

¿Qué tienen las mujeres en el corazón?

Manuel Martínez-Sellés

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Tradicionalmente se consideraba la insuficiencia cardiaca como una afección típicamente masculina. Sin embargo, aunque las mujeres con insuficiencia cardiaca están poco representadas en los ensayos clínicos (entre el 0 y el 32%) y en los servicios de cardiología, suponen ya algo más de la mitad de los casos e ingresos por este síndrome¹. Además, como las mujeres con insuficiencia cardiaca son más añosas que los varones², el envejecimiento de la población no sólo acarreará un aumento de prevalencia de la insuficiencia cardiaca, sino también una mayor proporción de pacientes mujeres. Actualmente, más del 60% de la mortalidad por insuficiencia cardiaca ocurre ya en mujeres y esto sucede pese a la mejor supervivencia de éstas respecto a los varones de igual edad, ya que la edad es el principal factor pronóstico en insuficiencia cardiaca. Estos hechos, junto con las cada vez más claras peculiaridades de la insuficiencia cardiaca en la mujer, están produciendo un número creciente de trabajos destinados a paliar la escasez de datos en lo que respecta a la insuficiencia cardiaca femenina.

Los estudios en pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica han demostrado, de forma unánime, menores tasas de mortalidad en las mujeres que en los varones, con unas diferencias que podrían ser más marcadas en el caso de la miocardiopatía dilatada no isquémica³. El origen de este mejor pronóstico femenino no está aclarado. Hay indicios de que la disfunción ventricular sistólica de ventrículo izquierdo no tiene valor pronóstico independiente en las mujeres. El estudio HOLA (Heart failure: Observation of Local Admissions) mostró una interacción sexo-fracción de eyección de ventrículo izquierdo, de modo que la disfunción sistólica predice mortalidad en varones pero no en mujeres con insuficiencia cardiaca⁴. Es importante reseñar que el sexo

femenino se relaciona con un mejor pronóstico en los estudios realizados en pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica⁵, pero el pronóstico es igual en ambos sexos en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección de ventrículo izquierdo normal⁶. Por otro lado, es bien conocido que la disfunción ventricular derecha se asocia a un peor pronóstico en pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica. Una posible explicación para el mejor pronóstico de las mujeres con este síndrome es que presentan menos afección ventricular derecha a igualdad de disfunción ventricular izquierda y presión pulmonar⁷. Además, en sujetos sanos, la fracción de eyección de ventrículo derecho es claramente superior en mujeres que en varones, mientras que la fracción de eyección de ventrículo izquierdo es similar en ambos sexos⁸, lo que hace sospechar una diferencia biológica relacionada con el sexo en la anatomía y la fisiología del ventrículo derecho.

¿Por qué es el ventrículo derecho (y el corazón) femenino más resistente a la insuficiencia cardiaca sistólica? En sujetos normales existen profundas diferencias anatómicas y fisiológicas relacionadas con el sexo. Así, respecto a los varones, las mujeres tienen un corazón de menor tamaño, arterias coronarias menores, presiones telediastólicas y volúmenes ventriculares menores y menor aumento de la fracción de eyección con el ejercicio, compensado por un mayor aumento del volumen telediastólico. Las mujeres presentan mejores parámetros de función diastólica que los varones de igual edad, y con el paso del tiempo éstos experimentan un deterioro de la función contráctil que no se observa entre las mujeres, en posible relación con una mayor pérdida anual de miocitos en los varones⁹. También tenemos que señalar que las hormonas sexuales tienen claros efectos en el sistema cardiovascular, particularmente relevantes en mujeres premenopáusicas. Se ha demostrado la presencia de receptores estrogénicos y androgénicos en aorta, arterias coronarias y tejido cardiaco, tanto en miocitos como en fibroblastos. Las hormonas sexuales podrían influir en la función contráctil por afectar a la cesión de calcio a las proteínas contráctiles. Los estrógenos modulan las citocinas proinflamatorias, incluido el factor de necrosis tumoral, e incrementan la actividad de la óxido nítrico sintetasa, lo que origina un efecto vasodilatador dependiente de endotelio. También favo-

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 1135-43

Correspondencia: Dr. M. Martínez-Sellés.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Gregorio Marañón.
Doctor Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.
Correo electrónico: mmselles@secardiologia.es

Full English text available from: www.revespcardiol.org

TABLA 1. Comparación de la adaptación del sistema cardiovascular al ejercicio y el embarazo

Ejercicio		Embarazo	
Cambios morfológicos	Cambios funcionales	Cambios morfológicos	Cambios funcionales
Hipertrofia ventricular	Aumento de frecuencia cardíaca	Aumento de diámetro telediastólico VI y VD	Aumento de frecuencia cardíaca
	Aumento de retorno venoso (aumento de precarga)	Aumento de tamaño auricular	Vasodilatación arterial y venosa
	Reducción de resistencias vasculares periféricas (reducción de poscarga)	Hipertrofia ventricular	Aumento de volumen sanguíneo (aumento de precarga)
	Aumento de volumen sistólico	Possible dilatación anillos auriculoventriculares	Reducción de resistencias vasculares periféricas (reducción de poscarga)
	Aumento de contractilidad	Reducción de elasticidad	Aumento de volumen eyección
	Aumento de gasto cardíaco		Aumento de contractilidad
			Aumento de gasto cardíaco

VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

recen el desarrollo de hipertrofia ventricular y modulan el crecimiento de los fibroblastos del tejido cardíaco, por lo que podrían influir en el remodelado ventricular directamente¹⁰.

En lo que se refiere a las situaciones patológicas de insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica, numerosos estudios han demostrado una mejor respuesta del corazón de la mujer respecto al del varón. Esta mejor respuesta se ha comprobado en distintos ámbitos, como son el remodelado ventricular, la actividad de los canales de iones miocárdicos, el músculo esquelético, la protección contra arritmias ventriculares, la activación simpática y neurohormonal (las mujeres con disfunción sistólica presentan menores cifras de péptido natriurético auricular y péptido natriurético de tipo B que los varones)⁴. También en modelos animales de miocardiopatía dilatada se ha podido comprobar ventajas en la expresión miocárdica de los receptores del ARN mensajero del factor de necrosis tumoral y en la reserva de hipertrofia⁴. Los trabajos experimentales han comprobado que los animales de sexo femenino responden mejor a las sobrecargas de volumen y de presión desarrollando hipertrofia ventricular concéntrica, mientras los machos desarrollan dilatación del ventrículo izquierdo y más mortalidad. Estas diferencias en el remodelado ventricular relacionadas con el sexo podrían estar relacionadas con el menor grado de necrosis y apoptosis de los miocitos que presentan las mujeres con insuficiencia cardíaca terminal respecto a los varones¹¹. Incluso se ha propuesto que las mujeres podrían estar protegidas contra mutaciones genéticas, ya que en los varones una alteración en el gen de la enzima de conversión de angiotensina se relaciona con un aumento del tamaño cardíaco y un aumento del riesgo cardiovascular, mientras que la misma alteración genética no se asocia con este incremento del riesgo en mujeres.

No está claro hasta qué punto estas diferencias fisiopatológicas explican el mejor pronóstico de las mujeres con insuficiencia cardíaca. Lo que sí sabemos es que sólo las mujeres pueden vivir una situación no patológica en la que se producen profundos cambios en la anatomía y la fisiología del corazón. Me refiero al embarazo, durante el cual se produce una elevación de la frecuencia cardíaca, los volúmenes sanguíneo y ventricular (ambos hasta un 50% superiores a los basales) y el gasto cardíaco y una hipertrofia ventricular, con disminución de las resistencias vasculares (por vasodilatación arterial y venosa y por la interposición de un circuito de baja resistencia como el sanguíneo de la placenta)¹². Las presiones de la arteria pulmonar no se modifican pues, aunque se produce un aumento del flujo sanguíneo pulmonar, a su vez se produce una disminución de las resistencias vasculares pulmonares. La cantidad de péptido natriurético auricular aumenta durante el embarazo y es uno de los mecanismos, junto con la activación hormonal, de los cambios descritos¹³. Muchos de estos cambios se mantienen durante al menos 1 año y algunos autores postulan que la persistencia de este remodelado cardiovascular podría reducir el riesgo de estas mujeres a lo largo de su vida¹⁴. Los cambios hemodinámicos que se observan durante el embarazo se asemejan a los que ocurren en los deportistas (tabla 1) y es bien conocido el beneficio del ejercicio en los pacientes con insuficiencia cardíaca. El embarazo podría suponer un «entrenamiento», con repercusión beneficiosa para la mujer, que quedaría más preparada para tolerar y adaptarse en el futuro a situaciones de estrés miocárdico. Además, recientemente, Bayes-Genis et al¹⁵ han demostrado la presencia de cardiomiocitos XY en el corazón de mujeres que habían tenido hijos varones. Aunque el significado y las implicaciones de este importante hallazgo están por aclarar, no podemos descartar que durante el em-

barazo se produzca un cierto rejuvenecimiento del corazón, lo que sería una ventaja a la hora de afrontar una posible situación futura de insuficiencia cardíaca sistólica. Es más, al ser las células madre femeninas más potentes que las masculinas¹⁶, se podría presumir un mayor beneficio para el corazón materno después de un embarazo de sexo femenino. Al abordar la relación del embarazo con la insuficiencia cardíaca, es obligatorio mencionar esa entidad tan desconocida que es la miocardiopatía perigestacional. Se la ha considerado secundaria a miocarditis, déficit nutricionales, alteraciones hormonales e incluso a la sobrecarga de volumen, pero las radicales alteraciones cardíacas, en este caso negativas, que se producen en estas pacientes también nos hablan de la profunda relación del embarazo con el corazón.

En este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Redondo-Bermejo et al¹⁷ publican un estudio basado en una cohorte de pacientes con insuficiencia cardíaca ingresados en un servicio de cardiología. Ese trabajo confirma el conocido distinto perfil clínico de las mujeres con insuficiencia cardíaca¹⁸, con más comorbilidad que los varones y menos enfermedad coronaria pese a ser más ancianas y tener más frecuentemente hipertensión arterial y diabetes. Al igual que estudios previos¹⁹, muestra el doble de prevalencia de fracción de eyección de ventrículo izquierdo normal en mujeres que en varones. Un importante hallazgo de ese trabajo es la baja tasa de coronariografía en la mujer (el 22 frente al 37% en varones). Aunque los motivos para realizar menos coronariografías en las mujeres pueden ser variados²⁰, existen evidencias de que otras pruebas diagnósticas inocuas como el ecocardiograma también son infrautilizadas en el sexo femenino¹⁹. También la edad avanzada se acompaña de una estrategia diagnóstica con menos pruebas complementarias, que es más marcada en el caso de las mujeres, de las que las ancianas son el grupo peor estudiado durante su ingreso²¹.

Lamentablemente, en lo que respecta a la influencia independiente del sexo en el pronóstico, el estudio de Redondo-Bermejo et al aporta menos datos. El trabajo analiza sólo a 412 pacientes (157 mujeres) seleccionados por su ingreso en cardiología, con un seguimiento escaso y muy variable (16 ± 9 meses). La mortalidad cardiovascular estuvo en torno al 15% en ambos sexos, pese a que las mujeres tenían una edad claramente superior (75 frente a 71 años en varones) y más comorbilidad, lo que estaría de acuerdo con una cierta protección en el sexo femenino. En lo que respecta a la mortalidad total, la *hazard ratio* (HR) por sexos presenta un intervalo de confianza del 95% muy amplio, lo que impide sacar conclusiones. De hecho, este intervalo de confianza incluye un posible incremento de mortalidad en los varones frente a las mujeres de hasta 1,4 veces. Aunque los estudios centrados en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica muy avanzada y

fracción de eyección de ventrículo izquierdo $< 20\%$ han encontrado una HR de varón frente a mujer entre 2,2 y 2,5, los estudios centrados en pacientes con grados menos avanzados de insuficiencia cardíaca y fracciones de eyección superiores, como el que presentan los autores, han encontrado HR más modestas, siempre $> 1,6^3$ y, por lo tanto, compatibles con los hallazgos del grupo de Murcia. Por último, los autores dan unos predictores de mortalidad distintos para varones (sólo edad) y mujeres (edad y anemia), pero no estudian si existe una interacción significativa del sexo con dichos predictores y en concreto con la anemia, lo que impide saber si la anemia tiene un efecto particularmente pernicioso en las mujeres. Como las mujeres tienen unas cifras de hemoglobina y hematocrito más bajas que los varones, ésta es una hipótesis que merece mucha atención. También queda por saber cuál es el manejo correcto de los pacientes con anemia (frecuentemente multifactorial) e insuficiencia cardíaca²²; esperamos que pronto haya resultados de trabajos que arrojen luz en este campo.

¿Qué tienen las mujeres en el corazón? Todo menos debilidad. Se desconoce si una cierta protección contra la insuficiencia cardíaca sistólica es universal en la mujer. Podría ser una variante de su capacidad genética/hereditaria para adaptarse a una sobrecarga de volumen y desarrollar hipertrofia ventricular reversible durante un posible embarazo. Por otro lado, este beneficio podría ser exclusivo o predominante en las mujeres que han estado embarazadas. Esperemos que futuros estudios ayuden a despejar esta incógnita.

BIBLIOGRAFÍA

- Martínez-Sellés M, García-Robles JA, Prieto L, Serrano JA, Muñoz F, Frades E, et al. Annual rates of admission and seasonal variations in hospitalizations for heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2002;4:779-86.
- Crespo Leiro MG, Paniagua Martín MJ. Insuficiencia cardíaca. ¿Son diferentes las mujeres? *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:725-35.
- Martínez-Sellés M, Domínguez Muñoa M, Martínez E, García Fernández MA, García E. Women with left ventricular ejection fraction $< 20\%$ have better prognosis than men. *Int J Cardiol*. 2007;120:276-8.
- Martínez-Sellés M, García-Robles JA, Prieto L, Domínguez Muñoa M, Frades E, Díaz-Castro, et al. Systolic dysfunction is a predictor of long term mortality in men but not in women with heart failure. *Eur Heart J*. 2003;24:2046-53.
- Martínez-Sellés M. Sex, lies and heart failure. Conceptual mistakes in classification and epidemiology. *Ital Heart J*. 2005;6:66-72.
- Ibrahim SA, Burant CJ, Kent Kwok C. Elderly hospitalized patients with diastolic heart failure: lack of gender and ethnic differences in 18-month mortality rates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58:M56-9.
- Martínez-Sellés M, Domínguez Muñoa MD, Martínez E, Fernández MA, García E. The influence of sex on right ventricular dysfunction in patients with severely depressed left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:400-3.
- Hudsmith LE, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Neubauer S. Normal human left and right ventricular and left atrial dimen-

- sions using steady state free precession magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2005;7:775-82.
9. Romeo K. The female heart: physiological aspects of cardiovascular disease in women. *Dimens Crit Care Nurs*. 1995;14:170-7.
10. Ryan S, Goldberger A, Pincus S. Gender- and age-related differences in heart rate dynamics: are women more complex than men? *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:1700-7.
11. Guerra S, Leri A, Wang X, Finato N, Di Loreto C, Beltrami C, et al. Myocyte death in the failing human heart is gender dependent. *Circ Res*. 1999;85:856-66.
12. Robson SC, Hunter S, Boys RJ, Dunlop W. Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. *Am J Physiol*. 1989;256:H1060-5.
13. Duvekot JJ, Peeters LL. Maternal cardiovascular hemodynamic adaptation to pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 1994;49 Suppl:S1-14.
14. Clapp JF 3rd, Capeless E. Cardiovascular function before, during, and after the first and subsequent pregnancies. *Am J Cardiol*. 1997;80:1469-73.
15. Bayes-Genis A, Bellosillo B, De la Calle O, Salido M, Roura S, Ristol FS, et al. Identification of male cardiomyocytes of extra-cardiac origin in the hearts of women with male progeny: male fetal cell microchimerism of the heart. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:2179-83.
16. Taylor D. From the cell to the tissue. Lights and shadows of stem cell-based cardiovascular repair. A preclinical view. Fourth International Symposium on Stem Cell Therapy. Madrid: 26-27 de abril de 2007.
17. Redondo-Bermejo B, Pascual-Figal DA, Hurtado-Martínez JA, Peñafiel-Verdú P, Saura-Espín D, Garrido-Bravo IP, et al. Influencia del sexo en el perfil clínico y pronóstico de la insuficiencia cardíaca tras el alta hospitalaria. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1035-43.
18. Varela Roman A, Grigorian Shamagian L, Bandin Dieguez MA, Rigueiro Veloso P, González-Juanatey JR. Influencia del sexo en la mortalidad a largo plazo de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada o deprimida. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1171-80.
19. Martínez Sellés M, García Robles JA, Prieto L, Frades E, Muñoz R, Díaz-Castro O, et al. Características de los pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca según el estado de su función ventricular. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:579-86.
20. Martínez-Sellés M, López-Palop R, Pérez-David E, Bueno H. Influence of age on gender differences in the management of acute inferior or posterior myocardial infarction. *Chest*. 2005;128:792-7.
21. Martínez-Sellés M, García-Robles JA, Prieto L, Domínguez Muñoz M, Frades E. Heart failure in the elderly: age related differences in clinical profile and mortality. *Int J Cardiol*. 2005;102:55-60.
22. Caramelo C, Justo S, Gil P. Anemia en la insuficiencia cardíaca: fisiopatología, patogenia, tratamiento e incógnitas. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:848-60.