

Diferencias de género en el ictus isquémico

Mila Perea¹ y Joan Montaner²

¹Servicio de Urgencias, Hospital Clínic, Barcelona

²Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

Resumen

El ictus es la primera causa de muerte en las mujeres en nuestro país. Las diferencias en cuanto a sexo en el ictus isquémico no queda claro si se deben a un fenómeno puramente biológico, en el que la respuesta a la isquemia cerebral es diferente en mujeres respecto a hombres (dimorfismo), o si por el contrario la disparidad en proporcionar servicios médicos entre hombres y mujeres pudiera existir y explicar el peor pronóstico de la enfermedad en mujeres incluso después de ajustar por factores de confusión como la edad, ya que las mujeres sufren ictus varios años de media más tarde que los hombres. En cuanto a la etiología, los hombres sufren más ictus aterotrombóticos, mientras que los cardioembólicos son más frecuentes en las mujeres. Ello está en consonancia con que las mujeres presentan menor frecuencia de tabaquismo, consumo enólico y estenosis carotídea, pero más hipertensión, dislipidemia y fibrilación auricular. Parece que los sistemas de salud podrían no estar ofreciendo el mejor arsenal diagnóstico y terapéutico a las mujeres con ictus. De hecho, las mujeres son sometidas a menos exploraciones diagnósticas en la fase aguda del ictus y son tratadas con menor frecuencia que los hombres con activador tisular del plasminógeno, antiagregantes y anticoagulantes. Además, los hombres son dados de alta a su domicilio con más frecuencia, mientras que a las mujeres se las deriva más a centros de crónicos. Afortunadamente, estudios recientes parecen mostrar que esta situación se está normalizando gracias a la estricta adherencia a las guías de práctica clínica. Por todo ello, cada área sanitaria debería hacer un esfuerzo por identificar y corregir este desequilibrio asociado al sexo al proporcionar atención médica, diagnóstico y tratamiento a las mujeres que sufren un ictus.

Palabras clave: dimorfismo, estrógenos, género, ictus, isquemia cerebral, riesgo vascular, sexo.

Diferencias de género en las enfermedades cardiovasculares

La influencia del sexo en las características y en el manejo del ictus isquémico agudo, así como determinar si existen diferencias por razón de sexo en el perfil y el tratamiento del ictus, han dado lugar a numerosos estudios en los últimos años. El interés en este campo ha ido aumentando claramente, como demuestra el número de artículos publicados. Los grupos de investigación de ictus de Canadá, los Estados Unidos y algunos países europeos han contribuido ampliamente a ello. Sin embargo, pueden observarse discrepancias entre los estudios, lo que motivó que nuestro grupo realizara un metaanálisis en 2012 incluyendo 45 estudios de distintos países y centros médicos con distintas experiencias que iban dirigidos de manera directa y específica a la cuestión de la diferencia de género en el ictus isquémico. Los resultados de nuestro metaanálisis indican que existen diferencias en el perfil agudo y en el manejo del ictus isquémico según el sexo, lo que incita a buscar soluciones a este fenómeno,

como podría ser una mayor adherencia a las guías internacionales¹.

Desde entonces han aparecido nuevos estudios muy interesantes con indicaciones sobre un cambio de tendencia, por lo que hemos realizado esta revisión actualizada.

Las diferencias respecto al sexo también se han descrito en otras enfermedades cardiovasculares; de hecho, se ha visto que a las mujeres con enfermedades cardíacas se les realizan menos procedimientos diagnósticos mayores invasivos y terapéuticos, incluso después de ajustar por factores de confusión como la edad. A este infratratamiento de las mujeres con enfermedades cardiovasculares también se le conoce como «síndrome de Yentl»². Afortunadamente, las diferencias de género en cuanto a cateterismo cardíaco e intervenciones percutáneas coronarias han descendido claramente en los últimos años.

Epidemiología del ictus según el sexo

El ictus es la tercera causa de muerte en el mundo y la causa más frecuente de discapacidad permanente en las

personas adultas. La incidencia global de ictus es de 258 por 100.000 habitantes al año. Entre los años 1970 y 2008, el ictus disminuyó en los países de renta alta un 42%, en contraste con los países de rentas medias y bajas, donde se ha incrementado un 100%. Sin embargo, incluso en los países donde ha disminuido la incidencia de ictus, la reducción del riesgo vital no ha sido proporcional y además tiende a ser mayor para los hombres que para las mujeres³.

A medida que las mujeres envejecen van adquiriendo mayor riesgo que los hombres de la misma edad, lo que se refleja en el descenso de las ratios en las tasas de incidencia hombre-mujer: de 1,49 a los 35-44 años a 1,21 a los 75- 84 años⁴.

Los estudios demográficos han mostrado que las mujeres tienen menor riesgo de ictus que los hombres cuando se compara por edad, aunque el riesgo de las mujeres es significativamente mayor después de los 85 años; tema importante si consideramos que las mujeres tienen mayor probabilidad de alcanzar y superar dicha edad⁵.

Por tanto, podemos decir que las mujeres tienen mayor riesgo de ictus a lo largo de su vida, y también de más recurrencias que los hombres. Este hecho se explica en parte por la mayor esperanza de vida de las mujeres y porque la edad no es un factor de riesgo modificable; así, las mujeres viven hasta edades en las que el riesgo de ictus es mayor. De media, el ictus se presenta en las mujeres 4 años más tarde que en los hombres (75 años en las mujeres frente a 71 en los hombres).

Otros estudios también muestran que las mujeres tienen mayor tasa de mortalidad por ictus que los hombres, y que, como decíamos antes, una posible explicación sería que la edad media para el primer ictus en los hombres es de 68,6 años y para las mujeres es de 72,9 años. De hecho, hombres y mujeres menores de 45 años tienen tasas de mortalidad similares⁴.

Por tanto, a medida que se envejece, la mortalidad por ictus aumenta de manera significativa, y aunque la tasa en las mujeres es menor que en los hombres de la misma edad, las diferencias van disminuyendo con los años. Una explicación clásica sobre

estas diferencias sería la pérdida neuroprotectora de los estrógenos en las mujeres posmenopáusicas, que comentaremos en detalle en los próximos apartados⁶.

Subtipos de ictus y etiología según el sexo

Respecto a la incidencia de ictus, los hombres presentan con mayor probabilidad ictus isquémico, mientras que las mujeres tienen más riesgo de presentar hemorragias subaracnoideas.

En cuanto a los ictus isquémicos, parece que los hombres sufren con más frecuencia ictus aterotrombóticos, mientras que los cardioembólicos son más frecuentes en las mujeres. Esto está en consonancia con el hecho de que las mujeres presentan menor frecuencia de tabaquismo y de consumo enólico, así como menos patología cardíaca isquémica, vasculopatía periférica, estenosis carotídea y aterosclerosis aórtica¹.

Otras causas arteriales de ictus isquémico más frecuentes en la mujer son la displasia fibromuscular y la disección carotídea, que pueden

presentarse asociadas o no. Los estudios han demostrado que las mujeres están más afectadas de displasia fibromuscular que los hombres⁵, con una proporción de 9:1.

También la trombosis de senos venosos es más prevalente en las mujeres, sobre todo en las jóvenes y de mediana edad (ratio mujer-hombre: 3:1). El factor de riesgo al que se atribuye esta diferencia de sexo es el uso de anticonceptivos orales.

Factores biológicos, dimorfismo, hormonas, genética...

Las diferencias en cuanto a sexo o género en el ictus isquémico no queda claro si se deben a un fenómeno puramente biológico, en el cual la respuesta a la isquemia cerebral y los riesgos son diferentes con respecto a los hombres (también conocido como dimorfismo del ictus), o si por el contrario pudiera existir alguna disparidad en los servicios médicos proporcionados a hombres y mujeres. Sabemos que existen una serie de factores biológicos y aspectos específicos del ictus en la mujer, que a continuación comentamos.

Hormonas sexuales

Los valores de estrógenos fluctúan en la mujer a lo largo del ciclo menstrual y descienden significativamente en la menopausia. Existen pocos estudios sobre la relación entre los valores de estrógenos endógenos y el riesgo de ictus en la mujer, y en los resultados de estos estudios podemos decir que no se ha encontrado relación entre el estradiol y el riesgo de ictus isquémico.

Las concentraciones de testosterona son más estables que las de estrógenos a lo largo de la vida de la mujer, y unos valores bajos de testosterona se han asociado con un riesgo mayor de ictus en el hombre, pero no en las mujeres. Los valores bajos de dehidroepiandrosterona, hormona adrenal involucrada en la síntesis de estrógenos y testosterona, también se han asociado con un incremento del riesgo de ictus isquémico y con mayor gravedad del ictus.

Se sabe que los estrógenos desempeñan un papel muy importante en el pronóstico del ictus, reduciendo la gravedad del infarto cerebral y regulando el tono vascular. Los

estrógenos atenúan los efectos del ictus en las mujeres premenopáusicas; así, el aporte sanguíneo en las mujeres premenopáusicas es mejor que en los hombres durante y después del ictus isquémico, lo que conlleva un menor volumen del infarto⁷.

Varios estudios han demostrado que el 17-beta estradiol influye directamente en la supervivencia neuronal en el ictus. Se ha demostrado que valores fisiológicos de 17-beta estradiol inhiben el daño inducido por la infrarregulación de bcl-2, resultando en un incremento de la supervivencia neuronal en la corteza cerebral. Además, se ha visto que, tras la oclusión de la arteria cerebral media, el 17-beta estradiol puede atenuar los procesos de apoptosis.

Los receptores de progesterona también están presentes en el endotelio vascular y su activación disminuye la inflamación, el edema y el estrés oxidativo, por lo que reduce el infarto cortical.

El factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), aunque no es específico de ningún sexo, tiene efectos

neuroprotectores similares a los estrógenos. Así, el descenso de IGF-1 ligado a la edad en las mujeres, en conjunción con la caída de los estrógenos en la menopausia, podría explicar la incidencia de ictus y su mayor gravedad en las mujeres mayores⁸.

Edad de la menarquia

Las mujeres con una edad extremadamente temprana para la menarquia parecen presentar un mayor riesgo de sufrir ictus en la edad adulta. Se ha visto que mujeres con la menarquia a los 10 años o antes presentaban mayor riesgo de ictus a lo largo de su vida que aquellas que la tuvieron a los 13 años; sin embargo, las mujeres con menarquia a partir de los 17 años también presentaban mayor riesgo de ictus⁹.

Menopausia

Se sabe que las mujeres en edad reproductiva tienen un menor riesgo de enfermedades cardiovasculares que los hombres en la misma franja de edad y con el mismo estilo de vida, y que las

mujeres que presentan menopausia precoz incrementan su riesgo cardiovascular. La menopausia se asocia con alteraciones del perfil lipídico, con disminución del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y aumento del colesterol no HDL, lo que contribuye a la aterosclerosis. Una mayor duración de la vida reproductiva de la mujer (años entre la menarquia y la menopausia) se ha asociado con un menor riesgo cardiovascular a 10 años en las mujeres posmenopáusicas según la escala de riesgo de Framingham, así como con menor riesgo de ictus⁹.

Anticonceptivos hormonales

Existen diversas formulaciones que contienen una combinación de estrógenos y progestágenos o solo progesterona, que se administran por vía oral, transdérmica o vaginal. Los contraceptivos combinados (estrógenos más progestágenos) son trombogénicos, y desde su aparición en la década de 1960 se ha ido reduciendo la dosis de estrógenos que contienen. Así, los anticonceptivos de segunda generación se han asociado con una *odds ratio* (OR)

de 2,54 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1,96-3,28) y los de tercera generación con una OR de 2,03 (IC95%: 1,15-3,57) de ictus. Los anticonceptivos que solo contienen progestágenos no se han asociado con un mayor riesgo de ictus isquémico, aunque los estudios son limitados. Los métodos de administración no orales parecen tener el mismo riesgo de ictus que las formulaciones orales. Además, el riesgo de ictus aumenta en presencia de otros factores de riesgo cardiovascular, como por ejemplo el tabaquismo, las migrañas con aura y la edad mayor de 35 años. Los anticonceptivos hormonales son usados por millones de mujeres y la mayoría presenta un perfil de bajo riesgo; de hecho, el riesgo de ictus asociado a los anticonceptivos hormonales es menor que el riesgo de ictus durante el embarazo.

Por tanto, aunque está claro que existe una asociación entre los anticonceptivos hormonales y el ictus isquémico, que se magnifica si existen otros factores de riesgo de ictus, los anticonceptivos con 30 µg de estrógenos se consideran seguros y efectivos, pero en pacientes de alto

riesgo debería considerarse el uso de anticonceptivos solo con progestágenos o de otros métodos de anticoncepción no hormonales⁹.

Terapia hormonal sustitutiva

Los estudios prospectivos observacionales y los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que existe un aumento del riesgo de ictus isquémico en mujeres posmenopáusicas bajo tratamiento hormonal sustitutivo. La incidencia de ictus en mujeres de 50-59 años es relativamente baja, con dos casos adicionales de ictus por 100.000 mujeres y año tomando tratamiento hormonal sustitutivo. Existe además una relación entre la dosis de estrógenos y el ictus, aumentando el riesgo con las dosis más altas. Los datos son más limitados para las formulaciones de estrógenos transdérmicas, que no se han asociado a aumento del riesgo de ictus, aunque si se analiza según la dosis, realmente solo los que contenían bajas dosis de estrógeno (≤ 50 µg al día de estradiol) no se asociaron con un mayor riesgo de ictus⁹.

Embarazo y puerperio

El embarazo y el puerperio son situaciones fisiológicas que se asocian a un aumento del riesgo de ictus. En un amplio estudio poblacional realizado en Inglaterra se vio que la incidencia de ictus en mujeres embarazadas era nueve veces mayor que en mujeres de la misma franja de edad no embarazadas, y tres veces mayor en el posparto inmediato. El riesgo de cualquier evento trombótico, incluyendo el ictus isquémico, permanece aumentado hasta 12 semanas después del parto. La eclampsia y la preeclampsia son los factores de riesgo más importantes para el ictus isquémico y hemorrágico en el embarazo, riesgo que se ve potenciado por las infecciones del tracto urinario preexistentes, la hipertensión arterial, los estados protrombóticos y las coagulopatías. Complicaciones del embarazo como la hipertensión inducida por el embarazo, la diabetes *mellitus* gestacional y la preeclampsia se asocian a riesgo de ictus a largo plazo. En mujeres con ictus previos, el riesgo de recurrencia de ictus aumenta en el periodo periparto y en el posparto⁹.

Factores genéticos

Varios estudios han señalado que existe una implicación genética significativa en el ictus isquémico, y se sabe que la carga hereditaria es mayor en las mujeres que han tenido un ictus que en los hombres, de modo que las mujeres que han sufrido un ictus tienen mayor probabilidad que los hombres de tener antecedentes familiares maternos de ictus¹⁰.

Factores de riesgo de ictus según el sexo

La mayoría de los estudios acerca de los factores de riesgo muestran resultados similares, aunque existen diferencia geográficas; así, los hombres presentan mayor frecuencia de dislipidemia que las mujeres en Norteamérica, pero no en Europa, y la enfermedad vascular periférica también es más frecuente en los hombres que en las mujeres en Europa, pero no en Norteamérica. Esto podría deberse, en parte, a que los hombres son sometidos a exploraciones diagnósticas con mayor frecuencia que las mujeres¹.

En general, la mayoría de los factores de riesgo modificables son más frecuentes en los hombres, pero cuando consideramos solo pacientes con ictus el riesgo de presentar un ictus es mayor en las mujeres que tienen estos factores de riesgo. Por ejemplo, la hipertensión arterial y la fibrilación auricular (FA) son más frecuentes en los hombres que en las mujeres premenopáusicas, pero las mujeres que presentan estos factores de riesgo tienen un mayor riesgo de desarrollar un ictus que los hombres. Igualmente ocurre con la diabetes tipo 2, que aun siendo más frecuente en los hombres confiere mayor riesgo de ictus a las mujeres.

En una revisión sistemática que incluía 64 estudios de cohortes se vio que las mujeres con diabetes *mellitus* presentaban un 27% más de riesgo que los hombres diabéticos. El sexo femenino también aumenta el riesgo de presentar un ictus mortal en pacientes con diabetes *mellitus*. Igualmente, se sabe que la presencia de síndrome metabólico en las mujeres dobla el riesgo de ictus isquémico, y sin embargo no hay efectos

estadísticamente significativos en los hombres^{5,11,12}.

El riesgo de desarrollar FA es 1,5-2 veces mayor en los hombres que en las mujeres, pero debido a que las mujeres viven más tiempo que los hombres y a que la prevalencia de FA aumenta con la edad, el número absoluto de mujeres con FA es mayor que el de hombres. En comparación con los hombres, las mujeres con FA presentan mayor riesgo de dependencia y recurrencia 36 meses después del ictus, tras ajustar por factores como el subtipo de ictus, la gravedad y los factores de riesgo. Las actuales guías sobre FA recomiendan el uso de la escala CHA2DS2-VASc, que incluye el sexo femenino en el cálculo del riesgo de ictus en pacientes con FA¹².

En el hombre, el tabaquismo y el abuso de alcohol son más significativos, así como la presencia de infarto agudo de miocardio previo o enfermedad arterial periférica¹³. La disminución de los valores de testosterona circulante se ha asociado con un aumento de la incidencia de ictus en los hombres tras ajustar por factores de riesgo cardiovasculares comunes. Aunque la conexión fisiopatológica entre la

testosterona y el desarrollo de ictus no está clara, unos valores bajos de testosterona se han asociado a síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y patología aórtica, que a su vez son factores de riesgo independientes para el ictus.

La migraña, en especial la migraña con aura, es otro factor de riesgo de ictus isquémico, siendo este riesgo también mayor en las mujeres que en los hombres.

Finalmente, aunque el deterioro cognitivo no está incluido entre los factores de riesgo de ictus en las actuales guías de prevención primaria, los datos disponibles de numerosos estudios de cohortes apoyan la existencia de una fuerte asociación entre el deterioro cognitivo y el riesgo elevado de ictus. En ninguno de estos estudios se han examinado las diferencias por sexo, pero sabemos que la prevalencia y la incidencia de demencia son mayores en las mujeres que en los hombres¹².

Presentación clínica y retraso en la atención aguda según el sexo

Los estudios respecto a la presentación clínica del ictus según el sexo son

limitados. Las mujeres suelen presentar con más frecuencia que los hombres síntomas generalizados y menos signos clásicos. Así, por ejemplo, las mujeres suelen presentar con mayor frecuencia desorientación, debilidad generalizada, alteraciones mentales, cefalea, dolor y alteración de la consciencia. Las mujeres también pueden presentar incontinencia urinaria, déficits visuales (como diplopía) y disfasia. Los hombres se presentan más frecuentemente con nistagmo y alteraciones sensoriales^{11,14}. Estas diferencias en la presentación clínica entre hombres y mujeres parece que influyen en el retraso prehospitalario para la atención médica.

El tiempo que tardan en consultar las mujeres, según algunos estudios, es superior al de los hombres, aunque hay estudios que muestran lo contrario o que no encuentran diferencias significativas por sexo. Dicho posible retraso en solicitar atención en las mujeres se ha atribuido al hecho de que suelen tener presentaciones clínicas más atípicas que los hombres, lo que podría retrasar la consulta a

urgencias y además potenciar el hecho de que haya mayores errores diagnósticos. También, según varios estudios, las mujeres suelen sufrir el ictus a edades más avanzadas que los hombres y es más probable que vivan solas o estén institucionalizadas. Es evidente que el hecho de vivir solas incrementa el retraso en la atención médica.

La diferencia en las tasas de activación del servicio de emergencias médicas (SEM) también podría contribuir a las diferencias en el pronóstico del ictus según el sexo y la etnia. En un estudio que incluyó 398.798 pacientes del registro americano GWTG Stroke se objetivó que menos de un 60% de las personas con ictus fueron llevadas por el SEM, y que ello difería según la raza y el sexo: las mujeres blancas fueron las que más usaron el traslado vía SEM, y los hombres hispanos, los que menos. También se vio que la paresia, la alteración del nivel de consciencia y la afasia son los síntomas que más se asociaron al traslado vía SEM¹⁵.

En cuanto a la atención urgente hospitalaria, en un estudio retrospectivo que incluyó personas

atendidas en el servicio de urgencias hospitalarias con ictus e inicio de los síntomas menos de 6 horas antes se vio que no había diferencias según el sexo en cuanto al nivel de triaje asignado ni el tiempo hasta la realización de una tomografía computarizada o la administración de activador tisular del plasminógeno (tPA). Lo que sí se constató es que los pacientes con menor puntuación en la escala NIHSS o síntomas atípicos sí eran asignados a niveles de triaje menos graves y, por tanto, presentaban mayor demora en la atención y la realización de pruebas diagnósticas¹⁶.

En otro estudio realizado con 29.549 pacientes con ictus del registro danés no se observaron diferencias según el sexo en la calidad de la atención aguda hospitalaria¹⁷.

Por tanto, podemos afirmar que los protocolos en urgencias disminuyen las diferencias de tratamiento por cuestión de sexo y pueden ser una de las mejores herramientas para corregir cualquier disparidad en la atención de las mujeres con ictus.

Exploraciones diagnósticas realizadas según el sexo

Respecto a los procedimientos diagnósticos, varios estudios sugieren que hay diferencias en cuanto al número y el tipo de procedimientos diagnósticos realizados. En las pruebas diagnósticas se ha visto que las mujeres tienen menos probabilidad de que se les realice una prueba de imagen cerebral, un Doppler, una ecocardiografía y una angiografía, en comparación con los hombres de la misma edad¹¹.

Otro estudio también encontró que a las mujeres se les realizan menos ecocardiografías, angiografías, monitorizaciones cardíacas y estudios de lípidos; sin embargo, tras ajustar por la edad las diferencias entre hombres y mujeres no fueron significativas, excepto para el estudio de lípidos¹⁸.

En nuestro estudio pudimos ver que las mujeres afectas de ictus presentaban con mayor frecuencia FA que los hombres, lo que explicaría la mayor frecuencia de ictus cardioembólicos en ellas. Este hecho podría explicar que los neurólogos

consideren que el estudio etiológico está completo al hallar anomalías en el ritmo cardíaco, y por tanto que las mujeres sean sometidas a menos exploraciones diagnósticas como resonancia magnética cerebral o ecocardiografía¹.

Tratamiento del ictus según el sexo

En cuanto a los tratamientos del ictus, hay estudios que muestran que las mujeres han recibido con menos frecuencia tratamientos específicos del ictus. Algunos estudios señalan que las mujeres son tratadas con menor frecuencia que los hombres con tPA y antiagregantes.

Las discrepancias en cuanto a los tratamientos se han estimado en varios estudios, en especial respecto al tratamiento trombolítico, pero los resultados no son concluyentes. En un estudio retrospectivo se vio que el sexo masculino incrementaba la probabilidad de ser tratado con tPA recombinante intravenoso¹⁹. Estos hallazgos son alarmantes si tenemos en cuenta que la incidencia de ictus es mayor en las mujeres. La principal razón para no tratar con fibrinólisis a

las mujeres fue el retraso en acudir debido a una presentación atípica.

Dado que las mujeres presentan con mayor frecuencia síntomas inespecíficos, viven solas, son sometidas a menos pruebas diagnósticas y hay importantes retrasos en la atención médica, se reduce la posibilidad de tratamientos dependientes del tiempo.

También hay estudios que indican que los hombres suelen ingresar con mayor frecuencia en unidades de ictus que las mujeres, aunque sea en estancias cortas.

Igualmente, las mujeres reciben con menor frecuencia tratamiento profiláctico de la trombosis venosa profunda a las 48 horas del ictus²⁰.

En cuanto a los tratamientos específicos, hay estudios que muestran que las mujeres son sometidas a menos endarterectomías carotídeas que los hombres, aunque esto es debatido en otros estudios, en los que se atribuye esta diferencia al hecho de que las mujeres presentan mayor riesgo perioperatorio que los hombres. Además, otros estudios han mostrado que solo las mujeres y los hombres

mayores de 70 años con estenosis carotídeas sintomáticas tratadas obtienen beneficios similares a largo plazo. En las mujeres con estenosis del 50-69% no hay beneficio, por lo que no es un tratamiento que se plantee en estos casos²¹.

En un estudio se analizaron 1.700.000 pacientes tratados/as con *stent* carotídeo o con endarterectomía en 14 años. El mayor hallazgo fue que en pacientes con idénticos factores de riesgo y enfermedad carotídea, tanto sintomática como asintomática, con implante de *stent*, el sexo femenino fue una variable importante asociada a peor pronóstico, incluyendo mayor riesgo de ictus y de mortalidad hospitalaria. Las mujeres presentaban mejor pronóstico si eran tratadas con endarterectomía²².

Tenemos, por tanto, mucha información complementaria y a veces contradictoria que hemos de analizar e interpretar de la forma más correcta para que los resultados nos permitan hacer recomendaciones sobre el uso de angioplastia o endarterectomía según el perfil y el sexo del paciente.

Diferencias en prevención secundaria según el sexo

Aunque las mujeres reciben con menor frecuencia tratamiento antiagregante con ácido acetilsalicílico, se sabe que este reduce el riesgo de ictus isquémico en mujeres y que tiene mínimos efectos en los hombres. Se desconoce a qué se debe, pero algún estudio apunta a que las hormonas sexuales interaccionan en las vías de la trombosis^{20,23}.

Al igual que con el ácido acetilsalicílico, el tratamiento anticoagulante con warfarina también se ha usado con menor frecuencia en las mujeres al ingreso y al alta, aunque en las mujeres con ictus secundario a FA reduce de forma importante el riesgo de ictus en comparación con los hombres⁵.

En cuanto a los nuevos anticoagulantes orales, no se han hallado diferencias en la eficacia según el sexo. Sin embargo, en un estudio se ha visto que las mujeres recibían con mayor probabilidad dosis bajas de dabigatrán (110 mg) incluso tras ajustar por la edad y la comorbilidad. Dado que se ha demostrado que son las dosis más altas

de dabigatrán (150 mg) las que son superiores a la warfarina, podríamos estar infratratando a estas mujeres porque no reciben las dosis adecuadas para la prevención del ictus¹².

En nuestro metaanálisis encontramos que las mujeres recibieron menos tratamiento antiagregante y menos estatinas, de forma significativa. Resulta también curioso que las mujeres tengan las mismas tasas de tratamiento con warfarina que los hombres cuando según nuestros resultados debería ser más alta la tasa de mujeres tratadas con warfarina. Por otra parte, los tratamientos de prevención secundaria deberían darse por igual en ambos sexos e independientemente de la edad.

Pronóstico según el sexo

Existen estudios con resultados contradictorios acerca de si existen diferencias en la supervivencia y la gravedad del ictus entre hombres y mujeres. Es posible que esto se deba al diseño de los estudios, ya que son muy variados y con muchas variables de confusión, y a veces no recogen adecuadamente la gravedad del ictus, los condicionantes previos al ictus o si

realmente el ictus es la causa de la muerte.

En general, las mujeres presentan ictus más graves y una estancia hospitalaria más larga, tienen una mayor tasa de mortalidad y, si sobreviven, un porcentaje mayor que en los hombres quedan discapacitadas, lo que resulta en una menor calidad de vida tras el ictus^{5,24}.

La limitación en las pruebas diagnósticas y en los tratamientos podría contribuir a un peor pronóstico. Esto resulta inquietante especialmente cuando se ha visto que las mujeres han presentado respuestas al tPA al menos tan buenas como los hombres.

En un estudio realizado por Dehlendorff et al.¹³, tras ajustar por factores cardiovasculares, tipo de ictus, estado marital y nivel socioeconómico, se vio que las mujeres mayores de 60 años presentaban ictus más graves. En cuanto a la mortalidad, en la primera semana tras el ictus hubo 5,5 muertes, de las cuales por causa del ictus fueron el 4,2%. En el primer mes hubo un 9,9% de muertes y por causa del ictus fueron el 6,9%. El ictus fue la causa de muerte en

el 76% de los casos en la primera semana y en el 70% en el primer mes. El riesgo de muerte por ictus en el primer mes sin ajustar por ninguna variable fue mayor en las mujeres de 50 a 85 años, pero no fue significativo tras ajustar por la gravedad del ictus y su tipo, el nivel socioeconómico y los factores cardiovasculares. Después de los 65 años de edad, el riesgo de muerte en los hombres tiende a crecer gradualmente, sobre todo a mitad de los 70 años, superando al de las mujeres. Por subtipos de ictus (isquémico/hemorrágico) se ve la misma tendencia de mayor supervivencia en las mujeres. El estudio demuestra diferencias según el sexo en cuanto a la gravedad del ictus y la supervivencia. Con pequeñas diferencias en jóvenes, las mujeres mayores tienen ictus más graves, pero es más probable que sobrevivan. Se concluye, por tanto, que la gravedad es el determinante más importante en la supervivencia a corto plazo tras el ictus¹³.

Los valores bajos de testosterona circulante en los hombres a partir de los 65 años de edad se asocian a más muertes por cualquier causa, aunque principalmente cardiovascular. Ello

podría influir en la fase aguda del ictus, ya que está en relación con las concentraciones de glucosa, la resistencia a la insulina, los lípidos, las citocinas inflamatorias y el tono vascular.

En cuanto al destino al alta, los hombres suelen ser dados de alta al domicilio con mayor frecuencia, mientras que las mujeres son derivadas a centros de crónicos²⁵.

Por otra parte, las mujeres presentan con más frecuencia depresión tras el ictus que los hombres, lo que podría deberse a que tienen menos soporte social que los hombres y suelen vivir solas, en comparación con los hombres de la misma edad^{26,27}. De hecho, se sabe que las mujeres mayores son más vulnerables a la soledad y al aislamiento social, y tienen menor soporte social y redes sociales más limitadas que los hombres. Las mujeres mayores de 75 años presentan al menos el doble de probabilidad de vivir solas que los hombres de su franja de edad (46% de mujeres frente a 23% de hombres), lo cual, como ya hemos visto, influye en el retraso en la llegada al hospital y en la administración de tratamientos que dependen del tiempo, y por tanto en el

pronóstico. Hay un estudio²⁸ que muestra que realmente el aislamiento social, y no el vivir solo, se asocia con un incremento del 40% en el riesgo de evento cardiovascular y muerte, ya que vivir solo supone un marcador de independencia y de mejor estado de salud en la gente mayor.

Aunque la tasa de ingresos en centros de rehabilitación es similar en hombres y mujeres, ellas presentan menor tasa de recuperación funcional tras el ictus²⁰.

Respecto a las secuelas y la recuperación existen evidencias claras de que las mujeres, tras el ictus, tienen más limitaciones en su actividad diaria (medido con la escala de Rankin modificada o índice de Barthel), peor calidad de vida relacionada con la salud (escala HRQoL) y mayor prevalencia de depresión que los hombres. El estado de salud previo al ictus también desempeña un papel importante en cuanto a las diferencias por sexo en la recuperación, y no solo la comorbilidad cardiovascular, sino también la musculoesquelética (p. ej., artrosis, osteoporosis, etc.). También el deterioro cognitivo previo y los trastornos mentales, que son más prevalentes en

las mujeres que en los hombres, en parte por la mayor edad de la mujer en el momento de la presentación del ictus, podrían estar mermando aún más las capacidades físicas y las reservas cognitivas que son relevantes para enfrentarse al proceso de recuperación²⁷.

También se ha expuesto que los factores socioeconómicos pueden influir en el pronóstico y la recuperación tras un ictus, ya que las mujeres mayores suelen presentar un menor nivel socioeconómico que los hombres, pero actualmente no existen evidencias científicas claras que lo apoyen²⁷.

Conclusión

Parece que los sistemas de salud podrían no estar ofreciendo el mejor arsenal diagnóstico y terapéutico a las

mujeres con ictus. De hecho, a las mujeres se les realizan menos pruebas diagnósticas en la fase aguda del ictus y son tratadas con menor frecuencia con tPA, antiagregantes y anticoagulantes que los hombres. Afortunadamente, los estudios parecen mostrar que esta situación se está normalizando gracias a la estricta adherencia a las guías de práctica clínica, por lo que está en nuestras manos realizar un cambio en la atención a las mujeres que sufren un ictus, que es la enfermedad que más las mata y discapacita en nuestro entorno.

Por todo ello, proponemos que cada área sanitaria debe hacer un esfuerzo por identificar y corregir este desequilibrio asociado al sexo al proporcionar atención médica, diagnóstico y tratamiento a las mujeres que sufren un ictus.

no se le da la importancia que se merece. Desde mi punto de vista, deberíais incluir también en vuestra

investigación la perspectiva de género. Además, habría que repensar y mirar de nuevo los síntomas focales de la enfermedad. En cuanto al relato, existe mucha literatura que dice que las mujeres contamos las cosas de forma distinta, y eso se refleja en la manera de expresarnos ante el personal clínico.

Joan Montaner: Me parece muy interesante lo que has comentado, ya que se trata de una enfermedad muy grave; es cierto que hay casos leves, pero en otros, por ejemplo una persona que no puede hablar y que está hemipléjica, no hay dudas en su diagnóstico. Siguiendo el hilo de las diferencias en cómo se expresan hombres y mujeres, la mujer explica mejor qué le sucede a su marido en urgencias o reivindica más nuestra atención, pero cuando la situación es al revés (la mujer enferma) esta situación es diferente. Tal vez es un tema del acompañante y sería muy interesante estudiarlo.

Eugenia Gil: El efecto del compañero aparece continuamente.

María Teresa Ruiz Cantero: Hace años, un colega hizo una tesis doctoral sobre

la validez de los certificados de defunción y averiguó que las mujeres morimos más de paro cardíaco, porque cuando no se sabe la causa del fallecimiento se asume que es por paro cardíaco; así, llegó a la conclusión de que las mujeres moríamos de inespecificidad. No sé si deberíamos hablar de los síntomas inespecíficos, porque tal vez si indagáramos más ya no se diría que son inespecíficos, sino que serían específicos de las mujeres.

Joan Montaner: Es una reflexión muy interesante. Deberíamos quitar la etiqueta de inespecífico cuando no encaje a la perfección en el patrón típico, y deberíamos investigar más estos síntomas supuestamente inespecíficos. Sería un ejercicio interesante, como la propuesta de la charla anterior de incluir apartados específicos sobre perspectiva de género en los capítulos de los libros de referencia.

Raúl Mercer: También se podría aplicar en el caso de los patrones atípicos.

Mar Blasco: Me parece muy buen análisis, pero me ha sorprendido mucho el patrón norte-sur que existe.

Debate

Eugenia Gil: El infarto cerebral es un claro ejemplo de cómo a una enfermedad prevalente en las mujeres

¿Cómo se explicaría? ¿Tiene que ver con los ingresos, con las diferencias en el sistema sanitario entre las comunidades autónomas? ¿En algún momento se han comparado las mujeres del norte con las del sur?

María Teresa Ruiz Cantero: También podría estar relacionado con el desarrollo del indicador de género, que está más desarrollado en el norte que en el sur.

Joan Montaner: Aún sabemos poco. Sabemos que en el sur hay más pobreza y muchos aspectos que dependen del nivel socioeconómico: la adherencia, los factores de riesgo cardiovasculares, o tener controladas la hipertensión, la diabetes y la lipidemia. También hay menos recursos sanitarios de forma directa; en Andalucía todavía tenemos tres hospitales sin unidades de ictus, por ejemplo. Aparte de los factores norte-sur y socioeconómico, también debe haber otros que desconocemos y que estamos estudiando, como es el caso del «cinturón del ictus» y de algunas zonas atlánticas (Galicia, Portugal, una zona de Estados Unidos) donde la incidencia es mayor. En cuanto a la distribución, en nuestro país la

proporción de mujeres y hombres en este cinturón del ictus es igual.

María Teresa Ruiz Cantero: Nosotros hemos hecho estudios sobre cómo se asocia el indicador «desarrollo de género» con las prescripciones de analgésicos y con el factor «dolor» como control, y la conclusión es que se sigue prescribiendo más analgésicos a las mujeres que a los hombres. Y se prescribe más en las comunidades autónomas con menor desarrollo de género, que es un indicador compuesto que incluye los ingresos, la educación y la esperanza de vida. Nos podemos plantear en qué medida, en una comunidad que tenga un menor desarrollo de género, existe más frecuencia de ictus; esto podría estar relacionado con un contexto sexista.

Joan Montaner: Es una reflexión muy interesante. Creo que debe tener relación, y si esta enfermedad tiene impacto en la salud y el coste, tenemos que discriminar positivamente lo que estamos haciendo. Cuando comparamos los países de Europa y los Estados Unidos con otros países menos desarrollados, en los cuales no hay estudios de este tipo y las tasas de

mortalidad son más altas, supongo que sí, que estas diferencias están relacionadas con nuestro nivel cultural, y el de nuestros médicos y médicas.

Judith Usall: Mi reflexión iba en la línea de que el concepto de «típico» es de hombre y el de «atípico» es de mujer. Cuando hablábamos de qué habría que hacer idealmente en los libros de medicina tal vez deberíamos ir mucho más allá y no hablar sobre un tema y después añadir el apartado sobre la mujer, porque esto tiene que ver con el androcentrismo. Deberíamos decir qué hay en común y después lo específico de mujeres y de hombres.

María Teresa Ruiz Cantero: Tras el estudio que hemos hecho en el campo de las cardiopatías hemos llegado a la conclusión de que hay tres categorías: los problemas específicos de las mujeres, los problemas específicos de los hombres y los problemas que erróneamente se consideran comunes (o diferentes) a mujeres y hombres.

Judith Usall: Pero que no son comunes, sino más bien de los hombres. Como ideal esperaba que se acabase con la etiqueta de «específicos de la mujer» como única variante, y

categorizar como enfermedades generales específicas de hombres y específicas de mujeres.

Joan Montaner: Estoy de acuerdo; el impacto en el caso del ictus sería en el patrón general.

Ana Belén Espejo: Retomando las diferencias norte-sur, actualmente hay una diferencia per cápita de 500 euros en gasto sanitario entre el País Vasco y Andalucía. Hay otras variables correlacionadas con el género, como los recursos, las situaciones socioeconómicas y la accesibilidad de los servicios. Nuestra práctica diaria ha cambiado en cuanto al tiempo y a la utilización de ordenadores; cada vez dedicamos menos tiempo a escuchar a las mujeres y más tiempo a rellenar registros que no explotamos. Deberíamos analizar cómo es el sistema de prestaciones, la falta de coberturas, el paso de una ley universal de coberturas a una de aseguramiento, y cómo afecta a la atención de las poblaciones menos favorecidas, como la inmigrante y la desempleada, en muchos casos formadas por mujeres.

Joan Montaner: Estoy de acuerdo; pasamos más tiempo delante del

ordenador, pero también creo que es una gran oportunidad, pues el análisis de bases de datos y los nuevos sistemas de información deberían ser capaces de alertarnos de que un paciente no ha recibido la medicación que tocaba. Tal vez estos sistemas sean los que obvian la visión preconcebida que tenemos de hombre y mujer, y sean capaces de alertarnos de nuestros errores. Es una gran oportunidad.

Ana Belén Espejo: Pero en tu caso, ¿tienes integrada la lista de comprobación de síntomas en tu historia clínica digital?

Joan Montaner: No, no la tengo integrada, pero debería, y es hacia donde tendríamos que dirigirnos. Puede ser una oportunidad, pero debemos hacer un uso inteligente de los recursos.

Lucero A. Juárez-Herrera: En nuestra investigación sobre la calidad de la atención sanitaria vimos que los pacientes se quejaban de que los profesionales médicos no les miran a los ojos cuando les atienden, porque están más centrados en el ordenador. Hay investigaciones que muestran que existen diferencias dependiendo del sexo de los médicos y de los pacientes. Y también hay una atención diferenciada del mismo personal médico cuando se trata de una consulta privada. Hay que contemplar todos estos matices y los determinantes sociales de la salud. Algunos artículos realizados en los Estados Unidos nos muestran claramente que médicamente no se trata del mismo modo a la población hispana y afroamericana, ni tampoco tienen los mismos indicadores en salud.

Bibliografía

1. Giralt D, Domingues-Montanari S, Mendioroz M, Ortega L, Maisterra O, Perea-Gainza M, et al. The gender gap in stroke: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand.* 2012;125:83-90.

2. Healy B. The Yentl syndrome. *N Engl J Med.* 1991;325:274-5.
3. Carandang R, Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, Kase CS, Kannel WB, et al. Trends in incidence, lifetime risk, severity, and 30-day mortality of stroke over the past 50 years. *JAMA.* 2006;296:2939-46.
4. Appelros P, Stegmayr B, Terent A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke.* 2009;40:1082-90.
5. Girijala RL, Sohrabji F, Bush RL. Sex differences in stroke: review of current knowledge and evidence. *Vasc Med.* 2017;22:135-45.
6. Reeves MJ, Bushnell CD, Howard G, Gargano JW, Duncan PW, Lynch G, et al. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *Lancet Neurol.* 2008;7:915-26.
7. Krause DN, Duckles SP, Pelligrino DA. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function. *J Appl Physiol (1985).* 2006;101:1252-61.
8. Sohrabji F. Estrogen-IGF-1 interactions in neuroprotection: ischemic stroke as a case study. *Front Neuroendocrinol.* 2015;36:1-14.
9. Demel SL, Kittner S, Ley SH, McDermott M, Rexrode KM. Stroke risk factors unique to women. *Stroke.* 2018;49:518-23.
10. Touze E, Rothwell PM. Sex differences in heritability of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2008;39:16-23.
11. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Pracucci G, Basile AM, Wolfe CD, et al. Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry. *Stroke.* 2003;34:1114-9.
12. Madsen TE, Howard VJ, Jiménez M, Rexrode KM, Acelayado MC, Kleindorfer D, et al. Impact of conventional stroke risk factors on stroke in women: an update. *Stroke.* 2018;49:536-42.
13. Dehendorff C, Andersen KK, Olsen TS. Sex disparities in stroke: women have more severe strokes but better survival than men. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(7):e001967.
14. Jerath NU, Reddy C, Freeman WD, Jerath AU, Brown RD. Gender differences in presenting signs and symptoms of acute ischemic stroke: a population-based study. *Gend Med.* 2011;8:312-9.
15. Mochari-Greenberger H, Xian Y, Hellkamp AS, Schulte PJ, Bhatt DL, Fonarow GC, et al. Racial/ethnic and sex differences in emergency medical services transport among hospitalized US stroke patients: analysis of the national get with the guidelines-stroke registry. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e002099.

16. Madsen TE, Choo EK, Seigel TA, Palms D, Silver B. Lack of gender disparities in emergency department triage of acute stroke patients. *West J Emerg Med*. 2015;16:203-9.
17. Palnum KD, Andersen G, Ingeman A, Krog BR, Bartels P, Johnsen SP. Sex-related differences in quality of care and short-term mortality among patients with acute stroke in Denmark: a nationwide follow-up study. *Stroke*. 2009;40:1134-9.
18. Gargano JW, Wehner S, Reeves M. Sex differences in acute stroke care in a statewide stroke registry. *Stroke*. 2008;39:24-9.
19. Reed SD, Cramer SC, Blough DK, Meyer K, Jarvik JG. Treatment with tissue plasminogen activator and inpatient mortality rates for patients with ischemic stroke treated in community hospitals. *Stroke*. 2001;32:1832-40.
20. McDermott M, Lisabeth LD, Baek J, Adelman EE, Garcia NM, Case E, et al. Sex disparity in stroke quality of care in a community-based study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26: 1781-6.
21. Alamowitch S, Eliasziw M, Barnett HJ; North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET); ASA Trial Group; Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Group. The risk and benefit of endarterectomy in women with symptomatic internal carotid artery disease. *Stroke*. 2005;36:27-31.
22. Dua A, Romanelli M, Upchurch GR Jr, Pan J, Hood D, Hodgson KJ, et al. Predictors of poor outcome after carotid intervention. *J Vasc Surg*. 2016;64:663-70.
23. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295:306-13.
24. Gall SL, Donnan G, Dewey HM, Macdonell R, Sturm J, Gilligan A, et al. Sex differences in presentation, severity, and management of stroke in a population-based study. *Neurology*. 2010;74:975-81.
25. Gargano JW, Reeves MJ; Paul Coverdell National Acute Stroke Registry Michigan Prototype Investigators. Sex differences in stroke recovery and stroke-specific quality of life: results from a statewide stroke registry. *Stroke*. 2007;38:2541-8.
26. Poynter B, Shuman M, Díaz-Granados N, Kapral M, Grace SL, Stewart DE. Sex differences in the prevalence of post-stroke depression: a systematic review. *Psychosomatics*. 2009;50: 563-9.
27. Gall S, Phan H, Madsen TE, Reeves M, Rist P, Jiménez M, et al. Focused update of sex differences in patient reported outcome measures after stroke. *Stroke*. 2018;49:531-5.
28. Boden-Albala B, Litwak E, Elkind MS, Rundek T, Sacco RL. Social isolation and outcomes post stroke. *Neurology*. 2005;64:1888-92.