reducir el riesgo de eventos clínicos a futuros.

psicosocial durante la menopausia que afectan negativamente su calidad de vida en general (1, 7, 91, 92, 99). Los factores que contribuyen a estos aumentos en el riesgo cardiometabólico incluyen el aumento de peso, así como el aumento de la masa grasa (particularmente la adiposidad abdominal), la resistencia a la insulina, la elevación de la PA y la disfunción vascular. Otros cambios deletéreos en la salud física (por ejemplo, deterioro de la salud del sueño y su duración, la densidad ósea y el equilibrio), así como cambios en la salud psicosocial (por ejemplo, estado de ánimo, ansiedad y depresión) a menudo coinciden y están relacionados con estos aumentos en el riesgo cardiometabólico (91, 95). La actividad física y el ejercicio son componentes importantes del estilo de vida que han demostrado que mejoran la salud cardiometabólica, física y psicosocial; sin embargo, se sabe que la actividad física y el ejercicio disminuyen durante la perimenopausia y en los años posmenopáusicos, aunque se conoce muy bien que la incorporación de la actividad física y el ejercicio durante esta larga etapa puede mejorar y/o retardar el deterioro de la salud, especialmente del sistema cardiovascular, metabólico y musculoesquelético originando un impacto significativo y positivo en la salud en general entre las mujeres de mediana edad, particularmente si se realiza desde temprana edad (2, 3, 7, 11, 25, 99).

Las mujeres que durante su edad fértil hayan tenido problemas en el embarazo, como HTA o DMG, parto pretérmino, abortos de repetición o bajo peso del bebé al nacer, así como aquellas con enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide) o cáncer de mama, van aumentando progresivamente su riesgo cardiovascular, razón por la cual es fundamental informarles claramente sobre su problemática y la importancia de acudir a los controles y cumplir con las estrategias terapéuticas no farmacológicas ya mencionadas y farmacológicas si hubiera necesidad (100).

El exceso de riesgo cardiovascular durante el embarazo se explica parcialmente por una mayor carga de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, como elevación de la PA y obesidad, lo que destaca la importancia del control precoz de los factores de riesgo y la prevención. En otras palabras, el embarazo se asocia con un riesgo cardiovascular sustancial a corto y largo plazo. Por lo tanto, las oportunidades de comprender las enfermedades cardiovasculares maternas y mejorar los resultados son de importancia crítica para la salud pública. De hecho, esta es la justificación del estudio de cohortes en desarrollo en más de 8000 participantes e iniciado en el año 2010 denominado Estudio de Desenlaces de Nulíparas: Monitoreo de futuras madres (nuMoM2b; por *Nulliparous Pregnancy Outcomes: Monitoring Mothers-to-be*) y su Estudio de Seguimiento sobre Salud Cardíaca (nuMoM2b-HHS; *Heart Health Study*) que se realiza en ocho centros académicos de EE.UU. bajo la tutela del Instituto Nacional de Salud (101).

Justamente son los médicos especialistas en obstetricia y ginecología quienes atienden con mayor frecuencia a las mujeres en la edad fértil, embarazo, parto y menopausia quienes están en la posición óptima para intervenir sobre el potencial riesgo cardiometabólico, pero si esto no fuera el caso tienen el deber de advertir a las pacientes sobre su riesgo actual y futuro antes de referir a la paciente al especialista correspondiente (102).

Una forma sencilla de analizar el estatus cardiovascular de cualquier paciente es por medio de la aplicación *Life's essential 8* de la Asociación Americana del Corazón, disponible en [www.heart.org/lifes8](http://www.heart.org/lifes8), permitiendo la generación de una nueva escala de evaluación de la salud cardiovascular que puede ser aplicada a cualquier persona mayor de dos años (103). La máxima puntuación posible es 100, categorizando de 0 a 50 como personas con “baja” salud cardiovascular; de 50 a 79 sugiere un grado “moderado” de salud y

por encima de 80, “máxima” salud cardiovascular. En breves palabras, esta estrategia revisa ocho aspectos claves de la vida cotidiana, cinco de ellos de hábitos modificables (IMC, actividad física, exposición a nicotina, alimentación y sueño) junto a tres medidas biométricas (presión arterial, colesterol total y glucemia en ayunas). Si bien esta escala no está etiquetada como de riesgo cardiovascular su configuración es amigable, fácil de entender para el médico y el paciente (al comparar el estatus entre una visita y otra) y además posee una cartilla en español de recomendaciones de hábitos de vida saludables.

En cuanto al incremento de peso en la transición menopáusica no debe ser conceptualizado como un hecho banal o de ocurrencia casi obligada debido a los cambios hormonales. No hay que olvidar el desajuste que ocurre en esta etapa en otras variables cardiometabólicas, relacionadas o no con el aumento de peso, como el caso de la homeostasis de la glucosa y los cambios en el perfil lipídico hacia un patrón más aterogénico que a la larga impactan negativamente la salud, aumentando la probabilidad de un evento clínico vascular o metabólico (90 - 92).

De más está resaltar la necesidad de informar adecuadamente y con el lenguaje apropiado a las mujeres que se encuentran en la transición menopáusica que, a pesar, de controlar o mejorar las variables alteradas ello no significa la cura definitiva ni que desaparezca la amenaza en esta larga etapa de su vida, aclarando que los hábitos de vida cardiosaludables (especialmente la alimentación y la actividad física vigorosa y regular) son los medios más idóneos para la protección de la salud en general. De hecho, la simple puesta en práctica de tales conductas no solo resulta en añadir años a la vida, sino también vida a los años para garantizar un envejecimiento saludable, activo e independiente (3, 7, 25, 91, 93, 94).

Ejemplos notables de dietas cardiosaludables son la dieta mediterránea y la estadounidense DASH

(*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) que enfatizan el consumo de frutas, verduras, granos integrales, pescado, pollo, nueces y grasas saludables como el aceite de oliva. Simultáneamente, también limita la absorción de grasas saturadas, carne roja y azúcares. Estos patrones dietéticos han demostrado un sinnúmero de beneficios potenciales para la salud.

En cuanto a América Latina, aunque no existe un modelo dietario aplicable a todo el subcontinente debido a su diversidad cultural, biológica y ambiental, cualquiera de los dos mencionados puede ser cumplido con facilidad, intercambiando, añadiendo o sustituyendo algunos alimentos, como es el caso del aguacate, una fruta rica en ácido oleico (ácido graso monoinsaturado responsable de los beneficios del aceite de oliva y del maní), la innumerable variedad de tubérculos (papa, batata, yuca, ñame, ocumo, etc.), granos (frijoles, caraotas, lentejas, quinchoncho, etc.) y cereales (maíz, arroz, quinoa, chía), junto a la incomparable riqueza de legumbres y frutas durante todo el año (104). La extensión de las costas con su plataforma continental y los numerosos ríos, garantizan un suministro permanente de pescado y otros alimentos marinos. De tal forma que solo hace falta un poco de imaginación y creatividad para elaborar un régimen alimentario cardiosaludable, en cualquier cocina de nuestro subcontinente.

Es oportuno resaltar la perentoria necesidad de implantar regímenes alimentarios balanceados y saludables para toda la población en vista del avance galopante de la obesidad a nivel mundial, teniendo en cuenta la clasificación NOVA de los alimentos según su forma de preparación (105):

- a. Nova 1, no procesados o alimentos al natural: definidos como frutas, vegetales, granos o carnes que no han sido modificadas o con mínimo procesamiento. Pueden estar frescos, secos o congelados e incluyen carne, leche y yogur natural, vegetales, huevos, legumbres,

*TRANSICIÓN MENOPÁUSICA. VENTANA DE OPORTUNIDADES PARA  
LA PREVENCIÓN CARDIOMETABÓLICA. PUESTA AL DÍA*

pescado y otros alimentos marinos, semillas y frutos secos no salados. El jugo de fruta solo si está recién preparado, pan de preparación casera o sin aditivos, té y café.

- b. Nova 2, extraídos de la naturaleza por procesos físicos: azúcar, grasas animales (mantequilla), aceites vegetales, harinas, sal y vinagre.
- c. Nova 3, sometidos a procesos químicos simples como: queso, jamón, carnes o pescados salados, ahumados o enlatados, encurtidos, frutos secos con sal, cerveza y vino.
- d. Ultraprocesados: están definidos como creaciones industriales que contienen ingredientes no culinarios, además del aceite, azúcar y sal, como el pan comercial (refinado y de grano entero), cereales listos para consumir, tortas, entremeses (“*snacks*” dulces o salados), papitas fritas, bebidas (gaseosas y jugos de frutas comerciales), helados, carnes congeladas, sopas y yogurt con añadidos. La participación de estos alimentos en la dieta diaria usualmente pasa desapercibida; sin embargo, puede llegar a representar, en algunas poblaciones, diariamente hasta el 60 % de las calorías y más del 90 % del azúcar añadido y ser responsable de incrementar sustancialmente el riesgo cardiometabólico.

Este incremento se puede explicar por numerosas razones, pero bastan las más destacadas:

- a. La irrupción de los alimentos procesados y ultraprocesados, listos para consumir, que son altamente apetecibles y aportan gran cantidad de calorías, son ricos en grasas saturadas y/o grasas trans, sal o azúcares refinadas que provocan adicción y de fácil digestión para niños y adultos, satisfacen el apetito con menor costo y esfuerzo que lo que se requiere para una dieta saludable (23, 106). A este punto habría que añadir el sesgo

del conocimiento del valor nutricional de estos alimentos que muchos los consideran como seguros y la carencia de conocimientos sobre ciertos compuestos bioactivos reconocidos con propiedades beneficiosas para la salud como los polifenoles que se encuentran en una inmensa variedad de frutas (106, 107).

- b. La ausencia de campañas educativas con adecuada penetración en la población, que estimulen la formación de hábitos y conductas alimentarias saludables.
- c. El cuantioso menoscabo de la actividad física debido a las facilidades para la movilización y las comodidades hogareñas (22, 76, 78, 108).

En general, la sociedad está pagando un alto tributo al reemplazar los alimentos tradicionales y saludables por los procesados y, especialmente, los ultraprocesados que son de mayor demanda en la población joven.

Por último, aunque no menos importante, son los no bien entendidos determinantes sociales que interactúan con los factores de riesgo clínicos para causar afecciones cardiometabólicas; una comprensión más profunda de estos nexos tiene el potencial de prevenir enfermedades, mejorar los resultados clínicos y reducir las disparidades sociales en la atención de la salud.

El sentirse falsamente “protegidas” en el tema cardiometabólico en la primera mitad de la vida y el hecho de que las mujeres dediquen más tiempo al cuidado personal en el área del bikini, al cuidado de los demás o absorbidas en cargos de alto rango gerencial está provocando que acudan menos frecuentemente al médico, se realicen menos pruebas clínicas y desconozcan su estatus de riesgo. Por supuesto, la inercia clínica también tiene su cuota de responsabilidad al no atender debidamente a las mujeres antes, durante o después de la transición menopáusica.

A pesar de la prevalencia equivalente de obesidad entre hombres y mujeres, muchos factores etiológicos que van desde los biológicos hasta los socioculturales, ambientales y psicológicos aumentan el riesgo de que una mujer tenga ganancia de peso, lo que conduce a obesidad y afecciones relacionadas con ella. Todas las mujeres, independientemente de su peso, tienen un mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiometabólicas debido a una mayor esperanza de vida, el cese de la producción de estrógenos casi a mitad de la vida y el estrés psicosocial, especialmente en los estratos sociales menos protegidos. Es vital trasladar las medidas de promoción de la salud a la sociedad y difundirlas entre las mujeres para la mayor difusión posible y buscar el mayor impacto posible de las sencillas medidas preventivas ya que las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en las mujeres a nivel mundial, superando con creces a la sumatoria de mortalidad por todos los cánceres y además son susceptibles de ser controladas/erradicadas con intervenciones muy sencillas y económicas que, además, influyen positivamente sobre la salud general y la calidad de vida.

La transición menopáusica que ocurre, prácticamente, en la mitad de la vida va acompañada, en la mayoría de ellas, por aumento en el riesgo cardiovascular y metabólico colocándolas en una posición que puede ser desfavorable para su salud en el resto de su vida. Sin embargo, este lapso debe ser visto por los médicos como una oportunidad para la prevención de la ECV y DM2 con la intervención temprana centrada en los factores tradicionales de riesgo, aún en caso de embarazos normales y con mayor razón e intensidad en aquellas pacientes que hayan padecido algunos de los eventos adversos cardiometabólicos descritos.

Optimizar la salud en la transición menopáusica es la puerta de entrada a un envejecimiento activo y saludable. Es tiempo de conciliar esfuerzos para mejorar la salud cardiometabólica en las mujeres.

**Sin conflictos de interés.**

## REFERENCIAS

1. Talaulikar V. Menopause transition: Physiology and symptoms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022;81:3-7. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2022.03.003.
2. Mishra GD, Davies MC, Hillman S, Chung HF, Roy S, Maclaran K, *et al.* Optimizing health after early menopause. *Lancet.* 2024;403:958-968. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02800-3.
3. Bacon JL. The Menopausal Transition. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017;44(2):285-296. DOI: 10.1016/j.ogc.2017.02.008.
4. Arocha Rodulfo JI, Fariñez GA. The complexity of cardiovascular risk in women. Descriptive review. *Clin Investig Arterioscler.* 2025;37(3):100736. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.arteri.2024.08.005.
5. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation* 2014;130:1003-8; DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009029.
6. DeFilippis EM, Bhagra C, Casale J, Ging P, Macera F, Punnoose L, *et al.* Cardio-Obstetrics and Heart Failure: JACC: Heart Failure State-of-the-Art Review. *JACC Heart Fail.* 2023;11(9):1165-1180. DOI: 10.1016/j.jchf.2023.07.009.
7. Parikh NI, Gonzalez JM, Anderson CAM, Judd SE, Rexrode KM, Hlatky MA, *et al.* Adverse Pregnancy Outcomes and Cardiovascular Disease Risk: Unique Opportunities for Cardiovascular Disease Prevention in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(18):e902-e916. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000961.
8. Santos MP, Li Y, Bazzano LA, He J, Rexrode KM, Ley SH. Age at menarche, type 2 diabetes and cardiovascular disease complications in US women aged under 65 years: NHANES 1999-2018. *BMJ Nutr Prev Health.* 2023;6(2):293-300. DOI: 10.1136/bmjnph-2023-000632.
9. Zhu F, Qi H, Bos M, Boersma E, Kavousi M. Female Reproductive Factors and Risk of New-Onset Heart Failure: Findings From UK Biobank. *JACC Heart Fail.* 2023;11(9):1203-1212. DOI: 10.1016/j.jchf.2023.02.019.
10. Ebong IA, Quesada O, Fonkoue IT, Mattina D, Sullivan S, Oliveira GMM, *et al.* American College of Cardiology Cardiovascular Disease in Women Committee. The Role of Psychosocial Stress on Cardiovascular Disease in Women: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2024;84:298-314. DOI: 10.1016/j.jacc.2024.05.016.

TRANSICIÓN MENOPÁUSICA. VENTANA DE OPORTUNIDADES PARA  
LA PREVENCIÓN CARDIOMETABÓLICA. PUESTA AL DÍA

11. Volberg VI, Rubilar BA, Aquieri A, Giorgini JC, Seijo M, Álvarez JM, *et al.* Consenso de Enfermedad Cardiovascular en la Mujer. Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2021;89 (Suplemento 5):1-191. DOI: 10.7775/rac.es.v89.s5
12. Avalos A, Crosa V, Verdugo S, Romera M, Patiño I, Castillo Y, *et al.* Determinantes no convencionales de la salud cardiovascular de la mujer en Latinoamérica. *Rev Argent Cardiol.* 2023;91:263-277. DOI: 10.7775/rac.es.v91.i4.20647.
13. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, *et al.* Study of Women's Health Across the Nation. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med.* 2015;175(4):531-9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.8063.
14. Pertynska-Marczewska M, Pertynski T. Non-hormonal pharmacological interventions for managing vasomotor symptoms-how can we help: 2024 landscape. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2024;302:141-148. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2024.09.013.
15. Hedderson MM, Liu EF, Lee C, El Khoudary SR, Gold EB, Derby CA, *et al.* Vasomotor Symptom Trajectories and Risk of Incident Diabetes. *JAMA Netw Open.* 2024;7(10):e2443546. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.43546.
16. Thurston RC, Aslanidou Vlachos HE, Derby CA, Jackson EA, Brooks MM, Matthews KA, *et al.* Menopausal Vasomotor Symptoms and Risk of Incident Cardiovascular Disease Events in SWAN. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(3):e017416. DOI: 10.1161/JAHA.120.017416.
17. Thurston RC. Vasomotor symptoms and cardiovascular health: findings from the SWAN and the MsHeart/MsBrain studies. *Climacteric.* 2024;27(1):75-80. DOI: 10.1080/13697137.2023.2196001.
18. Armeni A, Anagnostis P, Armeni E, Mili N, Goulis D, Lambrinouadaki I. Vasomotor symptoms and risk of cardiovascular disease in peri- and postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2023;171:13-20. DOI: 10.1016/j.maturitas.2023.02.004.
19. Ryu KJ, Park H, Park JS, Lee YW, Kim SY, Kim H, *et al.* Vasomotor symptoms and carotid artery intima-media thickness among Korean midlife women. *Maturitas* 2022;159:1-6. DOI: 10.1016/j.maturitas.2021.12.005.
20. Kling JM, Stuenkel CA, Faubion SS. Management of the Vasomotor Symptoms of Menopause: Twofers in Your Clinical Toolbox. *Mayo Clin Proc.* 2024;99(7):1142-1148. DOI: 10.1016/j.mayocp.2024.03.028.
21. The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2023;30(6):573-590. DOI: 10.1097/GME.0000000000002200.
22. Iyer TK, Fiffick AN, Batur P. Nonhormone therapies for vasomotor symptom management. *Cleve Clin J Med.* 2024;91(4):237-244. DOI: 10.3949/ccjm.91a.23067.
23. Banack HR, Bea JW, Chen Z, Blew RM, Nicholas S, Stefanick M, *et al.* Longitudinal patterns of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue, total body composition, and anthropometric measures in postmenopausal women: Results from the Women's Health Initiative. *Int J Obes (Lond).* 2023;47(4):288-296. DOI: 10.1038/s41366-023-01266-9.
24. Hurtado MD, Saadedine M, Kapoor E, Shufelt CL, Faubion SS. Weight Gain in Midlife Women. *Curr Obes Rep.* 2024;13(2):352-363. DOI: 10.1007/s13679-024-00555-2.
25. Maas AHM, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, van Dijken D, Hamoda H, *et al.* Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J.* 2021;42(10):967-984. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1044.
26. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, *et al.* Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2021; 143(21): e984-e1010; DOI: 10.1161/CIR.0000000000000973.
27. Ambikairajah A, Walsh E, Tabatabaei-Jafari H, Cherbuin N. Fat mass changes during menopause: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(5):393-409.e50. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.04.023.
28. Abdunour J, Doucet E, Brochu M, Lavoie JM, Strychar I, Rabasa-Lhoret R, *et al.* The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: A Montreal-Ottawa New Emerging Team group study. *Menopause* 2012;19:760-767; DOI: 10.1097/gme.0b013e318240f6f3.
29. Elffers TW, de Mutsert R, Lamb HJ, de Roos A, Willems van Dijk K, Rosendaal FR, *et al.* Body fat distribution, in particular visceral fat, is associated with cardiometabolic risk factors in obese women. *PLoS One.* 2017;12(9):e0185403; DOI: 10.1371/journal.pone.0185403.
30. Boulet N, Briot A, Galitzky J, Bouloumié A. The Sexual Dimorphism of Human Adipose Depots. *Biomedicines.* 2022;10(10):2615. DOI: 10.3390/biomedicines10102615.
31. Ahmed B, Farb MG, Gokce N. Cardiometabolic implications of adipose tissue aging. *Obes Rev.* 2024:e13806; DOI: 10.1111/obr.13806.

32. Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, Cohen RV, Wilding JPH, Brown WA, *et al.* Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025; DOI:10.1016/S2213-8587(24)00316-4. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025;13(3):e6. DOI: 10.1016/S2213-8587(25)00006-3.
33. Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia [Internet]. 2019 [consultado el 15 de enero de 2025]. Disponible en: [https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191\\_guias\\_alad\\_2019.pdf](https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf)
34. Oparil S, Miller AP. Gender and blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2005;7(5):300-9. DOI: 10.1111/j.1524-6175.2005.04087.x.
35. Barris CT, Faulkner JL, Belin de Chantemèle EJ. Salt Sensitivity of Blood Pressure in Women. *Hypertension.* 2023;80(2):268-278. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.17952.
36. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ* 1988;297(6644):319-28. DOI: 10.1136/bmj.297.6644.319.
37. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med.* 2002;162(16):1867-72. DOI: 10.1001/archinte.162.16.1867.
38. Yang S, Zhou Z, Miao H, Zhang Y. Effect of weight loss on blood pressure changes in overweight patients: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2023;25(5):404-415. DOI: 10.1111/jch.14661.
39. Fantin F, Giani A, Zoico E, Rossi AP, Mazzali G, Zamboni M. Weight Loss and Hypertension in Obese Subjects. *Nutrients.* 2019;11(7):1667. DOI: 10.3390/nu11071667.
40. Thomas F, Bean K, Pannier B, Oppert JM, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in overweight subjects: the key role of associated risk factors. *Hypertension.* 2005;46(4):654-9. DOI: 10.1161/01.HYP.0000184282.51550.00.
41. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res.* 2015;116(6):991-1006. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305697.
42. Pausova Z. From big fat cells to high blood pressure: a pathway to obesity-associated hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006;15(2):173-8. DOI: 10.1097/01.mnh.0000214775.42103.a5.
43. Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N. The adipose tissue renin-angiotensin system and metabolic disorders: a review of molecular mechanisms. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2012;47(4):379-90. DOI: 10.3109/10409238.2012.694843.
44. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension.* 2003;41(3 Pt 2):625-33. DOI: 10.1161/01.HYP.0000052314.95497.78.
45. Natsis M, Antza C, Doundoulakis I, Stabouli S, Kotsis V. Hypertension in Obesity: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev.* 2020;16(1):30-36. DOI: 10.2174/1573402115666190415154603.
46. Okoh P, Olusanya DA, Erinne OC, Achara KE, Aboaba AO, Abiodun R, *et al.* An Integrated Pathophysiological and Clinical Perspective of the Synergistic Effects of Obesity, Hypertension, and Hyperlipidemia on Cardiovascular Health: A Systematic Review. *Cureus.* 2024;16(10):e72443. DOI: 10.7759/cureus.72443.
47. Venkatesh KK, Grobman WA, Wu J, Costantine MM, Landon MB, Scholtens D, *et al.* Blood Pressure in Pregnancy and Hypertension 10-14 Years After Delivery. *Obstet Gynecol.* 2024. DOI: 10.1097/AOG.0000000000005803.
48. Field C, Grobman WA, Wu J, Kuang A, Scholtens DM, Lowe WL, *et al.* Elevated Blood Pressure in Pregnancy and Long-Term Cardiometabolic Health Outcomes. *Obstet Gynecol.* 2024;144(3):395-402. DOI: 10.1097/AOG.0000000000005674.
49. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care.* 2025;48(1 Suppl 1):S27-S49. DOI: 10.2337/dc25-S002.
50. Clement NS, Abul A, Farrelly R, Murphy HR, Forbes K, Simpson NAB, *et al.* Pregnancy Outcomes in Type 2 Diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2024:S0002-9378(24)01176-1. DOI: 10.1016/j.ajog.2024.11.026.
51. Sweeting AN, Ross GP, Hyett J, Molyneaux L, Constantino M, Harding AJ, *et al.* Gestational Diabetes Mellitus in Early Pregnancy: Evidence for Poor Pregnancy Outcomes Despite Treatment. *Diabetes Care.* 2016;39(1):75-81. DOI: 10.2337/dc15-0433.
52. Lewey J, Beckie TM, Brown HL, Brown SD, Garovic VD, Khan SS, *et al.* Opportunities in the Postpartum Period to Reduce Cardiovascular Disease Risk After Adverse Pregnancy Outcomes: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2024;149(7):e330-e346. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001212.
53. Xie W, Wang Y, Xiao S, Qiu L, Yu Y, Zhang Z. Association of gestational diabetes mellitus with overall and type specific cardiovascular and cerebrovascular diseases: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022;378:e070244. DOI: 10.1136/bmj-2022-070244.

54. Chen L, Zhu Y. Gestational diabetes mellitus and subsequent risks of diabetes and cardiovascular diseases: the life course perspective and implications of racial disparities. *Curr Diab Rep.* 2024;24(11):244-255. DOI: 10.1007/s11892-024-01552-4.
55. Bhattacharya S, Nagendra L, Dutta D, Mondal S, Bhat S, Raj JM, *et al.* First-trimester fasting plasma glucose as a predictor of subsequent gestational diabetes mellitus and adverse fetomaternal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2024;18(6):103051. DOI: 10.1016/j.dsx.2024.103051.
56. HAPO Study Cooperative Research Group; Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, *et al.* Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):1991-2002. DOI: 10.1056/NEJMoa0707943.
57. Simmons D, Immanuel J, Hague WM, Teede H, Nolan CJ, Peek MJ, *et al.* TOBOGM Research Group. Perinatal Outcomes in Early and Late Gestational Diabetes Mellitus After Treatment From 24-28 Weeks' Gestation: A TOBOGM Secondary Analysis. *Diabetes Care.* 2024;47(12):2093-2101; DOI: 10.2337/dc23-1667.
58. Sweeting A, Hannah W, Backman H, Catalano P, Feghali M, Herman WH, *et al.* Epidemiology and management of gestational diabetes. *Lancet.* 2024;404(10448):175-192. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00825-0.
59. Benham JL, Gingras V, McLennan NM, Most J, Yamamoto JM, Aiken CE, *et al.* ADA/EASD PMDI. Precision gestational diabetes treatment: a systematic review and meta-analyses. *Commun Med (Lond).* 2023;3(1):135. DOI: 10.1038/s43856-023-00371-0.
60. Sweeting A, Enticott J, Immanuel J, Hague WM, Teede H, Nolan CJ, *et al.* Relationship Between Early-Pregnancy Glycemia and Adverse Outcomes: Findings From the TOBOGM Study. *Diabetes Care.* 2024;47(12):2085-2092. DOI: 10.2337/dc23-2214.
61. Farrar D, Simmonds M, Bryant M, Sheldon TA, Tuffnell D, Golder S, *et al.* Hyperglycaemia and risk of adverse perinatal outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016;354:i4694. DOI: 10.1136/bmj.i4694.
62. Kautzky-Willer A, Winhofer Y, Kiss H, Falcone V, Berger A, Lechleitner M, *et al.* Gestationsdiabetes (GDM) (Update 2023) [Gestational diabetes mellitus (Update 2023)]. *Wien Klin Wochenschr.* 2023;135(Suppl 1):115-128. German. DOI: 10.1007/s00508-023-02181-9.
63. Schiller T, Barak O, Winter Shafran Y, Barak Sacaggiu M, Cohen L, Vaisbuch E, *et al.* Prediabetes in pregnancy - follow-up, treatment, and outcomes compared to overt pregestational diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023;36(1):2191153. DOI: 10.1080/14767058.2023.2191153.
64. Ambikairajah A, Walsh E, Cherbuin N. Lipid profile differences during menopause: a review with meta-analysis. *Menopause.* 2019;26(11):1327-1333. DOI: 10.1097/GME.0000000000001403.
65. Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu LS, Badimon L, Dumanski SM, Gulati M, Hess CN, *et al.* Women, lipids, and atherosclerotic cardiovascular disease: a call to action from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2023;44(39):4157-4173. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad472.
66. Lewek J, Bielecka-Dąbrowa A, Toth PP, Banach M. Dyslipidaemia management in pregnant patients: a 2024 update. *Eur Heart J Open.* 2024;4(3):oeae032. DOI: 10.1093/ehjopen/oeae032.
67. Dietrich E, Jomard A, Osto E. Crosstalk between high-density lipoproteins and endothelial cells in health and disease: Insights into sex-dependent modulation. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:989428. DOI: 10.3389/fcvm.2022.989428.
68. Matthews KA, Chen X, Barinas-Mitchell E, Brooks MM, Derby CA, Harlow S, *et al.* Age at Menopause in Relationship to Lipid Changes and Subclinical Carotid Disease Across 20 Years: Study of Women's Health Across the Nation. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(18):e021362. DOI: 10.1161/JAHA.121.021362.
69. Joakimsen O, Bønaa KH, Stensland-Bugge E, Jacobsen BK. Population-based study of age at menopause and ultrasound assessed carotid atherosclerosis: The Tromsø Study. *J Clin Epidemiol.* 2000;53(5):525-30. DOI: 10.1016/s0895-4356(99)00197-3.
70. Hu J, Zhang Z, Shen WJ, Azhar S. Cellular cholesterol delivery, intracellular processing and utilization for biosynthesis of steroid hormones. *Nutr Metab (Lond).* 2010;7:47. DOI: 10.1186/1743-7075-7-47.
71. Mumford SL, Dasharathy S, Pollack AZ, Schisterman EF. Variations in lipid levels according to menstrual cycle phase: clinical implications. *Clin Lipidol.* 2011;6(2):225-234. DOI: 10.2217/clp.11.9.
72. Gabani M, Shapiro MD, Toth PP. The Role of Triglyceride-rich Lipoproteins and Their Remnants in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Eur Cardiol.* 2023;18:e56. DOI: 10.15420/ecd.2023.16.
73. Zuo YQ, Gao ZH, Yin YL, Yang X, Guan X, Feng PY. Insulin Resistance Surrogates May Predict HTN-HUA in Young, Non-Obese Individuals. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2024;17:3593-3601. DOI: 10.2147/DMSO.S482184.
74. Mederos-Torres CV, Diaz-Burke Y, Muñoz-Almaguer ML, García-Zapién AG, Uvalle-Navarro RL, González-Sandoval CE. Triglyceride/high-density cholesterol ratio as a predictor of cardiometabolic risk in young population. *J Med Life.* 2024;17(7):722-727. DOI: 10.25122/jml-2024-0117.

75. Ma X, Jia J, Cui H, Zhou J, Tian F, Yang J, *et al.* Association between the triglyceride to high density lipoprotein cholesterol ratio and the incidence of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: a retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2024;24(1):389. DOI: 10.1186/s12876-024-03471-w.
76. Morgan J, Partridge T. Skeletal muscle in health and disease. *Dis Model Mech.* 2020;13(2):dmm042192. DOI: 10.1242/dmm.042192.
77. Sayer AA, Cooper R, Arai H, Cawthon PM, Ntsama Essomba MJ, Fielding RA, *et al.* Sarcopenia. *Nat Rev Dis Primers.* 2024;10(1):68. DOI: 10.1038/s41572-024-00550-w.
78. Juppi HK, Sipilä S, Cronin NJ, Karvinen S, Karppinen JE, Tammelin TH, *et al.* Role of Menopausal Transition and Physical Activity in Loss of Lean and Muscle Mass: A Follow-Up Study in Middle-Aged Finnish Women. *J Clin Med.* 2020;9(5):1588. DOI: 10.3390/jcm9051588.
79. Buonocore D, Rucci S, Vandoni M, Negro M, Marzatico F. Oxidative system in aged skeletal muscle. *Muscles Ligaments Tendons J [Internet].* 2012 [consultado el 15 de enero de 2025];1(3):85-90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3666477/>.
80. Evans PL, McMillin SL, Weyrauch LA, Witczak CA. Regulation of Skeletal Muscle Glucose Transport and Glucose Metabolism by Exercise Training. *Nutrients.* 2019;11(10):2432. DOI: 10.3390/nu11102432.
81. Tessier AJ, Wing SS, Rahme E, Morais JA, Chevalier S. Association of Low Muscle Mass With Cognitive Function During a 3-Year Follow-up Among Adults Aged 65 to 86 Years in the Canadian Longitudinal Study on Aging. *JAMA Netw Open.* 2022;5(7):e2219926. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.19926.
82. Li T, Yin D, Shi R. Gut-muscle axis mechanism of exercise prevention of sarcopenia. *Front Nutr.* 2024;11:1418778. DOI: 10.3389/fnut.2024.1418778.
83. Kang P, Wang AZ. Microbiota-gut-brain axis: the mediator of exercise and brain health. *Psychoradiology.* 2024;4:kkae007. DOI: 10.1093/psyrad/kkae007.
84. de Villiers TJ. Bone health and menopause: Osteoporosis prevention and treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2024;38(1):101782. DOI: 10.1016/j.beem.2023.101782.
85. Dong Y, Yuan H, Ma G, Cao H. Bone-muscle crosstalk under physiological and pathological conditions. *Cell Mol Life Sci.* 2024;81(1):310. DOI: 10.1007/s00018-024-05331-y.
86. Wright VJ, Schwartzman JD, Itinoche R, Wittstein J. The musculoskeletal syndrome of menopause. *Climacteric.* 2024;27(5):466-472. DOI: 10.1080/13697137.2024.2380363.
87. Gurka MJ, Vishnu A, Santen RJ, DeBoer MD. Progression of Metabolic Syndrome Severity During the Menopausal Transition. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(8):e003609. DOI: 10.1161/JAHA.116.003609.
88. Hallajzadeh J, Khoramdad M, Izadi N, Karamzad N, Almasi-Hashiani A, Ayubi E, *et al.* Metabolic syndrome and its components in premenopausal and postmenopausal women: a comprehensive systematic review and meta-analysis on observational studies. *Menopause.* 2018;25(10):1155-1164. DOI: 10.1097/GME.0000000000001136.
89. Zhao M, Woodward M, Vaartjes I, Millett ERC, Klipstein-Grobusch K, Hyun K, *et al.* Sex Differences in Cardiovascular Medication Prescription in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(11):e014742. DOI: 10.1161/JAHA.119.014742.
90. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, Bairey Merz CN, Chieffo A, Figtree GA, *et al.* The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet.* 2021;397(10292):2385-2438. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00684-X.
91. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD, *et al.* Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;142(25):e506-e532. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000912.
92. Arocha Rodulfo JI. Approach to the cardiometabolic continuum. Narrative description. *Clin Investig Arterioscler.* 2021;33(3):158-167. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.arteri.2020.10.003.
93. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, *et al.* 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;140(11):e596-e646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678. Erratum in: *Circulation.* 2019;140(11):e649-e650. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000725. Erratum in: *Circulation.* 2020;141(4):e60. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000755. Erratum in: *Circulation.* 2020;141(16):e774. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000771.
94. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, *et al.* 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484. Erratum in: *Eur Heart J.* 2022;43(42):4468. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac458.
95. Peterson KA, Kaur G, Gianos E, Mookherjee S, Poli KA, Sidhu MS, *et al.* Challenges in Optimizing Lipid Management in Women. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2022;36(6):1197-1220. DOI: 10.1007/s10557-021-07273-0.

TRANSICIÓN MENOPÁUSICA. VENTANA DE OPORTUNIDADES PARA  
LA PREVENCIÓN CARDIOMETABÓLICA. PUESTA AL DÍA

96. Young L, Cho L. Unique cardiovascular risk factors in women. *Heart*. 2019;105(21):1656-1660. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-314268.
97. ACOG Committee Opinion No. 736: Optimizing Postpartum Care. *Obstet Gynecol*. 2018;131(5):e140-e150. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002633.
98. Mehta LS, Sharma G, Creanga AA, Hameed AB, Hollier LM, Johnson JC, *et al*. Call to Action: Maternal Health and Saving Mothers: A Policy Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(15):e251-e269. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001000.
99. Hulteen RM, Marlatt KL, Allerton TD, Lovre D. Detrimental Changes in Health during Menopause: The Role of Physical Activity. *Int J Sports Med*. 2023;44(6):389-396. DOI: 10.1055/a-2003-9406.
100. Arocha Rodulfo JI. El corazón de la mujer. *Rev Hosp Clin U Chile* [Internet]. 2019 [consultado el 15 de enero de 2025];30:129-39. Disponible en: <https://www.redclinica.cl/Portals/0/Users/014/14/14/1671.pdf>.
101. Haas DM, Ehrental DB, Koch MA, Catov JM, Barnes SE, Facco F, *et al*. Pregnancy as a Window to Future Cardiovascular Health: Design and Implementation of the nuMoM2b Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2016;183(6):519-30. DOI: 10.1093/aje/kwv309.
102. Lewey J, Sheehan M, Bello NA, Levine LD. Cardiovascular Risk Factor Management After Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2024;144(3):346-357. DOI: 10.1097/AOG.0000000000005672.
103. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, Black T, Brewer LC, Foraker RE, *et al*. Life's Essential 8: Updating and Enhancing the American Heart Association's Construct of Cardiovascular Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;146(5):e18-e43. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001078.
104. Arocha Rodulfo JI, Aure G, Bustamante CC. Nutrición Cardiometabólica en el Mundo Real de la Práctica Clínica. *Rev Soc Med Int (Caracas)* [Internet]. 2020 [consultado el 15 de enero de 2025]; 36(2):63-78. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/12/1140290/550-1063-1-sm.pdf>.
105. Monteiro CA, Levy RB, Claro RM, Castro IR, Cannon G. A new classification of foods based on the extent and purpose of their processing. *Cad Saude Publica*. 2010;26(11):2039-49. DOI: 10.1590/s0102-311x2010001100005.
106. Sikand G, Kris-Etherton P, Boulous NM. Impact of functional foods on prevention of cardiovascular disease and diabetes. *Curr Cardiol Rep*. 2015;17(6):39. DOI: 10.1007/s11886-015-0593-9.
107. Ho KKHY, Ferruzzi MG, Wightman JD. Potential health benefits of (poly)phenols derived from fruit and 100% fruit juice. *Nutr Rev*. 2020;78(2):145-174. DOI: 10.1093/nutrit/nuz041.
108. Shi H, Hu FB, Huang T, Schernhammer ES, Willett WC, Sun Q, *et al*. Sedentary Behaviors, Light-Intensity Physical Activity, and Healthy Aging. *JAMA Netw Open*. 2024;7(6):e2416300. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.16300.

Recibido 13 de marzo de 2025  
Aprobado para publicación 3 de junio de 2025