

Diabetes & Cardiovascular Review SEMERGEN

Dirección editorial:
Dr. Antonio Ruiz García

Protección estrogénica

Página 3

Los estrógenos favorecen el menor riesgo vascular de la mujer premenopáusica.

Riesgo vascular en mujeres

Página 4

Las mujeres con DM tipo 2 padecen un mayor riesgo vascular de desarrollar ECVA e ictus que los hombres.

Perfil lipídico y premenopausia

Página 5

La menarquia precoz se asocia con un peor perfil lipídico que la premenopausia.



La enfermedad cardiovascular en la mujer. Un fenotipo diferente

Dra. Ana Moyá Amengual
Dr. Adalberto Serrano Cumplido

ÍNDICE

01/ Resumen / Abstract

02/ Introducción

02/ Epidemiología

02/ Factores de riesgo vascular no modificables

03/ Factores de riesgo vascular

04/ Factores de riesgo cardiometabólicos

05/ Factores modificadores de riesgo: estrógenos e inflamación

06/ Los episodios cardiovasculares en la mujer

08/ La investigación en la mujer

09/ Puntos clave

10/ Bibliografía

Título original:

Diabetes & Cardiovascular Review SEMERGEN. La enfermedad cardiovascular en la mujer. Un fenotipo diferente

Dirección editorial:

Dr. Antonio Ruiz García. *Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Universitario Pinto, Pinto (Madrid). Profesor asociado de la Universidad Europea de Madrid. Miembro de los Grupos de Trabajo de Diabetes Mellitus, de Lípidos y de Hipertensión Arterial y Enfermedad Cardiovascular de SEMERGEN*



© de la edición de 2023: Agencia de Formación. Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)

Edita:



Passeig de Gràcia, 101, 1.º 3.ª
08008 Barcelona
euromedice@euromedice.net
www.euromedice.net

Depósito legal: B 12169-2022
ISSN: 2696-9467

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

La Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) es una sociedad científica de carácter profesional que tiene por objeto fundamental la promoción de la Medicina de Atención Primaria de Salud, colaborando en la mejora de la asistencia a la población, aumentando y perfeccionando la competencia profesional de los médicos dedicados a esta, fomentando la investigación, desarrollando la formación continuada y defendiendo los intereses profesionales y las legítimas aspiraciones de mejora en el ejercicio de la Medicina de Atención Primaria de Salud de sus socios, con arreglo a la legislación vigente y a los principios éticos.

SEMERGEN es sinónimo de formación continuada de calidad y de actualización de competencias, a través de sus múltiples recursos formativos, siempre basados en la excelencia y en el rigor científico.

SEMERGEN promueve, facilita e impulsa la mejora continua de la formación científica, técnica y humana de estudiantes de Medicina, médicos residentes de Medicina Familiar y Comunitaria y de los médicos de Atención Primaria en los distintos niveles académicos de grado, de especialización o de posgrado y a lo largo de toda su vida profesional, así como facilita el desarrollo profesional continuo del médico de familia, participando activamente en su elaboración, desarrollo y ejecución, garantizando su calidad.

La enfermedad cardiovascular en la mujer. Un fenotipo diferente

Dra. Ana Moyá Amengual¹, Dr. Adalberto Serrano Cumplido²

¹Especialista en Medicina del Trabajo y en Educación Física y Deporte, Centro de Salud Santa Catalina, Palma (Islas Baleares). Miembro del Grupo de Trabajo de Hipertensión Arterial y Enfermedad Cardiovascular de SEMERGEN. Presidenta de SEMERGEN Islas Baleares. ²Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Getxo (Vizcaya). Miembro de los Grupos de Trabajo de Lípidos y de Hipertensión Arterial y Enfermedad Cardiovascular de SEMERGEN.

RESUMEN

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en las mujeres en todo el mundo, aunque las bases fisiopatológicas no son del todo conocidas. Los factores de riesgo clásicos como la hipertensión, la dislipemia o la obesidad no tienen la misma presentación y difieren en su patrón etario respecto a los varones. Además, en la mujer se dan factores sexo-específicos que condicionan mayor riesgo cardiovascular. Por otro lado, la presentación de las enfermedades cardiovasculares, como la cardiopatía isquémica o el ictus, difiere respecto a los varones, incluso variando la respuesta a ciertos fármacos, como los antihipertensivos o las estatinas. Ante ello, es preciso plantearse la siguiente pregunta: ¿nos encontraremos ante un fenotipo distinto de enfermedad cardiovascular que viene condicionada genética, hormonal e inmunitariamente, pero modulada, si no agravada, por influencias psicosociales, económicas y culturales?

Palabras clave: mujer, enfermedad cardiovascular arteriosclerótica, factores de riesgo, hipertensión, diabetes, riesgo cardiovascular.

ABSTRACT

Cardiovascular disease is the leading cause of death in women worldwide, although the pathophysiological bases are not fully known. Classic risk factors such as hypertension, dyslipidaemia or obesity do not have the same presentation and differ in their age pattern compared to men. In addition, in women there are sex-specific factors that determine higher cardiovascular risk. On the other hand, the presentation of cardiovascular diseases such as ischemic heart disease or stroke differs with respect to men, even varying the response to certain drugs such as antihypertensive drugs or statins. In view of this, it is necessary to ask the following question: Are we facing a different phenotype of cardiovascular disease that is genetically, hormonally and immunologically conditioned, but modulated, if not aggravated, by psychosocial, economic and cultural influences?

Keywords: women, arteriosclerotic cardiovascular disease, risk factors, hypertension, diabetes, cardiovascular risk.

Acrónimos

- c-HDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad
- c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad
- DM: diabetes mellitus
- ECVA: enfermedad cardiovascular arteriosclerótica
- FA: fibrilación auricular
- FRV: factores de riesgo vascular
- HTA: hipertensión arterial
- IC: insuficiencia cardíaca
- IM: infarto de miocardio
- PA: presión arterial
- RV: riesgo vascular
- SOP: síndrome de ovarios poliquísticos

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular arteriosclerótica (ECVA) en la mujer es más frecuente de lo inicialmente sospechado. A nivel mundial constituye la primera causa de muerte, al ser responsable del 35 % de las muertes en mujeres¹. Las mujeres tienen mayor esperanza de vida que los varones (85,23 vs. 80,84 años), aunque con peores condiciones de salud, lo que amplía el tiempo de exposición a los factores de riesgo². La mujer está sometida, además de a los factores de riesgo vascular (FRV) reconocidos, a otros factores sexo-específicos (menopausia, síndrome de ovarios poliquísticos [SOP] o estados de anovulación)¹ y a mayor exposición a factores psicológicos, culturales y económicos que dificultan los estilos de vida cardiosaludables³.

Por otro lado, el peor conocimiento de la fisiopatología de la ECVA en la mujer, junto a la sintomatología más abigarrada y confusa que desarrolla, pueden retrasar el diagnóstico y el tratamiento adecuado. En este artículo se presenta una revisión narrativa mediante búsqueda en PubMed (Medline) hasta agosto de 2023, empleando inicialmente los términos [cardiovascular disease] + [women] + [differences by sex]. Posteriormente se han ido realizando búsquedas selectivas sobre aspectos puntuales relacionados con la ECVA en la mujer.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y la prevalencia de la ECVA en España son superiores en las mujeres, aunque menores a las de los

varones cuando se estandariza por grupos de edad⁴. En España, la ECVA fue responsable del 26,0 % de las defunciones en mujeres (tabla 1)⁵. El sexo marca diferencias en el origen de alguna de ellas: la cardiopatía isquémica es la primera causa de insuficiencia cardíaca (IC) en los varones, mientras que la hipertensión arterial (HTA), las valvulopatías o la fibrilación auricular (FA) lo son en las mujeres⁶.

El número de defunciones por paro cardíaco, muerte sin asistencia o causa desconocida fue superior en las mujeres (1736 vs. 1630)⁷, propiciadas porque el 82 % ocurren en el domicilio y solo el 46 % de ellas son presenciadas por otras personas, con mayor frecuencia nocturnas en comparación a los varones y, por tanto, con menor acceso a las técnicas de reanimación^{8,9}.

FACTORES DE RIESGO VASCULAR NO MODIFICABLES

Edad

La edad implica mayor tiempo de exposición a los FRV. Numerosos factores implicados en el envejecimiento cardiovascular (aumento del estrés oxidativo, apoptosis, disfunción mitocondrial o incremento de moléculas proinflamatorias) provocan alteraciones cardíacas y vasculares que se van retroalimentando¹⁰. Estos mecanismos difieren en las mujeres, especialmente a partir de los 50 años o tras la menopausia. Entre ellos, el mayor remodelado concéntrico, el incremento de la rigidez arterial tras la menopausia, el aumento de lesiones obstructivas

Tabla 1

Principales causas cardiovasculares de defunción en España (año 2022).

Adaptada de Postigo A, et al.⁶.

	Totales	Varones	Mujeres
Defunciones totales	463 133	233 690	229 443
Cardiopatía isquémica	28 687	17 689	10 998
Enfermedad cardiovascular	24 558	10 781	13 777
Insuficiencia cardíaca	20 606	8219	12 387

de las arterias coronarias, el incremento de lesiones ateroscleróticas subclínicas o el mayor espesor de la pared arterial justifican la presencia de angina o isquemia incluso con lesiones coronarias no obstructivas¹¹.

Sexo

Las mujeres ingresadas por síndrome coronario en Europa (EUROASPIRE 2022) tenían, en general, peor controlados los factores de riesgo comparadas con los varones. Alcanzaban en menor medida la actividad física recomendada, tenían peor control del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y, en las mujeres con diabetes mellitus (DM), peor control de la hemoglobina glicada, pero sin diferencias en el control de la presión arterial (PA)¹².

Además, el síndrome metabólico es más grave en las mujeres con prediabetes en comparación a los varones, junto al incremento de la adiposidad central y de los triglicéridos¹³, con peor perfil metabólico en las mujeres con DM¹⁴.

Al contrario, la mujer con obesidad y prediabetes responde mejor a la dieta baja en calorías comparada con el varón, con mayor disminución del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), la masa de grasa libre, la circunferencia de cadera y la presión de pulso, sin diferencias entre sexos en cuanto a la mejora de la resistencia a la insulina¹⁵.

Todo indica que, por diferentes mecanismos, los estrógenos endógenos son responsables de estas diferencias, mientras que su pérdida tras la menopausia aumenta el estado inflamatorio y la expresión de citocinas proinflamatorias¹⁶.

Algunos factores de riesgo (sedentarismo, estrés y falta de sueño, presencia de DM tipo 2, HTA u obesidad) incrementan en mayor porcentaje el riesgo relativo en las mujeres, pero no el riesgo absoluto de ECVA respecto a los varones¹⁷.

Genética

El desarrollo, la evolución y la repercusión de las enfermedades surgen de la interacción entre la genética y las influencias ambientales, influyendo casi a partes iguales en la historia familiar de la dolencia. Algunas enfermedades, como la hipercolesterolemia familiar, tienen una herencia mendeliana, pero otras más complejas pueden deberse a polimorfismos poligénicos¹⁸. Se han propuesto herramientas para calcular el riesgo poligénico de algunas enfermedades relacionadas con el riesgo vascular (RV)¹⁹ y la FA²⁰. Su utilidad sería mayor al aplicarlos, junto a los score clínicos, en sujetos jóvenes en los que



La DM, la HTA y la obesidad aumentan el riesgo relativo de ECVA en las mujeres con respecto a los hombres, pero no el riesgo absoluto.



aún no se han manifestado los factores ambientales, reclasificando a los de riesgo intermedio, y adoptar de modo precoz medidas de prevención adecuadas²¹. Un claro ejemplo para identificar mujeres con mayor RV sería el cálculo poligénico del riesgo de HTA durante el embarazo y formas graves o recurrentes de preeclampsia, o como ayuda al consejo genético²².

FACTORES DE RIESGO VASCULAR

La ECVA tiene un origen multifactorial. En las mujeres, los factores sexo-específicos modulan o modifican el RV. Conocer e identificar estos factores, su manifestación cíclica y cómo inciden en el RV mejorará su abordaje precoz y eficiente.

Factores relacionados con los estilos de vida

Alimentación saludable

La dieta mediterránea ha demostrado claros beneficios en la prevención de la enfermedad cardiovascular²³. La adherencia a dicha dieta por parte de las mujeres disminuye la incidencia de ECVA y la mortalidad total, pero sin alcanzar significación estadística en la reducción del ictus²⁴. Sin embargo, esta adherencia no es mayoritaria en las mujeres, puesto que el 28,8 % (36,1 % de los varones) declararon no consumir fruta fresca y el 48,1 % (59,1 % de los varones) indicaron no consumir fruta a diario ni verduras, ensaladas u hortalizas¹, quizás por el coste económico que ello supone²⁵.

Ejercicio físico

El sedentarismo o la inactividad física son más frecuentes en las mujeres, especialmente en países con altos ingresos económicos²⁶. Las motivaciones esgrimidas por las mujeres para realizar ejercicio físico incluyen proteger la salud, sentirse bien, perder peso, mejorar su apariencia, reunirse con amigos y dedicarles tiempo, con preferencia por actividades realizadas de forma individual y cerca del domicilio²⁷.

Tabaquismo

El 16,4 % de las mujeres fuman a diario en España (14,8 % en Europa)⁴ y el 16,7 % se consideran exfumadoras²⁸. Su consumo triplica el riesgo de infarto de miocardio (IM)²⁹ e incrementa entre 2 y 6 veces el riesgo de ictus, asociándose el riesgo con el número de cigarrillos³⁰. Asimismo, incrementa el riesgo trombótico en las que se tratan con estrógenos³¹ y favorece la menopausia temprana, especialmente en fumadoras de ≥ 20 paquetes/año y en exfumadoras de ≥ 10 paquetes/año³². Además, provoca alteraciones respiratorias³³ que favorecen la muerte súbita nocturna en las mujeres⁸.

Todo ello indicaría que el tabaco perjudica más a las mujeres³⁴. Estas también tienen mayor dificultad en mantener la abstinencia³⁵, dificultando la deshabituación y precisando mayor apoyo psicológico y farmacológico.

Etilismo

El consumo excesivo de alcohol es responsable del 5,3 % de las muertes en todo el mundo, más que las estimadas para la DM³⁶. Su consumo provoca cambios sutiles en la estructura cardíaca, con peor comportamiento de la función ventricular en el caso de las mujeres con independencia de la cantidad de alcohol ingerida³⁷. A largo plazo puede provocar cardiomiopatía, que en las mujeres aparece con menores consumos que en los varones³⁸.

Su asociación con la HTA en mujeres es contradictoria, en forma de «J», puesto que pequeñas cantidades de alcohol disminuyen el riesgo de HTA, mientras que ingestas moderadas y mantenidas en el tiempo incrementarían el riesgo²⁵. Parece que los consumos elevados son los relacionados con la mortalidad en las mujeres, las cuales son más sensibles a sus efectos³⁹.

FACTORES DE RIESGO CARDIOMETABÓLICOS

Sobrepeso y obesidad

La obesidad y el sobrepeso en España se encuentran en el 15,5 % y el 30,6 %, respectivamente, de las mujeres (16,5 % y 44,9 % en varones)⁴⁰.

“

En la mujer premenopáusia, los estrógenos ejercen un efecto protector frente a la activación del sistema simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

”

El sobrepeso y la obesidad grado I en las mujeres incrementan el riesgo de muerte un 22 % y 56 %, respectivamente (vs. 10 % y 45 % en varones)⁴¹.

La obesidad está asociada a otros parámetros relacionados con la ECVA, como el aumento de la rigidez arterial, pero tiene un comportamiento diferente en mujeres (aumento de la presión de aumentación aórtica y del índice de aumentación) y en varones (mayor velocidad de la onda de pulso)⁴². El incremento de la rigidez arterial se traduce, entre otros, en una elevación de la presión de pulso que es menos frecuente en las mujeres con HTA en comparación a los varones (23,54 % vs. 25,40 %)⁴³ y que incrementa el RV.

Además, la obesidad incrementa la activación del sistema simpático en los varones, pero no en las mujeres, quizás protegidas por los niveles de estrógenos⁴⁴ a través de su efecto sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, regulando a la baja los niveles de angiotensina II y al alza los de angiotensina^{1-7,45}.

Diabetes mellitus

La prevalencia de DM entre las mujeres de 61 a 75 años es del 29,8 %, porcentaje que llega al 41,3 % en las mayores de 75 años⁴⁶. Su presencia incrementa el riesgo de muerte por cualquier causa en un 19 %, casi duplica el de causa coronaria e incrementa entre tres y cinco veces el riesgo de desarrollar ECVA⁴⁷.

Las prevalencias de los estados de prediabetes difieren según el sexo, con predominio de la glucemia basal alterada en los varones y de la intolerancia a la glucosa en las mujeres, independientemente de la edad.

Si bien las mujeres tienen un 20 % menos episodios cardiovasculares que los varones y de forma más tardía que la población general, la presencia de DM minimiza esa diferencia. Las mujeres con DM tipo 2 tienen un 44 % más de riesgo de desarrollar ECVA y un 27 % más de ictus respecto a los varones con DM tipo 2, independientemente de la edad, reduciéndose la supervivencia tras un primer episodio, especialmente en las mujeres más jóvenes⁴⁸.

En las mujeres embarazadas se incrementan los casos de DM, triplicando la prevalencia de la DM tipo 2 e incrementando un 40 % los casos de DM tipo 1. Las gestantes con DM tipo 2 tienen mayor prevalencia de HTA crónica y mayores tasas de mortalidad perinatal en situaciones de privación socioeconómica. Las gestantes con DM tipo 1 suelen presentar niveles más altos de hemoglobina glicada, mayor número de neonatos grandes para su edad gestacional y mayor número de partos prematuros⁴⁹.

Lógicamente, el riesgo de enfermedad coronaria asociada a la DM en las mujeres es mayor cuando se asocian otros FRV y cuando están presentes otros factores sexo-específicos.

Por último, la DM tipo 1 provoca más efectos adversos en la mujer que en el varón (*odds ratio*: 1,37)⁵⁰.

Hipertensión arterial

La HTA, especialmente la sistólica, es la responsable principal de la mortalidad cardiovascular, del mayor número de muertes prematuras y de la pérdida de salud¹. Su prevalencia en mujeres es del 19,05 % (vs. 19,0 % en varones)⁵¹ y es de las patologías más frecuentemente atendidas en Atención Primaria (48 %)⁵².

La HTA en las mujeres tiene un patrón cíclico a lo largo de la vida, ocasionada por el efecto de los estrógenos endógenos y de la progesterona, que mantienen bajos los niveles de PA durante la premenopausia⁵³. Tras la menopausia, presentan un aumento de la PA debido al descenso de los estrógenos, el aumento de los andrógenos y la mayor activación del sistema simpático provocado por la edad.

Por todo ello, a partir de los 65 años, el porcentaje de mujeres con HTA acaba superando al de los varones⁵⁴. Ciertas circunstancias con elevación de testosterona en mujeres (SOP o tumores virilizantes) concuerdan con elevaciones de la PA. Todo ello justifica el efecto sin oposición de los andrógenos en las mujeres tras la menopausia y su contribución en la elevación de la PA^{55,56}, pero la falta de reducción de la PA en las mujeres con terapia hormonal sustitutiva sugiere que otros factores estarían implicados.

Hay que considerar que la mujer con HTA presenta un perfil inmune antiinflamatorio como mecanismo compensador de los aumentos de la PA, frente al perfil proinflamatorio observado en los varones, probablemente a través de la mayor actividad de los receptores AT2 en las mujeres⁵⁷. Por otro lado, el riesgo de HTA aumenta en mujeres que continúan fumando durante el embarazo y disminuye en las que practican lactancia natural.

Finalmente, los cambios provocados por la HTA, como la cardiopatía hipertensiva, asientan sobre un corazón que suele ser más pequeño en la mujer a partir de la menarquia, en comparación al del varón. En consecuencia, la mujer es más proclive a la hipertrofia ventricular izquierda con menor respuesta al tratamiento, estenosis valvular aórtica, dilatación de la aurícula izquierda y mayor rigidez vascular que contribuye al mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular, IC con fracción de eyección preservada y FA⁵⁸.

Dislipemia

La dislipemia en las mujeres varía con los cambios hormonales y aumenta el RV respecto al calculado. La menarquia precoz se asocia con peor perfil lipídico (concentraciones más elevadas de colesterol total, c-LDL y triglicéridos). Además, se producen incrementos rápidos en los niveles de colesterol total, c-LDL y c-HDL tras la menstruación, alcanzando su máximo durante la fase folicular, cuando aumentan estrógenos, seguidos del descenso a lo largo de la fase lútea coincidiendo con el pico de progesterona⁵⁹.

Antes de la menopausia, las mujeres suelen tener un perfil lipídico menos aterogénico que los varones. El cambio a un perfil más aterogénico durante la menopausia se explica de forma parcial por la correlación entre la reducción de los niveles de estrógenos con la regulación a la baja del receptor de c-LDL en el hígado, así como el aumento de los niveles de lipoproteína (a) y de las lipopartículas pequeñas y densas, junto al aumento de la resistencia a la insulina⁵². Por ello, las concentraciones medias de c-LDL aumentan a medida que las mujeres envejecen (media anual de 2 mg/dl entre los 40-60 años) y continúan elevándose hasta los 75 años, a diferencia de los varones, en los que aumentan hasta los 65 años⁵².

El perfil lipídico se altera ante situaciones como el SOP, que también provoca resistencia a la insulina⁶⁰, o la anticoncepción hormonal, que además provoca efectos metabólicos e inflamatorios, que no son acumulables en el tiempo y revierten tras cesar su toma⁶¹. Estos cambios dependerán de la potencia del estrógeno y la androgenicidad de la progestina utilizada y pueden provocar hipertrigliceridemias moderadas/graves.

La dislipemia en la mujer incrementa el riesgo de preeclampsia. Su presencia durante el primer trimestre de gestación se ha asociado con DM gestacional, embolismo pulmonar y parto prematuro. De igual modo, las concentraciones elevadas de triglicéridos y bajas de c-HDL (dislipidemia aterogénica) durante el tercer trimestre aumentan el riesgo de neonatos grandes para la edad gestacional y macrosomía.

FACTORES MODIFICADORES DE RIESGO: ESTRÓGENOS E INFLAMACIÓN

Algunos factores como el tabaquismo, las enfermedades autoinmunes, el bajo nivel socioeconómico, la raza negra y la etnia hispana se asocian con una edad más temprana de la menopausia^{49,50} y pueden contribuir al vínculo entre la menopausia prematura y precoz con la mayor morbimortalidad cardiovascular⁴².

El embarazo constituye una prueba de estrés capaz de predecir el riesgo cardiovascular futuro⁶². El retraso en la edad del embarazo y la existencia previa de factores de riesgo favorece estados hipertensivos durante el embarazo, partos pretérmino, abortos espontáneos o DM^{47,62}.

Los trastornos hipertensivos del embarazo constituyen un amplio espectro de situaciones como la preeclampsia sola o superpuesta a HTA crónica, HTA gestacional o HTA crónica. Se presentan en un 15 % de los embarazos en paralelo con otros factores como la obesidad, la DM, la insuficiencia renal o la edad materna avanzada, y pueden incrementar el riesgo durante décadas⁶³. Su aparición durante el primer embarazo incrementa un 63 % el riesgo de futuros episodios cardiovasculares, frente a las que se mantuvieron normotensas, y se asocia con el ictus⁶⁴.

La fisiopatología de estos trastornos difiere, puesto que la HTA gestacional asemeja un fenotipo hipertensivo puro, mientras que la preeclampsia es más heterogénea y deriva de una placentación anormal que provoca disfunción endotelial, envejecimiento vascular prematuro y aterosclerosis subclínica⁶⁴.

Por último, los ciclos menstruales irregulares, la nuliparidad y la multiparidad estarían asociados con un mayor riesgo de FA⁶⁵, y la menopausia prematura, el SOP, las enfermedades autoinmunes y la inflamación sistémica favorecen la aparición de episodios cardiovasculares, sea directamente o al tomar corticoides, favoreciendo la aparición o el agravamiento de la dislipemia y la DM⁶².

Tras la menopausia, cuando cesa la protección por los estrógenos, el efecto de los FRV se multiplica y el RV tiende a equipararse al de los varones.

LOS EPISODIOS CARDIOVASCULARES EN LA MUJER

Infarto de miocardio

Muchas circunstancias empeoran el pronóstico del IM en las mujeres. Se está produciendo un incremento gra-

“

La HTA sistólica aumenta el riesgo de IM en mayor medida en las mujeres que en los hombres.

”

dual del IM en las mujeres jóvenes y en las mayores de 65 años, y del IM sin obstrucción coronaria en las mujeres menores de 60 años⁴⁷, siendo este último cinco veces más frecuente que en los varones. La HTA aumenta el riesgo de IM en las mujeres, especialmente la HTA sistólica, en comparación con los varones.

En general, la mortalidad intrahospitalaria tras IM es más elevada en las mujeres (3,6 % vs. 2,4 % en varones), sin diferencias cuando se trata de infarto de miocardio sin obstrucción coronaria, pero sí cuando se presenta con elevación del ST (3,9 % vs. 2,4 %)⁶⁶. Esta mayor mortalidad persiste un año después de haber sufrido el IM (10,5 % vs. 8,2 %)⁶⁷, quizás debido a la mayor presencia de edema de pulmón y shock cardiogénico en las mujeres⁶⁸.

La sintomatología del IM en la mujer parece inespecífica en demasiadas ocasiones (náuseas, palpitaciones o epigastralgia), y las propias mujeres los achacan al estrés y posponen su consulta. Algunos estudios muestran la existencia de síntomas prodrómicos en las mujeres hasta un mes antes del evento agudo (fatiga inusual, alteraciones del sueño, acortamiento de la respiración, y solo el 29,7 % dolor torácico). Incluso durante el episodio agudo de IM, el dolor torácico estaba ausente en el 43 % de las mujeres⁶⁹.

Además, la probabilidad de recibir tratamiento de reperfusión tras hospitalización por infarto de miocardio con elevación del ST en las mujeres es menor que en los varones (53 % vs. 58,8 %)⁷⁰ y, aunque la atención ha ido mejorando, su realización se retrasa en exceso (>6 horas) en las mujeres⁷¹, lo que repercute en la mortalidad intrahospitalaria incluso tras la angioplastia⁷². También se ha descrito la menor utilización del desfibrilador en las mujeres ante una parada cardíaca extrahospitalaria presenciada por testigos (1,5 % vs. 3,2 % en varones)⁷³.

La disección espontánea de las arterias coronarias se produce en un 81-92 % en mujeres, es responsable del 10-30 % de los IM en las mujeres menores de 50 años y constituye la causa más frecuente de IM durante el embarazo⁷⁴. Algunas circunstancias como el ejercicio o el estrés intenso, la existencia de coronarias tortuosas o de vasculopatías periféricas o la migraña nos deben hacer sospechar su presencia⁷⁴.

Enfermedad cerebrovascular

Se estima una prevalencia del 14,3 % en las mujeres en España (15,9 % en varones), que aumenta de manera progresiva con la edad, en especial a partir de los 50 años⁷⁵. Los estrógenos endógenos cíclicos aportan un efecto neuroprotector, mientras que el exceso de adiposidad, asociado a la menarquia prematura, provoca

un incremento en los niveles de estrógenos y del riesgo de ictus⁷⁶.

El riesgo de ictus se duplica durante los diez primeros años tras la menopausia debido a la caída de los niveles de estrógenos y el predominio de andrógenos, aunque sin alcanzar la prevalencia de los varones del mismo grupo de edad⁷⁷. Además, otros factores como la DM tipo 2, la HTA o la obesidad aportan mayor riesgo en el caso de las mujeres⁷⁸.

En su presentación, las mujeres muestran con más frecuencia signos no focales (cefalea, alteraciones del estado de conciencia y mental, estupor y coma) y también algunos focales (disartria y vértigo), mientras que otros son menos frecuentes (paresia, hemiparesia, diplopía u otras alteraciones visuales focales), en comparación con los varones⁷⁹.

El embarazo y el posparto son momentos cruciales en el riesgo de ictus, asociados con estados inflamatorios y procoagulantes que favorecen las complicaciones cardiovasculares y obstétricas⁸⁰⁻⁸². De hecho, la prevalencia de ictus antes, durante o posterior al parto es de 16,6/100 000, predominando los de origen hemorrágico (58,6 % vs. 15-20 % en mujeres de población general), favorecidos por la edad avanzada de las madres, la eclampsia, la preeclampsia, la hemorragia grave posparto o las enfermedades como cardiopatía congénita, trombofilia o conectivopatías^{78,83}.

Por último, el tratamiento anticoagulante se instaura con menor frecuencia en las mujeres, aun estando indicado; el tiempo en rango terapéutico es menor en las mujeres cuando se prescribe acenocumarol o warfarina⁸⁴⁻⁸⁶, y los anticoagulantes directos dejan mayor riesgo residual de ictus en las mujeres⁸⁷.

Insuficiencia cardíaca

La mayor esperanza de vida de la mujer unifica la probabilidad de IC, a lo largo de la existencia, en ambos sexos. Su sintomatología suele ser más abigarrada en la mujer, al añadir a los síntomas propios de la insuficiencia coronaria mayor nerviosismo, edema, sudoración, dolores extratorácicos más intensos y síndrome ansioso depresivo, en parte debido al mayor número de comorbilidades y la mayor edad de presentación en las mujeres⁸⁸. Además, la mayor edad, especialmente en situación de fragilidad, dificulta la identificación e interpretación de la disnea, así como su correcta valoración⁸⁸.

El origen de la IC radica en la HTA, la DM tipo 2 y el tiempo de exposición a estas, y en menor cuantía en la enfermedad isquémica en las mujeres, a diferencia de lo que sucede en los varones. Otras circunstancias específicas en las mujeres incluyen el mayor trabajo cardíaco du-



No se encuentran diferencias significativas de prevalencia de IC entre mujeres y hombres mayores de 50 años.



rante el embarazo, la elevación de la presión de pulso central, el remodelado concéntrico de la pared del ventrículo izquierdo, la disminución de la capacidad cameral, junto a las promovidas por los estrógenos y el tiempo de exposición a estos (alteración microvascular; efectos antiarrítmicos y cardioprotectores; mayores concentraciones de c-HDL salvo en mujeres con DM; menor tendencia a la apoptosis de miocitos, y menor depósito de colágeno y fibrosis por la menor inducción del sistema renina-angiotensina-aldosterona), y el riesgo de cardiomiopatía periparto o, incluso, la mayor frecuencia del síndrome de *tako-tsubo* en las mujeres (9:1)^{89,90}.

La mortalidad por cualquier causa, ajustada por edad, es un 14 % menor en las mujeres respecto a los varones, pero su supervivencia tras el diagnóstico es menor debido, en parte, a la mayor edad en el momento del diagnóstico y a la menor mejoría alcanzada en la evolución de la IC durante los últimos años en las mujeres⁹¹, y todo ello con una peor calidad de vida⁹²⁻⁹⁴. Esto se ve agravado por la infrautilización de ciertos fármacos en las mujeres, especialmente en las de edad avanzada⁹⁵. Se desconoce si esto se debe a la falta de prescripción o a su retirada por efectos adversos, dado que algunos fármacos alcanzan mayores niveles plasmáticos en mujeres (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/antagonistas de los receptores de angiotensina II y beta-bloqueantes), incluso utilizados en dosis similares, y su máximo efecto en ellas se consigue con el 40-60 % de la dosis recomendada por las guías⁹⁰.

Fibrilación auricular

La probabilidad de FA a lo largo de la vida es similar a la del varón (30 % vs. 36 % en varones)^{96,97}. Los mecanismos protectores propuestos estarían en relación con los efectos de los estrógenos endógenos cíclicos (prevención de factores de riesgo, efecto antiarrítmico, atenuación de la fibrosis cardíaca, efecto beneficioso en la función diastólica)⁹⁶.

Los estados hipertensivos durante el embarazo pueden incrementar el riesgo de FA, aunque su relación queda atenuada por la presencia de otros factores de riesgo⁹⁸. Sin embargo, los cambios estructurales cardíacos durante el embarazo, aunque reversibles, incrementan el

“

Es necesario corregir el sesgo de selección y promocionar la participación de la mujer en los ensayos clínicos.

”

”

riesgo de FA, mostrando una relación lineal entre el número de embarazos y el riesgo de FA⁹⁹.

Trombosis venosa

La trombosis venosa asociada con la edad es más frecuente en los varones^{100,101}. Sin embargo, durante los embarazos y el puerperio su incidencia supera a la de los varones de la misma edad. Los síntomas pueden estar enmascarados por otras patologías que con mayor frecuencia acompañan a las mujeres, como las artropatías o la depresión⁹⁸.

El tratamiento hormonal sustitutivo tras la menopausia incrementa el riesgo de tromboembolismo venoso y, cuando se instaura diez años tras la menopausia, el de ictus¹⁰².

LA INVESTIGACIÓN EN LA MUJER

Las mujeres están infrarrepresentadas en los ensayos clínicos, quizás por el sesgo de selección del mayor predominio de la ECVA en varones¹⁰³. Su participación

oscilaría entre el 27 % y el 38,2 %, aunque es variable en función de la patología estudiada y el objetivo del estudio (diagnóstico o terapéutico)^{104,105}.

Entre los motivos que favorecen la menor participación de las mujeres se encuentran algunos relacionados con la propia organización del estudio y el miedo a posibles daños al feto en caso de embarazo, el efecto sobre los resultados de los cambios hormonales cíclicos o la menor incidencia de episodios cardiovasculares en mujeres jóvenes que dificultarían la evidencia de beneficios. El propio miedo aducido por las mujeres o las dificultades que les acarrearía su participación en los cuidados a menores o en el transporte justifican parcialmente su baja participación¹⁰⁶.

Sin embargo, el progresivo incremento de la ECVA en la mujer ha inducido al mundo científico a considerar las diferencias biológicas, socioculturales y ambientales que se dan en ella, incorporando mayor número de mujeres en los ensayos clínicos a la vez que surgen iniciativas que promueven diseñar estudios en función del sexo o la identidad de género, con preguntas definidas y muestreos específicos¹⁰⁷⁻¹¹⁰.

Por lo tanto, nos encontramos ante un cambio de paradigma que permitirá minimizar los sesgos de la falta de mujeres en los ensayos clínicos sin diferenciar los criterios biológicos, genéticos y hormonales de los psico-socio-culturales, e interpretar los resultados sin considerar el criterio utilizado y desagregar los resultados según el sexo, el género o la identidad de género¹⁰³.

PUNTOS CLAVE

- La ECVA es la principal causa de muerte en las mujeres en todo el mundo.
- Los FRV clásicos, como la HTA o la dislipemia, siguen un patrón cíclico a lo largo de la vida en las mujeres que coincide con los cambios hormonales, a diferencia del patrón más lineal en los varones.
- Existen factores sexo-específicos en la mujer (menopausia, SOP, estados de anovulación, trastornos hipertensivos del embarazo o diabetes gestacional) que condicionan un mayor RV.
- Existen una serie de factores psicosociales, culturales y económicos que repercuten de manera negativa en la salud cardiovascular de la mujer, al comportarse como estresores crónicos que, junto a peores condiciones laborales y económicas, condicionan una mayor dificultad para mantener unos estilos de vida cardiosaludables en las mujeres.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Sanidad - Organización Institucional – Excelencia clínica. Estrategia en Salud Cardiovascular del Sistema Nacional de Salud (ESCAV) 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Estrategia_de_salud_cardiovascular_SNS.pdf.
2. Instituto Nacional de Estadística. Esperanza de vida en buena salud. Disponible en: [https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926378861&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayOut¶m1=PYSDetalle¶m3=1259926137287#:~:text=El%20n%C3%BAmero%20de%20a%C3%B1os%20de,\(66%2C3%20a%C3%B1os\)](https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926378861&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayOut¶m1=PYSDetalle¶m3=1259926137287#:~:text=El%20n%C3%BAmero%20de%20a%C3%B1os%20de,(66%2C3%20a%C3%B1os)).
3. Bauer GR. Sex and Gender Multidimensionality in Epidemiologic Research. *Am J Epidemiol*. 2023;192:122-32.
4. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, de Smedt D, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J*. 2022;43:716-99.
5. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causademuerte. Provisionales 2022. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175.
6. Postigo A, Martínez-Sellés M. Sex Influence on Heart Failure Prognosis. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:616273.
7. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones por causa de muerte (lista reducida), mes de defunción y sexo. Años 2018-2022. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?tpx=55863&L=0>.
8. Chugh SS, Jui J, Gunson K, Stecker EC, John BT, Thompson B, et al. Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1268-75.
9. Ramireddy A, Chugh HS, Reinier K, Stecker EC, Jui J, Chugh SS. Sudden cardiac death during nighttime hours. *Heart Rhythm*. 2021;18:778-84.
10. Rodgers JL, Jones J, Bolleddu SI, Vanthenapalli S, Rodgers LE, Shah K, et al. Cardiovascular Risks Associated with Gender and Aging. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2019;6:19.
11. Merz AA, Cheng S. Sex differences in cardiovascular ageing. *Heart*. 2016;102:825-31.
12. Vynckier P, Ferrannini G, Rydén L, Jankowski P, De Backer T, Gevaert S, et al. Gender gap in risk factor control of coronary patients far from closing: results from the European Society of Cardiology EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29:344-51.
13. Yoshida Y, Chen Z, Baudier RL, Krousel-Wood M, Anderson AH, Fonseca VA, et al. Sex Differences in the Progression of Metabolic Risk Factors in Diabetes Development. *JAMA Network Open*. 2022;5:e2222070.
14. Wakabayashi I. Gender-related differences in cardiometabolic risk profile of Japanese patients with diabetes. *J Womens Health (Larchmt)*. 2014;23:1046-53.
15. Christensen P, Larsen TM, Westerterp-Plantenga M, Macdonald I, Martinez JA, Handjiev S, et al. Men and women respond differently to rapid weight loss: Metabolic outcomes of a multi-centre intervention study after a low-energy diet in 2500 overweight, individuals with prediabetes (PREVIEW). *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:2840-51.
16. Contreras-Zentella ML, Hernández-Muñoz R. Possible Gender Influence in the Mechanisms Underlying the Oxidative Stress, Inflammatory Response, and the Metabolic Alterations in Patients with Obesity and/or Type 2 Diabetes. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10:1729.
17. Dronkers J, Meems LMG, van Velddhuisen DJ, Meyer S, Kierneker LM, Gansevoort RT, et al. Sex differences in associations of comorbidities with incident cardiovascular disease: focus on absolute risk. *Eur Heart J Open*. 2022;2:oeac017.
18. Abbate R, Sticchi E, Fatini C. Genetics of cardiovascular disease. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2008;5:63-6.
19. Lambert SA, Abraham G, Inouye M. Towards clinical utility of polygenic risk scores. *Hum Mol Genet*. 2019;28(R2):R133-42.
20. Wong CK, Makalic E, Dite GS, Whiting L, Murphy NM, Hopper JL, et al. Polygenic risk scores for cardiovascular diseases and type 2 diabetes. *PLoS One*. 2022;17:e0278764.
21. de La Harpe R, Thorball CW, Redin C, Fournier S, Müller O, Strambo D, et al. Combining European and U.S. risk prediction models with polygenic risk scores to refine cardiovascular prevention: the CoLausPsyCoLaus Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;30:561-71.
22. Kivioja A, Toivonen E, Tyrmi J, Ruotsalainen S, Ripatti S, Huhtala H, et al. Increased Risk of Preeclampsia in Women With a Genetic Predisposition to Elevated Blood Pressure. *Hypertension*. 2022;79:2008-15.
23. Martínez-González MA, Gea A, Ruiz-Canela M. The Mediterranean Diet and Cardiovascular Health. *Circ Res*. 2019;124:779-98.
24. Pant A, Gribbin S, McIntyre D, Trivedi R, Marschner S, Laranjo L, et al. Primary prevention of cardiovascular disease in women with a Mediterranean diet: systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2023;109:1208-15.
25. Rubini A, Vilaplana Prieto C, Flor Alemany M, Yeguas Rosa L, Hernández González M, Félix García FJ, et al. Assessment of the Cost of the Mediterranean Diet in a Low-Income Region: Adherence and Relationship with Available Incomes. *BMC Public Health*. 2022;22:58.

26. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1·9 million participants. *Lancet Glob Health*. 2018;6:e1077-86.
27. van Uffelen JGZ, Khan A, Burton NW. Gender differences in physical activity motivators and context preferences: a population-based study in people in their sixties. *BMC Public Health*. 2017;17:624.
28. Instituto Nacional de Estadística. Determinantes de salud (consumo de tabaco, exposición pasiva al humo de tabaco, alcohol, problemas medioambientales en la vivienda) [consultado: 10/07/2023]. Disponible en: https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926698156&p=%5C&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout¶m1=PYSDetalle¶m3=1259924822888.
29. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
30. Shah RS, Cole JW. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8:917-32.
31. Allagbé I, Le Faou A-L, Thomas D, Airagnes G, Limosin F, Chagué F, et al. Tobacco-related cardiovascular risk in women: New issues and therapeutic perspectives. *Arch Cardiovasc Dis*. 2021;114:694-706.
32. Whitcomb BW, Purdue-Smithe AC, Szegda KL, Boutot ME, Hankinson SE, Manson JE, et al. Cigarette Smoking and Risk of Early Natural Menopause. *Am J Epidemiol*. 2018;187:696-704.
33. U.S. Department of Health and Human Services. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health; Promotion, Office on Smoking and Health; 2010.
34. Gallucci G, Tartarone A, Lerose R, Lalinga AV, Capobianco AM. Cardiovascular risk of smoking and benefits of smoking cessation. *J Thorac Dis*. 2020;12:3866-76.
35. Smith PH, Bessette AJ, Weinberger AH, Sheffer CE, McKee SA. Sex/gender differences in smoking cessation: A review. *Prev Med*. 2016;92:135-40.
36. Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639>.
37. Gonçalves A, Jhund PS, Claggett B, Shah AM, Konety S, Butler K, et al. Relation between alcohol consumption and cardiac structure and function in the elderly: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8:10.1161/CIRCIMAGING.114.002846 e002846.
38. Piano MR. Alcohol's Effects on the Cardiovascular System. *Alcohol Res*. 2017;38:219-41.
39. Zhao J, Stockwell T, Naimi T, Churchill S, Clay J, Sherk A. Association Between Daily Alcohol Intake and Risk of All-Cause Mortality. A Systematic Review and Meta-analyses. *JAMA Network Open*. 2023;6:e236185.
40. Instituto Nacional de Estadística. Índice de masa corporal por sexo y periodo. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t00/ICV/dim3/&file=33103.px>.
41. Klatsky AL, Zhang J, Udaltsova N, Li Y, Tran HN. Body Mass Index and Mortality in a Very Large Cohort: Is It Really Healthier to Be Overweight? *Perm J*. 2017;21:16-142.
42. Eikås JG, Gerds E, Midtbø H, Cramariuc D, Kringeland EA. Sex differences in arterial function in obesity: the fat associated cardiovascular dysfunction study. *J Hypertens*. 2022;40 e-Supplement 1:e270.
43. Moyá-Amengual A, Ruiz-Gracia A, Pallarés-Carratalá V, Serrano-Cumplido A, Prieto-Díaz MA, Segura-Fragosos A, et al. Evaluation of elevated pulse pressure in Spanish population attended in primary care: IBERICAN study. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:109048.
44. Shi Z, Wong J, Brooks VL. Obesity: sex and sympathetics. *Biol Sex Differ*. 2020;11:10.
45. White MC, Fleeman R, Arnold AC. Sex differences in the metabolic effects of the renin-angiotensin system. *Biol Sex Differ*. 2019;10:31.
46. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual C, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93.
47. European Society of Cardiology. Women most affected by vascular complications of diabetes. Disponible en: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/Women-most-affected-by-vascular-complications-of-diabetes>.
48. Martínez de Salinas Santamaría MA. Perfil de la mujer con diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular. *Diabetes Práctica*. 2017;08:1-44.
49. Feig DS. Epidemiology and Therapeutic Strategies for Women With Preexisting Diabetes in Pregnancy: How Far Have We Come? The 2021 Norbert Freinkel Award Lecture. *Diabetes Care*. 2022;45:2484-91.
50. Regensteiner JG, Golden S, Huebschmann AG, Barrett-Connor E, Chang AY, Chyun D, et al. American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and Council on Hypertension. Sex Differences in the Cardiovascular Consequences of Diabetes Mellitus:

- A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015;22;132:2424-47.
51. Ministerio de Sanidad. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Europea de Salud en España. 2020. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/EncuestaEuropea2020/EESE2020_inf_evol_princip_result.pdf.
 52. Cinza-Sanjurjo S, Micó-Pérez RM, Velilla-Zancada S, Prieto-Díaz MÁ, Rodríguez-Roca GC, Barquilla García A, et al. Factores asociados al riesgo cardiovascular y enfermedad cardiovascular y renal en el estudio IBERICAN (Identificación de la población Española de Riesgo Cardiovascular y renal): resultados definitivos. *SEMERGEN*. 2020;44:368-78.
 53. Shufelt C, Dutra E, Torbati T, Ramineni T. A Clinical Prescription for Heart Health in Midlife Women. *Maturitas*. 2019;119:46-53.
 54. Tsao CW, Aday AW, Almarazoo ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147:e93-e621.
 55. Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension*. 2001;37:1199-208.
 56. Connelly PJ, Currie G, Delles C. Sex Differences in the Prevalence, Outcomes and Management of Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2022;24:185-92.
 57. Gillis EE, Sullivan JC. Sex Differences in Hypertension: Recent Advances. *Hypertension*. 2016;68:1322-7.
 58. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, Merz CNB, Chieffo A, Figtree GA, et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet*. 2021;397:2385-438.
 59. Sharma J, McAlister J, Aggarwal NR, Wei J, Mehta PK, Quesada O, et al. Evaluation and management of blood lipids through a woman's life cycle. *Am J Prev Cardiol*. 2022;10:100333.
 60. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:2038-49.
 61. Wang Q, Würtz P, Auro K, Morin-Papunen L, Kangas AJ, Soininen P, et al. Effects of hormonal contraception on systemic metabolism: cross-sectional and longitudinal evidence. *Int J Epidemiol*. 2016;45:1445-57.
 62. Castro Conde A, Goya M, Delgado Marín JL, Martínez Sánchez N, Pallarés Carratalá V, Obaya JC, et al. Recomendaciones de seguimiento a partir del «cuarto trimestre» de mujeres con complicaciones vasculares y metabólicas durante el embarazo. Documento de consenso de la SEC, SEMERGEN, semFYC y SEGO. *REC CardioClinics*. 2020;55:38-41.
 63. Guzmán Martínez G, Contreras Mármol H, Castro Conde A. La importancia de los trastornos hipertensivos del embarazo como factor de riesgo cardiovascular en las mujeres. *J Am Coll Cardiol*. 2022;1:46-8.
 64. Stuart JJ, Tanz LJ, Rimm EB, Spiegelman D, Missmer SA, Mukamal KJ, et al. Cardiovascular Risk Factors Mediate the Long-Term Maternal Risk Associated With Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:1901-13.
 65. Lu Z, Aribas E, Geurts S, Roeters van Lennep JE, Ikram MA, Bos MM, et al. Association Between Sex-Specific Risk Factors and Risk of New-Onset Atrial Fibrillation Among Women. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2229716.
 66. Smilowitz NR, Mahajan AM, Roe M, Hellkamp AS, Chiswell K, Gulati M, et al. Mortality of Myocardial Infarction by Sex, Age, and Obstructive Coronary Artery Disease Status in the ACTION Registry—GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry—Get With the Guidelines). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10:e003443.
 67. Ye Q, Zhang J, Ma L. Predictors of all-cause 1-year mortality in myocardial infarction patients. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e21288.
 68. Marrugat J, Sala J, Masiá R, Pavesi M, Sanz G, Valle V, et al. Mortality differences between men and women following first myocardial infarction. *JAMA*. 1998;280:1405-9.
 69. McSweeney JC, Cody M, O'Sullivan P, Elberson K, Moser DK, Garvin BJ. Women's Early Warning Symptoms of Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2003;108:2619-23.
 70. de Miguel-Yanes JM, Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, de Miguel-Díez J, Muñoz-Rivas N, Méndez-Bailón M, et al. Sex Differences in the Incidence and Outcomes of Acute Myocardial Infarction in Spain, 2016–2018: A Matched-Pair Analysis. *J Clin Med*. 2021;10:1795.
 71. Motovska Z, Hlinomaz O, Aschermann M, Jarkovsky J, Želízko M, Kala P, et al. Trends in outcomes of women with myocardial infarction undergoing primary angioplasty—Analysis of randomized trials. *Front Cardiovasc Med*. 2023;9:953567.
 72. Hurtado-Martínez J, Pinar-Bermúdez E, Teruel-Carrillo F, Gimeno-Blanes JR, Lacunza-Ruiz J, Valdesuso R, et al. Mortalidad a corto y largo plazo en mujeres con infarto de miocardio tratado con angioplastia primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:1113-22.
 73. Ishii M, Tsujita K, Seki T, Okada M, Kubota K, Matsushita K, et al. Sex- and Age-Based Disparities in Public Access Defibrillation, Bystander Cardiopulmonary Resuscitation, and Neurological Outcome in Cardiac Arrest. *JAMA Network Open*. 2023;6:e2321783.
 74. Tweet MS, Gulati R, Hayes SN. What Clinicians Should Know About Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Mayo Clin Proc*. 2015;90:1125-30.

75. Ministerio de Sanidad. Informes, estudios e investigación 2022. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud, 2020-2021. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2020_21/INFORME_ANUAL_2020_21.pdf.
76. Koellhoffer EC, McCullough LD. The effects of estrogen in ischemic stroke. *Transl Stroke Res.* 2013;4:390-401.
77. Lisabeth L, Bushnell C. Menopause and stroke: an epidemiologic review. *Lancet Neurol.* 2012;11:82-91.
78. Wassertheil-Smoller S. Stroke in women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20:419-25.
79. Ali M, van Os HJA, van der Weerd N, Schoones JW, Heymans MW, Kruijff ND, et al. Sex Differences in Presentation of Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2022;53:345-54.
80. Rexrode KM, Madsen TE, Yu AYX, Carcel C, Lichtman JH, Miller EC. The Impact of Sex and Gender on Stroke. *Circulation Research.* 2022;130:512-28.
81. Dibble S, Andersen A, Lassen MR, Cunanan J, Hoppensteadt D, Fareed J. Inflammatory and Procoagulant Cytokine Levels During Pregnancy as Predictors of Adverse Obstetrical Complications. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20:152-8.
82. Ruiz RJ, Jallo N, Murphey C, Marti CN, Godbold E, Pickle RH. Second trimester maternal plasma levels of cytokines IL-1Ra, IL-6 and IL-10 and preterm birth. *J Perinatol.* 2012;32:483-90.
83. Liu S, Chan W-S, Ray JG, Kramer MS, Joseph KS. Stroke and Cerebrovascular Disease in Pregnancy. Incidence, Temporal Trends, and Risk Factors. *Stroke.* 2019;50:13-20.
84. Yong CM, Tremmel JA, Lansberg MG, Fan J, Askari M, Turakhia MP. Sex differences in oral anticoagulation and outcomes of stroke and intracranial bleeding in newly diagnosed atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e015689.
85. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, et al. Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular asistidos en atención primaria en España. Estudio PAULA. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:769-76.
86. Abohelaika S, Wynne H, Avery P, Robinson B, Kesteven P, Kamali F. Impact of age on long-term anticoagulation and how gender and monitoring setting affect it: implications for decision making and patient management. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82:1076-83.
87. Raccach BH, Perlman A, Zwas DR, Hochberg-Klein S, Masarwa R, Muszkat M, et al. Gender Differences in Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2018;52:1135-42.
88. Jurgens CY, Lee CS, Aycock DM, Creber RM, Denfeld QE, DeVon HE, et al. State of the Science: The Relevance of Symptoms in Cardiovascular Disease and Research: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2022;146:e173-e184.
89. Regitz-Zagrosek V. Sex and Gender Differences in Heart Failure. *Int J Heart Fail.* 2020;2:157-81.
90. Lam C, Arnott C, Beale A, Chandramouli C, Hilfiker-Kleiner D, Kaye D, et al. Sex differences in heart failure. *Eur Heart J.* 2019;40:3859-68.
91. Taylor CJ, Ordóñez-Mena JM, Jones NR, Roalfe AK, Lay-Flurrie S, Marshall T, et al. National trends in heart failure mortality in men and women, United Kingdom, 2000–2017. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:3-12.
92. Reddy YNV, Rikhi A, Obokata M, Shah SJ, Lewis GD, AbouEzzedine OF, et al. Quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: importance of obesity, functional capacity, and physical inactivity. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1009-18.
93. Cousino MK, Lim HM, Smith C, Yu S, Lowery R, Viers S, et al. Primary Disease, Sex, and Racial Differences in Health Related Quality of Life in Adolescents and Young Adults with Heart Failure. *Pediatr Cardiol.* 2022;43:1568-77.
94. Ravera A, Santema BT, Sama IE, Meyer S, Lombardi CM, Carubelli V, et al. Quality of life in men and women with heart failure: association with outcome, and comparison between the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire and the EuroQol 5 dimensions questionnaire. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:567-77.
95. Lainščak M, Milinković I, Polovina M, Crespo-Leiro MG, Lund LH, Anker SD, et al. Sex- and age-related differences in the management and outcomes of chronic heart failure: an analysis of patients from the ESC HFA EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:92-102.
96. Odening KE, Deiß S, Dilling-Boer D, Didenko M, Eriksson U, Nedios S, et al. Mechanisms of sex differences in atrial fibrillation: role of hormones and differences in electrophysiology, structure, function, and remodelling. *Europace.* 2019;21:366-76.
97. Westerman S, Wenger N. Gender Differences in Atrial Fibrillation: A Review of Epidemiology, Management, and Outcomes. *Curr Cardiol Rev.* 2019;5:136-44.
98. Scantlebury DC, Kattah AG, Weissgerber TL, Agarwal S, Mielke MM, Weaver AL, et al. Impact of a History of Hypertension in Pregnancy on Later Diagnosis of Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e007584.
99. Wong JA, Rexrode KM, Sandhu RK, Conen D, Albert CM. Number of Pregnancies and Atrial Fibrillation Risk: The Women's Health Study. *Circulation.* 2017;135:622-4.
100. Ciarambino T, Crispino P, Para O, Giordano M. Gender Medicine: A New Possible Frontiers of Venous Thromboembolism. *Stresses.* 2023;3:167-81.
101. Roach REJ, Cannegieter SC, Lijfering WM. Differential risks in men and women for first and

- recurrent venous thrombosis: the role of genes and environment. *J Thromb Haemost*. 2014;12:1593-600.
- 102.** Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;3:CD002229.
- 103.** van Diemen J, Verdonk P, Chieffo A, Regar E, Mauri F, Kunadian V, et al. The importance of achieving sex- and gender-based equity in clinical trials: a call to act. *Eur Heart J*. 2021;42:2990-4.
- 104.** Iribarren A, Diniz MA, Merz CNB, Shufelt C, Wei J. Are we any WISER yet? Progress and contemporary need for smart trials to include women in coronary artery disease trials. *Contemp Clin Trials*. 2022;117:106762.
- 105.** Jin X, Chandramouli C, Allocco B, Gong E, Lam CSP, Yan LL. Women's Participation in Cardiovascular Clinical Trials From 2010 to 201. *Circulation*. 2020;141:540-8.
- 106.** Vargas C, Lutz M, Papuzinski C, Aramcibia M. Gender, women and scientific research. *Medwave*. 2020;20:e7857.
- 107.** Canadian Institutes of Health Research. Science is better with sex and gender. Strategic Plan 2018-2023. Disponible en: <https://cihr-irsc.gc.ca/e/51310.html>.
- 108.** Merz CNB, Kelsey SF, Pepine CJ, Reichek N, Reis SE, Rogers WJ, et al. The Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: protocol design, methodology and feasibility report. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1453-61.
- 109.** National Institutes of Health. NIH Policy and Guidelines on The Inclusion of Women and Minorities as Subjects in Clinical Research. Disponible en: <https://grants.nih.gov/policy/inclusion/women-and-minorities/guidelines.htm>.
- 110.** Heidari S, Babor TF, De Castro P, Tort S, Curno M. Equidad según sexo y de género en la investigación: justificación de las guías SAGER y recomendaciones para su uso. *Gac Sanit*. 2019;33:203-10.

**Prescribir por marca
NO ES MÁS CARO** ni
para **el paciente** ni para
el SNS y además facilita la
**ADHERENCIA AL
TRATAMIENTO.**¹



Tamaños ficticios.

Conseguir el objetivo de **niveles de c-LDL más bajos, cuanto antes mejor.**²

PRECIOS AUTORIZADOS: ATOZET® 10 mg/20 mg: P.V.L: 24,96 €; P.V.P.: 37,47 €; P.V.P.-IVA: 38,96 €. ATOZET® 10 mg/40 mg: P.V.L: 29,39 €; P.V.P.: 44,12 €; P.V.P.-IVA: 45,88 €. ATOZET® 10 mg/80 mg: P.V.L: 38,24 €; P.V.P.: 57,40 €; P.V.P.-IVA: 59,70 €.

CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN, DISPENSACIÓN Y PRESTACIÓN DE ATOZET®: Con receta - Medicamento financiado por el S.N.S.

PRECIOS AUTORIZADOS: EZETROL® 10 mg: Envase de 28 comprimidos: P.V.L. 19,76 €; P.V.P. 29,66 €; P.V.P.-IVA: 30,85 €.

CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN, DISPENSACIÓN Y PRESTACIÓN DE EZETROL®: Con Receta- aportación reducida en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota Medicamento financiado por el S.N.S.

Abreviaturas: SNS: Sistema Nacional de Salud; c-LDL: Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

Bibliografía: 1. Farmaindustria. El valor de la marca. Disponible en: https://www.farmaindustria.es/web/pregunta_y_respuesta/el-valor-de-lamarca/. Última consulta: julio 2023. 2. Ference BA et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017;38(32):2459-2472.



Escanea los QR para
acceder a su contenido

Para estar a la última de **todas nuestras novedades**, síguenos:

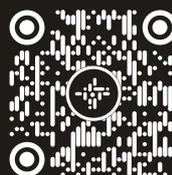


Antes de prescribir, dispensar, indicar, usar o autorizar la dispensación de de estos medicamentos, por favor consulta su Ficha Técnica

Consulta la
Ficha Técnica
de Atozet®
Accede



Consulta la
Ficha Técnica
de Ezetrol®
Accede



ORGANON

Organon Salud S.L. Paseo de la Castellana, 77 - 28046 Madrid.
Copyright 2023 Grupo Organon.
Todos los derechos reservados.
ES-ATO-110080 (Creado: noviembre 2023).