

Investigación en enfermedad cardiovascular femenina

Teresa Padró, Lina Badimon

Instituto Catalán de Ciencias Cardiovasculares. Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau. Barcelona

La cardiopatía isquémica (CI) es la primera causa de mortalidad en la mujer y llega a superar en número de fallecimientos a los ocasionados por todas las formas de cáncer de manera global. Así, mientras la incidencia de mortalidad por cardiomiopatía isquémica está disminuyendo en el hombre, este no es el caso en la mujer, y muy especialmente en las edades más jóvenes. Específicamente, y según datos recientes de la American Heart Association (AHA), la tasa media de mortalidad anual por enfermedad coronaria en mujeres de entre 35 y 54 años de edad evidencia actualmente un aumento gradual¹.

La mujer, a pesar de tener una menor incidencia de enfermedad coronaria que el hombre, presenta un peor pronóstico, con una mayor mortalidad a corto y a largo plazo tras sufrir un síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST)². En este contexto, un estudio reciente, basado en una cohorte poblacional con un total de 49 556 pacientes, muestra que las mujeres con enfermedad coronaria obstructiva, independientemente de su origen étnico y la forma clínica de presentación de la enfermedad, tienen mayor índice de eventos adversos que los hombres y una mayor frecuencia de readmisión hospitalaria durante los dos años posteriores al diagnóstico de la enfermedad coronaria obstructiva³. Mucha de esta disparidad entre sexos se ha atribuido a «diferencias entre géneros» en lo que se refiere a diagnóstico y tratamiento. Sin embargo, deben considerarse también factores específicos relacionados con la fisiología de la enfermedad, incluyendo comorbilidades y diferencias de edad. De hecho, el peor pronóstico en la mujer tras sufrir un infarto de miocardio se ha asociado tradicionalmente a una edad más avanzada y a un peor perfil de riesgo cardiovascular en el momento de sufrir el evento isquémico. Estudios recientes, sin embargo, han puesto en evidencia que las mujeres por debajo de los 65 años presentan mayor mortalidad tras un SCACEST que los hombres de su misma edad⁴ y que la mujer tiene mayor riesgo que el hombre de sufrir eventos clínicos adversos cuando se somete a una intervención coronaria percutánea antes de los 50 años⁵.

Una diferencia sustancial entre los dos sexos se relaciona con la gravedad en los síntomas y la percepción del dolor. Aunque la mujer tras un evento isquémico percibe con frecuencia el dolor antes que el hombre, el tipo de dolor es menos específico y, generalmente, no asociado a una causa determinada. Esta podría ser una de las razones del retraso en la respuesta médica en la mujer en comparación con el hombre tras sufrir un evento cardíaco isquémico.

PREVALENCIA, SÍNTOMAS CLÍNICOS Y CONSECUENCIAS DE LA ENFERMEDAD ISQUÉMICA CORONARIA EN LA MUJER

La enfermedad isquémica cardíaca en la mujer se caracteriza por estar asociada a un menor grado de arteriosclerosis que en el hombre y a una menor prevalencia de enfermedad coronaria obstructiva^{6,7}, especialmente durante la edad fértil, los cuales aumentan durante la menopausia y alcanzan niveles similares a los del hombre a partir de la séptima década de la vida⁸. Basándose en un reanálisis del estudio Framingham, Murabito et al. describieron que la angina es la forma más típica de presentarse la enfermedad coronaria en la mujer (el 47 % respecto al 32 % en el hombre), mientras que el infarto de miocardio es la forma más frecuente en el hombre⁹. Un estudio basado en el análisis combinado de 11 estudios internacionales y que engloba a un total de 132 247 pacientes muestra que las mujeres representan el 26 % de los pacientes con SCACEST y un 40 % de los pacientes con angina inestable cardíaca¹⁰.

La mujer con enfermedad coronaria sintomática, independientemente de su edad, manifiesta a menudo un dolor refractario, de forma que continúa teniendo síntomas clínicos aun estando bajo terapia antiisquémica, por lo que requiere un mayor número de hospitalizaciones que el hombre. Además, la mujer con CI ha mostrado estar más predispuesta a sufrir eventos cardíacos mayores (muerte, infarto de

miocardio no fatal u hospitalización por insuficiencia cardíaca), con un riesgo tres veces superior al de la población sin manifestación cardiovascular clínica, según se desprende de comparar los resultados en la mujer con CI respecto a una cohorte de referencia asintomática en el marco de un estudio de caso-control¹¹.

El dolor de pecho, consecuencia de una isquemia miocárdica pero acompañado de una angiografía coronaria «normal», es más habitual en mujeres que en hombres. Esta patología, descrita frecuentemente como «síndrome X»¹², puede incluir entre otras causas la enfermedad microvascular coronaria que se observa a menudo en la mujer, y se ha propuesto, según describen Bugiardini et al., como uno de los principales determinantes en la etiología y pronóstico de la CI en la mujer¹³. Vaccarino et al., en una «revisión de expertos», resaltan la importancia de la enfermedad microvascular y la disfunción endotelial coronaria en cardiomiopatía isquémica en la mujer, especialmente si se tiene en cuenta que ambos sexos presentan similares factores de riesgo cardiovascular pero muestran importantes diferencias en la prevalencia de la enfermedad arterial coronaria¹⁴.

FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA MUJER. IMPORTANCIA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

A pesar de que los factores de riesgo cardiovascular tradicionales son comunes a hombres y mujeres, existen importantes diferencias entre sexos en lo que se refiere a su prevalencia e impacto en relación con la gravedad y consecuencias de la enfermedad. En este sentido, diabetes mellitus (DM), síndrome metabólico, hipertensión, hipertrigliceridemia y obesidad son factores de riesgo especialmente relevantes en la cardiomiopatía isquémica en la mujer.

Un 50 % de los pacientes con DM fallece de forma prematura debido a causas cardiovasculares, y aproximadamente el 25 % de las admisiones hospitalarias por enfermedad cardiovascular está relacionado con la DM^{15,16}. En esta línea de investigación, un estudio de metanálisis de 64 cohortes que incluye a 858 507 individuos y 28 203 eventos coronarios puso en evidencia que las mujeres con DM presentan un 40 % mayor riesgo de incidencia de enfermedad coronaria que el hombre con DM¹⁷. Por otro lado, un estudio de población realizado recientemente en el área de Reggio Emilia, en Italia, describe que la DM tipo 2 lleva a un riesgo prematuro de enfermedades cardiovasculares (infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca, etc.), con una manifestación clínica anticipada en 20-30 años en las mujeres

y en 15-20 años en los hombres, en comparación con la población sin DM¹⁸.

De hecho, la presencia de DM en la mujer se considera que atenúa, pudiendo llegar incluso a revertir, el efecto protector del sexo femenino frente al riesgo de enfermedad cardiovascular¹⁴. Según describen Recarti et al., diferentes estudios de metanálisis concluyen que el riesgo de sufrir una enfermedad coronaria fatal asociada a DM es mayor en la mujer que en el hombre¹⁹. De forma similar, los resultados de un metanálisis reciente que engloba más de 10 estudios en pacientes con DM (12 986 hombres y 6318 mujeres) ponen en evidencia que, tras una angioplastia primaria, la mujer con DM es más propensa a sufrir complicaciones cardiovasculares a corto y largo plazo que el hombre con la misma enfermedad crónica^{4,18}.

FACTORES FISIOPATOLÓGICOS INVOLUCRADOS EN EL IMPACTO ADVERSO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LA MUJER

El exceso de riesgo cardiovascular en la mujer respecto al hombre con DM se ha atribuido a factores fisiopatológicos y clínicos y, en parte, también a diferencias en el manejo y estrategias de tratamiento de la DM en detrimento de la mujer. Diferentes estudios apuntan hacia un perfil más adverso en los factores de riesgo cardiovascular, tanto entre los considerados tradicionales (por ejemplo, hiperlipemia, obesidad central e hipertensión) como en parámetros de inflamación, fibrinólisis o coagulación durante el período de transición de normolipemia a DM en la mujer. Esta disparidad en la gravedad de los factores de riesgo se ha atribuido mayoritariamente a diferencias en la distribución de adiposidad central entre ambos sexos y al hecho de que la mujer requiere experimentar alteraciones metabólicas más graves que el hombre para desarrollar DM, con lo que presenta un perfil más adverso en el momento del diagnóstico²⁰.

La mujer con DM tipo 2 muestra una mayor probabilidad de desarrollar disfunción endotelial y enfermedad microvascular coronaria que el hombre, además de tener una presión sanguínea más elevada y mayor grado de trombosis^{21,22}. Una reciente revisión sobre posibles factores biológicos y ambientales involucrados en la asociación de DM y enfermedad cardiovascular sugiere la interacción entre insulina y procesos de señalización mediados por estrógenos y el efecto de la hiperglucemia sobre la expresión y actividad de los receptores de estrógenos como mecanismos que llevan a una disfunción endotelial en la mujer con DM²³.

PUNTOS CLAVE

- La CI es la principal causa de mortalidad en la mujer.
- La mujer presenta menor gravedad y extensión de enfermedad coronaria obstructiva que el hombre, pero tiene una mayor prevalencia de angina y peor pronóstico.

- La DM tiene un impacto adverso en la incidencia de complicaciones cardiovasculares. Este es mayor en la mujer que en el hombre.
- La mujer muestra un número más elevado y peor perfil de factores de riesgo cardiovascular que el hombre en el momento del diagnóstico de la DM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Baha MJ, et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:399-410.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013;127:e6-245.
3. Izadnegahdar M, Mackay M, Lee MK, Sedlak TL, Gao M, Bairey Merz CN, et al. Sex and ethnic differences in outcomes of acute coronary syndrome and stable angina patients with obstructive coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016;9(Suppl 1):S26-35.
4. Otten AM, Maas AH, Ottervanger JP, Kloosterman A, Van't Hof AW, Dambrink JH, et al.; Zwolle Myocardial Infarction study Group. Is the difference in outcome between men and women treated by primary percutaneous coronary intervention age dependent? Gender difference in STEMI stratified on age. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013;2:334-41.
5. Epps KC, Holper EM, Selzer F, Vlachos HA, Gualano SK, Abbott JD, et al. Sex differences in outcomes following percutaneous coronary intervention according to age. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(Suppl 1):S16-25.
6. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, et al.; WISE Investigators. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(Suppl):S21-9.
7. Smilowitz NR, Sampson BA, Abrecht CR, Siegfried JS, Hochman JS, Reynolds HR. Women have less severe and extensive coronary atherosclerosis in fatal cases of ischemic heart disease: an autopsy study. *Am Heart J* 2011;161:681-8.
8. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K, et al. AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 2001;104:1577-9.
9. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Levy D. Prognosis after the onset of coronary heart disease. An investigation of differences in outcome between the sexes according to initial coronary disease presentation. *Circulation* 1993;88:2548-55.
10. Berger JS, Elliott L, Gallup D, Roe M, Granger CB, Armstrong PW, et al. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2009;302:874-82.
11. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al.; PROMISE Investigators. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2015;372:1291-300.
12. Agrawal S, Mehta PK, Bairey Merz CN. Cardiac syndrome X: update 2014. *Cardiol Clin* 2014;32:463-78.
13. Bugiardini R, Badimon L, Collins P, Erbel R, Fox K, Hamm C, et al. Angina, 'normal' coronary angiography, and vascular dysfunction: risk assessment strategies. *PLoS Med* 2007;4:e12.
14. Vaccarino V, Badimon L, Corti R, De Wit C, Dorobantu M, Hall A, et al.; Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation. Ischaemic heart disease in women: are there sex differences in pathophysiology and risk factors? Position paper from the working group on coronary pathophysiology and microcirculation of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2011;90:9-17.
15. National diabetes Audit. Report 2: complications and mortality. 2015. Disponible en: URL: <http://content.digital.nhs.uk/catalogue/PUB16496/nati-diab-audi-12-13-rep2.pdf>.
16. Kappert K, Bohm M, Schmieder R, Schumacher H, Teo K, Yusuf S, et al. Impact of sex on cardiovascular outcome in patients at high cardiovascular risk: analysis of the telmisartan randomized assessment study in ACE-intolerant subjects with cardiovascular disease (TRANSCEND) and the ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global end point trial (ONTARGET). *Circulation* 2012;126:934-41.
17. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia* 2014;57:1542-51.

18. Bundhun PK, Pursun M, Huang F. Are women with type 2 diabetes mellitus more susceptible to cardiovascular complications following coronary angioplasty?: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17:207.
19. Recarti C, Sep SJ, Stehouwer CD, Unger T. Excess cardiovascular risk in diabetic women: a case for intensive treatment. *Curr Hypertens Rep* 2015;17:554.
20. Peters SA, Huxley RR, Sattar N, Woodward M. Sex differences in the excess risk of cardiovascular diseases associated with type 2 diabetes: potential explanations and clinical implications. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2015;9:36.
21. Kurth J, Malik S. Reducing women's cardiovascular disease risk profile. *Womens Health (Lond)*. 2015;11:385-97.
22. Donahue RP, Rejman K, Rafalson LB, Dmochowski J, Stranges S, Trevisan M. Sex differences in endothelial function markers before conversion to pre-diabetes: does the clock start ticking earlier among women? The Western New York Study. *Diabetes Care* 2007;30:354-9.
23. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2016;37:278-316.