

## Factores de riesgo para la enfermedad coronaria temprana en mujeres

Clara Inés Saldarriaga, Gloria Franco, Ana María Garzón, Isabel García,  
Nataly Mejía, Astrid Restrepo

Unidad de Cuidados Coronarios, Clínica Cardiovascular Santa María, Medellín, Colombia

**Introducción.** La enfermedad coronaria es la causa principal de muerte en las mujeres; por esta razón, es prioritario el control del riesgo cardiovascular. Los estudios recientes sugieren una relación entre las alteraciones de la gestación y la enfermedad coronaria; sin embargo, esta hipótesis no ha sido evaluada en la población de mujeres latinoamericanas.

**Objetivo.** Identificar la asociación de riesgo que existe entre la enfermedad coronaria prematura y las alteraciones de la gestación en una población de mujeres colombianas.

**Materiales y métodos.** Es un estudio de casos y controles. Se consideraron casos a las mujeres menores de 55 años sometidas a nueva irrigación quirúrgica o percutánea, y los controles fueron mujeres menores de 55 años con diagnóstico de coronarias sanas por angiografía.

**Resultados.** Se incluyeron 200 pacientes, 100 con coronarias sanas y 100 con enfermedad coronaria, con edad promedio de  $46,5 \pm 4,3$  y  $49,5 \pm 3,7$  años, respectivamente. El análisis univariado mostró asociación entre la enfermedad coronaria y los antecedentes de preeclampsia, partos prematuros, recién nacidos de bajo peso, diabetes mellitus, dislipidemia y tabaquismo. El análisis multivariado mostró persistencia de la asociación con partos pretérmino (OR=6,05; IC95% 2,3-15;  $p=0,00$ ), dislipidemia (OR=4,09; IC95% 2,1-7,8;  $p=0,00$ ) y tabaquismo (OR=1,7; IC95% 0,93-3,2;  $p=0,08$ ). La práctica de actividad física regular se encontró como factor protector (OR=0,5; IC95% 0,27-0,97;  $p=0,04$ ).

**Conclusiones.** El presente estudio sugiere asociación entre la presencia de enfermedad coronaria prematura y el antecedente de alteraciones de la gestación.

**Palabras clave:** enfermedad coronaria, factores de riesgo, mujeres, complicaciones del embarazo, preeclampsia, trabajo de parto prematuro.

### Risk factors for premature coronary disease in women

**Introduction.** Coronary disease is the leading cause of death in women, and consequently, identification of cardiovascular risk factors must be a priority. Recent studies have linked pregnancy disturbances and coronary disease, but this hypothesis has remained unproved in Hispanic women.

**Objective.** The association of traditional risk factors and pregnancy disturbances with coronary heart disease was assessed in a sample of women with premature coronary disease.

**Materials and methods.** The case control study included only women <55 years old, who had undergone a coronary angiography. Two hundred women were included, 100 without and 100 with coronary disease, and with mean ages of  $46.5 \pm 4.3$  and  $49.5 \pm 3.7$  years, respectively. Logistic regression analysis was used to assess the relationship between risk factors and coronary disease. Crude and multivariate adjusted odds ratios with 95% confidence intervals were calculated.

**Results.** Univariate analysis showed an association between coronary disease and the past medical history of preeclampsia, premature delivery, low birth weight, diabetes, hypercholesterolemia and smoking habit. Logistic regression analysis showed an association of premature delivery (OR=6.0, 95%CI 2.3-15.0,  $p<0.01$ ), hypercholesterolemia (OR=4.1, 95%CI 2.1-7.8,  $p<0.01$ ) and smoking habit (OR=1.7, 95%CI 0.9-3.2,  $p=0.08$ ). The practice of regular physical activity was identified as a protection factor (OR=0.5, 95%CI 0.3-1.0,  $p=0.04$ ).

**Conclusion.** Pregnancy disturbances and traditional risk factors were related to an increased risk of coronary artery disease in a Hispanic population of women with premature coronary disease.

**Key words:** Coronary disease, risk factors, women, pregnancy complications, pre-eclampsia; obstetric labor, premature.

La enfermedad coronaria se ha convertido en la principal causa de mortalidad en las mujeres en los países industrializados, superando enfermedades como las neoplasias (1). Las estadísticas estadounidenses reportan que cada año mueren 250.000 mujeres por enfermedad coronaria (1) y se estima que, con el aumento de la expectativa de vida, se incrementará la incidencia de síndromes coronarios agudos con sus consecuencias sobre la función del miocardio, como arritmias y falla cardiaca, que generan grandes costos para el sistema de salud.

El control de los factores de riesgo cardiovascular surge como una respuesta al problema de la enfermedad coronaria en la mujer. Sin embargo, diferentes estudios han planteado que la evaluación de los factores de riesgo tradicionales subestima el riesgo cardiovascular en la mujer, especialmente en aquellas que aún no han alcanzado la menopausia (2-4).

Estudios recientes como el *Women's Ischemia Syndrome Evaluation* (WISE) (5) y el *Women's Health Initiative* (WHI) (6), plantean la presencia de un modelo de riesgo cardiovascular multifactorial en la mujer, que involucra la interacción de los factores hormonales con los factores tradicionales y los factores condicionales, explicando la aparición de enfermedad coronaria (4).

Las alteraciones de la gestación, como la hipertensión inducida por el embarazo (7-9), los nacimientos de bebés de bajo peso (10,11), los partos prematuros (10-13) y la menopausia temprana (14), se han involucrado como factores de riesgo para enfermedad coronaria por su base fisiopatológica común: la disfunción endotelial (8); por el contrario, el uso de anticonceptivos orales parece tener un efecto protector (15).

Todos estos factores han sido evaluados en poblaciones de mujeres mayores de 66 años con enfermedad coronaria (9,16) pero, hasta el momento, se desconoce su importancia en el grupo de mujeres menores de 55 años que desarrolla enfermedad coronaria temprana (6). Estudios como el *Coronary Artery Surgery Study* (CASS) (16) reportan una incidencia de 7% de enfermedad coronaria en las mujeres menores de 55 años, por

lo que existen aún elementos no identificados en el perfil de riesgo cardiovascular de las mujeres que se encuentran en la premenopausia y los años iniciales de la menopausia.

El presente estudio tuvo como objetivo caracterizar los factores de riesgo tradicionales y no tradicionales, principalmente los relacionados con las alteraciones de la gestación, en las mujeres menores de 55 años con enfermedad coronaria significativa por angiografía que han sido remitidas para coronariografía, con el fin de adoptar medidas efectivas de prevención primaria que nos permitan causar un impacto en la aparición de nuevos casos de enfermedad coronaria y sus complicaciones.

### **Materiales y métodos**

Se trata de un estudio analítico de casos y controles que incluyó a las mujeres con anatomía coronaria conocida por angiografía, valoradas en el Servicio de Hemodinámica o de Cirugía Cardiovascular.

Se hicieron entrevistas telefónicas con un formato de guión previamente diseñado y aceptado por el comité de ética, indagando sobre los factores de riesgo cardiovasculares y la presencia de alteraciones de la gestación. También, se revisó la información consignada en las historias clínicas correspondientes.

Se identificaron como casos las mujeres con edad menor de 55 años, con enfermedad coronaria determinada por la presencia de lesiones significativas por angiografía, es decir, con más de 50% de reducción del diámetro de las arterias coronarias en una arteria epicárdica mayor o de 40% en el tronco principal de la arteria coronaria izquierda (17).

Se identificaron como controles a las mujeres con edad menor de 55 años llevadas a cateterismo cardiaco, en quienes no se encontraron lesiones coronarias significativas por angiografía. Se excluyeron las mujeres que nunca habían estado embarazadas.

Se realizó un muestreo por conveniencia. Se aplicaron pruebas paramétricas para comparar las dos medias (t de Student), ji al cuadrado ( $\chi^2$ ) de Pearson para medir la asociación entre variables categóricas y se aplicó un modelo de regresión logística para el análisis multivariado.

### **Resultados**

Se incluyeron 200 mujeres, 100 con diagnóstico de enfermedad coronaria y 100 con arterias coronarias

#### **Correspondencia:**

Clara Inés Saldarriaga, Unidad de Cuidados Coronarios, Clínica Cardiovascular Santa María, Calle 78B N° 75-21, Medellín, Colombia.

Teléfono: (574) 445 4000, extensión 4522; fax: (574) 441 7837  
clarais@une.net.co

Recibido: 31/03/10; aceptado:05/08/10

sanas, con edad promedio de 49,5±3,7 y 46,5±4,3 años, respectivamente.

El promedio de embarazos fue de 2,9±2,1 (enfermedad coronaria) y 3,3±2,1 (coronarias sanas), 51,9% Vs. 63,1% se encontraban en la menopausia y ésta se presentó en promedio a los 51±4 Vs. 46±5 años (cuadro 1).

La indicación para realizar la coronariografía fue dolor precordial en 80% de los casos y estudio de enfermedad valvular en 20% de los casos. La mayoría de las mujeres con enfermedad coronaria tenían enfermedad de múltiples vasos (2,59±0,7 vasos); a 84% de éstas se les practicó cirugía para nueva irrigación del miocardio con puentes aorto-coronarios y 16% se sometieron a angioplastia más implantación de endoprótesis coronaria (*stent*).

El análisis univariado mostró asociación estadística entre la presencia de enfermedad coronaria y los antecedentes de diabetes, dislipidemia y tabaquismo, el antecedente de preeclampsia, haber dado a luz a un recién nacido de bajo peso o parto un prematuro (cuadro 2). Además, se hizo un análisis multivariado para realizar ajustes según las variables de confusión, y se encontró persistencia de la asociación entre el antecedente de parto prematuro, dislipidemia y tabaquismo. La práctica de actividad física regular (mínimo 180 minutos a la semana), se encontró como un factor protector (cuadro 3).

### Discusión

Más de 250.000 mujeres mueren cada año en los Estados Unidos por causa de la enfermedad

**Cuadro 1.** Características demográficas.

Variable	Arterias coronarias sanas Media, desviación estándar (n=100)	Enfermedad coronaria Media, desviación estándar (n=100)	Valor de p t de Student
Edad (años)	46,5 ± 4,3	49,5 ± 3,7	0,00
Edad de menopausia (años)	45,1 ± 4,9	4,6 ± 5,1	0,23
Número de embarazos	2,9 ± 2,1	3,3 ± 2,1	0,24
Índice de masa corporal	26,7 ± 5,5	26,1 ± 4,3	0,44
Número de vasos	0	2,5 ± 0,7	0

**Cuadro 2.** Análisis univariado.

Variable	Arterias coronarias sanas (n=100) %	Enfermedad coronaria (n=100) %	Valor de p $\chi^2$ al cuadrado de Pearson
Menopausia	51,9	63,1	0,098
Hipertensión	56,5	65,0	0,203
Diabetes	12,0	28,2	0,003
Dislipidemia	41,7	69,9	0,000
Tabaquismo	43,5	59,2	0,023
Antecedentes familiares	45,4	57,3	0,084
Preeclampsia	33,0	19,4	0,025
Bajo peso al nacer	28,2	7,4	0,000
Parto prematuro	40,8	23,1	0,006
Mezcla: preeclampsia o bajo peso o prematuro	40,7	66,0	0

**Cuadro 3.** Factores de riesgo relacionados con la presencia de enfermedad coronaria, análisis multivariado.

	Odds ratio	Intervalo de confianza del 95%	Valor de p
Parto prematuro	6,0	2,3-15	0,00
Dislipidemia	4,0	2,1-7,8	0,00
Fumar	1,7	1,0-3,2	0,08
Actividad física	0,5	0,2-0,9	0,04

coronaria y desde 1984 mueren más mujeres que hombres por esta enfermedad (1).

Infortunadamente, en nuestro país no contamos con estadísticas que nos permitan estimar la magnitud del problema y se calcula que con el incremento en la expectativa de vida tendremos cada vez más mujeres con enfermedad coronaria.

¿Qué factores explican que se haya logrado disminuir la incidencia de muertes por enfermedad coronaria en los hombres mas no en las mujeres? Probablemente nuestra concepción del riesgo cardiovascular parte de observaciones tomadas a partir de estudios que, en su mayoría, han incluido a población masculina, desconociendo las diferencias de sexo y la condición femenina única que hace que la enfermedad coronaria en ellas se comporte como una "vasculopatía" (18,19).

Desde este punto de vista, es fundamental identificar los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria en las mujeres menores de 55 años, como una oportunidad de intervención que cause un impacto en la incidencia de la enfermedad coronaria. Los resultados de este estudio sugieren que, sin desconocer la importancia de los factores de riesgo tradicionales, las alteraciones de la gestación, como la preeclampsia, los partos prematuros y dar a luz recién nacidos de bajo peso, se relacionan de forma adicional con el desarrollo de enfermedad coronaria a una edad temprana, como lo han reportado publicaciones previas que han incluido a mujeres de mayor edad y en poblaciones diferentes a la nuestra (10,11,16).

Este hallazgo es de gran importancia por la posibilidad de detectar a una edad temprana a las mujeres con riesgo de enfermedad coronaria temprana y que se beneficiarían de recibir un seguimiento médico estricto de control de factores de riesgo.

Esta estrategia no ha sido evaluada previamente en el mundo y representa una oportunidad de investigación valiosa en prevención primaria. Como población objetivo se escogieron las mujeres menores de 55 años, porque la incidencia de enfermedad coronaria es relativamente baja antes de la menopausia (20) y se estima que la edad promedio en la cual las mujeres alcanzan el climaterio en el mundo es alrededor de los 51 años (1). Sin embargo, para la población estudiada encontramos una edad promedio de la menopausia menor que la reportada en el mundo, aunque sin diferencias significativas entre el grupo de casos y el de controles.

Es importante no desconocer la contribución de los factores de riesgo tradicionales en el desarrollo de enfermedad coronaria en las mujeres menores de 55 años, entre ellos la dislipidemia y el consumo de cigarrillo; estos se identificaron en el análisis univariado y persistió la asociación de riesgo al hacer el análisis multivariado.

Existen grandes diferencias respecto al metabolismo de los lípidos en las mujeres antes y después de la menopausia. Antes del climaterio, las mujeres tienen menores niveles de colesterol total y LDL y mayores niveles de colesterol HDL. Esta relación se invierte luego de la menopausia y alcanza su expresión máxima entre los 55 y 65 años, una década más tarde de lo que sucede en los hombres (21). Los hallazgos del presente estudio coinciden con los de estudios previos, en los cuales se encontró que el colesterol total y el LDL sólo han mostrado tener asociación de riesgo en las mujeres de 40 a 50 años (16, 17, 20).

El papel de los triglicéridos como factor de riesgo en las mujeres ha sido revaluado en los últimos años; de esta forma, el estudio prospectivo de Estocolmo (22) mostró que la hipertrigliceridemia es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de eventos cardiovasculares en las mujeres. Estos hallazgos fueron confirmados por el metanálisis de Hokanson *et al.* (23).

El hábito de fumar ha sido identificado como un factor de riesgo para aterosclerosis por sus efectos pro-trombóticos, la alteración que genera en la reología y su efecto sobre la función endotelial. Los estudios demuestran que, en el sexo femenino, el consumo moderado de nicotina incrementa 1,7 veces el riesgo de sufrir enfermedad coronaria y, el tabaquismo pesado, hasta cuatro veces (20). El estudio de salud de las enfermeras (24) demostró, además, que existe una relación directa entre el número de cigarrillos y el riesgo de enfermedad coronaria; y el estudio CASS (16) identificó el tabaquismo como uno de los factores de riesgo para la aparición de lesiones significativas por angiografía en el grupo de mujeres menores de 45 años.

Es importante resaltar que, aunque no se encontró la diabetes como un factor de riesgo independiente en el análisis multivariado, este antecedente se ha relacionado en otros estudios. Uno de ellos fue la cohorte de la *British Diabetic Association*, que incluyó más de 23.000 pacientes durante un tiempo de 21 años y confirmó la asociación de riesgo que existe entre el antecedente de diabetes y el

desarrollo de enfermedad coronaria para el grupo de mujeres. Se demostró que la diabetes de tipo 2 confiere mayor riesgo que la de tipo 1 siendo el riesgo 7,8 veces mayor en la quinta y sexta década de la vida, en comparación con 4,7 veces en los hombres (25). Esta discrepancia en los resultados puede explicarse porque, probablemente, la diabetes en las mujeres incluidas en el presente estudio tenía un tiempo de evolución más corto.

Tampoco se encontró una asociación entre el índice de masa corporal y la enfermedad coronaria. El índice de masa corporal como factor de riesgo ha sido evaluado en varios estudios con resultados variables (26) entre ellos. El estudio de salud de las enfermeras mostró una correlación positiva (27), mientras que el estudio PROCAM no mostró asociación (28). Recientemente y a la luz de los resultados del estudio WISE, se han relacionado las fluctuaciones en el peso y el aumento del perímetro abdominal con el riesgo de enfermedad coronaria (29). Por esta razón, una de las reflexiones que surge a la luz de nuestros resultados es la importancia de registrar el perímetro abdominal además del índice de masa corporal entre los datos relevantes del examen físico, para hacer una valoración completa del riesgo cardiovascular.

Como aporte a las medidas de prevención cardiovascular en nuestro país, se deben implementar actividades que impliquen la promoción de la actividad física como una opción de estilo de vida saludable desde la infancia y la adolescencia, pues ésta se identificó como un factor protector en el presente estudio y en otros, como el metanálisis de Berlín *et al.* que demostró que las personas que practican actividad física tienen un riesgo 50% a 70% menor de presentar enfermedad coronaria (30,31) y, específicamente, el ejercicio moderado tiene un efecto protector en las mujeres (29).

La fisiopatología de la enfermedad coronaria es multifactorial, e involucra múltiples genes, factores ambientales y la interacción entre ambos. El antecedente familiar de la presencia de un evento coronario agudo en familiares de primer grado por debajo de los 60 años, se relacionó con el desarrollo de aterosclerosis temprana en mujeres en el estudio de salud de las enfermeras, ocasionando un incremento del riesgo de 2,8 veces (32). A su vez, el estudio WHS, que involucró mujeres profesionales mayores de 45 años, reveló que el antecedente de infarto en la madre incrementa el riesgo de enfermedad coronaria 1,46 veces,

el antecedente de infarto en el padre incrementó el riesgo 1,15 veces, el antecedente en ambos lo incrementó 2,5 veces, pero el antecedente de infarto en la madre por debajo de los 50 años confirió un riesgo 2,57 veces mayor (33).

Estos hallazgos no concuerdan con los de este estudio por las diferencias en la composición étnica de la población descrita que difiere de la de los estudios mencionados. A la luz de los resultados reportados en este estudio, es importante aclarar los vínculos probables entre las alteraciones de la gestación y la enfermedad coronaria. Varios estudios previos han demostrado la relación que existe entre el peso de los individuos al nacer y su riesgo de desarrollar enfermedad coronaria, hipertensión y diabetes en el futuro. Barker *et al.* han propuesto que la adaptación fetal a una nutrición intrauterina inadecuada, debida a insuficiencia placentaria, resulta en la programación de un "fenotipo ahorrador" que permite a los individuos sobrevivir en condiciones de carencia nutricional, pero, una vez estas son superadas y se logra una nutrición adecuada, se incrementa el riesgo de enfermedad coronaria e hipertensión arterial (34). El bajo peso puede explicarse por un parto prematuro o por restricción del crecimiento intrauterino.

Existe una hipótesis alterna que plantea la existencia de una predisposición genética común para el desarrollo de la restricción del crecimiento intrauterino, los partos prematuros y la enfermedad coronaria (35). Smith *et al.* realizaron un estudio de cohorte a partir del registro nacional de salud de Escocia e identificaron las madres de los recién nacidos prematuros (semana 24 a la 36), con peso en los quintiles menores y que hubieran presentado preeclampsia durante el embarazo, e hicieron un seguimiento de 15 a 19 años, encontrando que dar a luz un recién nacido de bajo peso (por debajo de 3.500 g) o prematuro o haber presentado preeclampsia, incrementan significativamente y de forma aditiva el riesgo de presentar un evento coronario agudo o de morir por causas cardiovasculares durante los siguientes 19 años (10).

Entre otros estudios que apoyan los hallazgos anteriormente mencionados, se encuentra el de Haukkamaa *et al.*, quienes evaluaron un grupo 151 mujeres menores de 66 años con enfermedad coronaria angiográficamente significativa en comparación con controles sin síntomas de enfermedad coronaria, y encontraron el antecedente de preeclampsia durante algún embarazo previo

en 33% de las mujeres con enfermedad coronaria Vs. 18% en el grupo control ( $p < 0,005$ ); a su vez, el análisis de regresión logística demostró que la mujeres con antecedentes de preeclampsia tenían un OR crudo de 8,3 (2,4 a 28) para enfermedad coronaria (36).

Kaaja *et al.* llevaron a cabo un estudio de población en Finlandia, con el propósito de establecer la relación entre preeclampsia y los factores de riesgo para enfermedad coronaria, y encontraron para su población que las mujeres con preeclampsia tenían un mayor índice de masa corporal y, con mayor frecuencia, tenían dislipidemia, hipertensión y alteración de la tolerancia a los carbohidratos (37).

Estos hallazgos han sido confirmados a mayor escala por dos metanálisis (38,39). En el primero, McDonald *et al.* evaluaron las secuelas cardiovasculares a largo plazo como un desenlace compuesto que incluyó enfermedad cerebrovascular, enfermedad coronaria y enfermedad arterial periférica de las mujeres que presentaron preeclampsia; incluyeron cinco estudios de casos y control y 10 cohortes, con un total de 118.990 mujeres con historia de preeclampsia-eclampsia, y encontraron que este antecedente se asoció con un OR de 2,3 (IC95% 1,9-2,7) para el desarrollo de enfermedad cardíaca subsecuente, un OR de 2,29 (IC95% 1,7-3,04) para mortalidad cardiovascular y una tendencia en el incremento del riesgo de enfermedad arterial periférica (OR: 1,8) (IC95% 0,9-3,7). Los investigadores encontraron, además, una relación directa entre la gravedad y el riesgo de enfermedad coronaria, siendo mayor aún la asociación con la preeclampsia grave (38).

Estos hallazgos coinciden con los reportados por Bellamy *et al.*, quienes incluyeron 198.552 mujeres con antecedentes de preeclampsia en su metanálisis y reportaron un riesgo relativo de 3,7 (IC95% 2,7-5) luego de 15 años de seguimiento para el desarrollo de hipertensión arterial, de 2,16 (IC95% 1,8-2,5) para el desarrollo de enfermedad coronaria luego de 11,7 años de seguimiento, de 1,8 (IC95% 1,4-2,2) luego de 10 años para el desarrollo de ECV y de 1,7 (IC95% 2,3-3,3) luego de 4,7 años para el desarrollo de eventos tromboembólicos (39).

Los estudios anteriormente mencionados se llevaron a cabo en poblaciones de mujeres europeas y norteamericanas. La literatura latinoamericana es pobre respecto al tema, con sólo tres estudios de caracterización de factores de riesgo en una población que incluía hombres y

mujeres. Ninguno de ellos ha valorado la relación entre los antecedentes de preeclampsia, recién nacidos de bajo peso y partos prematuros (40-42); por esta razón, este estudio plantea un elemento novedoso.

Recientemente ha surgido un gran interés en el vínculo común que existe entre la disfunción endotelial que origina fenómenos como la preeclampsia y el nacimiento de bebés prematuros y de bajo peso, y ha llegado a considerarse que el embarazo es una "prueba de esfuerzo" para el endotelio y una oportunidad para detectar aquellas mujeres con mayor riesgo potencial para el desarrollo de enfermedad coronaria, que se benefician de un seguimiento y un control estrictos de los factores de riesgo modificables.

La disfunción endotelial en la madre es una limitación para que ocurra la invasión de los trofoblastos extravelosos en las arterias espirales, fenómeno necesario para la creación de un flujo útero-placentario de baja resistencia que permita el aporte necesario para el crecimiento fetal (7). La persistencia de marcadores de disfunción endotelial después del embarazo en mujeres que presentaron alteraciones de la gestación, fue evaluada por Germain *et al.*, quienes demostraron la presencia de marcadores como índice de reactividad braquial alterado y la presencia de bajos niveles de nitritos séricos 11 a 27 meses después del embarazo en mujeres con antecedentes de preeclampsia Vs. mujeres controles (7).

A su vez, Sattar *et al.* demostraron el aumento de marcadores inflamatorios y de disfunción endotelial, como I-CAM 1, en el suero de mujeres con antecedentes de preeclampsia 15 a 25 años después del embarazo, al compararlas con un grupo control con embarazos normales (43). Esta molécula de adhesión ha demostrado ser un marcador de enfermedad coronaria, que incrementa el riesgo cinco veces en el estudio de aterosclerosis de las comunidades (44,45).

El presente estudio sugiere asociación de riesgo entre las alteraciones de la gestación (preeclampsia, partos prematuros y recién nacidos de bajo peso), además del aportado por los factores de riesgo tradicionales para la población de mujeres menores de 55 años con enfermedad coronaria. Este conocimiento es relevante para el desarrollo de estrategias que permitan implementar medidas de promoción de estilo de vida saludable desde la infancia y la adolescencia, y permite identificar los programas de control prenatal como de tamización

para detectar, a su vez, las mujeres de alto riesgo para enfermedad coronaria que se beneficiarían de un seguimiento y un control estrictos de los factores de riesgo modificables.

### Financiación

El presente trabajo se realizó con recursos propios de los autores.

### Conflicto de intereses

No existe ninguno.

### Referencias

- Bairey N, Bonow RO, Sopko G, Balaban RS, Cannon RO 3rd, Gordon D, et al.** Women's Ischemic Syndrome Evaluation: Current status and future research directions. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop, October 2-4, 2002, executive summary. *Circulation*. 2004;109:805-7.
- Lloyd-Jones DM, Wilson PW, Larson MG, Beiser A, Leip EP, D'Agostino RB, et al.** Framingham risk score and prediction of lifetime risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2004;94:20-4.
- Chambless LE, Heiss G, Shahar E, Earp MJ, Toole J.** Prediction of ischemic stroke risk in the atherosclerosis risk in communities. *Am J Epidemiol*. 2004;160:259-69.
- Shaw LJ, Lewis JF, Hlatky MA, Hsueh WA, Kelsey SF, Klein R, et al.** Women's Ischemic Syndrome Evaluation: Current status and future research directions. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop, October 2-4, 2002. Section 5: gender-related risk factors for ischemic heart disease. *Circulation*. 2004;109:e56-8.
- Bairey CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, et al.** Insights from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. Part II: Gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(Suppl.):S21-9.
- Howard BV, Kuller L, Langer R, Manson JE, Allen C, Assaf A, et al.** Risk of cardiovascular disease by hysterectomy status, with and without oophorectomy: The Women's Health Initiative Observational Study. *Circulation*. 2005;111:1462-70.
- Germain AM, Romanik MC, Guerra I, Solari S, Reyes MS, Johnson RJ, et al.** Endothelial dysfunction: a link among pre-eclampsia, recurrent pregnancy loss, and future cardiovascular events? *Hypertension*. 2007;49:90-5.
- Agatista PK, Ness RB, Roberts JM, Costantino JP, Kuller LH, McLaughlin MK.** Impairment of endothelial function in women with a history of pre-eclampsia: An indicator of cardiovascular risk. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286:H1389-93.
- Haukkaa L, Salminen M, Laivuori H, Leinonen H, Hiilesmaa V, Kaaja R.** Risk for subsequent coronary artery disease after pre-eclampsia. *Am J Cardiol*. 2004;93:805-8.
- Smith GC, Pell JP, Walsh D.** Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. *Lancet*. 2001;357:2002-6.
- Sattar N, Greer IA.** Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: Opportunities for intervention and screening? *BMJ*. 2002;325:157-60.
- Nardi O, Zureik M, Courbon D, Ducimetière P, Clavel-Chapelon F.** Preterm delivery of a first child and subsequent mothers' risk of ischaemic heart disease: A nested case-control study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13:281-3.
- 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.
- Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, Keiding N, Ottesen B, Pedersen AT.** The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: Influence of hormone therapy. *Maturitas*. 2006;53:226-33.
- Shufelt CL, Bairey CN.** Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:221-31.
- Vlietstra RE, Frye RL, Kronmal RA, Sim DA, Tristani FE, Killip T 3rd.** Risk factors and angiographic coronary artery disease: A report from the coronary artery surgery study (CASS). *Circulation*. 1980;62:254-61.
- Lipinski M, Do D, Morise A, Froelicher V.** What percent luminal stenosis should be used to define angiographic coronary artery disease for noninvasive test evaluation? *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2002;7:98-105.
- Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J 3rd.** Factors of risk in the development of coronary heart disease—six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1961;55:33-50.
- Pepine CJ, Kerensky RA, Lambert CR, Smith KM, von Mering GO, Sopko G, et al.** Some thoughts on the vasculopathy of women with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(Suppl.):S30-5.
- Nohria A, Vaccarino V, Krumholz HM.** Gender differences in mortality after myocardial infarction. Why women fare worse than men. *Cardiol Clin*. 1998;16:45-57.
- Stangl V, Baumann G, Stangl K.** Coronary atherogenic risk factors in women. *Eur Heart J*. 2002;23:1738-52.
- Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fortmann S, Sans S, Tolonen H, et al.** Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet*. 2000;355:675-87.
- Lapidus L, Bengtsson C, Lindquist O, Sigurdsson JA, Rybo E.** Triglycerides—main lipid risk factor for cardiovascular disease in women? *Acta Med Scand*. 1985;217:481-9.
- Hokanson JE, Austin MA.** Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3:213-9.
- Willett WC, Hennekens CH, Bain C, Rosner B, Speizer FE.** Cigarette smoking and non-fatal myocardial infarction in women. *Am J Epidemiol*. 1981;113:575-82.
- Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, et al.** Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*. 2003;46:760-5.

27. **Bedinghaus J, Leshan L, Diehr S.** Coronary artery disease prevention: What's different for women? *Am Fam Physician.* 2001;63:1393-406.
28. **Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, *et al.*** Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. *JAMA.* 1995;273:461-5.
29. **Schulte H, von Eckardstein A, Cullen P, Assmann G.** Obesity and cardiovascular risk. *Herz.* 2001;26:170-7.
30. **Wessel TR, Arant CB, Olson MB, Johnson BD, Reis SE, Sharaf BL, *et al.*** Relationship of physical fitness Vs. body mass index with coronary artery disease and cardiovascular events in women. *JAMA.* 2004;292:1179-87.
31. **Berlin JA, Colditz GA.** A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol.* 1990;132:612-28.
32. **Berlin JA, Colditz GA.** A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol.* 1990;132:612-28.
33. **Douglas PS, Ginsburg GS.** The evaluation of chest pain in women. *N Engl J Med.* 1996;334:1311-5.
34. **Sesso HD, Lee IM, Gaziano JM, Rexrode KM, Glynn RJ, Buring JE.** Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation.* 2001;104:393-8.
35. **Barker D.** Birth weight and coronary heart disease in a historical cohort. *Int J Epidemiol.* 2006;35:886-7.
36. **Morris JA.** Fetal origin of maturity onset diabetes mellitus: Genetic or environmental cause? *Med Hypotheses.* 1998;51:285-8.
37. **Haukkamaa L, Salminen M, Laivuori H, Leinonen H, Hiilesmaa V, Kaaja R.** Risk for subsequent coronary artery disease after pre-eclampsia. *Am J Cardiol.* 2004;93:805-8.
38. **Kaaja R, Kinnunen T, Luoto R.** Regional differences in the prevalence of pre-eclampsia in relation to the risk factors for coronary artery disease in women in Finland. *Eur Heart J.* 2005;26:44-50.
39. **McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ.** Cardiovascular sequelae of pre-eclampsia/eclampsia: A systematic review and meta-analyses. *Am Heart J.* 2008;156:918-3.
40. **Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ.** Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007;335:974.
41. **Chavez-B L, Salazar L, Brilla-S A, Herrmann FH.** Estudio de factores trombogénicos en pacientes menores de 45 años con infarto de miocardio. *Rev Costarric Cardiol.* 2002;4:5-10.
42. **Jumbo LA, Aragón JC, Aguiar B, Álvarez A, López J.** Enfermedad coronaria en la mujer ama de casa con prueba de esfuerzo positiva. *Rev Ecuat Cardiol.* 1997;5:212-7.
43. **Ciruzzi MA, Rozlosnik J, Pramparo PC, Delmonte H, Paterno C, Soifer S, *et al.*** Factores de riesgo para infarto agudo de miocardio en la Argentina. *Rev Argent Cardiol.* 1996;64(Suppl.2):9-40.
44. **Sattar N, Ramsay J, Crawford L, Cheyne H, Greer IA.** Classic and novel risk factor parameters in women with a history of pre-eclampsia. *Hypertension.* 2003;42:39-42.
45. **Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gotto AM Jr, *et al.*** Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM -1 and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation.* 1997;96:4219-25.