

# Diferencias genotípicas y fenotípicas entre géneros: cardiología de la mujer

*Enrique Melgarejo Rojas\**  
*Sergio Andrés Higuera Leal\*\**

## RESUMEN

Las hoy reconocidas diferencias entre los géneros han tenido mayor impacto sobre la Cardiología, al aumentar el conocimiento sobre la pared vascular, pieza clave en la génesis del riesgo cardiovascular en la mujer. Estas diferencias genómicas se originan desde la vida fetal, sumadas a los cambios que se han presentado evolutivamente en el estilo de vida. Una consecuencia de la interacción de estos factores es la acumulación de las grasas en la pared arterial, con propensión a la aterosclerosis y el riesgo para presentar aterotrombosis. Este proceso se ve facilitado en la mujer quien tras la menopausia desarrolla una dismetabolía proaterogénica, que lleva hacia un mayor riesgo de daño cardiovascular. En el mundo occidental la enfermedad coronaria ocupa el primer lugar en morbilidad y mortalidad. En las mujeres, incluyendo las que viven en los países andinos, la morbilidad está cerca del 50% del total de ambos géneros. Como ejemplo, en Colombia muere una mujer cada 20 minutos durante todo el año, por causa cardiovascular. Los problemas cardiovasculares en el género femenino se presentan en general 10 años más tarde que en los hombres; el infarto cerca de 20 años después. Los síntomas no son las manifestaciones clínicas clásicas que presenta el hombre y desafortunadamente la farmacología, el momento del diagnóstico y las formas de tratamiento son diferentes para la mujer. Por esta razón, es importante el conocimiento y entendimiento de estas diferencias, para identificar precozmente a la mujer que presenta riesgo cardiovascular aumentado, evaluando sus factores de riesgo, aplicando el concepto de riesgo global y realizando cambios terapéuticos en el estilo de vida. (MÉD.UIS. 2011;24(3):265-74).

**Palabras clave:** Cardiología. Enfermedad coronaria. Salud de la mujer.

## SUMMARY

**Genotypic and phenotypic differences between genders: Cardiology for women.**

The now recognized differences between genders have had a bigger impact in cardiology, by enhancing the knowledge about the vascular wall, a key piece in the genesis of cardiovascular risk in women. These genomic differences begin in fetal life, and add themselves to the changes in life style generating the differences between genders. One consequence of the interaction of this factors it's the accumulation of lipids in the arterial wall, increasing atherosclerosis and the risk for atherothrombosis. This process it's facilitated in women whom after menopause develop a pro-atherogenic dismetabolía, wich leads to a bigger risk of cardiovascular damage. In western world, coronary disease occupies the first place in morbidity and mortality. In women, including those who live in latinamerican countries, morbidity and mortality reaches 50% of the total of both genders. As an example, in Colombia one woman dies every 20 minutes, all year long, due to cardiovascular causes. Cardiovascular problems in women usually present 10 years later than they do in men; acute myocardial infarction presents about 20 years later. Symptoms and clinical manifestations are not those typically seen in men and unfortunately the pharmacology, moment of diagnosis and kinds of treatment differ for women. Therefore, its important the knowledge and understanding of this differences for a precocious identification of women with augmented cardiovascular risk, evaluating its risk factors, applying the concept of global risk and making therapeutic changes in life styles. (MÉD.UIS. 2011;24(3):265-74).

**Key words:** Cardiology. Coronary disease. Women's Health.

\*MD. Cardiólogo-Electrofisiólogo. Editor Revista Med. Profesor Asociado Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá. Colombia.

\*\*Estudiante XI nivel de Medicina. Escuela de Medicina. Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Colombia

**Correspondencia:** Dr. Melgarejo. Transversal 5a # 49-00. Revista Med. Facultad de Medicina. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá D.C. Colombia. e-mail: enrique.melgarejo@gmail.com

Artículo recibido el 7 de Octubre de 2011 y aceptado para publicación el 20 de Diciembre de 2011.

## INTRODUCCIÓN

Durante los últimos 18 años se ha gestado a nivel mundial una conciencia acerca de diferencias en la Medicina de Géneros y Razas<sup>1,2</sup>. En algunos países o regiones es más marcada que otros, y en otros, el problema ha variado a través de los últimos años y especialmente durante la última década (ver Figura 1).

La Cardiología es el área de la salud en la cual se han encontrado mayores diferencias en lo referente a los géneros<sup>4,5</sup>, simplemente porque como especialidad y funcionalidad, involucra a todos los tejidos irrigados, incluyendo obviamente los sistemas neuro-reno-cardio-vascular, a través del templo de la pared vascular. Es precisamente en esta estructura en donde hay diferencias genómicas entre géneros que inciden directamente y con impacto clínico, a través de diferencias en receptores, carga enzimática, canales, ligandos, caveolas, matriz extracelular, etcétera.

Estas diferencias comienzan desde fases tempranas, incluso desde la vida fetal en la etapa de diferenciación con cambios fenotípicos. Posteriormente, en la vida extrauterina, se presenta una segunda etapa a partir de la adolescencia, en la cual se acoplan las fluctuaciones y variaciones cíclicas hormonales en la mujer, con su variabilidad y sus efectos asociados durante sus ciclos menstruales y de ovulación y los embarazos. Llega finalmente a una última etapa, durante el paso casi abrupto de la vida fértil a la menopausia y durante la posmenopausia con todos los cambios hormonales y metabólicos que esto implica<sup>6</sup>.

## ORÍGENES

Desde el punto de vista genómico, la carga genética de los homínidos fue hecha para ser una especie nómada, conquistadora, competitiva y guerrera. Pero a través de los millones de años de evolución y los diferentes procesos antropológicos, epidemiológicos y culturales por los cuales ha cursado la humanidad, se pasó de una era nómada a una era urbana, industrializada y eminentemente sedentaria, en donde las máquinas tienden cada vez más a hacer el trabajo de los hombres. Aunque el genotipo no ha variado si hemos cambiado del fenotipo competitivo hacia el fenotipo "vulnerable". Vulnerable precisamente a procesos patológicos secundario a estos cambios de comportamiento o de estilo de vida, que llevan al depósito de grasas saturadas que el humano empezó a ingerir y para lo

cual ontogénicamente no veníamos programados ni preparados como especie.

## LA ENFERMEDAD ATEROTROMBÓTICA: ESTADO ACTUAL Y FUTURO

Actualmente, la enfermedad coronaria ocupa el primer lugar en morbilidad y discapacidad en el mundo occidental, tanto en hombres como en mujeres. Pero si se suma el mundo oriental con sus costumbres, filosofía, etcétera, diferentes al occidental, estas enfermedades ocupan actualmente el 5° lugar en todo el planeta<sup>7,8</sup>.

Para el año 2020 debido a la globalización progresiva y cada vez más a la occidentalización (toxi-occidentalización) del mundo oriental, será la primera causa de muerte en todo el planeta, incluso ocasionando más muertes que la suma de todos los cánceres y todas las guerras del siglo pasado<sup>9</sup>. En diferentes partes de la tierra, la incidencia de enfermedad coronaria está en aumento<sup>3,8,10</sup> (ver Figura 2).

## LA ENFERMEDAD CORONARIA EN MUJERES: EPIDEMIOLOGÍA

Ciertos cambios en la epidemiología de la mortalidad cardiovascular fueron el primer hallazgo indicativo de las diferencias entre géneros en cardiología. Desde 1973 (ver Figura 3) empezó a observarse que la mortalidad cardiovascular en mujeres empezó a aumentar, lo cual generó cierta "inquietud" en la comunidad científica. La explicación encontrada fue que estas fueron las mujeres menopáusicas de la generación de la posguerra (Segunda Guerra Mundial, 1939-1945), mujeres que fueron empujadas a involucrarse en el mercado laboral, la mayoría como viudas o trabajando en las fábricas bélicas. Este cambio en estilos de vida empezó a cobrar un precio: la enfermedad coronaria.

Posteriormente, en 1983 empezó a observarse que la mortalidad cardiovascular aumentaba mientras que en los hombres declinaba. La explicación encontrada fue que estas mujeres eran las menopáusicas de la generación de los años 60, años de la "liberación" femenina y el advenimiento de la "píldora" (en esa época en dosis estrogénicas y progestágenas altas), aunado también a un mayor cambio en el estilo de vida (sedentarismo, tabaquismo y sobrepeso, mas el ya establecido estrés laboral), todo lo cual contribuyó a mayor daño vascular y por ende, mayor riesgo para infartos y accidentes cerebrovasculares.

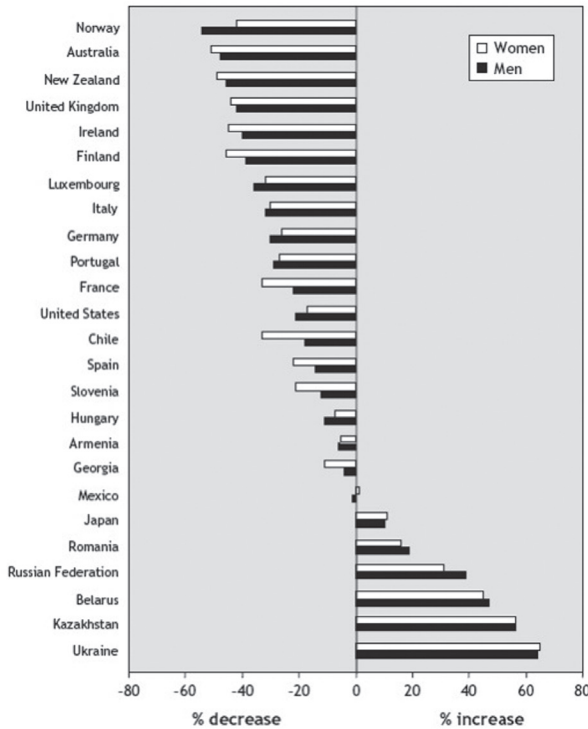


Figura 1. Cambios en las tasas de mortalidad cardiovascular entre hombres y mujeres de 35-74 años de edad entre 1990 y 2000. (OMS)<sup>3</sup>



Figura 2. Los cambios en discapacidad en el planeta entre 1990-2020. OMS<sup>10</sup>.

El día de hoy se sabe que la mortalidad por enfermedades cardiovasculares es mayor en mujeres, es decir, que el simple hecho de ser mujer implica un aumento en la mortalidad con respecto a los hombres teniendo en cuenta la patología, la gravedad y condición clínica similares (ver Figura 4). Por ejemplo, en Europa una mujer muere cada seis minutos por enfermedad coronaria, y en general en el mundo occidental la mortalidad cardiovascular de mujeres (55%) es mayor en relación a la de los hombres (43%)<sup>7,12</sup>. En la población hispana que habita en los EE.UU. estas diferencias son iguales o peores: en las estadísticas de la AHA 2006 sobre enfermedad

cardíaca y enfermedades cerebrovasculares se evidenció que las mujeres hispanas tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, debido a que entre ellas se observa una mayor prevalencia de presión arterial alta, obesidad, diabetes y síndrome metabólico, que en mujeres nativas norteamericanas<sup>12</sup>.

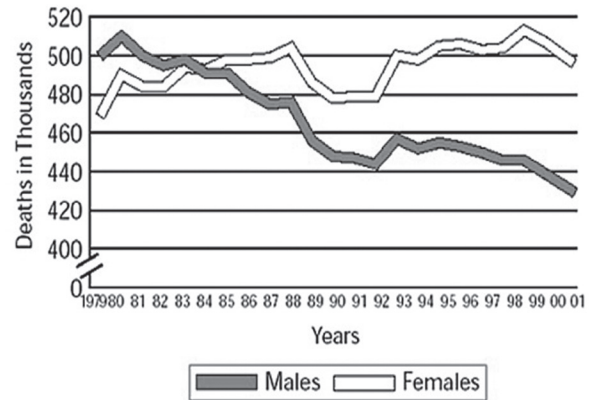


Figura 3. Diferencias en la Mortalidad por Enfermedad Cardiovascular entre Hombres y Mujeres en EE.UU.

Estas diferencias también se encuentran presentes en nuestro país y nuestra región. Desde el punto de vista de mortalidad, la mortalidad general en mujeres para Colombia es de 6,8 x 1000<sup>13</sup>, lo cual en números absolutos se mantiene por debajo del número total de muertes en hombres. Sin embargo, en el grupo de enfermedades cerebrovasculares, esto es distinto y se observa que la mortalidad femenina total es mayor que en los hombres. Un dato en particular puede ayudar a ver la importancia de esta diferencia: en el 2002, tres mujeres murieron cada hora por causas cardiocerebrovasculares<sup>13</sup>. En otros países andinos, la mortalidad femenina representa menor porcentaje del total: en Ecuador, Perú y Venezuela las mujeres representan el 46, 8, 46, 6 y 44,7% de la mortalidad cardiocerebrovascular<sup>14</sup>. Esta menor mortalidad en mujeres en otros países andinos probablemente obedezcan a diferencias intraétnicas de nuestro país que generan diferencias genotípicas responsables de la mayor mortalidad observada en Colombia.

### PERCEPCIÓN DE LAS MUJERES ACERCA DEL PROBLEMA CARDIOVASCULAR

“La ignorancia mata”. En el contexto actual de la medicina, la enfermedad coronaria sigue siendo vista como una enfermedad que afecta más a los hombres. Pero aún, la mayoría de las mujeres e incluso los mismos médicos no son conscientes de que la enfermedad coronaria es la principal amenaza para la mortalidad femenina. Es su peor asesino. La observación producto del trabajo

clínico diario es que para las mujeres (al igual que para las entidades de seguridad social), su principal temor es el cáncer de seno y no existen

políticas tendientes a la concientización acerca del problema, ni de la prevención cardiovascular específica para la mujer.

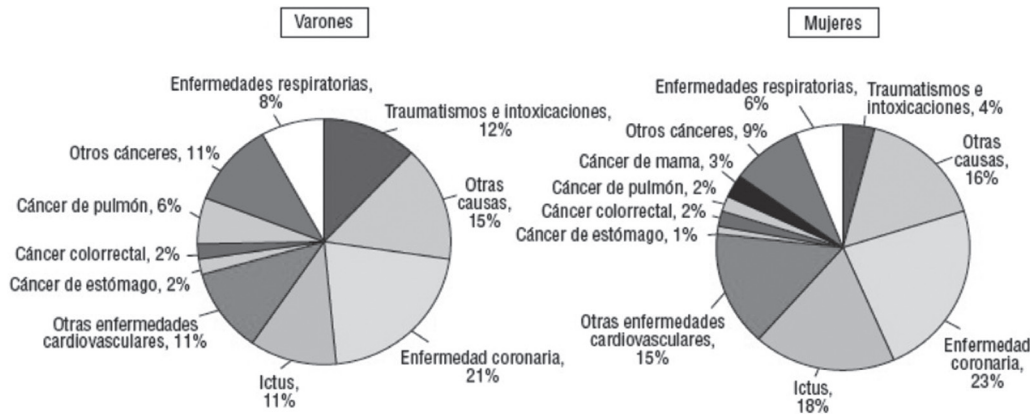


Figura 4. Mortalidad cardiovascular actual en el mundo occidental<sup>11</sup>.

La Sociedad Colombiana de Cardiología realizó una encuesta a la comunidad colombiana y en los diferentes estratos acerca de la percepción sobre el conocimiento de su morbi-mortalidad (ver Figura 5). Es sorprendente ver que las mujeres colombianas piensan que el infarto es la tercera causa de mortalidad en ellas, siendo en la realidad su primera causa de muerte. De igual manera, se observa que atribuyen como su primera causa de mortalidad el cáncer de seno, lo cual muestra lo exitosa que ha sido la sensibilización mediática, producto del interés que se ha mostrado por la detección de esta importante enfermedad neoplásica. Esta observación, hace preguntarse: ¿Y si se insistiera tanto en la mortalidad cardiovascular como se

hace en la mortalidad por neoplasias como el cáncer de seno? ¿Cuánto disminuiría la mortalidad cardiovascular en mujeres?

De las mujeres encuestadas, solo el 37% de las mujeres tiene información sobre la enfermedad cardíaca, la mayor parte de las cuales obtuvo esta información a través de la televisión (63%), medio que evidencia desempeñar un rol muy importante en la comunicación de riesgos y prevención de la enfermedad cardíaca. El pobre rol del médico también queda en descubierto con esta encuesta: tan solo el 12% de las mujeres manifiesta haber discutido o conversado con su médico sobre la enfermedad cardíaca.

### Problema de salud más importante de la mujer en Colombia

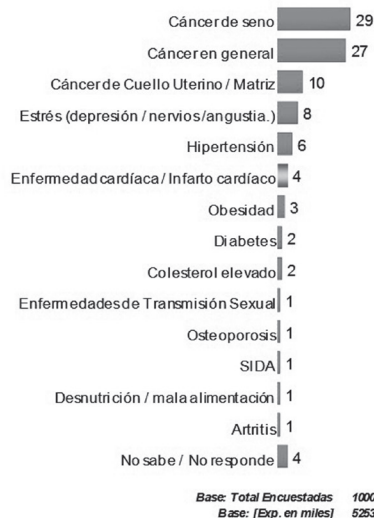


Figura 5. Problema de salud más importante de la mujer en Colombia, según los datos obtenidos de la encuesta sobre percepción de salud de las mujeres. SCC y CC.

En general, se observa un pobre conocimiento de la enfermedad cardiocerebrovascular: causas como los antecedentes familiares, la diabetes, la menopausia, la terapia hormonal sustituta, el consumo de anticonceptivos, entre otras, fueron mencionadas con porcentajes muy bajas o ignoradas. Todo esto deja clara la necesidad de generar una comunicación masiva que integre el conocimiento disperso o atomizado que existe actualmente sobre la enfermedad cardiovascular en un concepto sencillo que englobe factores de riesgo, prevención, síntomas y tratamiento, logrando de esta manera impactar de manera efectiva la gran mortalidad cardiocerebrovascular que se observa en las mujeres de nuestro país.

**¿EN DÓNDE ENCONTRAMOS LAS DIFERENCIAS DE GÉNERO?**

Las diferencias de género en salud son muy complejas. No solo es visible en la Cardiología, sino que se hace evidente desde los indicadores más básicos: los hombres tienen una menor expectativa de vida, mientras las mujeres presentan mayor morbilidad a lo largo de su vida<sup>16,17</sup> (ver Figura 6). Estas diferencias se extienden más allá de las nociones de desventajas sociales o biológicas entre los géneros, comprendiendo especialmente las diferencias hormonales entre los mismos.

La fertilidad difiere considerablemente entre hombres y mujeres, siendo algunos hombres fértiles por lo menos hasta la novena década de vida, mientras que la mujer solo es fértil durante las 12 horas siguientes a la ovulación y sufre un proceso de apoptosis y de agotamiento folicular en los ovarios progresivo a través de la edad reproductiva, que finalmente conlleva a la caída de los niveles de estrógeno y progesterona, esto es, la menopausia con sus enormes consecuencias para la salud de la mujer, aumentando los riesgos de enfermedad.

Estas alteraciones en la regulación de la producción cíclica de los esteroides sexuales puede verse desde la edad joven, como sucede especialmente en el caso del síndrome de ovario poliquístico, en el cual se predispone a la resistencia a la insulina y a la obesidad, convirtiéndose por sí mismo en un factor de riesgo prematuro para la presentación posterior de enfermedad cardiovascular y de diabetes, como se reconoce hoy en día<sup>18</sup>. Dentro de estas diferencias entre los géneros asociadas a los distintos “perfiles hormonales” hay un aspecto muy peculiar y específico: el perfil lipídico de la mujer llega a ser más aterogénico después de la menopausia, ya que la pérdida de los niveles circulantes de estrógeno torna más patológicos los niveles de colesterol total, LDL y HDL.

**Principal causa de muerte de la mujer colombiana**

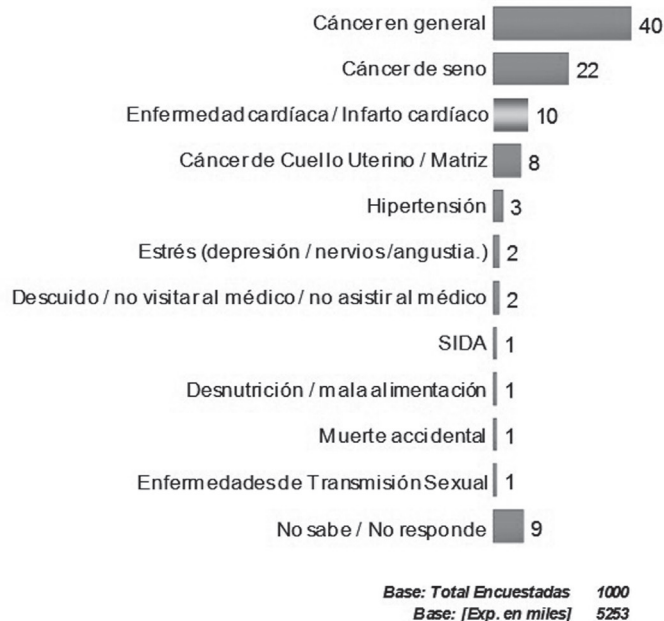


Figura 6. Principal causa de muerte de la mujer en Colombia, según los datos obtenidos de la encuesta sobre percepción de salud de las mujeres. SCC y CC.

Sumado a eso, varios factores de coagulación y también los fibrinolíticos se ven alterados en la menopausia, contribuyendo al aumento en el riesgo de la enfermedad cardiovascular<sup>19</sup>. Por todo esto es probable que se deba considerar a la variabilidad hormonal alterada como un factor predisponente para la enfermedad cardiovascular, asociado a los factores clásicos de esta enfermedad.

Estas alteraciones en lo fisiopatológico generan también cambio en los factores de riesgo entre hombres y mujeres<sup>5</sup>. Por ejemplo, la HTA se asocia con dos a tres veces más riesgo de enfermedad coronaria en las mujeres; la HTA sistólica es más prevalente en las mujeres postmenopáusicas; la obesidad es más deletérea en las mujeres, el síndrome metabólico se asocia en las mujeres más a diabetes que a hipertensión; una mujer diabética tiene 2,6 veces más riesgo de morir por enfermedad coronaria con relación a una mujer no diabética, y 1,8 veces más comparada con los hombres con diabetes.

La diabetes definitivamente conlleva a un alto riesgo en las mujeres, comparadas tanto entre ellas como con los hombres. Desde el punto de vista de lípidos, una baja concentración de la fracción HDL del colesterol tiene mayor valor predictivo para aterosclerosis en las mujeres que el valor alto del colesterol LDL (el cual es más predictivo en los hombres) y peor, si está asociada a Proteína C reactiva elevada medida en forma ultrasensible, lo cual indica que coexiste con inflamación vascular y por lo tanto, la fragilidad y propensión a la desestabilización de las placas ateroscleróticas con sus funestas consecuencias<sup>5</sup>. Finalmente, los mecanismos que llevan a la aterotrombosis (vía final común para un infarto cerebral, cardíaco o de cualquier otro órgano irrigado), están sustentados sobre una base de inflamación o estrés oxidativo. Algunas mujeres posmenopáusicas con factores de riesgo asociados tienen mayor estrés oxidativo que los hombres y de ahí la mayor vulnerabilidad de las placas ateroscleróticas para desestabilizarse y producir trombosis.

Otra observación interesante con respecto a las diferencias de género tiene que ver con el ON. La vasculatura de la mujer a nivel endotelial expresa receptores estrogénicos, los cuales facilitan la producción de ON –mucho más que el hombre-, pero se pierde esta acción y esta “protección natural” si es fumadora, diabética o usa inadecuadamente hormonas sexuales, incluyendo algunos anovulatorios. Este hallazgo tiene relevancia por ejemplo en el choque séptico,

en el cual hay una hiperproducción de ON (por la vía inducible y no por la constitutiva), generando vasodilatación severa e irreversible generándose una verdadera plejía arterial. En la eclampsia también hay un alto nivel oxidativo. Es decir, estas entidades corresponden a patologías endoteliales específicas de la mujer<sup>20</sup>.

### **DIFERENCIAS CON IMPLICACIONES CLÍNICAS Y DE MANEJO EN LAS MUJERES**

La forma como se presentan y se manifiestan los síntomas cardiovasculares son diferentes o atípicos en las mujeres. Por ejemplo, el dolor precordial anginoso en la mujer es más de tipo ardor, molestia epigástrica, náusea o fatiga, confundiendo muchas veces al clínico en la elaboración del diagnóstico precoz y oportuno de un infarto del miocardio<sup>21,22</sup>. Un estudio analizó datos de 72508 personas hipertensas que fueron atendidas en 50 hospitales de atención primaria en hospitales del sur de EE.UU. Más hombres que mujeres tuvieron diagnóstico certero de angina, mientras que más mujeres que hombres fueron diagnosticados con dolor torácico inespecífico, prueba de la dificultad diagnóstica que generan los síntomas atípicos en mujeres. Como observación interesante, en este estudio las mujeres y los negros recibieron menor cantidad de medicación que hombres y blancos, posiblemente en relación con el menor diagnóstico certero de angina<sup>23</sup>.

Una de las posibles causas en las diferencias en los síntomas puede explicarse con base en varios estudios clínicos que han demostrado que la angina en mujeres es más de origen microvascular, (sub-endocárdico) mientras que en los hombres es más por daño coronario epicárdico<sup>24-8</sup>. En las mujeres la enfermedad microvascular, por ejemplo la retinopatía, se asocia a mayor riesgo para infarto, lo cual no cierto para los hombres<sup>29</sup>.

Ante la demostrada dificultad para establecer o sospechar ante el dolor torácico en la mujer un origen isquémico, Ross<sup>30</sup> ha establecido un cuestionario que ayuda a establecer el diagnóstico de dolor tipo anginoso (ver Figura 7).

En algunos métodos diagnósticos, especialmente el electrocardiograma de superficie existen diferencias entre géneros: en las mujeres es frecuente encontrar alteraciones inespecíficas de la repolarización, sin que indique un diagnóstico o determine un pronóstico. Hay que ser más cautelosos y obsesivos en interpretarlos, especialmente en la mujer perimenopáusica.

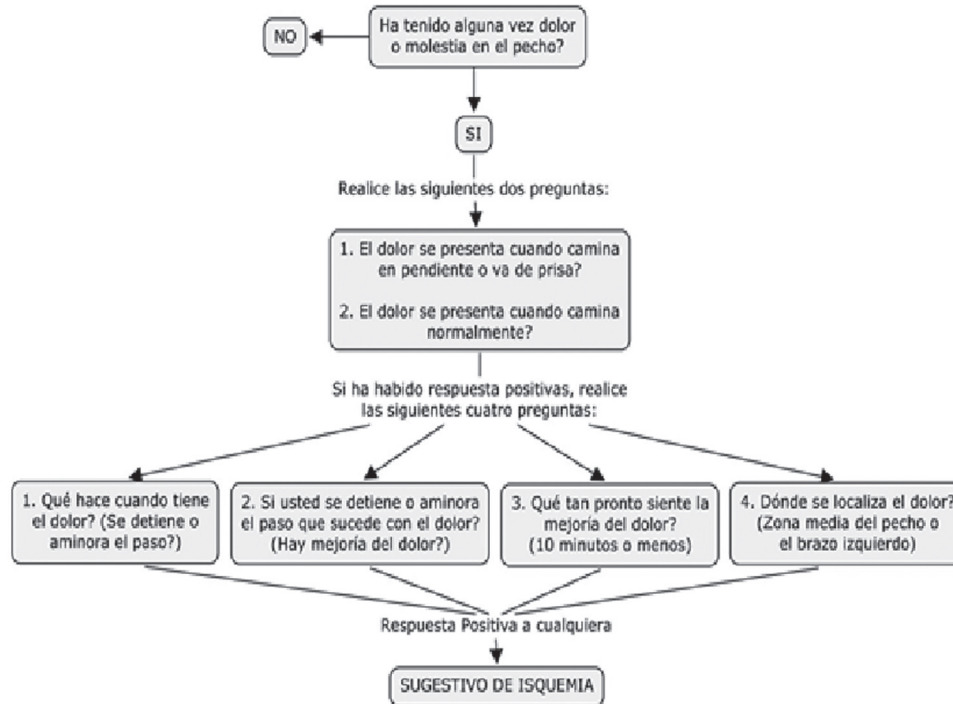


Figura 7. Preguntas propuestas por Ross para establecer sospecha de isquemia coronaria en mujeres<sup>30</sup>.

Si estas alteraciones de la repolarización son focalizadas y en derivaciones concordantes (por ejemplo, en derivaciones de pared inferior, o septal, etcétera) amerita descartar patología subyacente. Igualmente, muchas imágenes *sugestivas* de isquemia, son falsos positivos en el electrocardiograma de reposo y en las pruebas de esfuerzo. A demás las mujeres presentan un menor desnivel del segmento ST en caso de infarto agudo del miocardio, haciendo muchas veces que este pase desapercibido si no se tiene la precaución de analizarlo detenidamente<sup>22</sup>.

Las mujeres, usualmente consultan más tardíamente, debido a que tienen un comportamiento y una actitud diferente ante el dolor. Existe un hecho interesante y es que el ON es también un mediador en la sensación del dolor, y como ya fue expuesto, la mujer en edad fértil maneja niveles mayores del ON lo cual le da un comportamiento un tanto diferente a la percepción del dolor. Además, la mujer tiene como patrón de dolor el del parto o el de la dismenorrea, aminorando subjetivamente la percepción, la intensidad y la importancia del dolor precordial.

El intervencionismo percutáneo o angioplastia, tiene un comportamiento diferente en el sexo femenino: la angioplastia y el *bypass* coronario son menos exitosos en la mujer, precisamente por sus diferencias anatómicas, que involucran un árbol coronario más estrecho y tortuoso. Además, la arteria

mamaria interna sí es necesaria en las mujeres, ya que irriga de manera importante el esternón (de ahí el mayor riesgo o susceptibilidad para osteomielitis o mediastinitis posterior al *bypass* coronario)<sup>22,31</sup>.

Las diferencias no son solo en la patología isquémica, sino también en las arritmias. El hecho de que las mujeres tengan eléctricamente un corazón diferente a los hombres tampoco debe sorprender ya que el desarrollo de cada órgano del cuerpo está más determinada genéticamente, y es modificada hormonalmente, específicamente por las hormonas sexuales. El fenómeno arritmico también difiere en las mujeres. Desde el punto de vista electrofisiológico, las mujeres tienen un intervalo QTc diferente al hombre (el intervalo que se mide del inicio del complejo QRS del electrocardiograma de superficie al final de la onda T, y que corresponde a la sístole eléctrica, o lo que es lo mismo, la duración del potencial de acción). Esta diferencia está influenciada por efectos hormonales sobre los canales en las membranas celulares a nivel del sistema cardionector y de los cardiomiocitos. Estas variantes eléctricas hacen que las mujeres sean más vulnerables a las arritmias, y lo que es más importante, al influjo cíclico hormonal, exacerbándose más durante el período menstrual y en el período perimenopáusico. Como muestra de lo mencionado, el síndrome de QTc prolongado congénito es más de mujeres, al igual que su asociación con síncope y muerte súbita.

Las palpitaciones son un síntoma común en las mujeres en todos los grupos etáreos, y más frecuente con relación a los hombres. Muchas “palpitaciones” no están relacionados con alteraciones primarias del ritmo sino que son secundarias a exceso de cafeína (café, té-teobromina-, chocolate, bebidas colas), alcohol (especialmente los de alto contenido de taninos y sobretodo el vino tinto), maní y pistachos. También muchos medicamentos antigripales (jarabes y descongestionantes nasales) contienen beta-estimuladores que pueden fácilmente inducir arritmia al igual que algunos medicamentos para bajar de peso, el estrés y el pánico. No es infrecuente que en las mujeres con palpitaciones no se encuentre alguna alteración estructural o funcional. Esto ha sido definido como “percepción excesiva cardíaca”, generalmente cuando se le explica a la paciente que tiene un corazón absolutamente normal, se mejoran de este síntoma.

#### **OTRAS PATOLOGÍAS TAMBIÉN SON DISTINTAS EN MUJERES:**

- Los problemas de regulación autonómica en general son más frecuentes en mujeres. La taquicardia postural ortostática (que incluye además el síncope vasovagal) es una disfunción autonómica en la cual hay una respuesta inadecuada a catecolaminas. Su prevalencia es mayor en mujeres.
- El prolapso de la válvula mitral es más frecuente en mujeres. Puede acompañarse de arritmias (extrasístoles principalmente) ocasionadas por la tracción de los músculos papilares en el momento del prolapso de la válvula hacia la aurícula izquierda. Estas palpitaciones son un motivo de consulta frecuente en mujeres que sufren prolapso mitral.
- Valvulopatías: el prolapso mitral y la estenosis mitral son más frecuentes en las mujeres, probablemente por su estructura y consistencia diferente de la válvula mitral, haciéndola más propensa a la degeneración mixomatosa. Igualmente, las mujeres que sufren de lupus eritematoso sistémico, hacen con más frecuencia complicación valvular mitral (síndrome de Libman-Sacks).
- Algunas endocrinopatías también se comportan distinto en mujeres. La diabetes y el cada vez más prevalente síndrome metabólico son más agresivos en ellas. El hipotiroidismo, también es más prevalentes en mujeres.

La farmacología también es distinta en mujeres. Empieza a entenderse que por diferencias de receptores, de volúmenes de distribución y de grasa corporal, entre otras, la farmacocinética

y la farmacodinamia son diferentes en el sexo femenino. Todo esto quizá explique el por qué las medidas de tratamientos no han tenido un impacto igual en la mortalidad cardiovascular cuando se compara entre géneros. Al parecer, las respuestas terapéuticas farmacológicas no son iguales en los géneros<sup>22,32</sup>.

Los tratamientos también son diferentes entre géneros<sup>31</sup>. Las mujeres son sometidas con menor frecuencia a arteriografía coronaria e intervencionismo percutáneo (angioplastia); se les formula menos ácido acetilsalicílico, estatinas y  $\beta$ -bloqueadores y son remitidas con menor frecuencia a rehabilitación cardíaca<sup>34</sup>. Al observar estas diferencias surgen varios interrogantes: ¿Hay una especie de discriminación subconsciente en el enfoque y manejo de las enfermedades cardiovasculares? ¿Se está empleando un manejo no específico para estas diferencias de género? Desafortunadamente, la información disponible no nos permite responderlas de manera certera, aunque sin duda alguna plantea líneas de investigación prometedoras.

El pronóstico de las enfermedades cardiovasculares también es diferente en hombres y en mujeres, ya que estas tienden a ser más letales en el sexo femenino. Las mujeres se reinfartan más que los hombres, se rehospitalizan más por falla cardíaca, y si es diabética, se ensombrece más su pronóstico.

#### **REPRESENTACION EN ESTUDIOS CLÍNICOS**

Hay un hecho que es de suma importancia y casi de gravedad: los megaestudios clínicos con intervención farmacológica con base en los cuales se basan las Guías, generalmente excluyen a mujeres en edad fértil, lo cual significa una participación menor al 30%, debido al temor de que queden embarazadas recibiendo el medicamento de intervención, por los riesgos médicos y jurídicos que esto implica. Por consiguiente, no se puede extrapolar los resultados de estos “mega-estudios” a las mujeres en edad fértil. Otra falencia es que las Guías obviamente no contemplan su aplicación si se es hombre o mujer. Esta es una gran falla de la Medicina Basada en la Evidencia, que no puede ser aplicada globalmente en ambos géneros si ha habido previamente discriminación de los mismos en los criterios de inclusión en los protocolos. Además, al haber muy pocos estudios dirigidos específicamente a los resultados por género, no se puede concluir que no haya evidencia de diferencia de resultados en los géneros: “*la ausencia de evidencia no es evidencia de ausencia*”.



## LAS ACCIONES A TOMAR

Con base en todo lo anterior, la comunidad médica ya ha tomado conciencia acerca de estas enormes diferencias. Es así como en 2004 la *American Heart Association* (AHA) lanzó la campaña “*Go Red for Women Campaign*” y publicó las guías para la prevención de enfermedades cardiovasculares en las mujeres, las cuales fueron actualizadas en febrero del 2007 y reactualizadas en marzo del 2010, cambiándose la estratificación del riesgo en las mujeres. Igualmente, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) ha lanzado la campaña “*Women at Heart Initiative*”, en la cual se empieza ya a demarcar la diferencia en la cardiología de la mujer. Las Guías del 2007 y del 2010 son ya conjuntas entre la AHA y la ESC, lo cual puede que se traduzca en una mayor colaboración en las acciones necesarias para atender de maneja más integral y apropiada a la mujer.

Es además necesario implementar políticas y estrategias sobre educación a la comunidad femenina en lo referente a sus riesgos; ahondar en los médicos acerca de la necesidad de la detección y tamizaje de los factores de riesgo antes de la menopausia y aplicar cabalmente el concepto de Riesgo Global y sus metas, puesto que esta es la mejor forma para lograr realmente un impacto en la disminución de la mortalidad cerebro-cardio-reno-angio-vascular en las mujeres.

El estrés psicosocial al cual está avocada la mujer moderna trabajadora (el estrés inherente al mismo trabajo, su menor nivel salarial comparativo con los hombres, mayores dificultades para ascensos, aunado al estrés del hogar), siendo cada vez más jefes de hogar, tiene un impacto sumado sobre el estrés de las vida cotidiana. En las mujeres, este fue el factor de riesgo más decisivo (como ya se mencionó en el estudio INTERHEART) cuando las mujeres llegan a urgencias infartadas. En esta línea, un estudio muy reciente hecho en Karolinska demuestra que un programa especial de intervención y apoyo psicológico dirigido específicamente al manejo del estrés en mujeres con enfermedad coronaria disminuyó significativamente la mortalidad a un 7% con relación al grupo control (20%), mostrando un beneficio tres veces mayor<sup>41</sup>. Esto pone de relevancia como el estrés lamentablemente no es tenido en cuenta como tal por los cardiólogos después que una mujer ha sido dada de alta después de un infarto, y tampoco es intervenido por los médicos de atención primaria, ginecológica y endocrinológica en la mujer perimenopáusica en riesgo cardiovascular para tratarlo adecuadamente.

Actualmente, no hay duda y hay evidencia acerca de las diferencias cardiovasculares y su morbimortalidad entre géneros, y desafortunadamente con peor pronóstico en las mujeres. Y algo tenemos que hacer, como educar, promover, prevenir e intervenir con estrategias de riesgo global y cumplir las metas. Pero lo anterior requiere además mayor atención a los síntomas y manejo más temprano y equitativo frente a la enfermedad cerebro-cardio-reno-angio-vascular, la verdadera asesina de la mujer y la enfermedad que se espera sea la más prevalente en todo el planeta para el año 2020.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castelli WP. Cardiovascular disease in women. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158:1553-60, 1566-7.
2. Cooper R, Cutler J, Desvigne-Nickens P, Fortmann SP, Friedman L, Havlik R, et al. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention. *Circulation.* 2000;102:3137-47.
3. World health statistics 2006. Geneva: World Health Organization; 2006. Available: [www.who.int/whosis/whostat2006.pdf](http://www.who.int/whosis/whostat2006.pdf) (accessed 2006 Dec 19).
4. Dustan HP. Coronary artery disease in women. *Can J Cardiol.* 1990;6 Suppl B:19B-21B.
5. Wenger NK. Coronary heart disease in women: an overview (myths, misperceptions and missed opportunities). In: Wenger NK, Speroff L, Packard B, eds. *Cardiovascular disease and health in women.* Greenwich, CT: LeJacq Communications, 1993:21-9.
6. Federman DD. The biology of human sex differences. *N Engl J Med.* 2006; 354:1507-14.
7. Bello N, Mosca L. Epidemiology of coronary heart disease in women. *Prog Cardiovasc Dis.* 2004;46:287-95.
8. World Health Organization Statistical Information System 2004. Disponible en: [www.who.int/whosis](http://www.who.int/whosis).
9. Reddy KS, Yusuf S. Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries. *Circulation.* 1998;97:596-601.
10. World Health Organization. Changes in death rates from CHD, men and women aged 35-74, between 1990 and 2000, selected countries. Web site of the British Heart Foundation], 2006. Available [www.heartstats.org/temp/Figsp1](http://www.heartstats.org/temp/Figsp1).
11. Stramba-Badiale M, Priori SG. Gender-specific prescription for cardiovascular diseases? *Eur Heart J.* 2005;26:1571-2.
12. American Heart Association. *Heart Disease and Stroke Statistics—2008 Update.* Dallas, Tex: American Heart Association; 2008.
13. Departamento Administrativo de Estadística. Disponible en: [http://www.dane.gov.co/inf\\_est/vitales.htm](http://www.dane.gov.co/inf_est/vitales.htm).
14. Género, Salud y Desarrollo en las Américas – Indicadores Básicos 2005. Organización Panamericana de la Salud. Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud. UNFPA – UNIFEM (Fondo de Desarrollo de las Naciones Unidas para la Mujer).

15. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW, Wolf PA, Levy D. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age.
16. No authors listed. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. EUROASPIRE Study Group. European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events. *Eur Heart J*. 1997;18:1569-82.
17. Grady D, Chaput L, Kristof M. Results of Systematic Review of Research on Diagnosis and Treatment of Coronary Heart Disease in Women. Evidence Report/Technology Assessment N. 80. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; May 2003. AHRQ Publication No. 03-0035.
18. Men, Women and Medicine: "A New View of the Biology of Sex/Gender Differences and Aging". The 1st World Congreso on Gender-Specific Medicine. Abstracts Book. February 24-26, 2006. Berlin, Germany. [http://www.gendermedjournal.com/pdf/supA06/GM\\_CVR\\_SUPA\\_1-24-06.pdf](http://www.gendermedjournal.com/pdf/supA06/GM_CVR_SUPA_1-24-06.pdf).
19. Mautner SL, Lin F, Mautner GC, Roberts WC. Comparison in women versus men of composition of atherosclerotic plaques in native coronary arteries and in saphenous veins used as aortocoronary conduits. *J Am Coll Cardiol* May. 1993;21:1312-8.
20. Moretti M, Phillips M, Abouzeid A, Cataneo R, Greenberg J. Increased breath markers of oxidative stress in normal pregnancy and in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190:1184-90.
21. Handberg E, Johnson BD, Arant CB, Wessel TR, Kerensky RA, von Mering G, et al. Impaired coronary vascular reactivity and functional capacity in women: results from the NHLBI Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47 (3 Suppl ):S44-9.
22. Bairey Merz 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 (3 Suppl ):S21-9.
23. Hendrix KH, Mayhan S, Lackland DT, Egan BM. Prevalence, treatment, and control of chest pain syndromes and associated risk factors in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2005;18(8):1026-32.
24. 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(3 suppl):S30-5.
25. Stangl V, Witzel V, Baumann G, Stangl K. Current diagnostic concepts to detect coronary artery disease in women. *Eur Heart J*. 2008;29:707-17.
26. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006;27:994-1005.
27. Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, Kelsey SF, Sharaf BL, Reichek N, et al. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J*. 2001;141:735-41.
28. Ginsburg J, Hardiman P. The peripheral circulation in the menopause. In Ginsberg J, (Eds.) *The circulation in the female* (pp. 99- 115). Lancashire, UK: Carnforth, 1989.
29. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM, et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA*. 2002;287:1153-9.
30. Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ, eds. *Cardiovascular Survey Methods*. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1982.
31. Gierach GL, Johnson BD, Bairey Merz CN, Kelsey SF, Bittner V, Olson MB, et al. Hypertension, menopause, and coronary artery disease risk in the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(3 Suppl ):S50-8.
32. Roeters van Lennep JE, Zwinderman AH, Roeters van Lennep HW, Westerveld HE, Plokker HW, Voors AA, et al. Gender differences in diagnosis and treatment of coronary artery disease from 1981 to 1997. No evidence for the Yentl syndrome. *Eur Heart J*. 2000;21(11):911-8.
33. Walsh JM, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA*. 2004; 291:2243-52.
34. Daly C, Clemens F, López Sendón JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, et al. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation*. 2006;113:490-8.
35. Pilote L, Dasgupta K, Guru V, Humphries KH, McGrath J, Norris C, et al. A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease. *CMAJ*. 2007;176(6):S1-44.
36. Hemingway H, McCallum A, Shipley M, Manderbacka K, Martikainen P, Keskimäki I. Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. *JAMA*. 2006;295:1404-11.
37. Anand SS, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH, et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J*. 2008;29:932-40.
38. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA*. 2001;286:708-13.
39. Harris DJ, Douglas PS. Enrollment of women in cardiovascular clinical trials funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *N Engl J Med*. 2000;343:475-80.
40. Jacobs AK. Women and ischemic heart disease, revascularization, and the gender gap: what are we missing? *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(3 Suppl):S63-5.
41. Orth-Gomér K, Schneiderman N, Wang HX, Walldin C, Blom M, Jernberg T. Stress reduction prolongs life in women with coronary disease: the Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:25-32.