

## Insuficiencia cardíaca en la mujer. Rasgos diferenciales

El cuadro clínico y los factores de riesgo de insuficiencia cardíaca sugieren que pueden existir diferentes mecanismos fisiopatológicos en el varón y la mujer. Mientras que en el varón la causa más frecuente de insuficiencia cardíaca es la cardiopatía isquémica, en la mujer es más frecuente la asociada a diabetes mellitus e hipertensión arterial. Sin embargo, la complejidad del desarrollo y la progresión de la insuficiencia cardíaca parecen ser similares en ambos sexos. Pero aunque a menudo varones y mujeres tienen diferente cuadro clínico, no existe información disponible por la que la insuficiencia cardíaca crónica deba ser tratada de forma diferente en ambos sexos, lo que debe ser tenido en cuenta por los médicos que tratan a pacientes con insuficiencia cardíaca.

**C. Montoto Otero y P. Conthe Gutiérrez**  
Servicio de Medicina Interna I. Hospital General  
Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

La creciente importancia de la insuficiencia cardíaca (IC) se ha debido al incremento en la población que la padece, que alcanza hasta el 10% en los mayores de 75 años. En los escasos estudios epidemiológicos recientes se aprecia cómo de forma global existe un mayor número de varones afectados (un 55% frente a un 45% de mujeres), posiblemente por la mayor prevalencia en éstos de la cardiopatía isquémica<sup>1</sup>. Además, tras 20 años de seguimiento, la incidencia anual de IC por 1.000 habitantes era de 3,7 para los varones y 2,4 para las mujeres. Existía una incidencia creciente con la edad en ambos sexos<sup>2</sup>. Sin embargo, en edades más avanzadas esta proporción se invierte, teniendo las mujeres el dudoso honor de contar con una mayor prevalencia<sup>3</sup> (fig. 1). Además la IC constituye la principal causa de ingreso en las mujeres en el grupo de individuos de más de 65 años, siendo el número de hospitalizaciones mayor que en los varones (probablemente debido al factor edad). Pero tanto la prevalencia, el cuadro clínico y el pronóstico de la IC crónica pueden ser diferentes en ambos sexos. En recientes estudios se ha sugerido que las diferencias de género pueden deberse a una variación en la fisiopatología, tratamiento y pronóstico de las principales causas etiológicas de la IC como los síndromes coronarios agudos<sup>4-6</sup>. Los conocimientos entre las po-

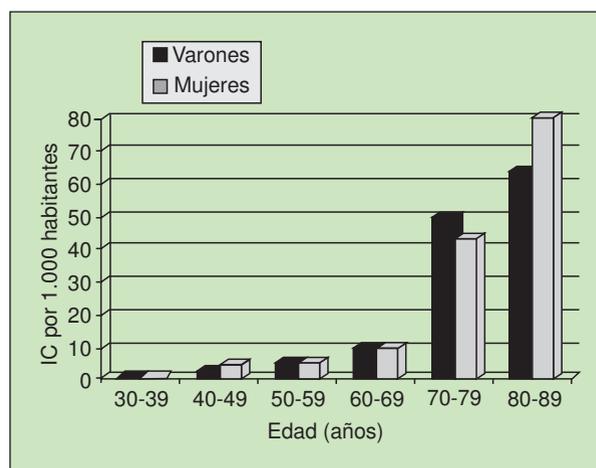


Fig 1. Prevalencia de insuficiencia cardíaca en el estudio de Framingham por edad y sexo.

tenciales diferencias entre sexos son aún insuficientes. Una pregunta clave sería si la IC crónica debe tratarse de la misma forma en varones y en mujeres. En los principales ensayos clínicos en terapia médica para la IC sólo el 20% de los pacientes incluidos fueron mujeres. De hecho, el primer ensayo en pacientes con IC realizado para evaluar el impacto de un fármaco en morbilidad (V-HeFT) sólo incluyó a varones<sup>7</sup>. En ensayos posteriores (SOLVD) sólo se incluyó un 26% de mujeres<sup>8</sup>, hecho que se repite a lo largo de la bibliografía (tabla 1) y aunque se suelen extrapolar los resultados de varones a mujeres, esto no resulta aceptable. Por tanto, se debería partir de conocer las diferencias entre sexos para una misma afección, la IC, para poder adecuar las actuaciones y tratamientos.

### ¿La fisiopatología de la insuficiencia cardíaca es igual en ambos sexos?

La fisiopatología de la IC es compleja, y en ella están implicados factores tanto miocárdicos como externos. Hasta hace pocos años, la IC era considerada una enfermedad edematosa en la que la retención hídrica desempeñaba un papel importante. Durante los años setenta, se introdujo una teoría hemodinámica, que fue sustituida en los años ochenta por la teoría neuroendocrina<sup>9,10</sup>. En ella se reconocía la importancia de la prolongada activación de diferentes ejes neuroendocrinos en el daño miocárdico, al producir vasoconstricción y aumento de la poscarga. La elevada concentración de hormonas vasoconstrictoras se ha asociado con un incremento de la mortalidad en la IC crónica. Además, el péptido natriurético cerebral y el ANP N-terminal-Pro pueden proporcionar información pronóstica y pueden posiblemente utilizarse como marcadores de la IC. Sin embargo, no sabemos si todos estos marcadores bioquímicos son tan fiables en las mujeres como en los varones.

Al comparar el efecto de la sobrecarga de presión, varios estudios sugieren que la hipertrofia ventricular izquierda desarrollada como respuesta difiere entre varo-

nes y mujeres. En registros de cardiopatía hipertensiva en ancianos, más del 80% de los pacientes eran mujeres<sup>11</sup>. Carroll et al<sup>12</sup> detectaron que mujeres con estenosis aórtica grave tenían más hipertrofia concéntrica y mejor función ventricular izquierda que los varones con un grado similar de estenosis aórtica. En las mujeres con hipertensión sistólica aislada era más común encontrar una hipertrofia concéntrica mientras que en los varones era más frecuente encontrar una hipertrofia excéntrica<sup>13</sup>. Si, como sugieren estos datos, las mujeres desarrollan hipertrofia concéntrica en respuesta a una serie de situaciones de sobrecarga, se puede esperar con más frecuencia síntomas de IC con función ventricular sistólica conservada y con ello un mejor pronóstico que en los varones, con mayor disfunción ventricular sistólica. En estudios epidemiológicos, al realizar una valoración por géneros en pacientes con IC y con/sin disfunción sistólica, el número de mujeres sin esta alteración es significativamente mayor<sup>1</sup>. A este elemento se añade el hecho de que en las mujeres ancianas la hipertensión arterial parece ser el factor de riesgo cardiovascular más importante, además de más frecuente en las pacientes con IC<sup>1</sup>. Ciertos estudios han demostrado un incremento posmenopáusico de la presión arterial<sup>14</sup>, que podría ser uno de los mecanismos que explicarían el incremento del riesgo de IC o enfermedad coronaria.

Otro dato importante es la influencia de la cardiopatía isquémica (causa subyacente muy frecuente de IC). En el estudio de Framingham<sup>15,16</sup> la enfermedad coronaria en ausencia de hipertensión era responsable de IC en el 5% de las mujeres y el 14% de los varones. Sin embargo, no se dispone de datos ajustados por edad (ya que las mujeres tienen una edad media superior a la de los varones). Aunque la IC se desarrolla en sujetos con cardiopatía isquémica con una frecuencia 10 veces superior comparado con la población general, esta progresión no es igual en ambos géneros. Al seguir a los pacientes durante al menos 6 meses, se apreció que las mujeres desarrollaban IC crónica con más frecuencia que los varones tras un infarto agudo de miocardio. Esto era independiente de que la fracción de eyección al ingreso y al décimo día fuera mayor en las mujeres que en los varones<sup>2</sup>. Parece que los varones desarrollan menos IC a pesar de tener peor función sistólica ventricular izquierda que las mujeres tras un infarto de miocardio. Esto sugiere que los mecanismos fisiopatológicos son distintos.

La diabetes mellitus (DM), y en particular el tipo 2, es una enfermedad cada vez más común. El envejecimiento de la población, el aumento de la obesidad y la disminución del ejercicio físico podrían ser las causas de este crecimiento. Datos procedentes de múltiples estudios, incluido el de Framingham, han confirmado como un importante factor de riesgo de morbilidad car-

TABLA 1  
Distribución por sexo y edad de los pacientes incluidos en ensayos de insuficiencia cardíaca

ESTUDIO	EDAD DE MUJERES	PORCENTAJE
DIG	64	22,4
AIRE	64,9-65,1	26
CONSENSUS I	70-71	30
CONSENSUS II	65,7-65,8	26
SAVE	59,3-59,5	18
SOLVD-T	60,7-61	23
SOLVD-P	59,1	11,5
V-HeFT	60,5-60,6	100

diovascular a la DM<sup>17,18</sup>, especialmente en la mujer<sup>19</sup>. Aproximadamente un 20% de los pacientes ingresados en unidades coronarias por infarto de miocardio padecen DM. Además en muchos casos incluso se ha sugerido que tiene efectos adversos sobre el corazón independientes de la cardiopatía isquémica. Por todo ello, se analizará de forma más detallada la relación entre esta patología y la IC en la mujer.

## Diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca en la mujer

El estudio de Framingham fue el primer estudio epidemiológico en que se demostró un incremento del riesgo de IC en pacientes con DM. Comparando con mujeres y varones no diabéticos, el incremento estimado en la incidencia de IC para diabéticos varones y mujeres era de cuatro y ocho veces, respectivamente<sup>17</sup>. Además del aumento del número de diabéticos entre los pacientes con cardiopatía isquémica, se identificó una asociación entre DM e incremento del grosor y la masa de la pared del ventrículo izquierdo que parecía ser independiente de los factores de riesgo convencionales. Este hecho sucedía en las mujeres y no en los varones<sup>20</sup>. En otros estudios no se apreciaban diferencias ecocardiográficas entre varones y mujeres con diabetes<sup>21</sup>, con lo que la causa para la mayor frecuencia de la IC en las mujeres diabéticas frente a los varones posiblemente se deba a otros factores. Hardin et al encontraron como principales modificaciones en el miocardio del diabético con IC fibrosis intersticial, aumento de material PAS-positivo y microangiopatía intramiocárdica<sup>22</sup>. No hay lesiones características sólo para la DM, lo que indica que la razón para la miocardiopatía puede encontrarse a nivel funcional y bioquímico. Y quizá sea también aquí donde se encuentren las diferencias entre varones y mujeres que expliquen la mayor frecuencia de miocardiopatía diabética en las segundas.

La DM produce distintas modificaciones metabólicas y anatómicas en varones y mujeres. Distintos estudios han demostrado como la DM en las mujeres se asocia con modificaciones en la mayoría de los factores de riesgo (mayor obesidad, mayor deterioro del patrón de lipoproteínas incluyendo un descenso del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [HDL] y aumento de la Apo B, incremento de las cifras de tensión arterial, incremento de las concentraciones de fibrinógeno, etc.) respecto a los varones diabéticos. Una posible hipótesis se basaría en el síndrome de resistencia a insulina: hiperinsulinemia, obesidad central, hipertensión, dislipemia y, a veces, trastornos hemostáticos<sup>23</sup>. Las mujeres, especialmente las premenopáusicas, tienen normalmente un perfil lipoproteico menos aterogénico que los varones no diabéticos, así como cifras inferior

res de presión arterial y fibrinógeno y menos obesidad troncular. Esto podría deberse a la presencia de los estrógenos que aumentan las cifras de cHDL y disminuyen las de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), la presión arterial y la obesidad troncular<sup>24,25</sup>. La resistencia a la insulina se ha relacionado con hiperandrogenismo y concentraciones disminuidas de estrógenos. Por eso, la resistencia insulínica y los cambios hormonales que la acompañan en las mujeres diabéticas puede modificar el perfil cardiovascular favorable y resultar en un conjunto de factores de riesgo que aceleran el proceso de la aterosclerosis. Además, el incremento del riesgo relativo en las mujeres es independiente de la medida de los convencionales factores de riesgo<sup>19</sup>.

La respuesta que se produce en un área de miocardio no infartado en un corazón sujeto a una isquemia aguda es una hipercinesia para compensar las áreas afectadas y que en muchos casos consigue normalizar la fracción de eyección. Sin embargo, al estudiar esta respuesta en pacientes diabéticos se observó una disminución de la fracción de eyección en las zonas no infartadas sin aparecer la respuesta hipercinética compensadora<sup>26</sup>. Durante el seguimiento del estudio GUSTO la IC era casi dos veces más frecuente en los diabéticos que en los no diabéticos<sup>27</sup>. Esto sucede incluso con infartos más pequeños en los diabéticos y similares fracciones de eyección, lo que probablemente refleja un empeoramiento de la función diastólica, hecho que parece ser el más característico en la miocardiopatía asociada a la DM<sup>28</sup>.

## La clínica y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca según el sexo

Los estudios de la disfunción ventricular izquierda (SOLVD) demostraron que en pacientes con similar grado de disfunción ventricular, tenían mejor pronóstico los que se encontraban asintomáticos frente a aquellos con síntomas. El hecho de que las mujeres tiendan a tener más IC que los varones a pesar de tener similar o incluso mejor función ventricular puede tener importantes implicaciones pronósticas. Las causas de los síntomas en pacientes con IC no son del todo conocidas, pero los datos expuestos indican que no sólo el grado de disfunción ventricular es determinante. Muchos otros factores pueden estar implicados. De hecho, en las mujeres con mayor porcentaje de disfunción diastólica la IC es mucho más sintomática que en los varones<sup>29</sup>. En el estudio CASS las mujeres presentaban más síntomas que obligaban a utilizar una mayor cantidad de diuréticos a pesar de una mejor fracción de eyección y menor porcentaje de casos con enfermedad de tres vasos<sup>30</sup>. Al valorar la calidad de vida de varones

y mujeres con IC se encuentra que las mujeres tienen un grado inferior de satisfacción ante la vida secundario a una mayor dificultad para las actividades de la vida diaria y sus relaciones sociales, ajustado por edad y fracción de eyección y sin existir diferencias en grado de depresión o nivel social.

Quizá haya que añadir a las diferencias fisiopatológicas, en este estado más sintomático, problemas en el tratamiento de estas pacientes. Al hacer una valoración de la existencia de diferencias en el estudio y tratamiento de las mujeres con IC frente a los varones se ha observado que existe una tendencia al infratratamiento y al infradiagnóstico. En un estudio publicado por Harjai et al se observó que una vez ajustados por edad, fracción de eyección, raza y otras variables importantes, las mujeres en tratamiento por los cardiólogos recibían inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA) en menor proporción que los varones<sup>31</sup>. En el estudio de Cohen-Sola sólo un 58% de las mujeres frente a un 71% de los varones recibían IECA<sup>1</sup>. También Hood et al encontraron diferencias, con una menor realización de ecocardiogramas y administración de IECA que ellos atribuían a la edad (debido a la distribución demográfica de la IC, las mujeres se ven afectadas de forma desproporcionada por diferencias en el manejo por la edad)<sup>32</sup>. El motivo para este infratratamiento probablemente sea debido a la falta de inclusión en los grandes ensayos clínicos de mujeres (como ya se ha citado) y sujetos de mayor edad. No obstante, aunque la fisiopatología puede ser diferente y es difícil hacer extrapolaciones de resultados, no hay pruebas en contra de que la IC deba ser tratada de forma diferente entre varones y mujeres. En un pequeño estudio realizado para comparar la tolerancia y respuesta de las mujeres frente al tratamiento con altas dosis de IECA, se encontró que a pesar de que las mujeres continuaban más sintomáticas que los varones, se conseguía una buena tolerancia a IECA, con una mejoría en la clase funcional, en la capacidad de ejercicio y en las tasas de hospitalizaciones similares a las de los varones<sup>33</sup>.

Muchas de las diferencias de género en la IC se deben también (además de a factores fisiopatológicos) a factores extrínsecos. El nivel sociocultural y el apoyo social suelen ser inferiores en las mujeres (en el registro español se encontró en las mujeres un porcentaje de analfabetismo y nivel de estudios bajo muy superior al de los varones, así como el de viudas que vivían solas<sup>34</sup>). Esto podría explicar por qué al estudiar los factores precipitantes de reingreso entre 2.700 pacientes Opasich y Rapezzi encontraron que la falta de adhesión al tratamiento era más frecuente en las mujeres<sup>35</sup>, y por qué los pacientes reingresados procedentes de las zonas más deprimidas económicamente también eran mujeres.

## Bibliografía

1. Cohen-Solal A, Desnos M, Delahaye F, Emeriau J, Hanania G. A national survey of heart failure in French hospitals. *Eur Heart J* 2000;21:763-9.
2. Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:A6-13.
3. Johnson MR. Heart failure in women: a especial approach? *J Heart Lung Transplant* 1994;13:S130-4.
4. Dittrich H, Gilpin E, Nicod, P, Cali G, Henning, Ross JJ. Acute myocardial infarction in women: influence of gender on mortality and prognostic variables. *Am J Cardiol* 1988;62:1-7.
5. Ayanian JZ, Epstein AM. Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary disease. *N Engl J Med* 1991;325:221-5.
6. Vaccarion V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;341:217-25.
7. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;314:1547-52.
8. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;25: 293-302.
9. Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB, Olivari MT, Cohn JN. The neurohormonal axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1984;101:370-7.
10. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:248-54.
11. Aurigemma GP, Gaasch WH. Gender differences in older patients with pressure-overload hypertrophy of the left ventricle. *Cardiology* 1995;86:310-7.
12. Carroll JD, Carroll EP, Feldman T. Sex-associated differences in left ventricular function in aortic stenosis of the elderly. *Circulation* 1992;86:1099-107.
13. Krumholz HM, Larson M, Levy D. Sex differences in cardiac adaptation to isolated systolic hypertension. *Am J Cardiol* 1993;2:310-3.
14. Posner BM, Cupples LA, Miller DR. Diet, menopause and serum cholesterol levels in women: The Framingham Study. *Am Heart J* 1993;125:483-9.
15. Kimmelstiel C, Goldberg RJ. Congestive heart failure due to coronary artery disease and diabetes. *Cardiology* 77(Suppl 2):71-9.
16. Kannel WB, Phehn JF, Cupples L. Cardiac failure and sudden death in the Framingham Study. *Am Heart J* 1988;115:869-75.
17. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham Study. *Diabetes Care* 1979;2:120-6.
18. Kleinman JC, Donahue RP, Harris MI. Mortality among diabetics in a national sample. *Am J Epidemiol* 1988;128:389-401.
19. Howard BV, Cowan LD, Go O. Adverse effects of diabetes on multiple cardiovascular disease risk factors in women: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 1998;21:1258-65.
20. Galderisi M, Anderson KM, Wilson PWF. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1991;68:85-9.
21. Devereux RB, Roman MJ, Parancas M, O'Grady MJ. Impact of Diabetes on cardiac structure and function: The Strong Heart Study. *Circulation* 2000;101:2271-6.
22. Hardin N. The myocardial and vascular pathology of diabetic cardiomyopathy. *Coron Art Disease* 1996;7:99-108.
23. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
24. Wahl PW, Walden CE, Knopp RH, Warnick GR, Hoover JJ, Hazzard WR, et al. Lipid and lipoprotein triglyceride and cholesterol interrelationships: effects of sex, hormone use, and hyperlipidemia. *Metabolism* 1984;33:502-8.
25. Knopp RH, Zhu X, Bonet B. Effects of estrogens on lipoprotein metabolism and cardiovascular disease in women. *Atherosclerosis* 1995;110(Suppl.):S83-91.
26. Takahashi N, Iwasaka T. Left ventricular regional function after acute anterior myocardial infarction in diabetic patients. *Diabetes Care* 1989;12:630-5.

27. Woodfield SL, Lundergran CF, Reiner JS. Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1661-9.
28. Fisher BM, Frier BM. Evidence for a specific heart disease of diabetes in humans. *Diabetic Med* 1990;7:478-89.
29. Limancher MC, Yusuf S, for the SOLVD Investigators. Gender differences in presentation, morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD): a preliminary report. In: Wenger NK, Speroff L, Packard B, editors. Cardiovascular health and disease in women. Greenwich: Le Jacq Communications, 1993:345-8.
30. Fisher LD, Kennedy JW, David KB. Association of sex, physical size and operative mortality after coronary artery bypass in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;84:334-41.
31. Harjai KJ, Núñez E, Steward HJ, Turgut T, Shah M, Newman J. Does gender bias exist in the medical management of heart failure. *Int J Cardiol* 2000;75:65-9.
32. Hood S, Taylor S, Rieves A, Crook AM, Tlusty P, Cohen J, et al. Are there age and sex differences in the investigation and treatment of heart failure? A population-based study. *Br J Gen Pract* 2000;50:559-63.
33. Levine TB, Levine AB, Kaminski P, Stomel RJ. Reversal of heart failure remodeling in women. *J Womens Health Gend Based Med* 2000;9:513-9.
34. Grupo de Trabajo de IC de la SEMI. La IC en los servicios de Medicina Interna (estudio SEMI-IC). [En prensa] *Med Clin (Barc)*.
35. Opasich C, Rapezzi C. Precipitating factors and decision-making processes of short-term worsening heart failure despite "optimal" treatment (from the IN-CHF Registry) *Am J Cardiol* 2001;88:382-7.