

Diferencias de sexo en los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria comprobada angiográficamente

Jesús Pablo Sáez de Lafuente^a, Yolanda Sáez^b, Marta Vacas^b, Mónica Santos^b, José Domingo Sagastagoitia^c, Enrique Molinero^c y José Antonio Iriarte^b

^aEscuela Universitaria de Enfermería. Universidad del País Vasco UPV/EHU. Bilbao. Vizcaya. España.

^bFIDEC-Fundación para la Investigación y Docencia de las Enfermedades Cardiovasculares. Bilbao. Vizcaya. España.

^cServicio de Cardiología. Hospital de Basurto-Departamento de Medicina. Universidad del País Vasco UPV/EHU. Bilbao. Vizcaya. España.

RESUMEN

Introducción. El objetivo de nuestro estudio ha sido determinar las posibles diferencias entre varones y mujeres de una serie de factores de riesgo asociados a la enfermedad coronaria.

Pacientes y métodos. Se estudió a 502 pacientes (251 mujeres y 251 varones) consecutivos, a los cuales se realizó una coronariografía para determinar la presencia o ausencia de enfermedad coronaria, y una extracción sanguínea para determinar las concentraciones de colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), triglicéridos, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), apolipoproteína A1 y apolipoproteína B100. Se cumplió un cuadernillo con antecedentes personales, datos sobre peso y talla, hábito tabáquico y presencia de dislipemia, hipertensión arterial y diabetes mellitus.

Resultados. Las mujeres con enfermedad coronaria (59,6%) presentaron concentraciones más altas, y estadísticamente significativas, de triglicéridos y más bajas de cHDL y apolipoproteína A1. Asimismo, la presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipemia estuvo claramente asociada con la enfermedad. En los varones con enfermedad coronaria (80,9%), la dislipemia y la diabetes mellitus presentaron una

asociación significativa, mientras que el colesterol total, el cLDL y la apolipoproteína B presentaron valores inferiores y estadísticamente significativos, posiblemente debido al tratamiento con hipolipemiantes en un porcentaje alto. En el análisis multivariante, la hipertensión arterial (*odds ratio [OR]* = 2,411; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,284-4,524), la dislipemia (*OR* = 2,433; IC del 95%, 1,360-4,352) y los valores de cHDL (*OR* = 0,971; IC del 95%, 0,951-0,992) se asociaron de forma independiente con la enfermedad coronaria en las mujeres, mientras que en los varones lo fueron la dislipemia (*OR* = 3,453; IC del 95%, 1,545-7,718) y el colesterol (*OR* = 0,987; IC del 95%, 0,975-0,998).

Conclusiones. Los resultados de nuestro estudio presentan la hipertensión arterial y los valores bajos de cHDL como factores de riesgo asociados a la enfermedad coronaria diferenciadores entre varones y mujeres.

Palabras clave:

Factores de riesgo. Enfermedad coronaria. Diferencias de sexo.

GENDER DIFFERENCES ON CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN PATIENTS WITH ANGIOGRAPHICALLY PROVEN CORONARY HEART DISEASE

Aim. To determine the possible sex-related differences of certain cardiovascular risk factors associated with angiographically proven coronary heart disease (CHD).

Patients and methods. The study consisted of 502 consecutive patients (251 men and 251 women) who underwent coronary arteriography to establish

Correspondencia: Dra. M. Vacas Rius.
FIDEC-Fundación para la Investigación y Docencia de las Enfermedades Cardiovasculares.
C/ Gurtubay, s/n. 48013 Bilbao. Vizcaya. España.
Correo electrónico: marta_vacas@ehu.es

Recibido el 14-1-2009 y aceptado el 26-3-2009.

or rule out the presence of coronary artery disease. Blood samples were taken to determine the following parameters: total cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, apolipoprotein A1 and apolipoprotein B100. The patients answered a questionnaire on their smoking and drinking habits, clinical history and treatments for high blood pressure, dyslipaemia and diabetes. Their weight and height were taken to calculate Body Mass Index (BMI).

Results. In women, the group with CHD (59.6%) had statistically significant higher levels of triglycerides, lower HDL-cholesterol and apolipoprotein A1. Hypertension, diabetes and dyslipaemia were clearly associated with CHD. In men, the high prevalence of dyslipaemia and diabetes were associated with the group with CHD (80.9%), whereas levels of cholesterol, LDL cholesterol and apolipoprotein B100 were statistically significantly lower, possibly due to the fact that a very high, statistically significant, number of them were undergoing statin treatment. In a multivariate analysis, hypertension (odds ratio [OR] = 2.411; 95% confidence interval [CI], 1.284-4.524), dyslipaemia (OR = 2.433; 95% CI, 1.360-4.352) and HDL-cholesterol levels (OR = 0.971; 95% CI, 0.951-0.992) were independently associated with CHD in women, whereas in men dyslipaemia (OR = 3.453; 95% CI, 1.545-7.718) and cholesterol levels (OR = 0.987; 95% CI, 0.975-0.998) were.

Conclusions. Hypertension and low levels of HDL-cholesterol levels are differentiating risk factors for coronary heart disease between men and women.

Key words:
Risk factors. Coronary heart disease. Gender differences.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son actualmente la primera causa de mortalidad y morbilidad en los países desarrollados¹. Su presentación clínica se ha relacionado, generalmente, con el sexo masculino, debido sobre todo a la falta de representación de mujeres en ensayos clínicos aleatorizados, lo que hizo que se le restara importancia a los factores de riesgo cardiovascular en las mujeres, y se extrapolaran los resultados obtenidos en estudios de población masculina, provocando importantes lagunas en torno a la presencia de la ECV en la mujer. En los últimos años, la incidencia de enfermedades en las mujeres, como dislipemia, hi-

pertensión arterial y enfermedad coronaria, ha ido en aumento, siendo las enfermedades cardiovasculares la causa del 55% de la mortalidad en las mujeres europeas en el 2004, mientras que en los varones fue del 43%, según datos de la Organización Mundial de la Salud².

Las enfermedades cardíacas pueden presentarse de forma diferente en varones y mujeres, los mecanismos fisiopatológicos son distintos y el equilibrio riesgo/beneficio de los tratamientos más comúnmente aceptados puede no ser el mismo³⁻⁵. Las mujeres desarrollan enfermedad coronaria a edades más avanzadas que el varón, aproximadamente una década más tarde⁶, pero cuando lo hacen, tienen en general un perfil de riesgo mayor, lo que conduce a un pronóstico peor.

Aunque hay muy pocos estudios orientados de forma específica a la población femenina, en estudios recientes se ha visto que los factores de riesgo cardiovascular en la mujer presentan diferencias respecto a los varones⁷⁻⁹.

El objetivo de nuestro estudio ha sido determinar las posibles diferencias entre varones y mujeres en cuanto a la asociación de una serie de factores de riesgo cardiovascular y la presencia de enfermedad coronaria comprobada angiográficamente.

Material

Pacientes y métodos

Se estudió a 502 pacientes (251 varones y 251 mujeres), ingresados consecutivamente en el laboratorio de hemodinámica del Hospital de Basurto, a los que se efectuó un cateterismo cardíaco. La coronariografía se realizó en todos ellos por punción de arteria femoral según técnica de Judkins, y se cateterizaron el ventrículo izquierdo y los 3 troncos coronarios principales. Se consideró la presencia de enfermedad arterial coronaria (CAD⁺) cuando hubo una obstrucción superior al 50% en uno de los vasos principales.

Durante su estancia en el hospital, se les realizó un cuestionario sobre hábito tabáquico, ingesta de alcohol, antecedentes clínicos de hipertensión arterial, dislipemia y diabetes mellitus. Se les determinó el peso y la talla para el cálculo del índice de masa corporal (IMC).

La extracción sanguínea se realizó en estado de ayunas, previamente a la realización de la coronariografía, y se envió al laboratorio donde se obtuvieron por centrifugación subfracciones de suero y plasma, en las cuales se determinaron los parámetros siguientes: colesterol total (CT), triglicéridos (TG), colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), apolipoproteína A1 (Apo A1) y apolipoproteína B100 (Apo B100). De la muestra restante, se congelaron a -76 °C varias alícuotas con el objeto de conseguir un banco de muestras que permitiera, en un futuro, incluir nuevas determinaciones.

Las Apo A1 y B100 se analizaron por métodos inmunoabsorbentes (Tina-quant), con un intervalo de medición de 20-400 mg/dl, siendo el coeficiente de variación (CV) interserie para la Apo A1 de 2,4% ($x = 40$ mg/dl) y 1,6% ($x = 176$ mg/dl) y

para la Apo B de 2,5% ($x = 29$ mg/dl) y 1,1% ($x = 112$ mg/dl). La lipoproteína (Lp) (a) se determinó por ELISA (TintElize Lp[a]. Biopool), siendo el intervalo de medición de 0-60 mg/dl y el CV interserie de 7,7% ($x = 10$ mg/dl) y 2,7% ($x = 40$ mg/dl). El CT, los TG y el cHDL se determinaron por métodos enzimáticos habituales (Roche Diagnóstica). El cLDL se calculó mediante la fórmula de Friedewald.

La comisión de ensayos clínicos del Hospital de Basurto aceptó el protocolo del estudio. Todos los pacientes fueron informados del éste, debiendo aceptar su inclusión en él firmando el consentimiento informado revisado por la comisión.

Análisis estadístico

Los valores de laboratorio se expresaron como medias \pm desviaciones estándar. Para valorar las diferencias entre medias de variables cuantitativas se utilizó la t de Student y para las variables categóricas se empleó el test de la χ^2 .

Para determinar cuáles de los parámetros estudiados resultaban predictores independientes de la enfermedad coronaria, se utilizó el análisis de regresión múltiple. En todos los casos se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Para el análisis estadístico, se utilizó el paquete estadístico SPSS v 14.1.

Resultados

De las 251 mujeres estudiadas, con una edad media \pm desviación estándar de $67,27 \pm 11,05$ años, 150 (59,6%) presentaron enfermedad arterial coronaria (CAD⁺), mientras que esta prevalencia en los varones estudiados, con una edad media \pm desviación estándar de $64,35 \pm 11,29$ años, fue del 80,9% (203 pacientes), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Al comparar las características basales entre varones y mujeres, encontramos diferencias significativas en cuanto a la edad ($p < 0,005$), el consumo de alcohol y tabaco ($p < 0,001$) y la prevalencia de hipertensión arterial ($p < 0,001$), pero no con el IMC, si bien es de reseñar que los valores medios obtenidos en ambos sexos fueron de sobrepeso (tabla 1).

En la tabla 2 se muestra la distribución de los diferentes parámetros lipídicos estudiados. Las mujeres mostraron concentraciones mayores y estadísticamente significativas de CT ($p < 0,004$), cHDL ($p < 0,001$) y Apo A1 ($p < 0,001$).

Las características clínicas y demográficas de la muestra estudiada distribuida en 2 grupos, según la presencia o ausencia de enfermedad coronaria (CAD⁺ y CAD⁻, respectivamente), se muestran en la tabla 3. Las mujeres y los varones con CAD⁺ muestran prevalencias más elevadas y significativas de dislipemia y diabetes mellitus, mientras que la hipertensión arterial sólo es significativa en el grupo de mujeres ($p < 0,001$).

Respecto al perfil lipídico, las mujeres con CAD⁺ presentan valores estadísticamente significativos

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de la muestra global

	Varones (n = 251)	Mujeres (n = 251)	p
Edad	$63,94 \pm 11,26$	$66,68 \pm 10,58$	0,005
IMC (kg/m ²)	$27,63 \pm 3,50$	$27,97 \pm 4,61$	0,359
Alcohol (g/ semana)	$201,77 \pm 219$	$101,38 \pm 82,81$	0,001
Fumadores (%)	27,3	12,9	0,001
Dislipemia (%)	62,8	59,8	0,495
Hipertensión arterial (%)	50	72	0,001
Diabetes mellitus (%)	25,9	32,6	0,107

IMC: índice de masa corporal.

Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar, y las cualitativas, como porcentajes.

Para valorar las diferencias entre las medias de variables cuantitativas se utilizó el test de la t de Student. Para las variables cualitativas se utilizó la χ^2 .

Tabla 2. Valores medios de los diferentes parámetros lipídicos estudiados

	Varones (n = 251)	Mujeres (n = 251)	p
CT (mg/dl)	$183,50 \pm 37,72$	$194,90 \pm 45,93$	0,004
cHDL(mg/dl)	$42,81 \pm 10,58$	$50,36 \pm 14,02$	0,001
Triglicéridos (mg/dl)	$138,43 \pm 75,36$	$126,31 \pm 62,29$	NS
cLDL (mg/dl)	$114,35 \pm 31,13$	$119,70 \pm 39,34$	NS
Apo A1 (mg/dl)	$128,68 \pm 25,07$	$143,13 \pm 28,79$	0,001
Apo B (mg/dl)	$104,14 \pm 23,54$	$103,01 \pm 28,53$	NS

Apo B: apolipoproteína B; apo A: apolipoproteína A; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; NS: no significativo.

Las variables se expresan como media \pm desviación estándar.

Los valores de p para las diferencias entre grupos se determinaron por la t de Student.

más elevados de TG ($p < 0,036$) y más bajos de cHDL y Apo A1 que las mujeres con CAD⁻. Los varones con CAD⁺ presentan valores más bajos, y estadísticamente significativos, de CT, cLDL y Apo B que el grupo con CAD⁻ (tabla 4).

El análisis multivariante (tabla 5) ajustado por edad, diabetes mellitus y tabaco revela que la hi-

Tabla 3. Características clínicas y demográficas de la muestra de mujeres y varones con CAD+ y CAD-

	Mujeres			Varones		
	CAD+	CAD-	p	CAD+	CAD-	p
Edad	67,27 ± 11,05	65,86 ± 9,89	NS	64,35 ± 11,29	62,21 ± 11,08	NS
IMC	27,96 ± 4,59	27,99 ± 4,65	NS	27,46 ± 3,52	28,34 ± 3,34	NS
Alcohol	109,87 ± 87,85	87,22 ± 73,85	NS	203,72 ± 213,93	193,58 ± 242,75	NS
Tabaco (%)	15,5	9	NS	28,8	21,3	NS
Dislipemia (%)	69,2	46	0,001	65,5	51,1	0,065
Hipertensión arterial (%)	79,9	60,4	0,001	51,5	43,8	NS
Diabetes mellitus (%)	38,2	24,5	0,026	28,6	14	0,047

IMC: índice de masa corporal; NS: no significativo.

Las variables cuantitativas se expresan como media ± desviación estándar, y las cualitativas, como porcentajes.

Para valorar las diferencias entre medias de variables cuantitativas se utilizó el test de la t de Student. Para las variables cualitativas se utilizó la χ^2 .

Tabla 4. Perfil lipídico de la muestra de mujeres y varones con CAD+ y CAD-

	Mujeres			Varones		
	CAD+	CAD-	p	CAD+	CAD-	p
CT	194,19 ± 49,49	195,95 ± 40,41	NS	179,91 ± 36,20	198,44 ± 40,60	0,003
cHDL	47,98 ± 13,66	53,76 ± 13,89	0,002	42,28 ± 10,37	44,84 ± 11,27	NS
Triglicéridos	133,42 ± 68,60	115,91 ± 50,26	0,036	136,63 ± 74,33	145,84 ± 79,91	NS
cLDL	119,95 ± 42,52	119,36 ± 34,62	NS	111,76 ± 29,66	124,80 ± 34,95	0,015
Apo A1	139,01 ± 29,77	149,20 ± 26,26	0,006	127,58 ± 25,15	133,27 ± 24,45	NS
Apo B	104,91 ± 29,53	100,21 ± 26,88	NS	102,35 ± 23,56	111,69 ± 22,16	0,013

Apo B: apolipoproteína B; apo A: apolipoproteína A; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; NS: no significativo.

Las variables se expresan como media ± desviación estándar; los valores de p para las diferencias entre grupos se determinaron por la t de Student.

Tabla 5. Parámetros asociados de forma independiente con la presencia de enfermedad arterial coronaria (CAD+). Análisis multivariante

	OR	IC del 95%	p
Mujeres			
Dislipemia	2,433	1,360-4,524	0,003
Hipertensión arterial	2,411	1,284-4,524	0,006
cHDL	0,971	0,951-0,992	0,007
Varones			
Dislipemia	3,235	1,545-7,718	0,003
Colesterol total	0,987	0,975-0,998	0,020

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

pertensión arterial, la dislipemia y el cHDL se asocian de forma independiente con la enfermedad coronaria en las mujeres, mientras que en los varones lo son la dislipemia y el CT.

Discusión

La enfermedad coronaria en España es la primera causa de mortalidad en varones y la segunda en mujeres. La tasa de mortalidad ajustada por edad debida a las enfermedades del sistema circulatorio es aproximadamente un 40% superior en los varones y en el caso de la mortalidad por cardiopatía isquémica, esta diferencia es del doble¹⁰. En las mujeres, el incremento de la mortalidad cardiovascular con la edad es bastante superior al de la mortalidad total, especialmente en el caso de la cardiopatía isquémica, que pasa de 8 muertes por cada 100.000 mujeres a los 45-54 años, a 156 por 100.000 a los 65-74 años. Tal como cabía esperar, en nuestro estudio la prevalencia de enfermedad arterial coronaria fue superior en los varones, mientras que la edad fue superior en las mujeres CAD⁺, confirmándose que las mujeres desarrollan la enfermedad coronaria con un retraso temporal respecto a los varones y que, a pesar de tener menos riesgo cardiovascular, tienen una mayor mortalidad proporcional, bruta y un mayor número de muertes por esta causa¹¹.

Sobre la distribución de los factores de riesgo coronario clásicos, se observa que ésta difiere entre sexos y en las mujeres se observa una prevalencia mayor de hipertensión arterial y un consumo menor de tabaco y de alcohol. En el seguimiento realizado a los 5.070 pacientes del estudio Framingham, Stokes et al¹² encontraron además una prevalencia mayor de diabetes mellitus, factor que en nuestro estudio es mayor, pero sin llegar a ser la diferencia estadísticamente significativa.

El perfil lipídico en las mujeres también fue distinto al que presentaban los varones, mostrando valores más elevados de cHDL, CT y Apo A1. Los TG, sin llegar a ser significativos, fueron superiores en los varones. Estos resultados son semejantes a los descritos recientemente por Hammoudeh et al¹³ en un estudio realizado en 5.000 pacientes.

En el grupo de varones, llama la atención que los valores de CT, cLDL y Apo B fueron significativamente menores en el grupo de pacientes con obstrucción coronaria, debido posiblemente a que un 61,6% estaba en tratamiento con hipolipemiantes.

En el análisis multivariante, la dislipemia, la hipertensión arterial y los valores de cHDL se relacionaron de forma independiente con la enfermedad coronaria en mujeres. Esto confirma a estos facto-

res como los más potentes para predecir la enfermedad en el grupo de mujeres estudiadas. Los TG, factor de riesgo cardiovascular muy discutido¹⁴⁻¹⁶, y la Apo A1 perdieron su significación en el ajuste multivariante, lo que nos hace pensar que los valores altos de TG y bajos de Apo A1 se asocian con un riesgo aumentado de presentar enfermedad coronaria en las mujeres, pero esta asociación se debilita a medida que se tienen en cuenta otros factores de riesgo. En los varones, la presencia de dislipemia y los valores bajos de CT se asociaron de forma independiente con la enfermedad coronaria.

En conclusión, nuestros resultados indican que los factores de riesgo cardiovascular presentan diferencias de sexo a la hora de su asociación con la enfermedad coronaria. La hipertensión arterial y los valores bajos de cHDL se presentan como predictores diferenciadores entre los varones y las mujeres de nuestro estudio.

Agradecimientos

Este estudio se ha realizado gracias a la subvención concedida en la 6.^a convocatoria 2007 a entidades sin ánimo de lucro I+D+I social para proyectos de investigación e innovación de la Bilbao Bizkaia Kutxa.

Bibliografía

1. D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, Wilson PW, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. *Am Heart J.* 2000;139:272-81.
2. WHO documents: *Atlas of Heart Disease and Stroke*. Disponible en: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/
3. Patel H, Rosengren A, Ekman I. Symptoms in acute coronary syndromes: Does sex make difference? *Am Heart J.* 2004;148:27-33.
4. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, et al. Acute Coronary Syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest.* 2004;126:461-9.
5. Kudenchuk PJ, Maynard C, Martin JS, Wirkus M, Weaver D, for the MITI Project Investigators. Comparison of presentation, treatment and outcome of acute myocardial infarction in men versus women (the Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry). *Am J Cardiol.* 1996;78:9-14.
6. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26 year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J.* 1986;111:383-90.
7. Kip KE, Marroquin OC, Shaw LJ, Arant CB, Wessel TR, Olson MB, et al. Global inflammation predicts cardiovascular risk in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation(WISE)study. *Am Heart J.* 2005;150:900-6.
8. Everett BM, Kurth T, Buring JE, Ridker PM. The relative strength of C-reactive protein and lipid levels as determinants of ischemic stroke compared with coronary heart disease in women. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2235-42.
9. Frohlich J, Dobiasova M, Adler L, Francis M. Gender differences in plasma levels of lipoprotein (a) in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Physiol Res.* 2004;53:481-6.
10. Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimaciones del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:337-46.

11. Rodríguez Artalejo F, Banegas JR, Guallar-Castillón P. La mortalidad cardiovascular disminuye ¡pero los muertos aumentan! *Clin Invest Arterioscl.* 2001;13:68-9.
12. Stokes J, Kannel WB, Wolf PA, Cupples LA, D'Agostino RB. The relative importance of selected risk factors for various manifestations of cardiovascular disease among women and men from 35-64 years: 30 years of follow-up in the Framingham Study. *Circulation.* 1987;75:V65-73.
13. Hammoudeh AJ, Izraiq M, Al-Mousa E, Al-Tarawneh H, Elharassis A, Mahadeen Z, et al. Serum lipid profiles with and without CAD: Jordan hyperlipidaemia and related targets study (JoHARTS-1). *East Mediterr Health J.* 2008;14:24-32.
14. Hokanson JE. Hypertriglyceridemia and risk of coronary heart disease. *Curr Cardiol Rep.* 2002;4:488-93.
15. Avins AL, Neuhaus JM. Do triglycerides provide meaningful information about heart disease risk? *Arch Intern Med.* 2000;160:1937-44.
16. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Tryglicerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation.* 2007;115:450-8.