

Diferencias de sexo y enfermedad arterial coronaria

José A. Páramo

Laboratorio de Aterosclerosis. Área de Ciencias Cardiovasculares. CIMA. Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

Aunque varones y mujeres comparten la mayoría de la información genética, presentan una susceptibilidad diferente para el desarrollo de enfermedades, que va más allá de las variaciones esperadas en relación con el sexo (p. ej., cáncer de cérvix o de próstata). El sexo también influye en la susceptibilidad en la mayoría de las enfermedades comunes que afectan a varones y mujeres, incluidas la diabetes mellitus y la aterosclerosis, pero también en los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales, como la dislipemia, la resistencia insulínica y la obesidad^{1,2}.

La enfermedad arterial coronaria (EAC) en la mujer representa un problema sanitario importante. Sin embargo, el retraso en el momento de la presentación y el aparente efecto protector de los estrógenos es parcialmente causante del concepto erróneo de que la EAC afecta primariamente a los varones³. Aunque las mujeres comparten los mismos factores tradicionales de riesgo que los varones, hay algunas características que condicionan diferencias en la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares entre ambos: las mujeres presentan de forma más frecuente síntomas atípicos y ello contribuye a una infraestimación del diagnóstico; menos mujeres que varones reciben tratamiento farmacológico específico para la EAC en el momento de su admisión hospitalaria, y, sin embargo, se prescriben más ansiolíticos y antidepresivos^{4,5}. También hay disparidad en la aplicación de técnicas diagnósticas, tanto no invasivas, como de cateterización coronaria⁴. Por otra parte, la ausencia

relativamente frecuente de enfermedad angiográfica en mujeres que presentan síntomas coronarios conlleva, a menudo, la búsqueda de etiologías no cardíacas para explicar un dolor torácico⁶, más que al reconocimiento de una EAC no oclusiva, presente de forma frecuente en mujeres, un concepto avalado por las nuevas técnicas de imagen⁷. También hay diferencias de sexo en la incidencia de ictus isquémico, primera causa de mortalidad cardiovascular en las mujeres españolas, que se presenta a edades más avanzadas en el sexo femenino, cursa con mayor grado de discapacidad en la fase aguda y conlleva 3,5 veces más posibilidades de internamiento en residencias tuteladas en relación con los varones^{8,9}.

Conocer con precisión las diferencias en factores de riesgo cardiovascular en relación con el sexo puede suponer una avance para la mejor prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, principal causa de mortalidad en nuestro medio¹⁰. En el presente número de CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS, Sáez de Lafuente et al¹¹ describen que la hipertensión arterial y los valores bajos de colesterol son factores de riesgo asociados a la EAC, diferentes entre varones y mujeres. En un estudio que incluyó a 251 mujeres y 251 varones, a los que se realizó coroniografía para determinar la presencia o ausencia de EAC y en el que se evaluaron los factores tradicionales de riesgo cardiovascular y un completo perfil lipídico, incluidas las apolipoproteínas (Apo) A_i y B-100, se observó que la mujeres con enfermedad coronaria (59,6%) presentaban valores más elevados de triglicéridos y reducidos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y Apo A_i, en relación con el 80,9% de los varones con EAC. En el análisis multivariante, la hipertensión arterial (*odds ratio* [OR] = 2,43; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,3-4,3), la dislipemia (OR = 2,43; IC del 95%, 1,3-4,3) y los valores

Correspondencia: Dr. J.A. Páramo.
Laboratorio de Aterosclerosis. Área de Ciencias
Cardiovasculares. CIMA.
Avda. de Pío XII, 55. 31008 Pamplona. Navarra. España.
Correo electrónico: jparamo@unav.es

Recibido el 17-6-2009 y aceptado el 18-6-2009.

de cHDL (OR = 0,97; IC del 95%, 0,95-0,99) se asociaron de forma independiente con la EAC en las mujeres. El estudio es de interés clínico por la amplia serie analizada (n = 502 pacientes) y por la evaluación angiográfica de la EAC. En el trabajo se demuestra que las mujeres desarrollan EAC con retraso en la edad respecto a los varones, y que la distribución de los factores de riesgo coronario difiere entre sexos, con una prevalencia mayor de hipertensión en las mujeres y diferente perfil lipídico, en el que la dislipemia, la hipertensión arterial y los valores de cHDL son los de mayor potencia estadística para predecir la EAC en el grupo de mujeres, mientras que la posible relación entre triglicéridos y la Apo A₁ se debilita a medida que se tienen en cuenta otros factores.

Las influencias hormonales en los valores de lipoproteínas, parámetros de disfunción endotelial, factores de riesgo y su asociación con EAC son complejas¹². En este sentido, el estudio de Sáez de Lafuente et al¹¹ plantea numerosos interrogantes: ¿las diferencias en el gen de la Apo E pueden ser la causa de variaciones en el perfil lipídico entre varones y mujeres, tal como se indica en el estudio Copenhague²¹³; ¿es posible que las diferencias de sexo en la interacción entre Apo A₁ y dieta influyan en la concentración de cHDL?²¹; ¿es posible que otros genes reguladores de variables metabólicas, como perilipina, determinen un mayor grado de susceptibilidad en las mujeres?²¹⁴, ¿las diferencias de sexo en la disfunción endotelial dependiente de óxido nítrico pueden ser la causa del papel prominente de la hipertensión arterial en el riesgo de EAC en las mujeres?²¹⁵.

Una limitación del estudio de Sáez de Lafuente et al¹¹ deriva de su carácter transversal, ya que la demostración de asociación entre determinados factores de riesgo y la EAC actual no permite realizar una estimación sobre la predisposición al desarrollo de futuros episodios coronarios. Otra limitación proviene de que el estudio angiográfico, si bien es útil para determinar el grado de estenosis, no permite definir las placas vulnerables del árbol coronario, con riesgo alto de rotura y trombosis, ya que lesiones excéntricas (como consecuencia del remodelado positivo), que limitan escasamente el flujo coronario, pero que presentan una capa fibrosa fina o un amplio núcleo necrótico, no son visibles angiográficamente, pero sí con nuevas técnicas de imagen del árbol coronario, como la tomografía de coherencia óptica, ecografía intravascular con histología virtual o tomografía computarizada multidetector^{16,17}. Finalmente, el empleo de mediadores inflamatorios implicados en la génesis de la ateros-

clerosis podría ser, asimismo, de interés como biomarcadores de riesgo de EAC¹⁸.

Estudios como el de Sáez de Lafuente et al¹¹ pueden ayudar a comprender mejor las diferencias de sexo en la prevalencia de la EAC y de los factores de riesgo cardiovasculares y, posiblemente, el diferente manejo terapéutico de la enfermedad cardiovascular entre varones y mujeres. Por ejemplo, resultados del Women's Health Study revelan que la aspirina es una medida eficaz en la prevención primaria de accidentes cerebrovasculares isquémicos en mujeres, pero no en varones¹⁹. Otro ejemplo lo constituyen las estatinas que han demostrado un claro efecto beneficioso en mujeres con EAC y, sin embargo, se prescriben con menos frecuencia que en los varones⁵.

En resumen, hay evidencias de que diferencias de sexo en la morbilidad por enfermedad coronaria son mediadas, en parte, por factores genéticos y ambientales que determinan, asimismo, diferente prevalencia de factores de riesgo. Será de gran importancia dilucidar los mecanismos implicados para establecer recomendaciones preventivas y terapéuticas personalizadas, y así reducir la incidencia de esta enfermedad.

Bibliografía

1. Ordovás JM. Gender, a significant factor in the cross talk between genes, environment, and health. *Gend Med.* 2007;4(Suppl B):S11-S122.
2. Gopalakrishnan P, Ragland MM, Talk T. Gender differences in coronary artery disease: review of diagnostic challenges and current treatment. *Postgrad Med.* 2009;121:60-8.
3. Aldasoro E, Calvo M, Esnaola S, Hurtado de Saracho I, Alonso E, Audicana C, et al; IBERICA-País Vasco Group. Gender differences in early reperfusion treatment after myocardial infarction *Med Clin (Barc).* 2007;128:81-5.
4. Pilote L, Dasgupta K, Guru V, Humphries KH, McGrath J, Norris C, et al. A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease. *CMAJ.* 2007;176:S1-44.
5. Lahoz C, Mantilla T, Taboada M, Soler B, Tranche S, López-Rodríguez I, et al. Gender differences in evidence-based pharmacological therapy for patients with stable coronary heart disease. *Int J Cardiol.* 2009;133:336-40.
6. Marroquin OC, Kip KE, Mulukutla SR, Ridker PM, Pepine CJ, Tjandrawan T, et al. Inflammation, endothelial cell activation, and coronary microvascular dysfunction in women with chest pain and no obstructive coronary artery disease. *Am Heart J.* 2005;150:109-15.
7. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Gender-based differences in the prognostic value of coronary calcification. *J Women Health (Larchmt).* 2004;13:273-83.
8. Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S, Kelly-Hayes M, Kase CS, Wolf PA. Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham heart study. *Stroke.* 2009;40:1032-7.
9. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, Gargano JW, Duncan PW, Lynch G, et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol.* 2008;7:915-26.
10. Marrugat J, Sala J, Aboal J. Epidemiology of cardiovascular disease in women. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:264-74.
11. Sáez de Lafuente JP, Sáez Y, Vacas M, Santos M, Sagastagoitia JD, Molinero E, et al. Diferencias de sexo en los factores de riesgo car-

- diovascular en pacientes con enfermedad coronaria comprobada angiográficamente. *Clin Invest Arterioscl.* 2009;21:173-8.
- 12. Frohlich J, Dobrásová 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.
 - 13. Frikke-Schmidt R, Sing CF, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Gender- and age-specific contributions of additional DNA sequence variation in the 5' regulatory region of the APOE gene to prediction of measures of lipid metabolism. *Hum Genet.* 2004;115:331-45.
 - 14. Qi L, Shen H, Larson I, Schaefer EJ, Greenberg AS, Tregouet DA, et al. Gender-specific association of a perilipin gene haplotype with obesity risk in a white population. *Obes Res.* 2004;12:1758-65.
 - 15. Patel PD, Arora RR. Endothelial dysfunction: a potential tool in gender related cardiovascular disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2008;2:89-100.
 - 16. Sawada T, Shite J, Garcia-Garcia H, Shinke T, Watanabe S, Otake H, Matsumoto D, et al. Feasibility of combined use of intravascular ultrasound radiofrequency data analysis and optical coherence tomography for detecting thin-cap fibroatheroma. *Eur Heart J.* 2008;29:1136-46.
 - 17. Sánchez-Elvira G, Calabuig J, Artaiz M, Coma-Canella I, Páramo JA, Barba J. Placa aterosclerótica vulnerable: detección y caracterización in vivo con IVUS-HV y OCT. *Clin Invest Arterioscl.* 2009;21(Supl Congreso SEA):25.
 - 18. Lorenzo O, Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, Sánchez-Galán E, Ares-Carrasco S, Zubiri I, et al. Nuevos mediadores implicados en la génesis de la aterosclerosis. *Clin Invest Arterioscl.* 2009;21:25-33.
 - 19. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2005;352:1293-304.