



Artículo de revisión

# Enfermedad cardíaca isquémica en la mujer. Factores de riesgo tradicionales y específicos.

Ischemic heart disease in women. Traditional and female-specific risk factors



Amalia Peix González,<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Nuclear, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, La Habana, Cuba

## Resumen

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen actualmente la primera causa de muerte a nivel mundial. Pero si bien en la última década ha disminuido su prevalencia en países de elevados ingresos, en los países de bajos y medianos ingresos es lo contrario. En nuestro país, al comparar ambos sexos, si bien los hombres mueren más de enfermedades oncológicas, en el caso de las mujeres las ECV constituyen la primera causa. Las diferencias en los factores de riesgo tradicionales y emergentes, en la fisiopatología de la enfermedad cardíaca isquémica (ECI), las atipicidades del cuadro clínico y, principalmente, la insuficiente concientización del problema por parte tanto de los médicos de asistencia como de las propias mujeres, hacen que la ECI en la mujer sea muchas veces subdiagnosticada y no reciba un adecuado tratamiento. Se presentan las semejanzas y diferencias entre mujeres y hombres en relación con los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y se hace hincapié en los factores de riesgo emergentes, específicos de la mujer, de forma de contribuir a una detección más precoz de la enfermedad y a un adecuado tratamiento que permita mejorar el pronóstico.

**Palabras Clave:** mujer; enfermedad cardíaca isquémica; factores de riesgo

## Abstract

Cardiovascular disease (CVD) is nowadays the first cause of death at worldwide level. But although its prevalence has been reduced in the high income countries during the last decade, it is just the opposite in low-and-middle-income countries. In our country men die mainly from oncologic diseases, but in women CVD is the first cause of death. Differences in traditional and emergent risk factors, in the pathophysiology of the ischemic heart disease (IHD), the atypical clinical picture and, mainly, the lack of awareness of the problem by clinicians and the own female patients, affect the diagnosis and treatment of IHD in women. Similarities and differences between sexes regarding traditional and emergent female-specific cardiovascular risk factors are presented in order to make possible an earlier detection of the disease, as well as an adequate management to improve prognosis.

**Key Words:** woman; ischemic heart disease; risk factor

## Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen actualmente la primera causa de muerte a nivel mundial. Pero si bien en la última década ha disminuido su prevalencia en países de elevados ingresos, en los países de bajos y medianos ingresos es lo contrario. En nuestro país, al comparar ambos sexos, si bien los hombres mueren más de enfermedades oncológicas, en el caso de las mujeres las ECV constituyen la primera causa de muerte (1).

Se ha considera que los estrógenos ejercen un efecto "protector" contra la enfermedad arterial coronaria (EAC), probablemente por su efecto sobre las concentraciones de lípidos y su acción sobre la pared vascular, principalmente vasodilatación e inhibición de la respuesta al daño vascular, con lo que pueden retardar el desarrollo de aterosclerosis (2). Pero esto es cierto hasta que llega la menopausia, por lo que en promedio las mujeres se enferman 10 años después que los hombres. Sin embargo, una vez que enferman, el pronóstico de la EAC es con frecuencia peor.

Lamentablemente, en muchos escenarios, tanto médicos como públicos, el cáncer es aún percibido como el principal problema de salud en la mujer, y mujeres por debajo de los 45 años y ciertos grupos étnicos no tienen suficiente comprensión o información de que la enfermedad cardíaca es la primera causa de muerte en la mujer. Muchas mujeres conocen acerca de los factores de riesgo en general, pero no reconocen sus propios riesgos a pesar de que el 90% de las mujeres tienen un factor de riesgo coronario o más.

Se añade a esto el hecho de que el cuadro clínico es frecuentemente atípico y que, debido también a diferentes factores psicológicos y sociales, incluyendo el componente de género, las mujeres son en muchas ocasiones subdiagnosticadas y sus síntomas considerados como no cardíacos (incluso por ellas mismas y por sus médicos de asistencia).

Por otra parte, la fisiopatología de la EAC en la mujer tiene características diferentes cuando se compara con el hombre, lo que puede explicar las diferencias en la forma de presentación de la enfermedad. Por ejemplo, la obstrucción coronaria y la enfermedad multivaso son más frecuentes en hombres, mientras que la enfermedad coronaria no obstructiva y la enfermedad microvascular son más frecuentes en la mujer (3,4). De ahí que el término enfermedad cardíaca isquémica (ECI) refleje mejor el espectro de la enfermedad en la mujer.

La insuficiente concientización acerca de la amenaza que representa la ECV conduce a una acción insuficiente, lo que implica serias consecuencias, pues millones de mujeres en el mundo que podrían realizar acciones preventivas no lo hacen

y por ello sufren y mueren de ECV innecesariamente. A esto se suma que, a pesar de los esfuerzos realizados, incluso en la actualidad las mujeres están aún subdiagnosticadas, insuficientemente tratadas y subrepresentadas en los ensayos clínicos.

Para situar este escenario en cifras, se ha reportado que sólo 45% de mujeres están conscientes de que la ECV es la primera causa de muerte, pero más preocupante aún es el hecho de que sólo 22% de los médicos de atención primaria y 42% de los cardiólogos entrevistados se consideran adecuadamente preparados para evaluar el riesgo cardiovascular de sus pacientes femeninas (5).

La forma más apropiada de mejorar el pronóstico de la ECI en la mujer es a través del conocimiento de las presentaciones específicas según sexo, la profundización en el reconocimiento y control de los factores de riesgo, tanto convencionales como emergentes y específicos de la mujer, y la mejor comprensión de las particularidades de la fisiopatología de la enfermedad.

A continuación, se hará una breve reseña de la epidemiología de la ECI en la mujer y se presentarán algunas consideraciones sobre particularidades de los factores de riesgo tradicionales en la mujer, así como los factores emergentes y específicos según sexo.

### **Epidemiología de la enfermedad cardíaca isquémica en la mujer**

En la actualidad la ECV es la primera causa de muerte en el mundo, tanto para hombres como para mujeres. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), un estimado de 17.9 millones de personas murió de ECV en 2016, lo que representó un 31% del total de muertes globales. De estas, 85% estuvieron causadas por síndromes coronarios agudos y accidentes cerebrovasculares, mientras que alrededor de las  $\frac{3}{4}$  partes de las muertes por ECV ocurrieron en países de bajos y medianos ingresos (6). Específicamente en mujeres  $\frac{1}{3}$  de todas las muertes se debieron a ECV y accidentes cerebrovasculares (7).

En Cuba las tres primeras causas de muerte son las enfermedades cardíacas, los tumores malignos y las enfermedades cerebrovasculares. Si bien los hombres mueren más por enfermedades oncológicas que por enfermedades cardíacas (tasa por 100 000 habitantes de 255.2 vs. 246.1, respectivamente), en las mujeres sucede lo contrario (tasa de mortalidad por enfermedades cardíacas de 210.5 vs. 187.7 por enfermedades oncológicas) (1).

El entorno social y la existencia de desigualdades constituye

otro problema importante a nivel internacional que influye en la carga de ECV entre diferentes subgrupos de mujeres, particularmente aquellas que se encuentran en desventaja a causa de factores sociales y económicos como raza, etnia, nivel de ingresos y nivel educacional (8).

Lógicamente, las causas de estas desigualdades son multifactoriales y están relacionadas también con diferencias en aspectos tales como la prevalencia de factores de riesgo ateroesclerótico, el acceso a la atención de salud, el uso de guías de práctica clínica basadas en la evidencia, factores sociales y ambientales, insuficiente concientización de la carga de la enfermedad tanto a nivel público como de la comunidad médica, así como el conocimiento insuficiente de las diferencias específicas en la ECI de acuerdo con el sexo.

De acuerdo con Mozaffarian y cols (9), en 2015 los 10 países con las mayores tasas de mortalidad por ECV, accidentes cerebrovasculares e hipertensión arterial por 100 000 mujeres y hombres entre 35 y 74 años fueron: Rusia, Ucrania, Rumanía, Hungría, Cuba, Brasil, República Checa, Argentina, Méjico y Estados Unidos.

Por lo tanto, si bien es cierto que el cáncer de mama es el que ocasiona mayor mortalidad entre los tipos de cáncer que afectan a la mujer, no es la primera causa de mortalidad entre las mujeres a nivel mundial. Sin embargo, las campañas de salud dirigidas a la mujer en muchos casos no contribuyen a una mejor comprensión de esta realidad, y muchas mujeres consideran que el corazón no constituye un problema para ellas a pesar de presentar factores de riesgo ateroesclerótico (muy frecuentemente sin un control adecuado).

### **Factores de riesgo ateroesclerótico tradicionales y específicos en la mujer**

Es bien conocido que existen factores de riesgo ateroesclerótico que son comunes para mujeres y hombres, como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, el hábito de fumar, la obesidad y el sedentarismo (figura 1).

Sin embargo, muchos factores de riesgo tradicionales implican un riesgo diferente para las mujeres comparadas con los hombres. Por ejemplo, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y el hábito de fumar confieren un mayor riesgo de infarto del miocardio en mujeres que en hombres, con un odds ratio (OR) de 1.5, 1.6, and 1.3, respectivamente (10). Se ha reportado que el riesgo de desarrollar una EAC es más de seis veces mayor en mujeres diabéticas que en las no diabéticas (11). En general, las mujeres tienen un mayor nivel de inactividad y sedentarismo, mientras que la obesidad confiere un riesgo más elevado en mujeres (64% vs. 46%) (12).

Palmer y cols (13), en un estudio retrospectivo de cohorte donde los pacientes con síndrome coronario agudo con

elevación del segmento ST (SCACEST) de un centro cardiorrástico terciario en Reino Unido se combinaron con datos poblacionales para generar tasas de incidencia de SCACEST, calcularon las razones de las tasas de incidencia (RTI) estandarizadas por edad, comparando fumadores y no fumadores estratificados por sexo y tres grupos etarios (18 a 49, 50 a 64, y >65 años).

Se encontró que el hábito de fumar incrementaba más el riesgo de SCACEST en mujeres que en hombres en todos los grupos etarios. Las mujeres fumadoras <50 años mostraron la mayor RTI, con un riesgo relativo de SCACEST 13.22 veces (IC 95%: 10.35 to 16.66) mayor que las mujeres no fumadoras de edad comparable. La mayor diferencia entre sexos en el riesgo relativo de SCACEST asociado con el hábito de fumar se observó en el grupo de 50 a 64 años (13). De ahí que de esta investigación se desprenda la necesidad de apoyar la deshabituación tabáquica en fumadores jóvenes, particularmente mujeres.

Estas diferencias pueden explicarse por diferentes razones: se ha reportado que la actividad estrogénica o su producción se inhibe por el humo del cigarro (14). Por otra parte, la nicotina induce vasoespasmo, un mecanismo de producción de SCACEST que resulta más frecuente en mujeres (15,16).

A continuación, presentaremos los factores de riesgo específicos de la mujer (figura 1). La menopausia es un factor de riesgo tradicional, independiente y específico de la mujer. Durante la menopausia los lípidos cambian a un perfil "proaterogénico" con aumento del colesterol sérico total, colesterol-LDL y triglicéridos, así como una reducción del colesterol-HDL (17,18). Además, la menopausia contribuye a un cambio en la distribución de la grasa corporal, aumentando la adiposidad visceral (19,20), favorece la reducción de la sensibilidad a la insulina con riesgo de desarrollo de diabetes mellitus (21), así como el incremento de la producción de radicales libres de oxígeno, lo que origina un estado proinflamatorio con hipercoagulabilidad, aterogénesis y disfunción endotelial, así como favorece los accidentes cerebrovasculares (22) y la hipertensión arterial (23,24).

Factores ambientales como el estrés relacionado con el trabajo y sicosociales como la ansiedad y la depresión, a menudo presentes durante la menopausia, parecen ser también importantes factores de riesgo cardiovascular (25,26). De acuerdo con el estudio National Health and Nutrition Examination Survey I, las mujeres que sufrían de depresión mostraron un riesgo más elevado de desarrollar EAC que aquellas que no la padecían (27).

Lee y cols (28) estudiaron 648 pacientes femeninas sin antecedente de menopausia quirúrgica que fueron enviadas a angiografía coronaria por sospecha de isquemia en el estudio WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation). Las pacientes fueron evaluadas al inicio y seguidas durante seis años (evolución media) con el propósito de evaluar la aparición de eventos cardiovasculares adversos mayores. Al compararlas con mujeres que tuvieron la menarquia a los 12 años, el hazard ratio ajustado para eventos cardíacos adversos mayores (ECAM) en las que tuvieron la menarquia a  $\leq 10$  años fue 4.53 (IC 95%: 2.13-9.63), mientras que en quienes la tuvieron a  $\geq 15$  años, el riesgo de ECAM fue 2.58 (IC 95%: 1.28-5.21). Por lo que concluyeron que la historia tanto de menarquia temprana como tardía estuvo asociada con un mayor riesgo de ECAM (28).

En relación con los factores de riesgo emergentes en la mujer se hace necesario considerar diferentes enfermedades o condiciones, algunas de ellas específicas de la mujer y otras más prevalentes o predominantes en el sexo femenino (figura 1).

Dentro del primer grupo es necesario considerar tanto condiciones ginecológicas tales como el síndrome de ovario poliquístico, el fallo prematuro del ovario y la menopausia quirúrgica, como condiciones obstétricas: diabetes mellitus gestacional, preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino, aborto y parto pretérmino.

El síndrome de ovario poliquístico es uno de los desórdenes más comunes que ocurren en los años de vida reproductiva de la mujer. Consiste en la presencia de ovarios poliquísticos aumentados de tamaño, con características clínicas caracterizadas por alteraciones endocrinológicas y metabólicas que afectan tanto al eje hipotálamo-hipófisis-ovario-glándulas suprarrenales como al tejido adiposo. Está asociado con anomalías sicosociales, reproductivas y metabólicas (29).

Las características clínicas más comunes son las irregularidades menstruales: oligomenorrea, metrorragia, infertilidad, pero también está presente el hiperandrogenismo en 60% de los casos. La presencia de resistencia a la insulina e hiperandrogenismo está asociada con la intolerancia a la glucosa y la diabetes mellitus tipo 2 (30). El síndrome de ovario poliquístico se caracteriza también por la dislipidemia proaterogénica, la fibrinólisis, la

hiperfibrinogenemia, la obesidad visceral y la hipertensión arterial (31,32). El efecto combinado de todos estos factores de riesgo cardiovascular contribuye al incremento del espesor íntima-media carotídea (33) y al desarrollo de aterosclerosis preclínica en mujeres jóvenes (34).

El fallo prematuro del ovario se define como la pérdida de la función ovárica antes de los 40 años, afecta un 1% de las mujeres en población general (35) y ocasiona una menopausia precoz. Se ha reportado un incremento de eventos cardiovasculares en mujeres de raza blanca con esta condición (36), así como su asociación con alteraciones psicológicas, infertilidad, osteoporosis, desórdenes autoinmunes, ECI y aumento del riesgo para mortalidad de cualquier causa (37). En el estudio Early Menopause Predicts Future Coronary Heart Disease and Stroke: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) (36), las mujeres con antecedente de menopausia precoz mostraron un peor pronóstico de su EAC.

En 301 438 mujeres incluidas en 15 estudios observacionales realizados en cinco países y regiones (Australia, Escandinavia, Estados Unidos, Japón y Reino Unido) entre 1946 y 2013, se encontró que aquellas con menopausia precoz experimentaron un mayor riesgo de evento cardiovascular no fatal antes de los 60 años, pero no posterior a los 70, comparado con mujeres que habían tenido la menopausia a los 50-51 años (38). Esta diferencia fue significativa.

La menopausia quirúrgica por ooforectomía bilateral antes de los 46 años se ha asociado con muerte prematura, ECV, osteoporosis, afectación cognitiva y demencia, parkinsonismo, efectos negativos sobre el bienestar psicológico y disfunción sexual (39,40). Se ha reportado que constituye un factor de riesgo independiente para ECV, con un RR de 4.55 (37).

Por otra parte, el embarazo representa una "prueba de estrés metabólico" para la mujer, y no aprobar esta prueba puede predecir ECV futura. De ahí que el embarazo represente una oportunidad de identificar en estadio temprano a aquellas mujeres que pueden tener un riesgo elevado de desarrollar una ECV y que, consecuentemente, pudieran beneficiarse de conductas tempranas de prevención (31,41).

La diabetes mellitus gestacional aumenta significativamente el riesgo de intolerancia a la glucosa subsecuente y diabetes mellitus tipo 2 (de 2.6% a más de 70%) (42). La obesidad

abdominal, colesterol-HDL reducido, colesterol-LDL y triglicéridos elevados, así como la elevación de la proteína C reactiva están a menudo presentes en mujeres con diabetes gestacional e incrementan significativamente su riesgo de desarrollar ECV (43). Además, las mujeres con diabetes gestacional tienen una elevada prevalencia de EAC y/o enfermedad cerebrovascular, las que ocurren a una edad más temprana e independientemente de la diabetes mellitus tipo 2 (44,45). La disfunción endotelial de la unidad feto-placenta contribuye al daño cardiovascular en la diabetes gestacional, asociándose con un daño vascular sistémico más extenso causado por la reducción del metabolismo de la adenosina y la hiperinsulinemia (46).

La preeclampsia se define como una presión arterial sistólica  $\geq 140$  mm Hg y/o una presión arterial diastólica de  $\geq 90$  mm Hg en una gestante, confirmada con dos tomas repetidas de presión arterial como mínimo. La incidencia de desórdenes hipertensivos durante el embarazo varía de 6-8% (47). Entre las complicaciones del embarazo la preeclampsia parece ser el mejor predictor de ECV ulterior, ya que se correlaciona con gran número de factores de riesgo cardiovascular (48), incrementándose el riesgo con la severidad de la preeclampsia. Ocasiona un incremento de la resistencia vascular periférica, agregación plaquetaria, inflamación sistémica subclínica y daño endotelial (49,50). La investigación Avon Longitudinal Study of Parents and Children (48) evaluó 3 416 mujeres 18 años luego del embarazo y concluyó que el riesgo de ECV fue 30% mayor en aquellas que tuvieron hipertensión gestacional, preeclampsia, diabetes gestacional y bajo peso para la edad gestacional.

Se considera parto pretérmino al nacimiento de un niño antes de las 37 semanas de gestación y afecta a un 11% de todos los embarazos. No sólo representa un riesgo para el niño, sino que también permite identificar mujeres con un elevado riesgo de desarrollar ECV durante su vida (51), con un aumento significativo de la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM), enfermedades cerebrovasculares y otras formas de EAC (52), principalmente a largo plazo (>10 años). Mecanismos tales como inflamación sistémica, infección y presencia de enfermedades vasculares han sido propuestos para explicar la patogénesis del parto pretérmino, aunque sus causas no están totalmente dilucidadas (53,54).

El bajo peso para la edad gestacional del feto representa un factor de riesgo para el desarrollo de la ECV en la madre (55), probablemente debido al daño vascular endotelial (56). Las mujeres con historia de abortos a repetición presentan un incremento del riesgo para desarrollar eventos

cardiovasculares, ingresos hospitalarios por ECV y son más frecuentemente ingresadas para procedimientos diagnósticos tanto invasivos como no invasivos, comparadas con sujetos control (57,58).

En este punto y debido a lo anteriormente expuesto, es comprensible la importancia que reviste tener en cuenta la historia obstétrica para monitorear la salud cardiovascular de la mujer, lo que permitiría implementar medidas preventivas tempranas para evitar un desarrollo posterior de ECI. Es importante mencionar que el riesgo de enfermedad cardíaca en la mujer se duplica de 10-15 años luego de presentar la complicación obstétrica (31).

Entre otras enfermedades más prevalentes en mujeres que también constituyen factores de riesgo cardiovascular nos referiremos a las enfermedades autoinmunes y a la depresión. Aunque las enfermedades autoinmunes no son particulares de un sexo específico, son extremadamente frecuentes entre las mujeres (59). A pesar del hecho de que usualmente aparecen más temprano que la ECV, la mayoría de las muertes en pacientes que las padecen están relacionadas con ECV (60), debido a un proceso inflamatorio crónico que lleva a aceleración de la aterosclerosis y disfunción endotelial, manifestándose clínicamente como una EAC prematura (61).

Por otra parte, la terapia crónica con esteroides también puede conducir al empeoramiento de la hiperglicemia y la hipercolesterolemia, exacerbando factores de riesgo tradicionales en estas pacientes (62). De ahí que un pesquiasaje precoz y mantener una alta sospecha clínica de ECV son aspectos clave para lograr una reducción agresiva de morbilidad y mortalidad en estas pacientes.

Los pacientes con ECV sufren de depresión más frecuentemente que la población general y muestran mayor predisposición a desarrollar IAM, insuficiencia cardíaca o accidentes cerebrovasculares (63,64). Aproximadamente 20–25% de mujeres desarrollan depresión durante la vida, considerándose la depresión como un factor de riesgo emergente para la ECV que resulta relevante entre las mujeres (65). Los mecanismos que explican la conexión entre depresión y ECV van desde los factores conductuales (63,64,66) a los biológicos, incluyendo la hiperactividad del sistema nervioso simpático y la afectación de la función hipotálamo-hipófisis-adrenal, lo que conduce a inflamación sistémica crónica, alteración de la hemostasia y de la modulación del control autonómico del corazón (67).

Finalmente, es de señalar que el riesgo cardiovascular en las mujeres de mediana edad es sistemáticamente subestimado y

esto ocasiona que pueden arribar a la tercera edad con una ECI más severa y no diagnosticada. De ahí que puede decirse que existe una “zona gris” en las mujeres entre 45 y 65 años, en quienes los factores de riesgo específicos de la mujer y las variables inflamatorias de riesgo previamente abordadas deben considerarse y tratarse adecuadamente, ya que lamentablemente, los síntomas que no concuerdan con el patrón orientado al sexo masculino son a menudo considerados como relacionados con la menopausia o atribuidos al estrés sicosocial (68). Quizás el factor de riesgo más importante para la EAC en la mujer es la inadecuada percepción de que la EAC es una enfermedad de hombres.

#### En resumen:

- La enfermedad coronaria y la enfermedad cardiovascular en general representan el mayor riesgo de muerte para la mujer.
- La mayor parte de los factores de riesgo tradicionales son los mismos para mujeres y para hombres, pero las mujeres tienen un riesgo particularmente elevado si son diabéticas.
- Es necesario considerar también los factores de riesgo específicos de las mujeres.
- Generalmente las mujeres sufren menos episodios cardíacos agudos que los hombres, pero cuando sucede su pronóstico es con frecuencia más desfavorable, especialmente entre mujeres más jóvenes.
- La conciencia del problema es aún insuficiente. Es necesario un abordaje adaptado al sexo.
- La prevención REDUCE RIESGO.

### Referencias bibliográficas

1. Anuario Estadístico de Salud 2018. Ministerio de Salud Pública de Cuba. La Habana, 2019. Disponible en: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>
2. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999;340:1801–11.
3. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J* 2012;33:734–44.
4. Pepine CJ, Ferdinand KC, Shaw LJ, Light-McGroary KA, Shah RU, Gulati M, et al. Emergence of nonobstructive coronary artery disease: a woman's problem and need for change in definition on angiography. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1918–33.
5. Bairey Merz CN, Andersen H, Sprague E, Burns A, Keida M, Walsh MN. Knowledge, attitudes, and beliefs regarding cardiovascular disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:123–32.
6. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). Consultado: Enero 31, 2020
7. [https://www.who.int/gho/women\\_and\\_health/en/](https://www.who.int/gho/women_and_health/en/). Consultado: Enero 31, 2020.
8. Institute of Medicine (US) Committee on Women's Health Research. *Women's Health Research: Progress, Pitfalls, and Promise*. Washington, DC: National Academies Press; 2010.
9. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the AHA. *Circulation* 2015;131.
10. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937–52.
11. Krolewski AS, Warram JH, Valsania P, Martin BC, Laffel LM, Christlieb AR. Evolving natural history of coronary artery disease in diabetes mellitus. *Am J Med*. 1991;90:56S–61S.
12. Aggarwal NR, Patel HN, Mehta LS, Sanghani RM, Lundberg GP, Lewis SP, et al. Sex differences in ischemic heart disease: Advances, obstacles, and next steps. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;11:e004437. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004437.
13. Palmer J, Lloyd A, Steele L, Fotheringham J, Teare D, Iqbal J, et al. Differential risk of ST-segment elevation myocardial infarction in male and female smokers. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3259–66.
14. Berta L, Frairia R, Fortunati N, Fazzari A, Gaidano G. Smoking effects on the hormonal balance of fertile women. *Horm Res* 1992;37:45–8.
15. Benowitz NL. Cigarette smoking and cardiovascular disease: pathophysiology and implications for treatment. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;46:91–111.
16. Tamis-Holland JE. Sex and outcomes after percutaneous coronary intervention: a cause for concern for young women and those with ST-segment elevation myocardial infarction? *J Am Heart Assoc* 2017;6:1–3.
17. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, Everson-Rose SA, Sowers MF, Sternfeld B, et al. Are changes in

cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2366–73.

18. Bittner V. Lipoprotein abnormalities related to women's health. *Am J Cardiol* 2002; 90:77i–84i.

19. Kolovou GD, Kolovou V, Kostakou PM, Mavrogeni S. Body mass index, lipid metabolism and estrogens: their impact on coronary heart disease. *Curr Med Chem* 2014;21:3455–65.

20. Polotsky HN, Polotsky AJ. Metabolic implications of menopause. *Semin Reprod Med* 2010;28:426–34.

21. Mascarenhas-Melo F, Marado D, Palabra F, Coelho Á, Pinto R, Teixeira-Lemos E, et al. Diabetes abrogates sex differences and aggravates cardiometabolic risk in postmenopausal women. *Cardiovasc Diabetol* 2013;9:12–61.

22. Vassalle C, Mercuri A, Maffei S. Oxidative status and cardiovascular risk in women: keeping pink at heart. *World J Cardiol* 2009;1:26–30.

23. Staessen JA, Celis H, Fagard R. The epidemiology of the association between hypertension and menopause. *J Hum Hypertens* 1998;12:587–92.

24. Mercurio G, Longu G, Zoncu S, Cherchi A. Impaired forearm blood flow and vasodilator reserve in healthy postmenopausal women. *Am Heart J* 1999;137:692–7.

25. Green SM, Key BL, McCabe RE. Cognitive-behavioral, behavioral, and mindfulness-based therapies for menopausal depression: a review. *Maturitas* 2015;80:37–47.

26. Möller-Leimkühler AM. Gender differences in cardiovascular disease and comorbid depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2007;9:71–83.

27. Ferketich AK, Schwartzbaum JA, Frid DJ, Moeschberger ML. Depression as an antecedent to heart disease among women and men in the NHANES I study. National Health and nutrition examination survey. *Arch Intern Med* 2000;160:1261–8.

28. Lee JJ, Cook-Wiens G, Johnson BD, Braunstein GD, Berga SL, Stanczyk FZ, et al. Age at menarche and risk of cardiovascular disease outcomes: findings from the National Heart Lung and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012406. DOI: 10.1161/JAHA.119.012406.

29. Moran LJ, Norman RJ, Teede HJ. Metabolic risk in PCOS: phenotype and adiposity impact. *Trends Endocrinol Metab* 2015;26:136–43.

30. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and

impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165–9.

31. Maffei S, Guiducci L, Cugusi L, Cadeddu C, Deidda M, Gallina S, et al. Women-specific predictors of cardiovascular disease risk - new paradigms. *Int J Cardiol* 2019;286:190–7.

32. 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.

33. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2414–21.

34. de Groot PC, Dekkers OM, Romijn JA, Dieben SW, Helmerhorst FM. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011;17:495–500.

35. Sassarini J, Lumsden MA, Critchley HO. Sex hormone replacement in ovarian failure - new treatment concepts. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29:105–14.

36. Wellons M, Ouyang P, Schreiner PJ, Herrington DM, Vaidya D. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Menopause* 2012;19:1081–7.

37. Gibson-Helm M, Teede H, Vincent A. Symptoms, health behavior and understanding of menopause therapy in women with premature menopause. *Climacteric* 2014;17:666–73.

38. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, Pandeya N, Giles GG, Bruinsma F, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health* 2019;4:e553–64.

39. Yoshida T, Takahashi K, Yamatani H, Takata K, Kurachi H. Impact of surgical menopause on lipid and bone metabolism. *Climacteric* 2011;14:445–52.

40. Ley SH, Li Y, Tobias DK, Manson JE, Rosner B, Hu FB, et al. Duration of reproductive life span, age at menarche, and age at menopause are associated with risk of cardiovascular disease in women. *J Am Heart Assoc* 2017;2:6–11.

41. Wenger NK. Recognizing pregnancy-associated cardiovascular risk factors. *Am J Cardiol* 2014;113:406–9.
42. Cohen A, Pieper CF, Brown AJ, Bastian LA. Number of children and risk of metabolic syndrome in women. *J Women's Health (Larchmt)* 2006;15:763–73.
43. Di Cianni G, Lencioni C, Volpe L, Ghio A, Cuccuru I, Pellegrini G, et al. C-reactive protein and metabolic syndrome in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:135–40.
44. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Tong J, Wallace TM, Kodama K, et al. Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2078–83.
45. Goueslard K, Cottenet J, Mariet AS, Giroud M, Cottin Y, Petit JM, et al. Early cardiovascular events in women with a history of gestational diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:15. DOI 10.1186/s12933-016-0338-0
46. Guzmán-Gutiérrez E, Abarzúa F, Belmar C, Nien JK, Ramírez MA, Arroyo P, et al. Functional link between adenosine and insulin: a hypothesis for fetoplacental vascular endothelial dysfunction in gestational diabetes. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;9:750–62.
47. Gillon TE, Pels A, von Dadelszen P, MacDonell K, Magee LA. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines. *PLoS One* 2014;9:1–20.
48. Fraser A, Nelson SM, Macdonald-Wallis C. Associations of pregnancy complications with calculated cardiovascular disease risk and cardiovascular risk factors in middle age: the Avon longitudinal study of parents and children. *Circulation* 2012;125:1367–80.
49. Stevens, DU, Al-Nasiry, S, Fajta, MM, Bulten, J, van Dijk AP, van der Vlugt, MJ, et al. Cardiovascular and thrombotic risk of decidual vasculopathy in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2014;545:1–6.
50. Staff AC, Johnsen GM, Dechend R, Redman CWG. Preeclampsia and uteroplacental acute atherosclerosis: immune and inflammatory factors. *J Reprod Immunol* 2014;101–102:120–6.
51. Robbins CL, Hutchings Y, Dietz PM, Kuklina EV, Callaghan WM. History of preterm birth and subsequent cardiovascular disease: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:285–97.
52. Kessous R, Shoham-Vardi I, Pariente G. An association between preterm delivery and long-term maternal cardiovascular morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:368.e1-8.
53. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG* 2006;113:17-42.
54. Siddiqui N, Hladunewich M. Understanding the link between the placenta and future cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 2011;21:88–193.
55. Bonamy AK, Parikh NI, Cnattingius S, Ludvigsson JF, Ingelsson E. Birth characteristics and subsequent risks of maternal cardiovascular disease: effects of gestational age and fetal growth. *Circulation* 2011;124:2839–46.
56. King TF, Bergin DA, Kent EM, et al. Endothelial progenitor cells in mothers of low-birth weight infants: a link between defective placental vascularization and increased cardiovascular risk? *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E33–9.
57. Smith GC, Pell JP, Walsh D. Spontaneous loss of early pregnancy and risk of ischaemic heart disease in later life: retrospective cohort study. *BMJ* 2003;326:423–4.
58. Kessous R, Shoham-Vardi I, Pariente G, Ruslan S, Holcberg G, Sheiner E. Recurrent pregnancy loss: a risk factor for long-term maternal atherosclerotic morbidity? *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:(414.e1-11).
59. Young L, Cho L. Unique cardiovascular risk in women. *Heart* 2019;105:1656–60.
60. Walsh SJ, Rau LM. Autoimmune diseases: a leading cause of death among young and middle-aged women in the United States. *Am J Public Health* 2000;90:1463–6.
61. Durante A, Bronzato S. The increased cardiovascular risk in patients affected by autoimmune diseases: review of the various manifestations. *J Clin Med Res* 2015;7:379–84.
62. Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimbürger M, Silveira A, Hamsten A, de Faire U, et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation* 2001;104:1887–93.
63. Goldstein BI, Carnethon MR, Matthews KA, McIntyre RS, Miller GE, Raghuvver G, et al. Major depressive disorder and bipolar disorder predispose youth to accelerated atherosclerosis and early cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:965–86.
64. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasure-Smith N, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:1350–69.
65. Bucciarelli V, Caterino AL, Bianco F, Caputi CG,

Salerni S, Sciomer S, et al. Depression and cardiovascular disease: The deep blue sea of women's heart. Trends Cardiovasc Med 2020;30:170-6.

66. Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Lancet 2011;378:1297–305.

67. Gehi A, Musselman D, Otte C, Royster EB, Ali S, Whooley MA. Depression and platelet activation in outpatients with stable coronary heart disease: findings from the heart and soul study. Psychiatry Res 2010;175:200–4.

68. Maas A. Maintaining cardiovascular health: An approach specific to women. Maturitas 2019;124:68–71.

---

DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA: Amalia Peix  
González, Departamento de Medicina Nuclear

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. 17 No.  
702, Vedado. CP 10 400.

La Habana, Cuba

Tel: 7838 6080 E-mail: [peix@infomed.sld.cu](mailto:peix@infomed.sld.cu)

**Los autores firmantes del manuscrito declaran no poseer Conflicto de intereses.**



**Esta obra está bajo una [licencia de](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)  
[Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)  
[Reconocimiento-NoComercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)  
[Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).**