



Universitat
de les Illes Balears

TRABAJO DE FIN DE GRADO

ACTUALIZACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA MUJER

María Lozano García

**Grado en Medicina
Facultad de Medicina**

Año Académico 2021-22

ACTUALIZACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA MUJER

María Lozano García

Trabajo de Fin de Grado

Facultad de Medicina

Universitat de les Illes Balears

Año Académico 2021-22

Palabras clave:

Mujer, enfermedades cardiovasculares, estrógenos, hipertensión arterial, diabetes mellitus, colesterol, obesidad, hábito tabáquico, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, trastornos hipertensivos del embarazo, retraso del crecimiento intrauterino, aborto espontáneo, menopausia prematura, terapia de reemplazo hormonal.

Nombre del Tutor / del Trabajo: José María Gámez Martínez

Se autoriza a la Universidad a incluir este trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con fines exclusivamente académicos y de investigación

Autor/a

Sí No

Tutor/a

Sí No

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABREVIATURAS	5
1. INTRODUCCIÓN	6
2. OBJETIVOS	7
3. METODOLOGÍA	8
4. RESULTADOS	11
4.1 Contextualización epidemiológica del problema	11
4.2 Diferencias anatómicas y funcionales del sistema CV en hombres y mujeres.	12
4.4 Revisión de los factores de riesgo cardiovasculares clásicos	30
4.5 Revisión de factores de riesgo cardiovascular emergentes	44
5. CONCLUSIONES	51
6. BIBLIOGRAFÍA	52

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades cardiovasculares (ECV) suponen la principal causa de morbimortalidad en las mujeres. El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales y emergentes en el sexo femenino previo análisis de las diferencias anatómicas y funcionales entre el sistema cardiovascular femenino y masculino, así como la influencia de las hormonas sexuales femeninas sobre este sistema.

Metodología: Se trata de una revisión bibliográfica en la que se han utilizado 73 artículos científicos, 3 capítulos de libros y la página oficial del Instituto Nacional de Estadística (INE).

Resultados: En esta revisión se ha comprobado que efectivamente, existen diferencias anatómicas y funcionales entre el sistema cardiovascular femenino y masculino. Además, la fisiopatología de los factores de riesgo cardiovascular y de las ECV difiere en hombres y mujeres. La mayor parte de estas diferencias se justifica por la influencia de las hormonas sexuales femeninas sobre el sistema cardiovascular de la mujer otorgando propiedades cardioprotectoras al sexo femenino. Por esta razón, la incidencia de factores de riesgo tradicionales como la hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus y obesidad aumentan con la menopausia. No obstante, factores como la obesidad y tabaquismo en edades tempranas parecen eliminar la cardioprotección otorgada por las hormonas sexuales femeninas. Sin embargo, a la hora de estudiar el riesgo cardiovascular en la mujer no solo deberían tenerse en cuenta factores de riesgo tradicionales ya que existen situaciones específicas de este sexo que conllevan un gran aumento de la carga cardiovascular. Estas situaciones son consideradas factores de riesgo cardiovasculares emergentes y ejercer estrategias de prevención sobre estas mujeres supondría un gran beneficio para la salud cardiovascular del sexo femenino.

Conclusión: Es fundamental ser conscientes de que las ECV difieren entre hombres y mujeres. Las investigaciones futuras deberían incluir a un mayor número de mujeres para conocer realmente el impacto de las mismas sobre el sexo femenino.

ABREVIATURAS

- **AG II:** Angiotensina II.
- **AKT:** Proteína quinasa B.
- **ALDH2:** Aldehído deshidrogenasa 2.
- **AR:** Artritis reumatoide.
- **CSE:** Cistationina - γ - liasa.
- **CTGF:** Factor de crecimiento del tejido conectivo.
- **DM:** Diabetes Mellitus
- **E2:** Estradiol.
- **ECV:** Enfermedades cardiovasculares.
- **eNOS:** óxido nítrico sintasa.
- **ER:** Receptores de estrógenos
- **ET 1:** Endotelina 1.
- **GPÉR:** Receptor de estrógenos dependiente de la proteína G.
- **HBa1c:** Hemoglobina glicosilada.
- **HDL:** Lipoproteínas de alta densidad.
- **HSP90:** Proteína de choque térmico s 90.
- **HTA:** Hipertensión arterial.
- **IMC:** Índice de masa corporal
- **i PCSK9:** Inhibidores de la apoproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.
- **LES:** Lupus eritematoso sistémico.
- **LDL:** Lipoproteínas de baja densidad.
- **LPA:** Lipoproteína A
- **MAPK:** Proteínas quinasas activadas por mitógenos.
- **MKP1:** Proteína quinasa activada por mitógenos.
- **MMP:** Matriz metaloproteínasa.
- **mPR:** Receptores de progesterona.
- **NO:** Óxido nítrico.
- **PAM:** Presión arterial media.
- **PDH-E1 α :** Piruvato deshidrogenasa E1.
- **PIK3:** Fosfoinositol 3 quinasa.
- **PKA:** Proteína quinasa A.
- **PP:** Presión de pulso.
- **PP2A:** Proteína fosfatasa 2A.
- **RCIU:** Retraso del crecimiento intrauterino.
- **ROS:** Radicales libres de oxígeno.
- **sGC:** Guanilil ciclasa soluble.
- **SRAA:** Sistema renina-angiotensina-aldosterona.
- **TG:** Triglicéridos
- **TGF β 1:** Receptor β 1 del factor de crecimiento transformante.
- **TNF:** Factor de crecimiento tumoral.
- **VLDL:** Lipoproteínas de muy baja densidad.
- **α KGDH:** α -cetoglutamato deshidrogenasa.

1. INTRODUCCIÓN

Las ECV son la principal causa de mortalidad a nivel mundial. Tradicionalmente se ha creído que estas enfermedades afectan principalmente al sexo masculino, sin embargo, esto se ha ido desmitificando con el aumento de investigaciones en fisiología y patología cardiovascular específica de la mujer. Por tanto, a lo largo de estos años se ha observado que la incidencia, la forma de presentación y la sintomatología de ECV es diferente en hombres y mujeres. Parte de esto subyace en las diferencias estructurales y fisiológicas del sistema cardiovascular entre ambos sexos. De hecho, se ha visto un aumento considerable de estas enfermedades tras la menopausia lo que sugiere una influencia de las hormonas sexuales sobre el sistema cardiovascular. No obstante, también existen factores psicosociales que pueden influir en esta diferencia. Tanto es así que la evidencia científica habla de la existencia de un “sesgo de género” en el diagnóstico y tratamiento de ECV ya que en el sexo femenino se tiende a retrasar el diagnóstico de estas patologías y a utilizar recursos menos intensivos en comparación con el sexo masculino. Esto no se debe únicamente a la asociación tradicional de las mujeres con enfermedades psicológicas como la ansiedad y la depresión sino también al desconocimiento de la sintomatología característica no solo por parte de los profesionales de la salud sino de la propia paciente ocasionando retrasos en la búsqueda de atención médica. (1–4)

La salud vascular es, por tanto, el resultado del equilibrio entre muchos factores entre los que se incluyen factores ambientales, hormonales y metabólicos.(5) Un desequilibrio de estos conlleva al desarrollo de ciertas patologías que aumentan significativamente el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Entre estas patologías destacan la hipertensión arterial(HTA), la dislipemia y la diabetes mellitus (DM). Además, hábitos como el tabaquismo y dieta inadecuada e inactividad física que conducen a la obesidad, se han asociado desde hace años a patología cardiovascular. Es por esto, por lo que el conjunto de todos ellos se conoce como factores de riesgo tradicionales, y a pesar de su indudable repercusión sobre el sistema cardiovascular, es importante conocer las diferencias de sexo y de género que hay en cada uno de ellos. Sin embargo, cada vez está más demostrado que la salud cardiovascular del sexo femenino además puede verse afectada por trastornos que ocurren en etapas específicas de la mujer como son, la menarquia, el embarazo y la menopausia y por enfermedades que, a pesar de no ser específicas de este sexo, son mucho más prevalentes en el sexo femenino. Todos estos son denominados factores de riesgo cardiovascular emergentes, y a pesar de no ser tan conocidos, pueden suponer una gran carga de morbimortalidad cardiovascular. (1,2)

Por tanto, este trabajo pretende realizar una revisión acerca de los factores de riesgo tradicionales y emergentes en el sexo femenino, previo al análisis de las diferencias anatómicas y funcionales entre el sistema cardiovascular femenino y masculino, así como la influencia de las hormonas sexuales femeninas sobre este sistema.

2. OBJETIVOS

- Objetivo general:
 - Realizar una revisión sobre el riesgo cardiovascular de la mujer en la actualidad.
- Objetivos específicos
 - Revisar la epidemiología de la patología cardiovascular en la mujer.
 - Describir las diferencias anatómicas y funcionales del sistema cardiovascular masculino y femenino.
 - Analizar la influencia de las hormonas sexuales femeninas sobre el sistema cardiovascular.
 - Revisar los principales factores de riesgo cardiovascular tradicionales en el sexo femenino: Hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus, obesidad y tabaquismo.
 - Revisar los factores de riesgo cardiovascular emergentes que afectan en mayor medida o específicamente al sexo femenino: Enfermedades inflamatorias reumáticas como el Lupus eritematoso sistémico (LES) y Artritis reumatoide, trastornos del embarazo como la preeclampsia, el aborto espontáneo y el retraso del crecimiento intrauterino y aspectos específicos de la menopausia como influencia de la edad de inicio (menopausia precoz) y utilización de terapia hormonal sustitutiva (TRH).

3. METODOLOGÍA

Este trabajo es una revisión bibliográfica sobre el riesgo cardiovascular en la mujer. Para llevar a cabo la realización de la misma surgen una serie de preguntas clínicas que deberían resolverse con la búsqueda:

1. ¿Cuál es el impacto de las enfermedades cardiovasculares en el sexo femenino?
2. ¿Existen diferencias anatómicas y/o funcionales entre el sistema cardiovascular femenino y masculino? ¿Cuáles son?
3. ¿Qué influencia tienen las hormonas sexuales femeninas sobre el sistema cardiovascular?
4. ¿Cuál es el impacto y cuáles son las particularidades de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales (hipertensión arterial, obesidad, dislipemia, obesidad y tabaquismo) en la mujer?
5. ¿Cómo influyen las enfermedades reumáticas inflamatorias (Lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide), los trastornos específicos del embarazo (trastornos hipertensivos, retraso del crecimiento intrauterino y abortos), la menopausia prematura y temprana y la terapia de reemplazo hormonal en la salud cardiovascular de la mujer?

Para contestar a la mayoría de las preguntas han sido fundamentales 3 artículos científicos aportados por el tutor:

- Selected Sex Related Differences in Pathophysiology of Cardiovascular System.
- Summary of Updated Recommendations for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women.
- Diabetes mellitus and cardiovascular clinical characteristics of Spanish women with stable ischemic heart disease.

A partir de esta bibliografía se han seleccionado 53 artículos: 8 cohortes, 8 metaanálisis, 12 ensayos clínicos, 2 casos y controles, 21 revisiones, 1 estudio trasversal y 1 guía de práctica clínica.

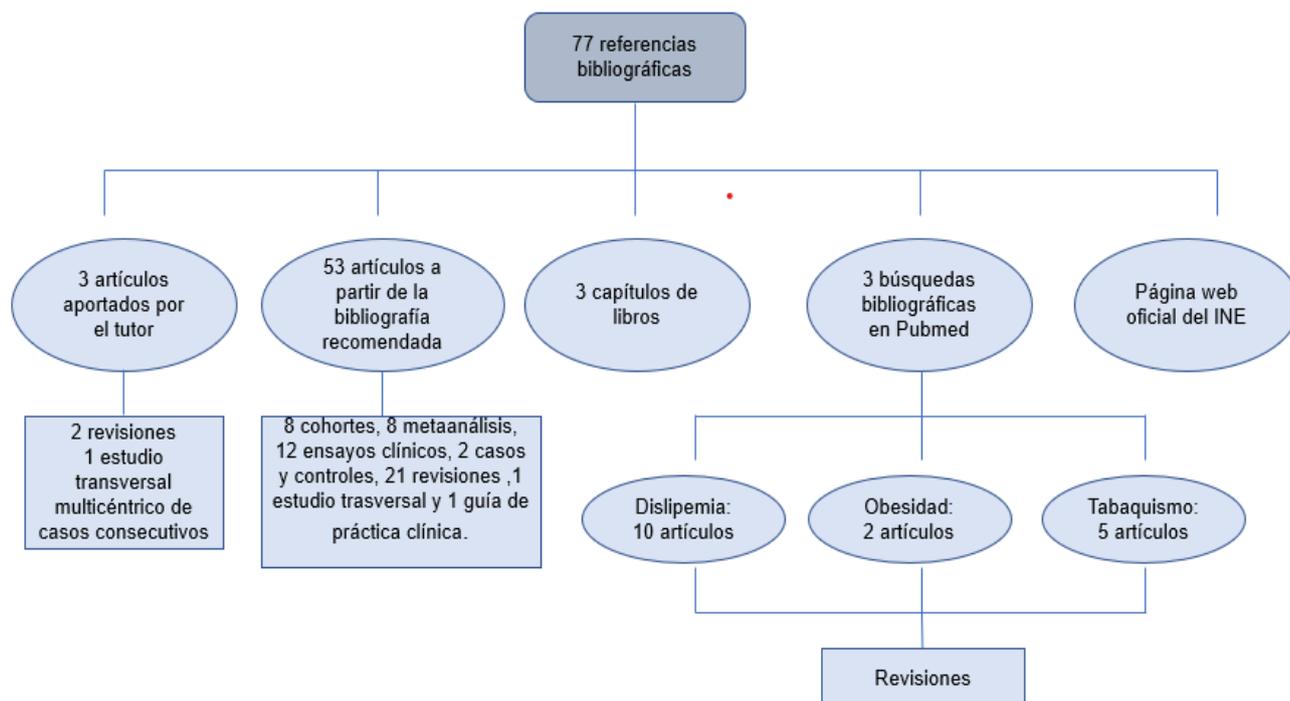
Por otra parte, para la revisión de la obesidad, dislipemia y tabaquismo se han realizado 3 búsquedas bibliográficas en la base de datos de Pubmed. Las estrategias de búsquedas utilizadas se muestran en la siguiente tabla:

	Dislipemia	Obesidad	Tabaquismo
Descriptor DeCS	Women Cholesterol	Women Obesity	Women Tobacco smoking
Descriptor MeSH	Women Cholesterol	Women Obesity	Women Tobacco smoking
Estrategia de búsqueda Pubmed	(women) AND (cholesterol)	(women [Title]) AND (obesity[Title])	(women) AND (tobacco smoking)
Criterios de inclusión	- Tipos de estudio: Revisiones - Año de publicación: últimos 10 años. - Idiomas: español e inglés. - Disponibilidad del texto: Texto completo gratis.	- Tipos de estudio: Revisiones - Año de publicación: últimos 10 años. - Idiomas: español e inglés. - Disponibilidad del texto: Texto completo gratis. -Ambos descriptores en el título.	- Tipos de estudio: Revisiones. - Año de publicación: últimos 10 años. - Idiomas: español e inglés. - Disponibilidad del texto: Texto completo gratis
Resultados obtenidos	277	39	185
Artículos descartados	Por título: 262 Por resumen: 5	Por título: 34 artículos. Por resumen: 3 artículos	Por título 175 Por resumen 5
Artículos elegidos	10	2	5

Tabla 1: Búsquedas bibliográficas realizadas en Pubmed.

Además de estos artículos, ha sido necesario consultar 3 capítulos de libros y la página oficial del Instituto Nacional de Estadística (INE).

Por tanto, todas las referencias bibliográficas utilizadas en esta revisión se muestran en el siguiente esquema:



Esquema 1: Referencias bibliográficas utilizadas en esta revisión.

4. RESULTADOS

4.1 Contextualización epidemiológica del problema

Las ECV generan un gran impacto en la salud a nivel mundial. Tanto es así que suponen la principal causa de mortalidad tanto en hombres como en mujeres. Desde el año 1990 hasta 2019 la cardiopatía isquémica ha pasado de ser la tercera causa a ser la primera causa de mortalidad en todo el mundo. A su vez, el accidente cerebrovascular ha pasado de ser la decimotercera causa a ser la octava causa de mortalidad. Además, el tabaquismo y la hipertensión arterial son considerados los factores de riesgo que mayor mortalidad ocasionan. En lo que respecta a la morbilidad, las enfermedades cardiovasculares son una causa muy importante de discapacidad. Los niveles de glucosa en sangre y el IMC elevados son los factores de riesgo que más morbilidad conllevan y que más afectan a la calidad de vida de las personas. (6)

En lo que respecta al sexo femenino, la enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad. Se puede entender la trascendencia del problema teniendo en cuenta que 1 de cada 3 mujeres morirá a causa de una enfermedad cardiovascular y que alrededor de 45 % de las mujeres con edad superior a 20 años tendrá alguna enfermedad cardiovascular a lo largo de su vida.(2)

Según el Instituto Nacional de Estadística (INE), en 2020 el número de muertes en mujeres por ECV fue de 63908 (gráfico 1), mientras que la mortalidad en mujeres por tumores fue de 45494. Es decir, las ECV han producido 18414 más muertes que el cáncer en las mujeres españolas.(7)

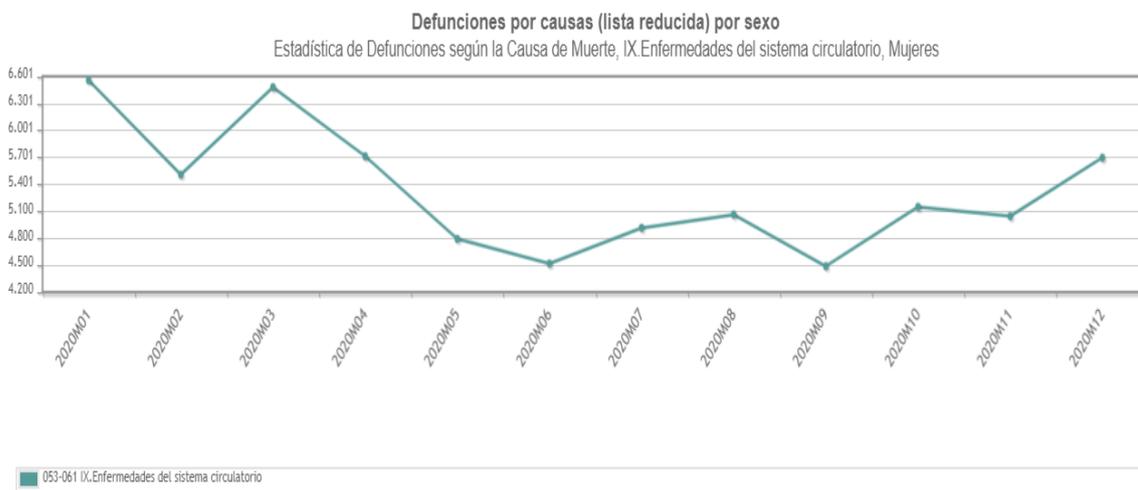


Gráfico 1: Defunciones por enfermedades del sistema circulatorio en mujeres en el año 2020. Se incluyen enfermedades cardíacas reumáticas crónicas, enfermedades hipertensivas, infarto agudo de miocardio, otras enfermedades isquémicas del corazón, insuficiencia cardíaca, otras enfermedades del corazón, enfermedades cerebrovasculares, aterosclerosis y otras enfermedades de los vasos sanguíneos.(7)

Además, es importante destacar que la prevalencia de estas enfermedades hacia la mediana edad es mayor en hombres que en mujeres. Sin embargo, a partir de la menopausia las mujeres tienen más prevalencia de sufrir eventos cardiovasculares. Estos datos demuestran que las mujeres presentan un retraso de aparición de patología cardiovascular de aproximadamente 10 años con respecto a los hombres.(1,5) Dentro de las ECV, la cardiopatía isquémica, el accidente cerebrovascular y la insuficiencia cardíaca son las de mayor prevalencia y mortalidad.

Según National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2011-2014, la prevalencia de enfermedad coronaria en Estados Unidos fue del 11% en mujeres y del 19,7% en hombres. (8) Según el INE, en el año 2020 murieron por enfermedad isquémica del corazón 9966 mujeres y 16314 hombres.(7)

En lo que respecta al accidente cerebrovascular, el riesgo de sufrir un episodio es mayor en mujeres que en hombres. En edades comprendidas entre 55-75 años el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular es de 1 de cada 5 mujeres y de 1 de cada 6 hombres. En nuestro país, según el INE, en el año 2020 fallecieron por esta causa 13282 mujeres y 10686 hombres. Además, en Estados Unidos hay aproximadamente 55000 mujeres más que hombres que sufren un accidente cerebrovascular al año. Por tanto, se estima que de todas las personas que fallecen por este evento cardiovascular, el 60% son mujeres. (7,9)

4.2 Diferencias anatómicas y funcionales del sistema CV en hombres y mujeres.

El sistema Cardiovascular está constituido por el corazón y por los vasos sanguíneos. El corazón es un órgano con forma de cono invertido con el ápex dirigido hacia la izquierda que se sitúa en el tórax, entre el esternón, por delante, y el esófago, la columna vertebral y la aorta, por detrás. Externamente, el corazón está cubierto por una estructura denominada pericardio. Internamente se compone de cuatro cavidades cardíacas: 2 aurículas, situadas en la parte superior, y 2 ventrículos, situados en la parte inferior. Tanto las aurículas como los ventrículos se componen de 3 capas: pericardio, miocardio y endocardio. Ambas aurículas son semejantes, sin embargo, los ventrículos difieren en el grosor de la capa muscular, siendo de 3-4 mm en caso del ventrículo derecho y de 10 mm en el ventrículo izquierdo ya que este último encuentra una mayor resistencia durante el periodo de contracción cardíaca, que el derecho: la presión arterial. Existe comunicación entre cada aurícula con su correspondiente ventrículo mediante válvulas. La aurícula y el ventrículo derecho se comunican a través de la válvula tricúspide. La aurícula y el ventrículo izquierdo se comunican a través de la válvula mitral. Los vasos encargados de las circulaciones sistémica y pulmonar, entran y salen de estas cavidades cardíacas. Así pues, las venas cava superior e inferior, que desembocan en la aurícula derecha, y la arteria aorta, que sale del ventrículo izquierdo, son las principales responsables de la circulación sistémica, mientras que las venas pulmonares, que desembocan en la aurícula izquierda, y la arteria pulmonar que sale del ventrículo derecho, son las encargadas de la circulación pulmonar. Ambos ventrículos se encuentran comunicados con sus arterias correspondientes mediante válvulas: válvula pulmonar que comunica el ventrículo derecho con la arteria pulmonar, y válvula aórtica que comunica el ventrículo izquierdo con la arteria aorta. Además, es importante saber que el corazón posee su propia vascularización a través de las arterias coronarias,

derecha e izquierda. Estas arterias nacen de la aorta, concretamente, de la zona situada por encima de la inserción de la válvula aórtica. Por tanto, desde aquí sale el tronco izquierdo y la coronaria derecha. El tronco izquierdo es de corta extensión y se ramifica en dos ramas: arteria coronaria descendente anterior y arteria circunfleja. La descendente anterior se encarga de la irrigación de la pared anterior del ventrículo izquierdo y la zona anterior del tabique interventricular. La circunfleja se divide en ramas que irrigan la pared anterior del ventrículo izquierdo, y la arteria marginal que irriga la pared lateral de este ventrículo. Esta distribución es denominada como dominancia derecha y se encuentra así en el 75 % de las personas. No obstante, existen variaciones anatómicas de la circulación coronaria. (10)

Gracias a las técnicas de imágenes actuales para el estudio del sistema cardiovascular, se han podido establecer diferencias anatómicas entre hombres y mujeres. Las mujeres presentan un menor tamaño del corazón, y como consecuencia, un ventrículo izquierdo más pequeño, así como un menor diámetro de las arterias coronarias. Esto conlleva un menor peso del corazón femenino. Aproximadamente el corazón supone el 0,45% del peso del hombre (unos 250-300 g), y el 0,40% del peso total de la mujer (200-300 g). (10)

El corazón consta de un sistema de conducción, a través del cual se generan impulsos eléctricos responsables de la contractilidad y de la producción de un ritmo cardíaco. Este sistema está formado por el nodo sinusal, nodo auriculoventricular y Haz de His que se divide en 2 ramas: derecha e izquierda. El nodo sinusal es considerado como el marcapasos dominante. Se encuentra situado en la aurícula derecha justo por debajo de la desembocadura de la vena cava superior. El impulso generado aquí se transmite por las aurículas, siendo responsable de su contracción, hasta el nodo auriculoventricular. Este nodo también está situado en la aurícula derecha, cercano a la válvula tricúspide. Favorece el retraso de la conducción del impulso de las aurículas a los ventrículos para que se contraigan coordinadamente, primero las aurículas y después los ventrículos. Por último, el Haz de His está situado en el tabique interventricular y se divide en una rama izquierda, que se dirige al ventrículo izquierdo, y una rama derecha, que se dirige al ventrículo derecho. Es el responsable de transmitir este impulso a ambos ventrículos para hacer posible su contractibilidad.(10) La transmisión del impulso por las diferentes células cardíacas es posible por la presencia de uniones comunicantes entre ellas. La capacidad de contracción de estas células se debe a la presencia en el interior celular de unas estructuras denominadas sarcómeros que están formadas por miofilamentos (de actina y de miosina), y proteínas reguladoras: troponina y tropomiosina. Esta estructura es considerada la unidad de contracción cardíaca. Además, en la membrana plasmática de las células musculares estriadas del corazón, se encuentran unas invaginaciones denominadas túbulos transversales/T, adyacentes al retículo sarcoplásmico, por los que se propaga el impulso eléctrico, de tal manera que al detectar la llegada del potencial de acción favorece la apertura de un canal de calcio del retículo sarcoplásmico y la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje situados en la membrana del propio túbulo, permitiendo la entrada de Ca^{+2} al interior celular procedente tanto del retículo sarcoplásmico como del medio extracelular. La entrada de este ión al interior celular favorece la contracción ya que se une a la troponina e induce un cambio de conformación de la misma que hace que la tropomiosina deje de impedir la interacción entre la actina y la miosina.(11)

La evidencia científica, a pesar de ser limitada en ese aspecto, ha demostrado que el sexo influye en la conductibilidad y contractibilidad cardiaca. Se ha visto, que las contracciones de los miocitos ventriculares de las mujeres son de menor tamaño y más lentas con respecto a los hombres. Esto nos hace plantearnos que las vías de acoplamiento de excitación-contracción cardiaca y los eventos que relacionan la despolarización de los miocitos con la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico y la contracción posterior difieren entre hombres y mujeres. A pesar de que la mayoría de estudios realizados en animales han comprobado que las contracciones cardiacas en el sexo femenino son más pequeñas, no está claro que estas diferencias puedan extrapolarse a todas las especies. Lo que sí tienen en común todos los estudios es que las diferencias sexuales en la contractilidad se deben, en parte, a las diferencias individuales de los cardiomiocitos en su capacidad para contraerse. Por tanto, al establecerse esta conclusión se empezaron a estudiar las diferencias sexuales de la maquinaria contráctil. Se informó que las ratas hembras tienen mayor número de cadenas pesadas α y β y mayores niveles de ARNm de actina sarcomérica en comparación con los machos. En cuanto a las diferencias funcionales en los miofilamentos, con los resultados obtenidos en varios estudios, se consideró que es posible que la maquinaria contráctil de las ratas hembras presenten mayor sensibilidad al Ca^{+2} que los machos. En la contractibilidad cardiaca, no solo influyen las características y composición de los miofilamentos, sino que los niveles de Ca^{+2} intracelular ejercen un papel fundamental. Por tanto, estas diferencias observadas en la contractibilidad cardiaca entre hombres y mujeres podrían deberse a diferencias en los niveles de Ca^{+2} intracelular (transitorios de Ca^{+2}). Algunas investigaciones han demostrado que los picos transitorios de Ca^{+2} son mayores en hombres que en mujeres. Sin embargo, otras investigaciones han concluido que no existen diferencias en los niveles de Ca^{+2} en ambos sexos. Aunque todo indica que los transitorios de Ca^{+2} son menores en mujeres que en hombres, al observar esta ambigüedad en los resultados, se estudia el hecho de que las diferencias se centren en los niveles diastólicos de Ca^{+2} . Se ha visto que en corazones de ratas el Ca^{+2} diastólico en mujeres es menor que en hombres, aunque en otras especies esto no se ha comprobado. Es por esto por lo que se debería seguir investigando si este hecho influye en que las contracciones cardiacas en mujeres sean más pequeñas que en hombres. Por otra parte, está bien establecido que, en corazones de ratas hembra, la descomposición de Ca^{+2} es más lenta que en machos. Sin embargo, tras estudiarse esta diferencia se ha visto que no se debe a alteraciones en los niveles de ciertas proteínas como la ATPasa de calcio del retículo sarcoplásmico (SERCA 2a) o fosfolamban (PLB). Por otro lado, se ha estudiado si estas diferencias de contractibilidad están relacionadas con el contenido de Ca^{+2} presente en el retículo sarcoplásmico. La evidencia ha demostrado que el contenido de Ca^{+2} del retículo sarcoplásmico es similar en los cardiomiocitos de machos y hembras, por lo que es poco probable que las diferencias en los transitorios de Ca^{+2} entre hombres y mujeres (picos más bajos en mujeres) se deban a diferencias en la cantidad de Ca^{+2} del retículo sarcoplásmico. También se han realizado investigaciones para determinar si existen diferencias sexuales en la expresión de canales de Ca^{+2} tipo L. Se ha visto que es posible que existan diferencias pero que se necesitan más investigaciones por lo que podría ser un objeto de estudio en investigaciones futuras. Para el estado estacionario de los cardiomiocitos es necesario que la cantidad de Ca que sale del citosol sea la misma que la que entró. Esto está regulado por el intercambiador de Na^{+2}/Ca^{+2} (NCX). Los resultados de las investigaciones sugieren que hay una mayor expresión y una

mayor actividad del NCX en las hembras lo que podría explicar los transitorios de Ca^{+2} más pequeños observados en este sexo. Por otra parte, se ha visto que la liberación de Ca^{+2} por el retículo sarcoplásmico es menor en corazones femeninos. Esto podría deberse a la influencia de las hormonas sexuales sobre las células cardíacas.(1,3)

Aparte de las diferencias en la contractilidad, estudios ecocardiográficos han demostrado que las mujeres tienen una dimensión diastólica del ventrículo izquierdo más reducida y una fracción de eyección más elevada en reposo que los hombres.(3) Además, electrocardiográficamente también se han encontrado diferencias entre ambos sexos. Los estudios concluyen que la mujer presenta una frecuencia cardíaca en reposo más alta, un intervalo QT más largo, una duración del QRS, de la onda P, y del intervalo PR más corta y un voltaje del QRS más bajo. En estas diferencias parecen estar implicadas las hormonas sexuales, por un lado, y las diferencias en el sistema nervioso autónomo, por otro. La combinación de ambos mecanismos conlleva una mayor respuesta parasimpática en mujeres.(1) La duración del QRS más corta parece estar implicada en la mejor respuesta de las mujeres a la terapia de resincronización cardíaca, terapia utilizada para pacientes sintomáticos con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo. (1,12)

4.3 Análisis de los mecanismos hormonales sobre el sistema cardiovascular femenino.

Es ampliamente conocido, que la incidencia de ECV en mujeres premenopáusicas es menor que en hombres con la misma edad. Además, la incidencia de estas enfermedades en la mujer aumenta considerablemente tras la menopausia. Por tanto, estas diferencias encontradas se atribuyen, en parte, al efecto de las hormonas sexuales femeninas sobre el sistema cardiovascular. (1)

Los estrógenos junto con la progesterona son las principales hormonas sexuales femeninas. Tras la revisión realizada, es importante destacar que la investigación se ha centrado en el estudio del papel de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular. El efecto de la progesterona es ampliamente menos conocido.(13)

Los estrógenos son hormonas sexuales esteroideas, principalmente femeninas, que se sintetizan en los ovarios y glándulas suprarrenales. Su principal función es la de ser los responsables del desarrollo de los caracteres sexuales femeninos. No obstante, a lo largo de esta revisión veremos cómo esta hormona cumple otras funciones muy importantes. Su concentración sanguínea varía en función de la fase del ciclo menstrual en la que nos encontramos. Así pues, los niveles de estrógenos comienzan a aumentar en la fase folicular, alcanzan su pico máximo en la fase ovulatoria y en la fase lútea disminuyen sus niveles, produciéndose un aumento de la progesterona. Además, con la menopausia, los niveles sanguíneos de esta hormona descienden drásticamente.(14)

Para describir los efectos de los estrógenos en el sistema cardiovascular es interesante describir por un lado sus mecanismos y efectos a nivel vascular: células endoteliales y células del músculo liso vascular, y por otro lado sus mecanismos y efectos sobre el corazón. En lo referido a esto, es importante destacar que la presencia de receptores de

estrógenos (ER) en las células endoteliales, células musculares lisas vasculares y cardiomiocitos es clave para la interacción de estas hormonas con el sistema cardiovascular.(15–18) Han sido descritos tres tipos de ER: ER α , ER β y ER dependiente de la proteína G (GPER), sin embargo, los más estudiados han sido los dos primeros. (18) Hasta hace pocos años se creía que los ER se situaban únicamente a nivel nuclear, y que la interacción de los estrógenos con estos receptores conllevaba sus efectos sobre el sistema cardiovascular a través de efectos genómicos. Sin embargo, se ha descubierto que los ER no solo se localizan a nivel nuclear, sino que también se encuentran en la membrana plasmática desencadenando una serie de eventos de forma rápida (conocidos como “efectos no genómicos”), que también son responsables de efectos importantes sobre el sistema cardiovascular. Se estima que entre el 5-10% de ER α y β se sitúan en la membrana plasmática. No obstante, esta proporción varía en función del tejido en el que se encuentra. En el sistema cardiovascular ha sido poco estudiado la distribución de los receptores. Todos los receptores han demostrado contribuir positivamente sobre la función cardiovascular, sin embargo, entre ellos existen diferencias en lo que respecta a la función por la cual adquieren este papel protector.(17,18)

EFFECTO DE LOS ESTRÓGENOS SOBRE LA VASCULATURA:

Los principales efectos de los estrógenos sobre la vasculatura se muestran en la imagen 1.

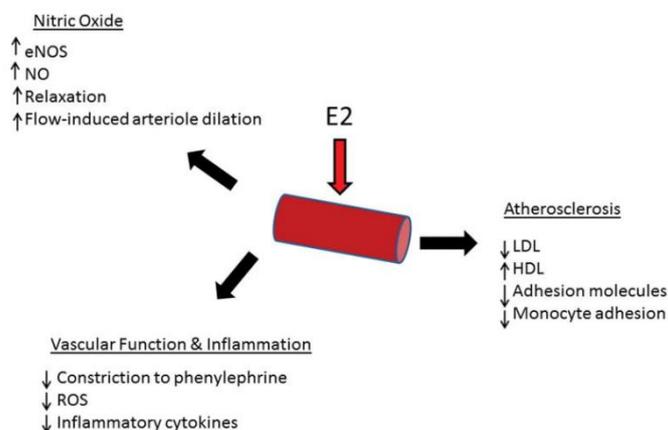


Imagen 1: (17)

En la vasculatura, los estrógenos actúan sobre:

1. La producción de óxido nítrico (NO), mediante la regulación positiva de la enzima óxido nítrico sintasa (eNOS), lo que favorece la vasodilatación y por consiguiente un aumento del flujo sanguíneo.
2. La función vascular e inflamación, mediante la disminución de los radicales libres oxígenos (ROS) y disminución de las citoquinas inflamatorias.
3. La aterosclerosis: Modifican el perfil lipídico mediante la disminución de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y aumento de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Además, disminuyen la adhesión de monocitos y otras moléculas que favorecen la formación de las placas de ateroma.

1. Efectos sobre la vasoconstricción y producción de NO en las células endoteliales:

Ha sido demostrado que existe un aumento de la vasoconstricción con el envejecimiento y tras una menopausia quirúrgica precoz (anexectomía bilateral). Este hecho nos indica que la vasoconstricción observada en estos casos no se debe a una función vascular alterada por envejecimiento, sino que, en gran parte, es consecuencia de la caída brusca de estrógenos asociada a estas situaciones. Si indagamos este tema en profundidad, se ha visto que el aumento de vasoconstricción parece ser consecuencia de una disminución de la expresión de la guanilil ciclasa soluble (sGC) a causa de un aumento de NF kB (inhibe la expresión de sGC), lo que conduce a un aumento de factor de necrosis tumoral (TNF). Por tanto, se puede concluir que TNF contribuye a la enfermedad vascular posmenopáusica.(17) No obstante, es importante comprender que el hecho de que se produzca un aumento de la vasoconstricción trae consigo una disminución de la vasodilatación. En el proceso de vasodilatación, ha sido bien estudiado el papel de los estrógenos ya que son fundamentales para la modulación de eNOS y por tanto para la producción de NO. El NO es un potente vasodilatador, pero además tiene otros efectos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular como son la inducción y migración de células endoteliales y la inhibición plaquetaria. (15,18) La eNOS es la enzima reguladora de la síntesis de NO que se localiza en las caveolas de las células endoteliales. La interacción entre los estrógenos y eNOS, se realiza a través de los ER nucleares (mecanismos genómicos) y de membrana plasmática (mecanismos no genómicos).(15)

- Mecanismos genómicos: El complejo formado por la interacción de 17β -estradiol o E2 y los ER nucleares se une al ADN y actúa como factor transcripcional de algunos genes, dando como resultado una mayor expresión de eNOS y como consecuencia una mayor producción de NO.(16) Tras la realización de múltiples investigaciones, se llega a la conclusión de que los estrógenos ejercen una función reguladora transcripcional de la expresión de eNOS a través de una serie de mecanismos que no involucran a elementos clásicos de respuesta al estrógeno(ERE). Un mecanismo genómico por el cual ejerce esta función reguladora de eNOS, es a través de la regulación de la expresión de caveolina (proteína estructural y reguladora, cuyo aumento conlleva una disminución de la expresión de eNOS). No obstante, además de regular la abundancia de eNOS, existen mecanismos genómicos que conlleva una inhibición de NADPH oxidasa, lo que resulta en un aumento de la biodisponibilidad de NO a través de varios procesos.(15)
- Mecanismos no genómicos: Se producen como consecuencia de la interacción de E2 y los ER situados en la membrana plasmática. Esta interacción conlleva la formación del complejo ER-proteína G que conduce, la activación de la fosfoinositida-3 quinasa (PI3K), la cual favorece la activación de la proteína quinasa B(Akt) y proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK).(15,16,18) La activación de estas

quinasas conlleva la unión de la proteína de choque térmico s90 (HSP90) a eNOS y la modificación de calcio total intracelular, lo que conlleva la estimulación de eNOS y como consecuencia el aumento de la producción de NO. Cuando disminuye la concentración de estrógenos (como ocurre, por ejemplo, tras la menopausia), la eNOS se traslada desde la membrana plasmática al citoplasma, lo que resulta en una disminución de su actividad y, como consecuencia, una menor concentración de NO. (15) En la siguiente imagen (Imagen 2) queda representado los mecanismos no genómicos que ocurren en las células endoteliales por efecto de los estrógenos:

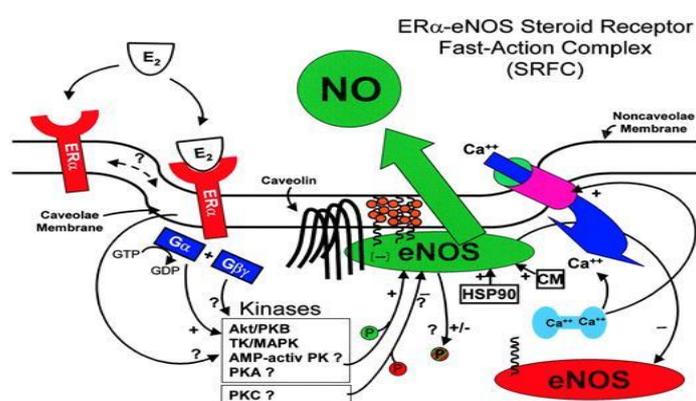


Imagen 2: Mecanismos no genómicos que ocurren en las células endoteliales por la interacción de los estrógenos con los ER situados en la membrana plasmática. La consecuencia de la activación de estas vías de señalización resulta en una mayor producción de NO y por tanto en un aumento de la relajación vascular. (15)

2. Efectos sobre la función vascular e inflamación: Se ha comprobado que los estrógenos ejercen un papel importante en los procesos de angiogénesis y apoptosis.
 - Efecto sobre la angiogénesis: La evidencia científica ha demostrado que los estrógenos tienen un efecto directo en proteínas vasculares clave para la angiogénesis. En este efecto, adquiere mayor importancia el ER α , presente en las células endoteliales, ya que se ha comprobado en modelos animales que la eliminación de este subtipo de ER se asocia con una disminución de los niveles de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Por tanto, si extrapolamos estos resultados, se puede afirmar que los estrógenos aumentan la angiogénesis, actuando positivamente en las zonas de lesión vascular. (17)
 - Efecto sobre la apoptosis: Ha sido demostrado que los estrógenos tienen un efecto antiapoptótico sobre las células endoteliales. Se cree que este

efecto está relacionado con una mayor activación de la vía PI3K/Akt y una disminución del estado inflamatorio (los estrógenos disminuyen la producción de citoquinas inflamatorias). Con esto, se puede concluir que tras la menopausia se produce un aumento de la apoptosis de la vasculatura y como consecuencia un deterioro de la función vascular.(17)

3. Efecto sobre la aterosclerosis:

La influencia de los estrógenos en el desarrollo de la aterosclerosis ha sido estudiada a lo largo de los años. (1,17,19,20). Para comprender mejor su papel protector sobre esta enfermedad es importante saber que la aterosclerosis se define como una enfermedad inflamatoria dinámica y progresiva que se caracteriza por la formación de placas lipídicas en el interior de la pared arterial conllevando una reducción de su diámetro. La clave de esta definición es considerar a la aterosclerosis como una inflamación vascular crónica. Sobre esto, es importante mencionar que la proteína C reactiva ejerce un papel clave en la fisiopatología de la aterosclerosis ya que se relaciona con la disfunción endotelial, ruptura de la placa aterosclerótica, disminución de la vasodilatación mediante la inhibición de mediadores que participan en este proceso (como el NO), aumento de la expresión de moléculas proinflamatorias, reclutación de leucocitos en lesiones vasculares, proliferación y migración de células musculares lisas vasculares y ralentización del proceso de endotelización. Esta proteína se sintetiza principalmente en el hígado, pero su efecto negativo sobre la salud cardiovascular ha permitido descubrir que se expresa en las células endoteliales, en las cuales se produce un proceso de autoinducción de la misma. Precisamente, este es el punto donde actúan los estrógenos, ya que mediante los mecanismos no genómicos reduce el mecanismo de autoinducción de la proteína C reactiva, disminuyendo así la expresión de la misma y revirtiendo de esta forma, todos los procesos de enfermedad cardiovascular en los que está involucrada. Además, tras indagar en el estudio de la proteína C, se ha demostrado que la IL-6 es su principal agonista y que la IL-8 también intermedia su expresión. Estas moléculas son citoquinas proinflamatorias, que ejercen también un papel clave en el desarrollo de la aterosclerosis. Por tanto, se han realizado estudios para ver el efecto de los estrógenos sobre estas citoquinas, quedando demostrado que estas hormonas regulan su expresión, produciendo una disminución de las mismas y como consecuencia, un efecto antiinflamatorio a nivel vascular. La IL-8, está involucrada en la fisiopatología de la aterosclerosis no solo por su acción inflamatoria en la vasculatura sino porque también se ha visto que tienen un papel clave en el reclutamiento de leucocitos en la pared vascular.(20) Por tanto, como los estrógenos disminuyen la expresión de IL-8, como consecuencia también disminuyen el reclutamiento de leucocitos. Además, al haber visto el efecto reductor de los estrógenos sobre IL-8, se estudia también el efecto que podrían tener sobre otras moléculas de adhesión. Es un tema poco estudiado, aunque se ha demostrado que los estrógenos inhiben la expresión de VCAM-1 e ICAM-1, lo que conlleva una disminución de la adhesión monocitaria.(17,20)

Otro mecanismo por el cual los estrógenos tienen efectos protectores contra la aterosclerosis es por su influencia sobre el perfil lipídico, ya que disminuyen la concentración sanguínea de LDL y aumentan la de HDL. (17,19,20).

Por último, es importante destacar que, con la formación de las placas de ateroma, se disminuye la expresión de ER, lo que implica una disminución de los efectos positivos de estas hormonas gracias a la interacción con su receptor.(17)

En definitiva, los estrógenos influyen en la fisiopatología de la aterosclerosis por:

- Ejercer una actividad antiinflamatoria que contrarresta la actividad aterogénica de la proteína C reactiva y de otras citoquinas inflamatorias como IL-6 e IL-8.(20)
- Modificar el perfil lipídico (aumento de LDL y disminución de HDL). (17,20)
- Disminuir la expresión de moléculas de adhesión y como consecuencia la adhesión monocitaria.(17,20)
- Disminuir el reclutamiento de leucocitos en la pared vascular. (17,20)

Todos los efectos sobre la vasculatura que hemos revisado hasta ahora son producidos por la interacción de los estrógenos con los ER en las células endoteliales. Por tanto, se puede afirmar que el endotelio vascular juega un papel central en el desarrollo y en la progresión de enfermedades cardiovasculares. Hay estudios que consideran que el efecto protector que ejercen los estrógenos sobre el endotelio parece estar relacionado con la tensión de cizallamiento sobre el mismo.(1) La tensión de cizallamiento se define como la fuerza por unidad de área y depende de la viscosidad sanguínea y de la velocidad del flujo sanguíneo. Una tensión de cizallamiento normal o aumentada ejerce un efecto protector sobre el endotelio ya que conlleva un efecto antiinflamatorio local, la prevención de la apoptosis y un aumento de la expresión de enzimas antioxidantes. Se realizó un análisis sobre este fenómeno en mujeres y hombres en el que se encontró una fuerte relación entre la función endotelial y la tensión de cizallamiento en mujeres jóvenes con respecto a los hombres de esa misma edad. También se observó que esta relación se va debilitando en mujeres conforme aumenta la edad siendo significativamente más bajo tras la menopausia. Ante estos resultados, se realizó otro análisis donde se comparaba esta relación en mujeres premenopáusicas vs mujeres posmenopáusicas, resultando una ausencia de relación entre la función endotelial y la tensión de cizallamiento en mujeres posmenopáusicas. Esto reafirma lo que se ha revisado hasta ahora sobre las propiedades protectoras a nivel cardiovascular de los estrógenos. Además, para corroborar aún más que estos beneficios se deben en su mayor parte a los estrógenos, se han realizado estudios sobre la función endotelial a lo largo del ciclo menstrual demostrando que las fluctuaciones de los niveles de estrógenos característicos del ciclo se reflejan en las fluctuaciones de rigidez arterial y función endotelial. (21)

En la vasculatura, aparte del efecto de los estrógenos sobre las células endoteliales, estas hormonas también actúan sobre las células musculares lisas vasculares. Es conocido que la proliferación de células del músculo liso vascular juega un papel importante en las enfermedades cardiovasculares. Esto lo hace a través de una serie de vías de señalización intracelular en las que interviene el ER alfa. Por tanto, ante la unión de los estrógenos con dicho receptor, este favorece la activación de fosfatasa, entre las que se encuentran la proteína quinasa activada por mitógenos 1 (MKP-1), fosfatasa 1 y proteína fosfatasa 2A (PP2A). Estas, invierten la fosforilación y disminuyen el crecimiento y la migración celular. (Imagen 3) (18)

A partir de estos datos, un estudio demostró que los estrógenos disminuyen la proliferación de células musculares lisas vasculares por la formación de un complejo entre el receptor ER alfa y la fosfatasa PP2A, ya que disminuyen la fosforilación de AKT.(18)

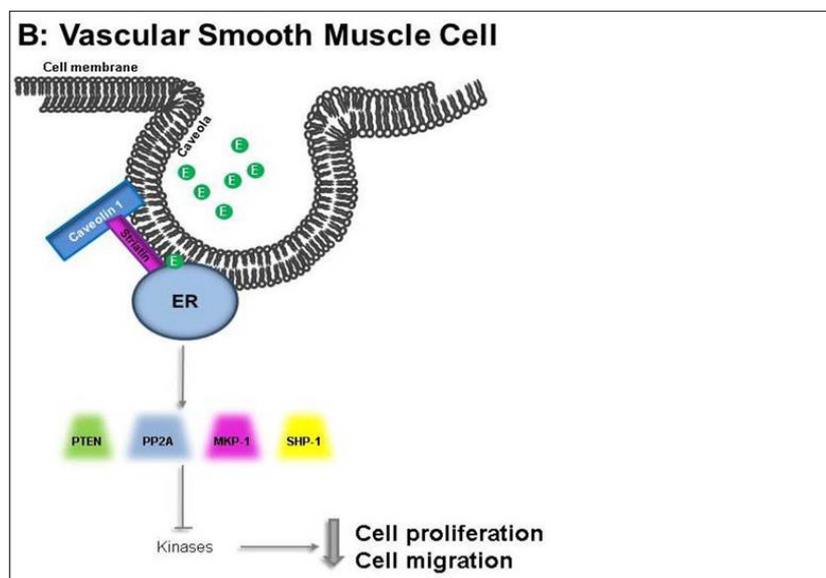


Imagen 3: Mecanismos no genómicos que ocurren en las células musculares lisas vasculares por la interacción entre los estrógenos y los ER situados en la membrana plasmática. (18)

Por tanto, se puede concluir que los estrógenos tienen efectos protectores de la vasculatura mediante:

- Aumento de la producción de NO. (1,15–17)
- Disminución de la expresión de moléculas proinflamatorias. (17,20)
- Disminución de la expresión de moléculas de adhesión.(17,20)
- Disminución de la adhesión de monocitos.(17,20)
- Protección de las células endoteliales de lesiones y mecanismos apoptóticos descontrolados, ayudando a mantener la integridad de la vasculatura y favoreciendo la angiogénesis. (17,20)

EFFECTO DE LOS ESTRÓGENOS SOBRE EL CORAZÓN:

Los principales efectos de los estrógenos sobre el corazón se muestran en la Imagen 4

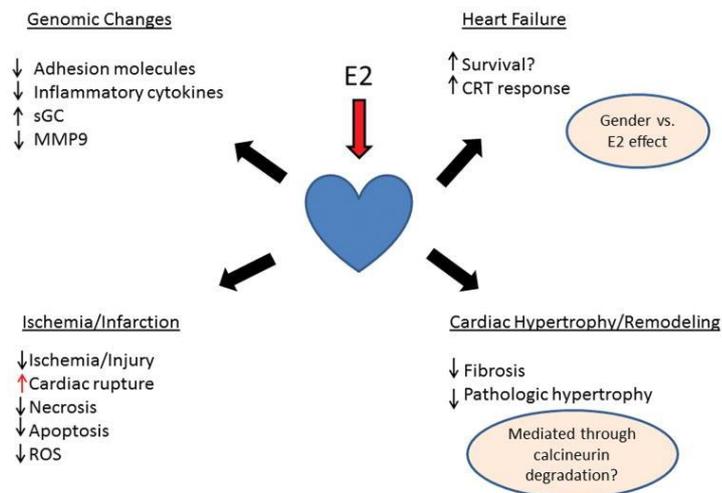


Imagen 4: Efectos de los estrógenos a nivel cardíaco: (17)

1. Conllevan cambios genómicos a nivel cardíaco entre los que se encuentran la disminución de la expresión de moléculas de adhesión, de citoquinas inflamatorias y de moléculas que juegan un papel importante en patología cardiovascular como la guanilil ciclasa soluble (sGC) y matriz metaloproteína 9 (MMP9).
2. Estas hormonas ejercen un efecto protector sobre la isquemia cardíaca ya que disminuyen los procesos de necrosis y apoptosis y disminuyen los radicales libres de oxígeno. Sin embargo, ante una situación de isquemia cardíaca los estrógenos aumentan la probabilidad de que se produzca una ruptura cardíaca.
3. Influyen sobre el remodelado y la hipertrofia cardíaca, ya que disminuyen los mecanismos fibróticos y la hipertrofia cardíaca patológica.
4. En lo que respecta al fallo cardíaco, se cree que podrían estar relacionados con una mayor supervivencia, así como una mejor respuesta a la terapia de resincronización cardíaca.

1. Efecto sobre la fibrosis, hipertrofia cardiaca e insuficiencia cardíaca:

La insuficiencia cardíaca es considerada la principal causa de mortalidad cardiovascular. Esta patología puede ser consecuencia de procesos agudos como la ruptura de una placa aterosclerótica que conlleva un bloqueo del flujo sanguíneo (zona isquémica) y la consiguiente lesión por isquemia-reperusión que puede desembocar en una insuficiencia cardíaca. También puede producirse como consecuencia de procesos patológicos prolongados como lesiones de isquemia-reperusión recurrentes y pequeñas o aumento de las resistencias vasculares sistémicas. Por ejemplo, en casos de hipertensión no controlada durante largos periodos, se produce hipertrofia cardíaca que conlleva una dilatación de las paredes ventriculares y en última instancia insuficiencia cardíaca. (22)

Los estudios nos sugieren que existen diferencias de morbilidad y mortalidad por insuficiencia cardíaca en ambos sexos. Actualmente surge la duda de si estas diferencias son debidas a los estrógenos, o si, por el contrario, dependen de la etiología de la miocardiopatía.(17) No obstante, la evidencia sí ha comprobado algunos efectos protectores de los estrógenos sobre esta patología. (22)

Todo esto es importante conocerlo porque la fibrosis del corazón es fundamental en la progresión a hipertrofia cardíaca, dilatación e insuficiencia cardíaca. La fibrosis cardíaca se debe a la acción de péptidos entre los que se encuentra la angiotensina II (AG II) y la endotelina 1(ET-1). Estos péptidos se sintetizan en los fibroblastos, macrófagos y el endotelio y promueven la fibrosis al estimular la producción del receptor beta 1 del factor de crecimiento transformante (TGF β 1). La interacción entre este factor de crecimiento (TGF β 1) y su receptor conlleva una serie de eventos intracelulares que resultan en la producción de fibrosis. Por un lado, esta interacción conlleva un aumento en la producción de proteínas estimuladoras de la conversión del fibroblasto cardíaco en miofibroblasto. Por otro lado, favorece la fosforilación de factores de transcripción como son SMAD 2 y 3 y su traslado al núcleo de los miofibroblastos donde estimulan ARNm inductores de fibrosis como son los pro-colágenos I y III. (22)

Los estudios han demostrado que los E2 reducen la hipertrofia cardíaca y la fibrosis. Además, se ha visto, que estos efectos antifibróticos están regulados, en su mayoría por la isoforma β de los ER. Por un lado, se ha comprobado que los estrógenos inhiben la salida de un flujo anormal de Ca^{+2} del retículo sarcoplásmico. Esto es clave ya que la disregulación de calcio conlleva a la hipertrofia cardíaca y si continúa rápidamente desemboca en fibrosis e insuficiencia cardíaca. Por otro lado, los estrógenos previenen la hipertrofia cardíaca de manera indirecta, ya que como ha podido demostrar la evidencia científica, un déficit de esta hormona conlleva una disfunción endotelial y un aumento del estrés oxidativo. Además, favorecen la vasodilatación por lo que reducen las resistencias vasculares mediante la producción de NO. (22)

También se ha visto que la interacción de E2 con ER β bloquea acciones de la AGII, ET-1 y TGF β que son fundamentales para la fibrosis cardíaca. (1,22)Esta

interacción favorece la activación de las vías AMPc/PKA y AMPK lo que resulta en la inhibición de la angiotensina II y la regulación de RhoA y de la actividad quinasa de Rho. En este proceso, la interacción entre hormona y receptor conlleva la fosforilación de RhoA en Ser 188, lo que conduce a una actividad inhibitoria de su capacidad de fosforilación. Esto impide la fosforilación de AG II y como consecuencia su pérdida de función. Por tanto, la señalización de ER previene que la AG II estimule a TGF β y al factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF). Tanto TGF β como CTGF aumentan la concentración de metaloproteinasas MMP2 Y MMP9, que a su vez favorecen la producción de colágeno II y III. También se ha visto que TGF β tiene propiedades pro fibróticas independientemente de CTGF. La unión de TGF β a su receptor conlleva la fosforilación de SMAD 2 y 3, quienes se dirigen al núcleo y estimulan ARNm inductores de fibrosis. (22)

Por tanto, los estrógenos actúan como factores protectores de la fibrosis cardiaca y la consiguiente hipertrofia e insuficiencia cardiaca a través de una serie de mecanismos que resultan en un desequilibrio en los depósitos de colágeno. Los principales mecanismos son:

- Disminución de la expresión de TGF β . (22)
- Disminución de la producción y función del factor de crecimiento del tejido conjuntivo.(22)
- Disminución de la expresión y actividad de las metaloproteinasas de matriz.(22)
- Inhibición de la conversión de fibroblastos a miofibroblastos.(22)
- Disminución significativa del colágeno I y III.(22)

2. Efecto sobre el estrés oxidativo:

El estrés oxidativo es un proceso en el que se incrementa la actividad oxidativa intracelular como consecuencia de un desequilibrio entre la producción de radicales libres de oxígeno (ROS) y moléculas antioxidantes. Esto conlleva una serie de reacciones en el interior celular que favorecen el envejecimiento y la apoptosis. Se han visto diferencias de susceptibilidad a ROS en mujeres y en hombres. Además, en mujeres, esta susceptibilidad aumenta con la menopausia. Estas diferencias encontradas, han conllevado al estudio de la influencia de las hormonas sexuales sobre el estrés oxidativo. (1,17,23,24)

Se ha demostrado que la cistationina- γ -liasa (CSE), es la principal enzima que participa en la producción de sulfuro de hidrógeno en el miocardio. A su vez, se sabe que el sulfuro de hidrógeno es cardioprotector por su efecto antioxidante. Por otra parte, también se ha demostrado, que son precisamente los estrógenos quienes mejoran de manera importante la expresión de CSE. En esta afirmación, es importante destacar el papel fundamental de 3 moléculas: ER α , proteína Sp-1 y microARN(miR-22). Los estrógenos aumentan la expresión de Sp-1, a través de la inhibición de miR-22. Esta acción está mediada por ER α en los cardiomiocitos. Toda esta cadena de acontecimientos moleculares conlleva un

aumento de CSE y por consiguiente un aumento de sulfuro de hidrógeno y un potente efecto antioxidante.(23) Esto se ve reflejado en la imagen 5:

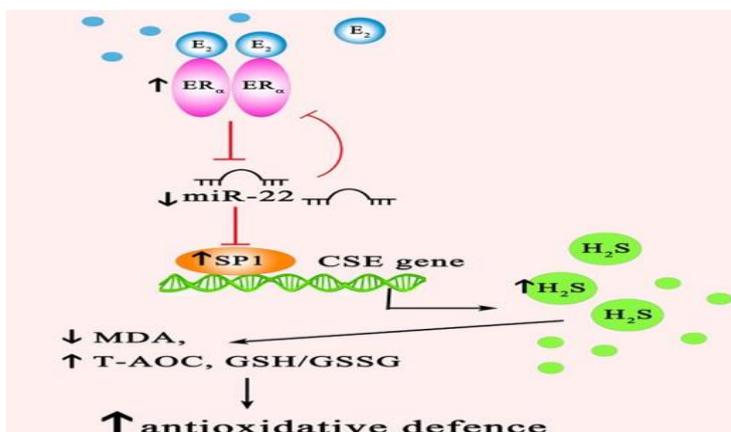


Imagen 5: Vía de señalización intracelular como consecuencia de la interacción de E2 con ER α , a través de la cual se consigue una potente actividad antioxidante por el incremento de la expresión de CSE.(23)

Las diferencias sexuales en lo que respecta al estrés oxidativo, no sólo están justificadas por la mayor producción de sulfuro de hidrógeno en las mujeres sino también por las diferencias sexuales en la fosforilación de proteínas mitocondriales. En primer lugar, es importante destacar que las mitocondrias ejercen un papel fundamental en las lesiones por isquemia-reperfusión. Ha sido demostrado que las mujeres presentan menos lesiones por isquemia-reperfusión que los hombres.(1,18,24) Esto ha sido estudiado y se ha llegado a la conclusión de que existen diferencias en la fosforilación de proteínas mitocondriales que son clave para la regulación del metabolismo oxidativo y producción de ROS. Por tanto, se han estudiado las mitocondrias cardiacas en hombres y mujeres y se ha visto que los hombres tienen una fosforilación aumentada de la subunidad piruvato deshidrogenasa E1 (PDH-E1 α) y las mujeres tienen una fosforilación aumentada de aldehído deshidrogenasa 2 (ALDH2) y α cetoglutarato deshidrogenasa (α -KGDH) . La PDH es una enzima que cataliza la conversión del piruvato en acetil-coA. La fosforilación de la subunidad PDH-E1 α conlleva la inhibición de la actividad de la PDH. Esta inhibición conlleva un aumento de la lesión isquémica en los hombres. La α -KGDH es una enzima que regula la formación de ROS en función de la relación de NADH/NAD. Se ha comprobado que un aumento de la fosforilación de α -KGDH en condiciones de NADH/NAD elevado conlleva una disminución de la producción de ROS, siendo un aspecto clave. ALDH2 participa en la desintoxicación de aldehídos tóxicos. Se ha comprobado que un aumento de la fosforilación, tiene como resultado una disminución de la lesión isquémica. La fosforilación aumentada de α -KGDH y ALDH2 es consecuencia de la activación de PI3K y PKC por parte de la interacción de los estrógenos con sus receptores. Se observa, por tanto, el papel clave de las hormonas sexuales en este proceso, conllevando una producción reducida de ROS en las mujeres en el proceso de reoxigenación. (1,24)

3. Efecto sobre la isquemia:

La evidencia científica afirma los efectos protectores de los estrógenos sobre la isquemia cardíaca.(17–19) Se ha visto que en mujeres premenopáusicas con ciclos anovulatorios se exacerbaban los signos y síntomas de isquemia cardíaca. Los estrógenos ejercen un rol fundamental en el desarrollo de cardiopatía isquémica ya que contribuyen en la distribución de las grasas, resistencia a la insulina, metabolismo de los lípidos, factores de coagulación y procesos inflamatorios. (19) Todos los ER ($ER\alpha$, $ER\beta$, y GPER) parecen mediar los efectos beneficiosos con respecto a la isquemia cardíaca.(17,18) A pesar de que existe cierta controversia, todo apunta a que $ER\alpha$ participa en la activación de una cascada de señalización antiapoptótica en el miocardio.(17) Además, a pesar de la poca investigación sobre el receptor GPER, se ha visto que en las arterias coronarias este receptor es clave para su dilatación, y como consecuencia para la disminución del riesgo isquémico. Para ello, se han realizado varios estudios con el agonista selectivo de GPER(G-1). Los mecanismos a través de los cuales induce esta propiedad son desconocidos, aunque se sabe que este receptor favorece la activación de eNOS, aumentando la producción de NO. Además, otro estudio comprobó que, a pesar de la inhibición de la eNOS (efecto dependiente del endotelio), se producía vasodilatación a través de este receptor. Este efecto fue estudiado en profundidad y se observó que un canal de K^+ activado por CA^{+2} podría ser el responsable (efecto independiente del endotelio).(18) Véase en imagen 6:

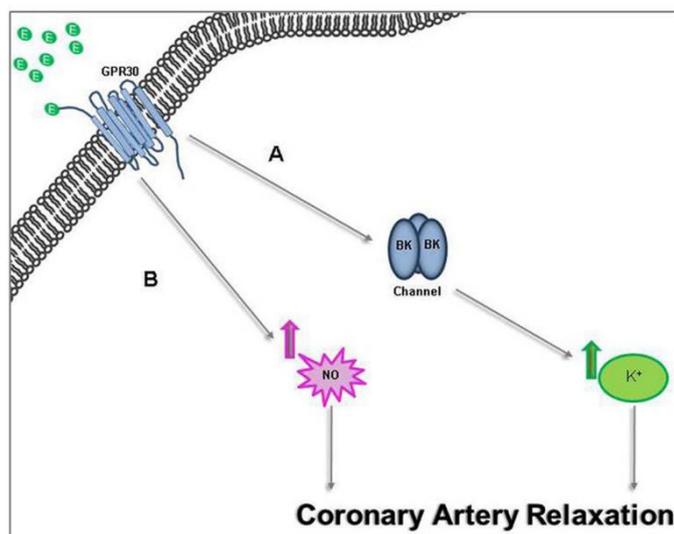


Imagen 6: Mecanismos a través de los cuales los estrógenos por medio de los receptores GPER favorecen la vasodilatación coronaria, disminuyendo el riesgo de isquemia cardíaca: (18)

A. Mecanismo independiente del endotelio: La vasodilatación es independiente de la producción de NO. Se consigue a través de un aumento en la concentración de K^+ por la activación del canal BK.

B. Mecanismo dependiente del endotelio: Se produce por el aumento en la concentración NO a través del aumento de la expresión de eNOS.

4. Efectos sobre el sistema de conducción cardiaca:

Fisiológicamente, el sistema de conducción cardiaca difiere entre hombres y mujeres(1,3,25,26) El sexo femenino es considerado un factor de riesgo para síndromes de QT largos heredados y adquiridos. Esto se asocia a un mayor riesgo de padecer ciertas arritmias como la torsade de pointes. Sin embargo, las mujeres tienen menos riesgo de presentar episodios de taquicardia ventricular/fibrilación ventricular.(1) Parte de estas diferencias se deben a la influencia de las hormonas sexuales sobre las células cardíacas. Se ha demostrado que el estradiol y la progesterona ejercen efectos contrarios en el sistema de conducción cardíaco. No obstante, los efectos del estradiol sobre este sistema no se conocen con exactitud puesto que los resultados de los estudios han sido contradictorios.(26)

El Ca^{+2} es un ión fundamental en la contractibilidad cardiaca. Se ha visto que parte de Ca^{+2} que entra a las células cardíacas está regulado por la interacción de los estrógenos con GPER.(18) Algunos estudios han demostrado que los estrógenos disminuyen la liberación de Ca^{+2} por el retículo sarcoplásmico.(3,25) Este hecho les proporciona a estas hormonas sexuales propiedades antiarrítmicas ya que el aumento de la concentración de Ca^{+2} citosólico da como resultado un mayor riesgo de latidos espontáneos y extrasístoles. Sin embargo, este hecho no es el único motivo por el que los estrógenos confieren efectos antiarrítmicos. Estas hormonas sexuales favorecen un aumento de la concentración de GMPc gracias al aumento de la producción de NO y la consiguiente activación de los canales de Kca . El aumento de GMPc reduce la susceptibilidad del miocardio a padecer fibrilación auricular y la tendencia a aumentar los latidos ventriculares prematuros. Además, el GMPc tiene capacidad inhibitoria sobre los flujos de Ca^{+2} citosólico, lo que conlleva una disminución del riesgo de extrasístoles.(26)

Por otro lado, diversos estudios han demostrado que el estradiol conlleva una prolongación del intervalo QT.(1,3,25) El hecho de esta prolongación les confiere a los estrógenos propiedades proarrítmicas, siendo característica la torsade de pointes.(1,25,26) Sin embargo, hay otras investigaciones que no han podido demostrar ningún efecto de los estrógenos sobre este intervalo. Uno de estos estudios consiguió demostrar que los estrógenos producen un acortamiento del intervalo JT. Esto puede indicar que estas hormonas favorecen que la repolarización ventricular sea más homogénea y, por tanto, una menor susceptibilidad para padecer ciertas arritmias ventriculares.(26)

Sería interesante para investigaciones futuras, estudiar en profundidad los efectos de los estrógenos sobre el sistema de conducción y contractilidad cardiaca, con el objetivo de poder aclarar las dudas que aún surgen, ya que los resultados obtenidos hasta ahora han sido contradictorios.

Por tanto, se puede concluir que los estrógenos están implicados en una serie de funciones beneficiosas para el corazón, entre las que se incluyen:

- Prevención de apoptosis.(1,17)
- Reducción de daños tras un episodio de isquemia cardíaca. (1,17,18,22)
- Inhibición de la remodelación patológica, tras una lesión isquémica o por hipertensión. (1,17,18)
- Aumento de la activación de proteínas relacionadas con la eliminación de ROS. (1,17,23,24)

EFFECTOS DE LA PROGESTERONA

La progesterona es una hormona sexual femenina esteroidea producida por los ovarios y por la placenta durante el embarazo. Es una hormona involucrada en el ciclo menstrual, embarazo y embriogénesis. Los efectos cardiovasculares de la progesterona han sido poco estudiados, a pesar de que la evidencia existente sugiere efectos protectores sobre este sistema. Se ha demostrado que el tratamiento con progesterona ejerce un efecto reductor de la presión arterial y de la hiperactividad de las arterias coronarias por sus propiedades vasodilatadoras. Al igual que los estrógenos, la progesterona presenta receptores en la membrana plasmática, concretamente 5 subtipos mPR α , $-\beta$, $-\gamma$, $-\delta$ y $-\epsilon$, y receptores nucleares. Cada vez está más demostrado que las acciones beneficiosas de esta hormona, al igual que los estrógenos, están más relacionadas con las vías rápidas y no genómicas reguladas a través de los receptores situados en las membranas plasmáticas y receptores nucleares situados en zonas extranucleares.(13)

Al igual que los estrógenos, la progesterona actúa sobre las células endoteliales ya que promueve la síntesis de NO. Para comprobar esto, se realizó un estudio con células endoteliales de vena umbilical humana y se comprobó que el mPR alfa es el máximo responsable de los efectos no genómicos y rápidos responsables de la mayor producción de NO. Esto lo hace a través de la activación de las vías Akt/PI3K y MAPK quinasa. El hallazgo que he mencionado con anterioridad sobre la estimulación de vías rápidas a través de los receptores nucleares de localización extranuclear no está del todo claro ya que hasta el momento estos receptores solo se han expresado en algunos tipos de células de los vertebrados. No obstante, no cabe duda que los receptores nucleares de la progesterona son los responsables de efectos beneficiosos de la misma a largo plazo, como por ejemplo la regulación positiva del ARNm de eNOS en las células endoteliales del endometrio. En este estudio no se investigó directamente la función de otros receptores de membrana como la β o el γ . Sin embargo, estudios previos describen que el receptor β se coexpresa con el α , por tanto, es una posibilidad que el receptor β contribuya con el alfa en la síntesis de NO. (13)

EFFECTOS DE LOS ANDRÓGENOS

Los andrógenos son hormonas predominantemente masculinas, aunque también son producidas por la mujer. Probablemente, la más conocida sea la testosterona, aunque también se incluyen en este grupo otras como la androsterona y la androstenediona. Se han realizado estudios acerca de los efectos de estas hormonas sobre el sistema cardiovascular en la mujer. La relación entre los niveles de andrógenos y enfermedad cardiovascular en la mujer es un tema controvertido. Algunos estudios no han demostrado relación. Otras investigaciones han comprobado que niveles elevados de estas hormonas se asocian a mayor incidencia de enfermedad cardiovascular, ya que favorecen la disfunción endotelial y la rigidez arterial. Sin embargo, también hay literatura científica que relaciona los niveles bajos de testosterona con mayor riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular. A pesar de que queda mucho por investigar sobre ese tema, parece ser que tanto los niveles elevados como los niveles bajos de estas hormonas se relacionan con enfermedad cardiovascular, aunque existen muchos factores de confusión que hacen que esta relación no pueda estudiarse adecuadamente. Normalmente las mujeres con niveles elevados de andrógenos presentan otros factores de riesgo cardiovascular coexistentes como obesidad, dislipemia y alteración de la glucosa. Además, los andrógenos endógenos pueden reflejar la actividad de los estrógenos (los andrógenos son los principales precursores de los estrógenos) por lo que resulta complicado determinar la contribución independiente de los andrógenos sobre el sistema cardiovascular de las mujeres. (5)

4.4 Revisión de los factores de riesgo cardiovasculares clásicos

Los factores de riesgo cardiovascular llamados “clásicos” son aquellos que tradicionalmente, su presencia, se ha asociado a mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular. Entre ellos se encuentran la hipertensión arterial (HTA), el tabaquismo, la diabetes mellitus (DM), dislipemia, obesidad, sedentarismo, antecedentes familiares de riesgo cardiovascular en edades tempranas, etc. En esta revisión nos vamos a centrar en el estudio de: HTA, DM dislipemia, obesidad y tabaquismo.

1) Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es un potente factor de riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular. (27–34) Así fue demostrado en 1959 por el estudio “Build Blood Pressure Study” en el que se incluyó una muestra de 5 millones de adultos y reafirmado en 1960 por los informes del Framingham Heart Study. Se considera HTA aquellas cifras de presión arterial sistólica (PAS) iguales o superiores a 130 mmHg y presión arterial diastólica (PAD) iguales o superiores a 80 mmHg. Una persona es considerada hipertensa cuando se obtienen estos valores en un promedio de dos o más lecturas en 2 o más ocasiones, con el paciente bien preparado y utilizando una técnica adecuada para su medición. A pesar de establecer estos puntos de corte, un metaanálisis en el que se incluyeron 61 estudios prospectivos, demostró que las cifras de PAS entre 115 mmHg y 180 mmHg y cifras de PAD entre 75 y 105 mmHg aumentaban el riesgo cardiovascular. Además, aumentos de más de 20 mmHg sobre la PAS y/o más de 10 mmHg sobre la PAD habitual de una persona se asocian al doble de riesgo de accidente cerebrovascular, enfermedad cardíaca o cualquier otra enfermedad vascular. El gran impacto de la HTA en la salud cardiovascular queda reflejado en los siguientes datos: En el año 2010 la HTA fue la primera causa de mortalidad y morbilidad a nivel mundial. Además, en Estados Unidos, este factor de riesgo fue el segundo factor que más mortalidad cardiovascular causó por detrás del tabaquismo. En un estudio de seguimiento de 23272 participantes de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de los Estados Unidos >50 % de fallecimientos por cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular y enfermedad renal terminal se dio en pacientes diagnosticados de HTA. (27)

Dada la creciente evidencia científica sobre la HTA desde que se demostró su potente relación con el riesgo cardiovascular, se vio que existen diferencias en incidencia, prevalencia, fisiopatología y consecuencias a largo plazo en hombres y mujeres. Diversos estudios han podido establecer que la prevalencia de HTA en mujeres premenopáusicas es menor que en hombres. Sin embargo, en edades avanzadas la prevalencia de HTA en el sexo femenino es superior a la del sexo masculino. (2,27,28,30–32) Este hecho sugiere que las hormonas sexuales femeninas intervienen en la fisiopatología de este factor de riesgo. Se ha visto que la actividad del sistema nervioso simpático puede verse afectada por la obesidad, neuroinflamación y estrés. Aunque es objeto de investigaciones futuras, todo indica a que la regulación de los receptores de estrógenos en estos procesos puede regular a su vez la actividad del sistema nervioso simpático, conllevando una reducción de riesgo de HTA. Otros estudios han demostrado

que la carga de enfermedad por HTA es mayor en mujeres que en hombres. (28) Por ejemplo, un estudio realizado en el norte de Manhattan establece que los eventos cardiovasculares asociados a HTA fueron más prevalentes en mujeres, 32%, que, en hombres, 19%. (27) También se ha visto que las mujeres presentan un mejor control de las cifras tensionales hasta aproximadamente los 60 años. A partir de esta edad, son los hombres los que consiguen tener un mejor control de la presión arterial. Esta última diferencia no es tan sólida como las dos anteriores, ya que existen estudios que afirman que el control de la tensión arterial es igual en mujeres que en hombres. (31) Con todos esto, se puede afirmar que la HTA es una condición cardiovascular que causa gran impacto en la vida de las mujeres. Tanto es así que, en Estados Unidos, en 2018, la prevalencia de mujeres hipertensas es del 28,1% lo que se traduce en más de 50 millones de mujeres afectadas. (28) Además, se estima que en 2025 la prevalencia mundial de mujeres hipertensas sea mayor que la de los hombres. (31) La HTA puede darse en todas las etapas de la vida de la mujer. En edades tempranas, como la niñez y la adolescencia la prevalencia de HTA es muy baja, del 1 al 5%. En estas etapas, los factores de riesgo más importantes son la obesidad y los antecedentes familiares de HTA. No obstante, es fundamental evaluar exhaustivamente a la paciente en busca de una causa secundaria. En la niñez, lo más común es que se produzca como consecuencia de una enfermedad del parénquima renal. (28) En adolescentes puede ser consecuencia de displasia fibromuscular, enfermedad muy poco frecuente que afecta a un 3% de la población donde más del 90% de los casos son mujeres, de ahí su importancia. (28,35) También puede deberse a la presencia de enfermedades autoinmunes, que son significativamente más frecuentes en mujeres que en hombres, y al síndrome de Turner que es la enfermedad genética más frecuente en mujeres jóvenes y trae consigo repercusiones cardiovasculares en los que el desarrollo de HTA juega un papel central. La prevalencia aumenta con la edad, tanto es así que más del 90% de la población mayor a 80 años tiene HTA, de las cuales la mayoría son mujeres. (28) Sin embargo, aunque a los 60 años sea la edad en la que se aprecia este aumento significativo de mujeres hipertensas, ya en la tercera década de la vida se observa que la elevación progresiva de las cifras tensionales ocurre de forma más rápida en las mujeres que en los hombres. Por tanto, a partir de esta década se produce un mayor aumento de Presión arterial Media (PAM), indicativo de mayor remodelación de las arterias pequeña y de la Presión de Pulso (PP), que refleja un mayor endurecimiento arterial, pudiendo contribuir al mayor riesgo de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada en mujeres. En todo esto, parece ser que las hormonas sexuales tienen un papel fundamental, sin embargo, actualmente, no todas las diferencias cardiovasculares observadas a lo largo de la vida de una mujer pueden explicarse por la influencia de las hormonas sexuales circulantes sobre el sistema cardiovascular. Las mujeres presentan un menor tamaño del corazón y del calibre de las arterias. Con la edad estas diferencias morfológicas se hacen más evidentes y se produce una acumulación de riesgos que hacen más vulnerable al sistema cardiovascular del sexo femenino. Además, con la edad se produce disfunción endotelial microvascular coronaria favorecida por la inflamación vascular y estrés oxidativo. También influyen en la fisiología y biología vascular de la mujer factores sociales, económicos y ambientales. (30) Para entender el desarrollo de HTA en edades avanzadas, es importante tener en cuenta que la mujer a lo largo de su vida puede exponerse a determinados factores, comunes con el sexo masculino, que favorecen la elevación de las cifras tensionales como son la obesidad, la inactividad física, diabetes mellitus, consumo de alcohol. pero, además, se

exponen a una serie de situaciones específicas de este sexo que influyen en el sistema cardiovascular: embarazo, toma de anticonceptivos orales y síntomas menopáusicos vasomotores. (28)

El embarazo es una situación de sobrecarga metabólica y cardiovascular.(27) Los trastornos hipertensivos del embarazo (HTA crónica, preeclampsia, eclampsia, HTA crónica superpuesta con preeclampsia e hipertensión gestacional), son las complicaciones cardiovasculares más frecuentes de esta etapa. En los últimos años se ha visto un aumento de la prevalencia de estos trastornos y se ha relacionado con edades maternas tardías. Aparte de las graves consecuencias fetales y maternas que conllevan durante el embarazo, aumentan considerablemente el riesgo de desarrollar ECV en el futuro, de ahí la importancia de realizar un seguimiento en aquellas pacientes que lo presentan. Los anticonceptivos hormonales combinados es un método de contracepción muy utilizado por las mujeres de nuestro país entre los que se incluyen las pastillas, el anillo vaginal y el parche transdérmico. Se ha visto que todos ellos producen aumentos pequeños pero significativos de las cifras tensionales. Además, el riesgo de desarrollar HTA en estas pacientes se incrementa con la edad, consumo de tabaco, obesidad y duración de su uso. Aunque el mecanismo por el que se produce este aumento de la presión arterial no es del todo conocido, se cree que es producido por una estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que conlleva una retención de sodio y un aumento de la rigidez arterial.(28) La menopausia es una etapa de la vida que ocurre alrededor de los 50 años, donde se produce una reducción brusca de las hormonas sexuales femeninas. Se ha visto una relación directa entre la menopausia y la HTA. Además, a partir de esta etapa las mujeres tienden a presentar un patrón tensional “no dipper”, es decir, una reducción de las cifras tensionales nocturnas con respecto a las diurnas inferior al 10%.(2,28) Aunque el descenso brusco de estrógenos puede estar implicado en esto, parece ser que esta relación se debe más al envejecimiento y al aumento del índice de masa corporal (IMC). Múltiples estudios han demostrado que un aumento del IMC eleva considerablemente las cifras tensionales. La HTA en ancianas no sólo conlleva un incremento de la mortalidad cardiovascular, sino que favorece el deterioro cognitivo. Parte de los casos de demencia en mujeres podrían prevenirse con controles óptimos de la presión arterial. Por esta razón y por el resto de complicaciones para la salud que conlleva, es fundamental iniciar una terapia de reducción de las cifras tensionales de forma temprana.(28) Por tanto, en lo que respecta al tratamiento farmacológico de la HTA en mujeres , hay que destacar que el umbral de presión arterial, los objetivos terapéuticos y los fármacos que son más eficaces no se conocen con exactitud, aunque la guía de hipertensión ACC/AHA 2017 afirma que en estos 3 aspectos no hay razones que justifiquen que haya diferencias entre hombres y mujeres.(27,28,31,34) A pesar de esto, se ha visto que el control y el tratamiento es subóptimo y con gran dificultad en mujeres mayores, por lo que el objetivo terapéutico en este sexo continúa sin estar correctamente establecido.(2,28,34) El estudio SPRINT se encargó de comparar las consecuencias cardiovasculares fatales y no fatales que ocurrían en pacientes hipertensos tratados con tratamiento estándar, por un lado, (objetivo < 140 mmHg) y con tratamiento intensivo, por otro (objetivo< 120 mmHg). Los resultados obtenidos fueron que los eventos cardiovasculares se reducían con un tratamiento intensivo, por lo que mayores reducciones de las cifras tensionales eran beneficiosas, aunque los efectos secundarios aumentaban con el tratamiento intensivo.(31) Este estudio es importante mencionarlo, porque investigaciones

posteriores se dedicaron a estudiar las diferencias que se daban entre ambos sexos. Los resultados han sido contradictorios ya que muchos estudios no han encontrado diferencias estadísticamente significativas del tratamiento estándar ni intensivo entre ambos sexos, sin embargo, otras investigaciones informan de que las mujeres no se benefician de una reducción del riesgo cardiovascular con terapias intensivas. (31,33,34)

Lo que sí respaldan la mayoría de ellos, es que los efectos secundarios son más frecuentes en mujeres que en hombres, y más aún si se instaura una terapia intensiva, por lo que en mujeres, especialmente, hay que valorar exhaustivamente el riesgo-beneficio a la hora de proponerse objetivos terapéuticos < 120 mmHg. (2,27,28,33) Se ha visto que los episodios de tos inducida por inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAS) y el edema producido por los antagonistas del Calcio son mayores en mujeres que en hombres. Además, el sexo femenino tiene mayor tendencia a desarrollar hipopotasemia e hiponatremia. Es importante destacar que también existen diferencias sexuales en lo que respecta a la farmacocinética y farmacodinámica de los tratamientos antihipertensivos. Estas diferencias se basan en las diferencias sexuales de transportadores de fármacos que influyen en la absorción y de enzimas relacionadas con el metabolismo y eliminación. Por lo general, no existen grandes diferencias de eventos cardiovasculares en función del tratamiento pautado entre hombres y mujeres. Lo que sí se ha comprobado es que las mujeres mayores hipertensas se benefician de los diuréticos tiazídicos ya que al eliminar calcio, favorecen la prevención de osteoporosis. (2,28)

No hay duda de que el tratamiento farmacológico es efectivo, sin embargo, es costoso, requiere de intervenciones médicas y produce numerosos efectos secundarios, fundamentalmente en mujeres. Por tanto, la prevención primaria de la HTA es un aspecto importante en lo que respecta a salud pública. Se ha visto que factores como el IMC, la actividad física, la ingesta de alcohol, el uso de analgésicos no narcóticos en los que se incluyen antiinflamatorios no esteroideos (AINES), aspirina y paracetamol y la ingesta baja de ácido fólico son factores de riesgo modificables e independientes que pueden influir en las cifras tensionales. Cada uno de estos factores se asocia de manera independiente con el riesgo de desarrollar HTA. La obesidad es el factor que más fuertemente se ha relacionado con la HTA tradicionalmente. Un estudio de cohortes estadounidense demostró que IMC superiores a 31 kg/m² tienen 6 veces más riesgo de HTA que aquellas con un IMC inferior a 20. Por otra parte, la realización física diaria se relaciona con disminución en los niveles de cifras tensionales. Tanto este estudio como el estudio CARDIA consiguió demostrar que la realización de ejercicio físico reduce un 15% el riesgo de hipertensión. En lo que respecta a la dieta, se ha visto que una dieta rica en frutas y verduras y baja en azúcares refinados y alto contenido en grasas, así como un consumo de alcohol, favorece el riesgo de HTA. Por otra parte, en estudios de cohortes se demuestra que las mujeres con un consumo alto de analgésicos no narcóticos se relacionan con mayor riesgo de desarrollar hipertensión. Al igual ocurre con aquellas mujeres cuya ingesta de ácido fólico diario es inferior a 400 nanogramos al día. Se ha demostrado, por tanto, que niveles bajos de ácido fólico se relacionan con mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial. Por tanto, se ha visto que la combinación de pérdida de peso, actividad física, dieta saludable, abstinencia al alcohol, uso infrecuente de analgésicos no narcóticos e ingesta abundante de ácido fólico se relaciona con un menor riesgo de desarrollar HTA. Esta afirmación es importante y hay

que darla a conocer al sexo femenino, ya que prevenir la aparición de HTA supone una reducción significativa de morbilidad y mortalidad en este sexo.(29)

2) Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica crónica que se caracteriza por la presencia en sangre de altos niveles de glucosa, como consecuencia de un aumento en la producción de la glucosa, una mayor resistencia periférica a la insulina y/o un defecto en la síntesis de la misma. En su clasificación se incluyen 4 clases clínicas: DM tipo 1(déficit absoluto de insulina como consecuencia de la destrucción de células β del páncreas), DM tipo 2(resistencia periférica a la insulina), DM gestacional(asociada al embarazo) y DM de otras causas entre las que se encuentran defectos genéticos de las células β y/o insulina, enfermedades del páncreas exocrino e inducida por fármacos u otras sustancias químicas).(36) A pesar de las diferencias fisiopatológicas, la diabetes en todas sus formas es una causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial.(36–41) Actualmente, es sabido que la DM es un potente factor de riesgo cardiovascular y que precisamente, son las ECV la principal causa de muerte en personas diabéticas.(36–45) No obstante, también favorece el desarrollo de enfermedades como el cáncer y/o la osteoporosis y aumenta el riesgo de mortalidad por todas las causas entre las que destacan ECV, enfermedad renal, enfermedad respiratoria y enfermedad infecciosa.(39–41)

Se trata de una enfermedad de gran impacto a nivel mundial. En 2017 había aproximadamente 425 millones de personas afectadas en todo el mundo, de las cuales el 90-95% eran casos de DM tipo 2. En los últimos años se ha observado una tendencia al aumento, por lo que se estima que en 2035 haya unos 592 millones de afectados y en 2040, unos 640 millones. Dada la creciente evidencia científica de la DM, especialmente de la DM tipo 2, se ha podido observar que existen diferencias de incidencia, prevalencia, mecanismos fisiopatológicos, complicaciones y tratamiento entre ambos sexos.(36–45) En lo referido a diferencias sexuales de prevalencia e incidencia de la DM existen datos contradictorios. Datos proporcionados por poblaciones de Europa occidental y Asia sugieren que la prevalencia de DM tipo 2 es mayor en hombres que en mujeres. De hecho, en 2017 a nivel mundial había 221 millones de hombres y 204 millones de mujeres afectados por esta enfermedad(43). Sin embargo, existen otros estudios que afirman una prevalencia similar en hombres y mujeres.(40,41) Lo que sí se sabe es que si se estudia esta enfermedad por grupos de edad se ha visto que las mujeres presentan tasas más altas de diabetes tipo 2 durante la juventud y que, por el contrario, hacia la mediana edad, son los hombres quienes presentan mayor prevalencia. No obstante, en la vejez las tasas son bastante similares en ambos sexos.(2,43) La DM tipo 2 raramente ocurre en pacientes menores de 18 años, sin embargo, en los últimos años se ha visto un aumento en su incidencia a causa de estilos de vida poco saludables y aumento de la obesidad. En este grupo de edad, a pesar de que la prevalencia es baja, se ha visto que es significativamente mayor en el sexo femenino que el masculino. Esto puede reflejarse en los datos aportados por la Auditoría Nacional de Diabetes Pediátrica de Gran Bretaña donde se observó que entre 2005 y 2015 la incidencia de diabetes tipo 2

había aumentado un 58% en niñas y tan solo un 7 % en niños. El hecho de que haya una mayor prevalencia en esta edad en mujeres que en hombres le confiere al sexo femenino un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular, ya que se ha visto que la aparición a tempranas edades (< 40 años) tiene graves consecuencias cardiovasculares. En la juventud, el desarrollo de diabetes tipo 2 está favorecido por factores biológicos y ambientales. Entre ellos hay que destacar factores epigenéticos, calidad de la dieta, actividad física, hormonas sexuales y resistencia a la insulina.(43) Los factores epigenéticos no han sido estudiados en profundidad en humanos hasta el momento, aunque se sabe, por ejemplo, que la alteración de los niveles de glucosa materna se asocia con mayor resistencia a la insulina en mujeres que en hombres.(41,43) En la pubertad se produce un aumento en la resistencia a la insulina. Esta resistencia puede verse precipitada por inactividad física, obesidad y dieta rica en grasas. Se ha visto que hay diferencias sexuales en la misma. Por tanto, las mujeres presentan mayor resistencia a la insulina desde edades infantiles hasta la mitad de la pubertad. Por el contrario, los hombres, presentan más resistencia a la insulina desde la pubertad media hasta la pubertad tardía. Entre los 18 y los 30, la prevalencia de DM tipo 2 sigue siendo baja y no se observan diferencias entre ambos sexos. Sin embargo, hacia edades medias, la prevalencia de DM tipo 2 es mayor en hombres que en mujeres. Hacia edades avanzadas la prevalencia tiende a igualarse en ambos sexos. Esto podría justificarse por la obesidad. Se ha visto que la obesidad está fuertemente relacionada con el desarrollo de DM tipo 2. Las mujeres con la edad, aumentan sus depósitos de grasa visceral, así como la resistencia a la insulina, favoreciendo el desarrollo de esta enfermedad. (43)

Otra importante diferencia entre el sexo femenino y el masculino es el riesgo cardiovascular asociado a la DM, especialmente el de la DM tipo 2. Numerosos estudios, incluidos cuatro grandes metaanálisis han demostrado que el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular asociada a DM es mayor en mujeres que en hombres.(2,36–41,43–45) Esto queda reflejado al observar que el riesgo de enfermedad coronaria fatal, accidente cerebrovascular u otra muerte por enfermedad aterosclerótica es de un 27 a un 50 % mayor para mujeres diabéticas que para hombres. Además, la diabetes influye en otras cardiopatías. Se ha visto que las mujeres diabéticas presentan un mayor grosor de la pared de los ventrículos, así como una mayor masa del ventrículo izquierdo lo que conlleva una mayor disfunción diastólica. Esto está relacionado con el control glucémico y con la alteración de la tolerancia a la glucosa que es más frecuente en mujeres. En lo que respecta a la miocardiopatía diabética el sexo femenino es el único factor predictor independiente de esta patología. A pesar de los numerosos estudios sobre estas diferencias, los mecanismos implicados no son muy conocidos.(37,38,41,45) Se sabe que estas diferencias se basan en la interacción de factores genéticos, biológicos y factores psicosociales. En los factores genéticos se incluyen las diferencias en los cromosomas sexuales y la expresión de genes específicos de un determinado sexo. Dentro de los factores biológicos es importante tener en cuenta la influencia de las hormonas sexuales sobre el sistema cardiovascular. Se ha visto que los estrógenos y la insulina interaccionan de forma compleja ocasionando una mayor disfunción endotelial en mujeres que en hombres. Además, el estado hiperglucémico característico de la diabetes, por un lado, modifica la expresión de los ER lo que conlleva un mayor estrés oxidativo que facilita la vasoconstricción y la agregación plaquetaria, y, por otro lado, inhibe los efectos antiproliferativos de los estrógenos en las células del músculo liso vascular, lo que conlleva a un estado inflamatorio favoreciendo el desarrollo de

aterosclerosis. Además, las mujeres diabéticas presentan un perfil de fibrina protrombótica más alto y una fibrinólisis más prolongada, lo que favorece la formación de coágulos, y, por tanto, un mayor riesgo aterotrombótico. En lo referido a los factores psicosociales se ha visto que pueden influir diferencias en la situación socioeconómica, estrés psicosocial y comportamientos de la salud. Parece ser que el sexo femenino es más vulnerable al impacto cardiometabólico producidos por el estrés psicosocial, laboral y trastornos del sueño. Además, se ha visto que entre las mujeres hay mayor inactividad física y un aumento del hábito tabáquico lo que empeora aún más el perfil cardiovascular de las mujeres diabéticas.(39,41)

Otros aspectos que parecen influir en esta diferencia de riesgo son el estado prediabético, la obesidad y el peor control de factores de riesgo cardiovascular asociados a diabetes en mujeres. Se ha demostrado que el estado prediabético se asocia a mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. En este estado se incluyen dos entidades: Glucemia basal alterada (GBA), más frecuente en hombres e intolerancia a la glucosa (ITG), más frecuente en mujeres y de mayor gravedad. Por tanto, la intolerancia a la glucosa característica de las mujeres parece asociarse a riesgo cardiovascular.(39,41) Por otro lado, las mujeres se diagnostican de DM tipo 2 con un mayor IMC que los hombres, conllevando mayor carga cardiovascular.(40,43,45,46) Por último, se han observado sesgos en el sistema de salud que conllevan un peor manejo de los factores de riesgo cardiovascular en mujeres. Un estudio de cohortes realizado en la población británica, a diferencia del resto, demostró que no hay diferencias significativas en el riesgo cardiovascular entre hombres y mujeres. Sin embargo, sí encontró grandes diferencias en cuanto al manejo de los factores de riesgo cardiovascular.(45) La diabetes se asocia con frecuencia a hipertensión y dislipemia. Las mujeres tienen menos probabilidad de que se les evalúen los factores de riesgo en atención primaria. Además, una mujer con alto riesgo de complicaciones, tiene menos probabilidad que los hombres de que se le ofrezca un tratamiento preventivo. También se observa un retraso en el diagnóstico y tratamiento de diabetes y ECV.(39) Por tanto, se ha visto que en años posteriores al diagnóstico de DM tipo 2 las mujeres tienen más probabilidad de tener obesidad, dislipemia e hipertensión y menos probabilidad de recibir tratamiento hipolipemiente, antiagregante y antihipertensivo. Además, se ha observado que las mujeres no alcanzan los objetivos de control metabólico (hemoglobina glicosilada HbA1c, cifras tensionales y colesterol LDL) con tanta frecuencia como los hombres. Por tanto, se puede concluir que la mujer diabética pierde el efecto cardioprotector conferido por las hormonas sexuales.(40,45)

Aunque en menor medida y con resultados algo contradictorios, algunos estudios han demostrado diferencias sexuales en el tratamiento antidiabético. Parece ser que las tiazolidinedonas producen una mejor disminución de los niveles de glucosa en sangre en las mujeres obesas que en los hombres obesos.(2) La glitazona aumenta el riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas. Dentro de los inhibidores de SGLT2, a pesar de que aumentan el número de infecciones urinarias y genitales en hombres y mujeres, las mujeres desarrollan con mayor frecuencia infecciones fúngicas. Además, las hipoglucemias derivadas de los fármacos antihiperoglucemiantes, se da con mayor frecuencia en mujeres con sobrepeso ligero en tratamiento con insulina basal.(40) Por último, en la mujer es fundamental indagar sobre su historia ginecológica y obstétrica ya que la paridad, menstruaciones irregulares, preeclampsia y más fuertemente historia

de DM gestacional se asocia a mayor riesgo de trastornos metabólicos. Por ejemplo, mujeres con antecedentes de DM gestacional desarrollan diabetes con el doble de frecuencia que mujeres sin DM gestacional. Por otro lado, el síndrome de ovario poliquístico se considera un factor de riesgo específico para prediabetes o diabetes en mujeres ya que conlleva resistencia a la insulina y niveles elevados de andrógenos. (40)

3) Dislipemia

La dislipemia se define como una concentración anormal en los niveles plasmáticos de triglicéridos, colesterol total y/o lipoproteínas. Se trata de un problema de gran magnitud en ambos sexos. Encuestas transversales de Estados Unidos establecen que más del 20% de las mujeres estadounidenses presentan unos niveles de colesterol total > 240 mg/dL. Esta patología es considerada como un potente factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y aterosclerosis. (47) Sobre esto, es importante saber que las LDL y las HDL son las lipoproteínas más utilizadas como predictores de enfermedad cardiovascular, de tal manera que niveles elevados de LDL y bajos de HDL se asocian a mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. (48)

Al igual que ocurre con otros factores de riesgo, en la dislipemia existen diferencias entre el sexo femenino y el masculino, que se basan en las diferencias del metabolismo de los lípidos y colesterol entre ambos sexos. Es sabido que las hormonas sexuales femeninas les confieren a las mujeres premenopáusicas una mayor cardioprotección. En lo que respecta a la dislipemia, este beneficio cardiovascular viene dado por el efecto del estrógeno sobre el metabolismo de los lípidos, lipoproteínas y colesterol a nivel hepático, tejido adiposo y sistema nervioso central. Esta regulación se produce por la interacción de los estrógenos, concretamente el 17-B estradiol, y los ER tanto nucleares como de la membrana plasmática. Por ejemplo, a nivel hepático se ha visto que existen más de 1000 genes que muestran un sesgo sexual en su expresión. Además, se ha comprobado en varios estudios que una eliminación del GPER promueve la aparición de aterosclerosis y aumenta los niveles de LDL en sangre. (49)

Los ácidos grasos liberados a la sangre proporcionados por la grasa visceral y subcutánea son captados por el hígado, el cual forma triglicéridos (TG) y los une a proteínas de muy baja densidad (VLDL). En este proceso, se ha visto que la mujer libera menos cantidad de ácidos grasos libres a la sangre y tiene una mejor capacidad para eliminarlos, lo que conlleva una menor formación de moléculas de VLDL-TG. Además, parece ser que el sexo femenino secreta VLDL más ricas en TG que el masculino favoreciendo la salida de estas moléculas a la sangre y como consecuencia, una menor acumulación de la grasa a nivel hepático. En este proceso los estrógenos ejercen un papel fundamental ya que se ha observado que la pérdida de estrógenos favorece un aumento de TG en el hígado y por tanto aumenta el riesgo de esteatosis hepática. Otra característica diferenciadora del sexo femenino es la mayor actividad de la lipoproteína lipasa que conlleva un aumento de la lipólisis en respuesta a determinados estímulos. En lo referido al metabolismo del colesterol, se han observado diferencias en el transporte inverso de esta molécula, mediante el cual se dirige de los tejidos periféricos

al hígado para su conversión en ácidos biliares. En los primeros pasos de este proceso, es decir, la salida del colesterol de las lipoproteínas, se sabe que los estrógenos ejercen efectos, aunque no son del todo conocidos. Sin embargo, estas hormonas sexuales tienen un papel más establecido en los pasos hepáticos de este proceso. Se ha demostrado que la interacción entre los estrógenos y ER alfa favorece la captación de colesterol hepático.(49,50)

Es importante destacar que las mujeres, a lo largo de su vida experimentan cambios en los niveles de lipoproteínas séricas asociados a los cambios hormonales que ocurren en determinados periodos como la pubertad, la menarquia, el embarazo y la menopausia. En el nacimiento el colesterol total tiene un valor de aproximadamente 65 mg/dL que aumenta hasta 165 mg/dL alrededor de los 2 años de edad. Durante estas etapas los niveles de lipoproteínas séricas y colesterol son similares en el sexo femenino y masculino. Lo que sí se ha visto es que los niños presentan moléculas de LDL más pequeñas que las niñas. (48) Con el inicio de la menstruación se han observado variaciones en los niveles de lípidos en las diferentes fases del ciclo menstrual. Los niveles de LDL y colesterol total aumentan significativamente tras la menstruación alcanzando su valor máximo en la fase folicular que corresponde con el pico de estrógenos. Por el contrario, con el pico de progesterona de la fase lútea, se produce una disminución de los mismos. Los niveles de HDL aumentan considerablemente en la ovulación. Aquellas niñas con menarquia temprana, presentan un perfil lípido más desfavorable y como consecuencia mayor riesgo cardiovascular.(51) A partir de la segunda década de la vida, los niveles de LDL tienden a aumentar y los de HDL se mantienen constantes. Sin embargo, en los hombres los niveles de HDL tienden a disminuir. Este cambio se mantiene hasta la edad adulta y se traduce en una diferencia de aproximadamente 10 mg/dL. A su vez, las moléculas de HDL tienen tendencia a ser más pequeñas en el sexo masculino que el femenino. Estas diferencias en las lipoproteínas que ocurren desde edades tempranas pueden influir en el menor riesgo cardiovascular que se observa en mujeres con respecto a los hombres de la misma edad. Entre las mujeres jóvenes es frecuente el inicio de la anticoncepción hormonal ya sea mediante pastillas, anillo vaginal o parche transdérmico. Se ha visto que los estrógenos de esta medicación tienen tendencia a aumentar los TG y HDL y a disminuir LDL. De tal manera que, en adolescentes con triglicéridos elevados de base, la toma de anticoncepción puede conllevar hipertrigliceridemia grave. Estos aspectos de los anticonceptivos sobre el perfil lipídico deben ser conocidos y tenidos en cuenta por los médicos que los prescriben. Por otra parte, se ha visto que la salud cardiovascular en mujeres embarazadas es peor que en mujeres no embarazadas. El embarazo se asocia con aumentos del colesterol total, triglicéridos, LDL, HDL y apolipoproteína A1. Los niveles máximos de HDL se observan hacia la semana 25 de embarazo mientras que los niveles máximos de LDL se observan hacia la semana 36. Estos cambios se asocian a los picos hormonales de gonadotropina coriónica humana, estradiol, insulina y progesterona característicos de esta etapa. Además, se ha comprobado que un perfil lipídico adverso en el primer trimestre de gestación conlleva un mayor riesgo de diabetes gestacional, embolia pulmonar y parto prematuro. Por otro lado, en el tercer trimestre se asocia con un feto de mayor tamaño para la edad gestacional y macrosomía. Entre los 40 y los 60 años se va produciendo una modificación del perfil lipídico que conlleva progresivamente aumentos de colesterol total, LDL y triglicéridos y disminución de HDL.(48,49) La transición de la menopausia es un período crítico para la aparición o el

progreso de la aterosclerosis, siendo la dislipemia el factor de riesgo más potente para su desarrollo.(52) A partir de este periodo, denominado perimenopausia, como consecuencia del descenso brusco de estrógenos se disminuye la regulación del receptor LDL en el hígado y se produce un aumento en los niveles de lipoproteína A (LP A), una lipoproteína que se considera un factor de riesgo independiente de ECV. Además, con la menopausia las LDL adquieren un perfil más aterogénico ya que se transforman en moléculas de menor tamaño y de mayor densidad. A su vez, se produce un cambio en la distribución de la grasa corporal que puede afectar al perfil lipídico. Los niveles de colesterol total y LDL aumentan progresivamente hasta los 75 años, 10 años más que los hombres. A partir de esta edad, se produce una disminución en los niveles plasmáticos de triglicéridos.(48,49)

La evidencia científica ha demostrado con solidez que los niveles anormales de lipoproteínas se asocian con mayor riesgo de cardiopatía coronaria.(48) En las mujeres la hiperlipidemia que se produce como consecuencia de la menopausia le confiere al sexo femenino una mayor vulnerabilidad al desarrollo de ECV. Uno de los principales impactos de la hiperlipidemia es el desarrollo de aterosclerosis carotídea, que es considerado un predictor importante de accidente cerebrovascular.(53)

La terapia con estatinas es el principal tratamiento farmacológico utilizado para la hiperlipidemia, ya que favorece la reducción de niveles plasmáticos de LDL. En mujeres, se ha visto que las estatinas son eficaces para la prevención secundaria. Sin embargo, su utilización en prevención primaria es más cuestionada ya que los resultados obtenidos son contradictorios y no está tan demostrado su beneficio en el riesgo cardiovascular. Esto es debido, principalmente, a la poca inclusión de mujeres en los estudios que han estudiado la prevención primaria de estos fármacos. Sin embargo, que no se haya estudiado lo suficiente o que los estudios no hayan sido adecuados no quiere decir que las estatinas no sean beneficiosas y como consecuencia no se ofrezca este tratamiento a mujeres.(48,54,55)

En lo que respecta a los efectos secundarios de las estatinas, no existe evidencia que indique que las estatinas son más perjudiciales en mujeres que en hombres. Las miopatías derivadas de este tratamiento ocurren con frecuencia similar en hombres y mujeres. Sin embargo, la rosuvastatina parece producir un mayor aumento de HbA1c y por tanto mayor riesgo de desarrollar DM en el sexo femenino. A pesar de esto, los beneficios del tratamiento de las estatinas son superiores al riesgo de desarrollar DM. Por tanto, esta terapia se recomienda igual para mujeres que para hombres. Además de las estatinas existen otros tratamientos como son la ezetimiba y los inhibidores de la apoproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9(iPCSK9) que participan en la reducción del riesgo cardiovascular y que tiene una efectividad similar tanto en hombres como en mujeres.(51,55) En mujeres posmenopáusicas, la disminución de los niveles de vitamina D se relacionan con mayor riesgo cardiovascular. Por tanto, en algunos estudios se ha demostrado que la administración de vitamina D exógena conlleva cambios beneficiosos en el perfil lipídico mediante la disminución de triglicéridos.(47) Además del tratamiento farmacológico, es fundamental remarcar la importancia de la dieta saludable y ejercicio físico como medidas de prevención primaria. Se ha visto que las mujeres tienen tendencia a realizar menor actividad física diaria que los hombres.(48,55) El mejor momento de la vida mujer para incidir en las estrategias de prevención primaria es la perimenopausia, ya que supone el período de mayor riesgo aterogénico, por el cambio

brusco del perfil lipídico que ocurre en él.(52) A pesar del beneficio observado en la utilización de estas terapias se ha visto que es menos probable que se inicie tratamiento hipolipemiante en el sexo femenino. Además, una vez iniciado, las mujeres presentan menor adherencia terapéutica. Por tanto, es fundamental educar tanto a los pacientes como a los profesionales sanitarios en los beneficios de estas terapias y dejar a un lado los sesgos de género en la salud.(55)

4) Obesidad

La obesidad es considerada un estado de inflamación crónica de bajo grado y se caracteriza por una disregulación del entorno endocrino e inmunitario en las células adiposas. (56)

Una persona se considera obesa cuando su índice de masa corporal (IMC) es igual o superior a 30 kg/m². A pesar de esto, cuando el IMC es igual o superior a 25 kg/m² ya se considera que tiene sobrepeso.(57) La obesidad es un problema de salud con gran impacto mundial cuyas tasas continúan aumentando en la actualidad. Tanto es así que es considerada por muchos autores como una pandemia. Entre los años 1980 y 2015 la prevalencia de mujeres con un IMC igual o superior a 25 kg/m² aumentó de 27,8 a 38,4%. De la misma forma la prevalencia de obesidad aumentó de 8,9 al 14,8%. El pico máximo de prevalencia de obesidad en las mujeres ocurre entre los 60 y los 64 años.(56) La obesidad es un potente factor de riesgo cardiovascular. En el año 2015, las ECV asociadas a la obesidad fueron la principal causa de mortalidad y discapacidad, conllevando 2,7 millones de muertes. Todo apunta a que este riesgo es superior en las mujeres que en los hombres.(56) Esto puede comprenderse si se tienen en cuenta una serie de mecanismos fisiopatológicos de la obesidad en las mujeres que las hace más vulnerables:

- Síntesis de adipoquinas: Una producción excesiva de adipoquinas se asocia a ECV. La adiponectina es una adipoquina sintetizada por el tejido adiposo subcutáneo. Se sabe que cuanto mayor sean los niveles sanguíneos de adiponectina menor es la cantidad de grasa que se deposita a nivel cardiovascular. Sin embargo, de forma paradójica, niveles aumentados se relacionan con mayor riesgo de ECV. Así lo han demostrado numerosos estudios y metaanálisis. Se cree que este aumento de riesgo de morbilidad cardiovascular puede deberse como consecuencia de una elevación de los péptidos natriuréticos. Sin embargo, se observan niveles elevados de adipoquinas sin aumento de los péptidos natriuréticos, por lo que aún no son conocidos todas las vías implicadas y es objeto de investigaciones futuras. La leptina es otra adipoquina sintetizada en los adipocitos blancos. Niveles elevados de leptina se asocian a mayor riesgo de cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y arteriopatía periférica.(56)

- Cambios en los esteroides sexuales: Se ha visto que la obesidad reduce e incluso elimina los efectos protectores de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular a través de la regulación de sus receptores nucleares y de la membrana plasmática. Por otra parte, la progesterona puede tener un efecto perjudicial sobre la vasculatura de las mujeres obesas ya que favorece la expresión del receptor de mineralocorticoides. Además, niveles elevados de andrógenos son asociados a obesidad, hipertensión, resistencia a la insulina y disfunción endotelial. Por tanto, el exceso de andrógenos en mujeres obesas participa en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular. (56)
- Activación de la aldosterona y receptor de mineralocorticoides La obesidad se caracteriza por niveles elevados de aldosterona puesto que está sintetizada en su mayoría por el tejido adiposo. La aldosterona ejerce un papel fundamental en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en mujeres obesas al unirse a los receptores de mineralocorticoides y regular su expresión. Cuando esta interacción se da en las células del músculo liso vascular promueve la vasoconstricción, aterosclerosis y fibrosis.(56)

La obesidad se asocia y favorece la aparición de otros factores de riesgo cardiovascular como son la HTA, la DM y la apnea obstructiva del sueño. En cuanto a la hipertensión es importante saber que se ha demostrado que existe una relación inversa entre el IMC y la edad de aparición de la HTA, es decir, cuánto mayor es el IMC de una persona más probabilidad tiene de desarrollar HTA a edades más tempranas. Esto demuestra que la obesidad elimina el efecto protector de los estrógenos sobre la pared arterial. Por otra parte, en lo que respecta a la DM tipo 2 se ha visto que las mujeres cuando se diagnostican de DM tipo 2 tienen un IMC mayor que los hombres lo que conlleva una mayor disfunción endotelial y un estado de hipercoagulabilidad en el sexo femenino. Por otro lado, la apnea obstructiva del sueño es un problema de gran carga a nivel mundial que se relaciona estrechamente con la obesidad. Se trata de un problema con gran repercusión a nivel cardiovascular ya que eleva considerablemente las cifras tensionales. Además, la creencia errónea de que es una enfermedad “de hombres” ha conllevado que las mujeres estén subrepresentadas en los diferentes estudios sobre esta patología y como consecuencia no se conozcan de forma tan exhaustiva los mecanismos implicados en el sexo femenino. (56)

También es importante destacar la influencia de la obesidad en etapas específicas del sexo femenino como son el embarazo y la menopausia. La obesidad en el embarazo conlleva consecuencias adversas para la salud materna y fetal. Se ha visto que la obesidad en esta etapa trae consigo una disfunción endotelial, mayor resistencia a la insulina y un entorno inflamatorio. El aumento de peso durante el embarazo está relacionado con un mayor peso tras el parto. Además, en cada embarazo se acumula el riesgo cardiometabólico que ha supuesto el aumento de peso, favoreciendo el riesgo de desarrollar HTA, DM tipo 2 y enfermedad vascular en el futuro. Por otra parte, la obesidad previa al embarazo favorece el riesgo de desarrollar preeclampsia. La asociación entre obesidad y preeclampsia puede explicarse por la isquemia placentaria, el medio proinflamatorio y procoagulante y la disfunción endotelial materna. También se ha demostrado que la obesidad y la DM están muy asociadas. La epidemia de obesidad

hace que cada vez más mujeres embarazadas sean diabéticas. Aunque en la diabetes gestacional, la paciente no era diabética previamente, se ha visto que la disminución del peso es una medida preventiva muy eficaz para su desarrollo. En cuanto a la menopausia, es importante destacar que con el descenso brusco de estrógenos se produce una redistribución de la grasa corporal. Hasta esta edad las mujeres tienen mayor tendencia a depositar la grasa en tejidos subcutáneos. Sin embargo, con estos cambios hormonales la grasa se redistribuye y tiende a depositarse a nivel central, favoreciendo esto el riesgo cardiovascular. (56)

La obesidad favorece la aparición de muchas enfermedades entre las que destacan algunas potencialmente mortales como son la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca y el accidente cerebrovascular.(56) Por esta razón es fundamental incidir en la prevención primaria a través de la instauración de estilos de vida saludables, sobre todo en etapas de alto riesgo como es la menopausia. Existen dos patrones dietéticos que han ocasionado beneficios en mujeres posmenopáusicas: La dieta DASH, dieta utilizada para detener la hipertensión, y la dieta mediterránea. Esto junto con el ejercicio físico diario son las mejores medidas de prevención.(57)

5) Tabaquismo

Tradicionalmente el consumo de tabaco se ha considerado un “hábito de hombres”. Sin embargo, con el paso de los años se ha visto un aumento del tabaquismo en el sexo femenino. No obstante, continúa siendo una adicción predominante en hombres. En los últimos años se ha observado una disminución de la prevalencia a causa del mejor conocimiento sobre sus efectos nocivos para la salud. A pesar de esto se prevé que para 2025, 532 millones de mujeres sean fumadoras. La prevalencia de tabaquismo en mujeres en España oscila entre un 20 a un 29,9%. (58)

El tabaquismo es la principal causa de mortalidad prevenible a nivel mundial. Favorece el desarrollo de muchas enfermedades entre las que se encuentran las cardiovasculares, por lo que es considerado un potente factor de riesgo para las mismas. Su efecto nocivo sobre el sistema cardiovascular se basa en un aumento de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad miocárdica, así como la promoción de un estado inflamatorio, disfunción endotelial, formación de trombos y disminución de los niveles plasmáticos de HDL. Los efectos vasoconstrictores, hipertensivos y taquicárdicos del tabaco son consecuencia de la activación del sistema nervioso simpático por la nicotina. Se ha comprobado que el tabaco disminuye la síntesis de moléculas vasodilatadoras en las células endoteliales y promueve un entorno inflamatorio mediante la regulación positiva de las citoquinas inflamatorias. Por otra parte, los fumadores tienen un menor número de células progenitoras endoteliales circulantes por lo que ante daños del endotelio vascular tienen menos posibilidad de reemplazo.(59) Entendiendo estos mecanismos se puede observar que tanto el tabaco como el humo actúan en nuestro sistema cardiovascular, de manera contraria a la que lo hacen los estrógenos por lo que el efecto cardioprotector que confiere estas hormonas sexuales femeninas es eliminado por la acción del tabaco. Por tanto, también se han visto diferencias sexuales en la influencia del tabaquismo sobre la

salud cardiovascular. Se ha comprobado que las mujeres presentan un 25% más de riesgo de enfermedad coronaria. Entre los factores que pueden influir en esta diferencia se encuentran el efecto de las hormonas sexuales, el efecto sobre la arginina vasopresina y la disfunción endotelial.(60)

El hábito tabáquico en mujeres conlleva cambios en las concentraciones de hormonas sexuales. Si se comparan mujeres fumadoras y no fumadoras, se ha visto que las fumadoras parecen tener niveles aumentados de progesterona y disminuidos de hormona antimülleriana. Esto influye hasta tal punto que el tabaquismo se relaciona con la menopausia prematura. No obstante, la relación entre el tabaquismo y las hormonas sexuales es mutua ya que estas hormonas también influyen sobre el hábito tabáquico. La progesterona disminuye la adicción a la nicotina mientras que los estrógenos ejercen el efecto contrario. Por tanto, la fase lútea se asocia a mayor sintomatología de abstinencia que la fase folicular. Como consecuencia de esto, se cree que la terapia para dejar de fumar con reemplazo de nicotina es más favorable en la fase folicular que en la lútea. Sin embargo, la fase lútea es más favorable para dejar de fumar cuando no se utiliza esta terapia. Esto es interesante a la hora de decidir abandonar el hábito tabáquico con el fin de conseguir mayor probabilidad de éxito. Sin embargo, es un tema que debe ser más investigado.(58,60,61) Todo esto es interesante estudiarlo en profundidad ya que se ha observado que las mujeres tienen mayor dificultad para abandonar el hábito tabáquico, así como más probabilidad de recaída.(60–62)

4.5 Revisión de factores de riesgo cardiovascular emergentes

A pesar de que la enfermedad cardiovascular suele relacionarse únicamente con los factores de riesgo desarrollados anteriormente, se ha visto que el riesgo cardiovascular en la mujer también está influenciado por enfermedades muy prevalentes en este sexo como son la artritis reumatoide (AR) y el lupus eritematoso sistémico (LES), y alteraciones en etapas específicas de la mujer como el embarazo y la menopausia. Estos factores son denominados factores de riesgo cardiovascular emergentes. En esta revisión se van a tratar las enfermedades inflamatorias crónicas, LES y AR, trastornos del embarazo como son la preeclampsia, el parto prematuro y el crecimiento retardado intrauterino(RCIU) y la menopausia, concretamente la menopausia prematura y la terapia de reemplazo hormonal (TRH).

1. Enfermedades reumáticas crónicas

Las enfermedades reumáticas crónicas como la AR y el LES se producen con mucha más frecuencia en mujeres que en hombres. Son consideradas como potentes factores de riesgo de morbimortalidad cardiovascular. Por este motivo es interesante estudiarlas como factores de riesgo cardiovascular emergentes en la mujer. (63)

Se ha demostrado que los pacientes con estas enfermedades tienen un riesgo elevado de sufrir una cardiopatía coronaria a edades tempranas y un accidente cerebrovascular en comparación con la población general. El daño cardiovascular derivado de ellas no se limita a una estructura en concreto, sino que la afectación puede darse en múltiples estructuras como son las válvulas cardíacas, el miocardio y el sistema de conducción. La condición inflamatoria de estas patologías ejerce un papel fundamental en el riesgo cardiovascular asociado ya que la inflamación es clave en el desarrollo y progresión de la aterosclerosis. Esto conlleva una disfunción microvascular de las arterias coronarias del corazón que impide la correcta dilatación de las mismas favoreciendo el desarrollo de isquemia miocárdica y como consecuencia eventos cardiovasculares. Hasta hace pocos años el exceso de riesgo cardiovascular observado en estas patologías se justificaba por la presencia de varios factores de riesgo tradicionales en estos pacientes. Sin embargo, hoy en día se sabe que la presencia de estos factores no es suficiente para explicar este exceso de riesgo por lo que se demostró que era fundamental la interacción entre factores de riesgo tradicional y factores inflamatorios e inmunológicos. Es por esto por lo que se ha visto que en estas patologías hay concentraciones elevadas de TNF α e interleucina-6 que contribuyen al desarrollo de aterosclerosis. La disfunción microvascular observada se da como consecuencia de la inflamación crónica característica de estas enfermedades. Por ello, en un primer momento, las moléculas proinflamatorias reducen la síntesis de NO y favorecen la disfunción endotelial. Además, ejercen efectos metabólicos sobre el tejido adiposo, músculo esquelético e hígado favoreciendo la aparición de factores de riesgo cardiovascular tradicionales. En esto parece estar implicado el receptor TNF α , cuya expresión disminuye la actividad de eNOS mediante la regulación negativa de su promotor, impidiendo la liberación de NO. Por otra parte, el estado inflamatorio crónico favorece que las lipoproteínas LDL adquieran un

perfil más aterogénico favoreciendo la disfunción endotelial mediante la regulación de la producción de NO. A pesar de la clara relación entre el estado inflamatorio y la aterosclerosis, no son conocidos todos los mecanismos por los que las enfermedades inflamatorias aumentan este riesgo cardiovascular. Se piensa que puede deberse a la influencia del estrés oxidativo característico de estas enfermedades y a la acción de células T, células naturales killer (NK), TCD4 y monocitos. El estrés oxidativo juega un papel central en la inflamación de las enfermedades reumáticas. Por ejemplo, la producción de ROS se asocia de manera directa a cardiopatía en pacientes con lupus. Las células T se implican tanto en el proceso de aterosclerosis como en la patogenia de las enfermedades inflamatorias reumáticas. Una subpoblación de células CD4 sin coestimulador CD28 se expande en enfermedades inflamatorias reumáticas. La presencia de esta célula se correlaciona con la actividad de la enfermedad y favorecen la secreción de TNF e IL-2. Además, parece ser que están implicadas en el desarrollo de aterosclerosis. Por último, los monocitos participan en las primeras fases del proceso de aterosclerosis. Sin embargo, en los últimos años, se han descubierto otras funciones de estas células como son la síntesis de moléculas inflamatorias, por ejemplo, IL-1 β , involucrándose así en la patogenia de las enfermedades inflamatorias. (63)

- Lupus eritematoso sistémico: Es un trastorno autoinmune multisistémico del tejido conectivo y un potente factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis. La prevalencia de enfermedad coronaria en estos pacientes es del 6-10%. Además de los múltiples factores de riesgo cardiovascular tradicionales que se asocian con esta enfermedad, existen factores específicos que justifican este aumento del riesgo: actividad y duración de la enfermedad, enfermedad renal y terapia con glucocorticoides. Con respecto a la actividad y duración de la enfermedad, se ha comprobado que actúan como predictores independientes de formación de la placa carotídea. Por otra parte, es sabido que los pacientes con enfermedad renal presentan mayor prevalencia de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Los factores que pueden influir en este son la hipertensión y dislipemia asociadas a pacientes con proteinuria. Los pacientes con LES a menudo presentan afectación renal, de ahí la importancia del problema. Por último, la terapia con glucocorticoides utilizada por estos pacientes se asocia a la aterosclerosis característica de los mismos. Además, esta medicación también puede afectar negativamente a las cifras tensionales, la adiposidad y la DM. Se ha demostrado que niveles de prednisona superiores a 10 mg al día son predictores independientes de hipercolesterolemia en el LES. Los resultados acerca de esto son contradictorios ya que algunos estudios han demostrado que el efecto antiinflamatorio de estos fármacos puede ser protector de la aterosclerosis. (63,64)
- Artritis reumatoide: La AR es una enfermedad inflamatoria autoinmune crónica. Es considerada un factor de riesgo independiente para desarrollar aterosclerosis tanto subclínica como acelerada. Se trata de una patología que cursa en brotes. Hace poco tiempo se demostró que, en cada episodio de brote, además del daño articular puede producirse daño cardiovascular. Esto se comprobó a través de varias investigaciones que compararon el riesgo cardiovascular de pacientes con AR en brote y pacientes con AR en período de remisión con respecto al riesgo cardiovascular en la población general. Se demostró que el riesgo cardiovascular

en pacientes en estado de remisión de la AR es similar al riesgo cardiovascular en la población general. Por el contrario, los pacientes con AR en brote tienen un riesgo superior. Por otro lado, se comprobó que en cada uno de los brotes de la enfermedad se produce un acúmulo del riesgo cardiovascular. De tal manera que aquellos pacientes con enfermedad más descontrolada desde hace años, a pesar de conseguir un control actual, presentan mayor carga cardiovascular. En estos resultados se ve la importancia de conseguir un tratamiento óptimo para reducir la inflamación. (63,65)

A pesar de que la investigación no se ha centrado en el estudio de prevención de enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedades inflamatorias, se piensa que es fundamental abordar, por un lado, medidas de prevención primaria de los factores de riesgo tradicionales como por ejemplo abandono del hábito tabáquico, y por otro, un buen control de la enfermedad. Por tanto, es fundamental que los pacientes con estas enfermedades además de los controles periódicos de su enfermedad, se realicen controles para evaluar la aparición de factores de riesgo cardiovascular. Por tanto, se requieren investigaciones futuras para la prevención de aterosclerosis, así como aumentar el conocimiento de terapias inmunosupresoras que permitan actuar sobre la aterosclerosis.(64)

2. Trastornos del embarazo

Existen patologías del embarazo, del feto y situaciones del parto que afectan a la salud cardiovascular futura de la embarazada. Entre los más importantes destacan trastornos hipertensivos del embarazo, retraso del crecimiento intrauterino y aborto:

- Trastornos hipertensivos del embarazo:

Los trastornos hipertensivos del embarazo son la complicación médica más frecuente de esta etapa. Se estima que ocurren entre el 5 -10% de los embarazos. Además, en los países desarrollados estos trastornos suponen la segunda causa más frecuente de mortalidad materna. La hipertensión del embarazo se clasifica en 4 tipos, hipertensión crónica, hipertensión gestacional, preeclampsia y eclampsia. Los mecanismos fisiopatológicos de los trastornos hipertensivos gestacionales no son del todo conocidos, aunque se piensa que podrían ser los mismos que los implicados en la hipertensión de la mujer no embarazada. (66)

Muchas investigaciones han demostrado que los trastornos hipertensivos del embarazo confieren a la mujer un mayor riesgo cardiovascular futuro. La mayor parte de los estudios han podido demostrar el exceso de riesgo de estas pacientes de sufrir cardiopatía coronaria. La asociación con el accidente cerebrovascular es más débil ya que los resultados son contradictorios. A su vez, las pacientes que experimentan estos trastornos del embarazo tienen más riesgo de desarrollar hipertensión crónica, dislipemia y DM tipo 2. El mayor riesgo de

hipertensión crónica puede explicarse por la rigidez arterial acelerada característica de estas pacientes(66). En lo que respecta a la preeclampsia ha sido demostrado que se asocia con una alteración de la relajación miocárdica y disfunción diastólica del ventrículo izquierdo.(67)

No sé sabe muy bien si la relación entre los trastornos hipertensivos del embarazo y el riesgo cardiovascular futuro viene dada por patología aterosclerótica subyacente que en el embarazo se manifiesta y como consecuencia conlleva riesgo cardiovascular futuro o si, por el contrario, los mecanismos implicados en la fisiopatología de estos trastornos afectan de forma directa al sistema cardiovascular. Se cree que es más probable que durante el embarazo se produzca una disfunción endotelial global que desenmascara una enfermedad vascular subclínica preexistente. (66–69)

Sea el mecanismo que sea, estos trastornos nos brindan una oportunidad de conocer a pacientes de riesgo cardiovascular e incidir en ellas proporcionando educación para la salud y medidas de prevención primaria con el objetivo de reducir eventos cardiovasculares futuros.(69)

- Retraso del crecimiento intrauterino (RCIU)

El RCIU comparte mecanismos fisiopatológicos con la preeclampsia ya que ambos trastornos derivan de una disfunción placentaria. Presentan características comunes como son la activación del endotelio vascular materno, estrés oxidativo y regulación positiva del estado inflamatorio. El RCIU también ha sido asociado con mayor riesgo cardiovascular. Al igual que la preeclampsia, aunque de forma más leve, algunos estudios han observado que este trastorno conlleva alteraciones en la relajación miocárdica y como consecuencia una disfunción de la cámara diastólica con fracción de eyección normal. En el RCIU el estado hiperdinámico e hiperdiluido característicos del embarazo no se produce y se cree que este podría ser uno de los motivos que conllevan este aumento de riesgo, aunque se requieren investigaciones futuras.(70)

- Aborto espontáneo

El aborto espontáneo es la complicación más frecuente del embarazo, por delante de los trastornos hipertensivos. Ocurre aproximadamente en $\frac{1}{3}$ de todos los embarazos y se produce con mayor frecuencia en las primeras 12 semanas de embarazo. El exceso de riesgo cardiovascular futuro que conllevan los trastornos hipertensivos del embarazo ha sido más estudiado y, actualmente está más consolidado. Sin embargo, la influencia del aborto espontáneo en patología cardiovascular ha sido menos estudiada. (71)

En el primer metaanálisis realizado para investigar la relación entre aborto espontáneo y enfermedad cardiovascular futura, se observó que aquellas mujeres con aborto espontáneo ya sea único o recurrente tienen un mayor riesgo de cardiopatía coronaria futura que aquellas que no han sufrido abortos espontáneos. La asociación de riesgo fue más fuerte en las mujeres con abortos

espontáneos recurrentes. Sin embargo, en este estudio no se encontró asociación entre aborto espontáneo y accidentes cerebrovasculares.(71)

Uno de los mecanismos que puede justificar esta relación es la disfunción endotelial materna ya que, además de favorecer el desarrollo de la aterosclerosis, impide la invasión de trofoblastos en la pared uterina, lo que favorece la pérdida del embarazo. Sin embargo, no se sabe si la relación entre el aborto espontáneo y desarrollo de aterosclerosis se produce como consecuencia de procesos patológicos que afectan al sistema cardiovascular tras un aborto espontáneo o por mecanismos fisiopatológicos comunes como ocurre con algunos trastornos inmunitarios, enfermedades crónicas y/o disfunción endotelial materna previa. En lo que respecta a trastornos inmunológicos como por ejemplo el síndrome antifosfolípido se sabe que es una patología que aumenta la probabilidad de que la embarazada aborte ya que el sistema complemento de la misma se activa en presencia de anticuerpos antifosfolípidos y se une a las células del trofoblasto placentario actuando sobre ellas. A su vez este trastorno inmunológico favorece la formación de coágulos en la sangre confiriendo a estas mujeres más riesgo de patología cardiovascular. Por otro lado, enfermedades crónicas de la madre como síndrome metabólico, enfermedad renal crónica, trastornos tiroideos, síndrome de ovario poliquístico y las propias afecciones cardíacas también favorecen la relación entre aborto espontáneo y riesgo cardiovascular futuro. (71,72)

Por tanto, se ha visto que todos los trastornos del embarazo revisados pueden utilizarse como predictores de riesgo cardiovascular en la mujer y un seguimiento estrecho de las mujeres afectadas podría suponer un gran avance en la salud cardiovascular del sexo femenino.

3) Menopausia

La menopausia se define como la ausencia de menstruación durante un período de 12 meses. Normalmente ocurre entre los 49 y 51 años. A pesar de que existen diferencias en los puntos de corte establecidos, con frecuencia se clasifica la menopausia en función de la edad en la que se produce en: Menopausia prematura, aquella que se produce a una edad inferior a los 40 años, menopausia temprana, aquella que ocurre entre los 45 y 49 años, menopausia relativamente tardía, aquella que ocurre entre los 52 y los 54 años y menopausia tardía aquella que se da a partir de los 55 años de edad.(73) Como factores de riesgo cardiovascular asociados a la menopausia se destacan: Menopausia prematura y temprana y Terapia de reemplazo hormonal(TRH).

- Menopausia prematura y temprana:

La edad en la que se produce la menopausia puede ocurrir fuera del rango de referencia, aunque es poco frecuente. Se estima que la menopausia temprana ocurre en un 5% de las mujeres y la menopausia prematura en un 1%. La menopausia prematura y temprana se asocia a factores de riesgo cardiovascular como son la obesidad y el tabaquismo. No obstante, los antecedentes familiares de edad de la menopausia también tienen un gran impacto. Es importante tener en cuenta esto ya que la menopausia prematura y temprana se ha relacionado con un aumento de riesgo de la morbimortalidad cardiovascular. A pesar de que muchas investigaciones han estudiado esta relación, los resultados han sido contradictorios y poco consistentes ya que pueden influir sesgos como el tabaquismo, la terapia de reemplazo hormonal y los antecedentes familiares de cardiopatía. No obstante, hay investigaciones que han demostrado la relación teniendo en cuenta estos sesgos. Esto puede justificarse por el papel protector de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular. Como ya se ha mencionado, los estrógenos favorecen la vasodilatación y ejercen un efecto protector sobre el desarrollo de aterosclerosis. La caída brusca de estrógenos a edades tempranas favorece la expresión de citoquinas inflamatorias ocasionando un gran daño sobre la función vascular desde antes de lo que tocaría. Además, con la menopausia se produce una disminución de la concentración de la globulina transportadora de hormonas sexuales y un aumento de la concentración de andrógenos que se asocian a mayor probabilidad de aparición de factores de riesgo cardiovascular y como consecuencia mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Además, con la menopausia se producen cambios que pueden favorecer un evento cardiovascular como por ejemplo la elevación de las concentraciones de lípidos.(73–75) Este riesgo se acumula desde edades más tempranas que las mujeres con la menopausia a los 50-51 años, explicando así el exceso de riesgo cardiovascular de las mujeres con menopausia antes de los 45 años.

La evidencia científica ha asociado la menopausia prematura y temprana a enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, estenosis aórtica, fibrilación auricular y tromboembolismo venoso. Además, se ha observado que también favorece la aparición de otros factores de riesgo cardiovascular como la HTA, la dislipemia y la DM. (73)

Por todo esto es de gran importancia incidir en la prevención primaria y/o secundaria en una mujer con menopausia temprana y así disminuir el riesgo de aparición de un evento cardiovascular. Además, también se recomienda realizar medidas que puedan disminuir el riesgo de menopausia temprana como por ejemplo evitar el tabaquismo. (75)

- Terapia de reemplazo hormonal (TRH):

La TRH es un tratamiento con estrógenos (TRH sólo con estrógenos) o con estrógenos y progesterona (TRH combinada) que se proporciona en mujeres menopáusicas para el alivio de los síntomas característicos de esta etapa como son los sofocos y la sequedad vaginal. Hay una gran variedad de formulaciones, dosis y vías de administración. Los estrógenos actúan sobre algunos biomarcadores utilizados como indicadores de enfermedad cardiovascular. Estos han demostrado ejercer efectos beneficiosos sobre la función cardiovascular al favorecer la vasodilatación y la angiogénesis y modular la función autonómica. La progesterona fue añadida al tratamiento para reducir el riesgo de hiperplasia endometrial, sin embargo, esta hormona tiene efectos adversos sobre el perfil lipídico. Tiene sentido que, si la pérdida de estrógenos conlleva una peor salud cardiovascular, la administración de los mismos pueda revertir esa situación y ejercer un papel preventivo en el desarrollo de estas enfermedades. Esta fue una de las razones por las que, a pesar de la falta de evidencia, en la década de los 90 la TRH se prescribía de manera generalizada a todas las mujeres menopáusicas. (76)

En un primer momento, se realizaron estudios epidemiológicos y observacionales sobre el efecto de TRH en el sistema cardiovascular. El Estudio de Salud de Enfermeras observó que las mujeres con TRH reducían en un 37% el riesgo de mortalidad cardiovascular en comparación con las que no lo recibían. Así pues, un metaanálisis de 32 estudios epidemiológicos publicados entre 1970 y 1992 mostró una reducción de riesgo de cardiopatía isquémica del 35%. Sin embargo, cuando se comenzó a realizar ensayos controlados aleatorizados no solo no se pudieron demostrar los efectos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular, sino que se observó un aumento del riesgo. Tanto es así que la evidencia ha demostrado que la terapia hormonal sola con estrógenos y la combinada aumenta de forma significativa la incidencia de ictus y tromboembolismo venoso y la terapia hormonal combinada aumenta el riesgo de eventos coronarios. (76) No obstante, se ha visto que la TRH ejerce una función diferente en función del tiempo transcurrido desde el inicio de la menopausia. De hecho, los estrógenos parecen ser beneficiosos en las primeras etapas de la aterosclerosis ya que inhiben el depósito de lípidos en el endotelio. Sin embargo, en etapas más avanzadas parecen ser perjudiciales ya que aumentan la expresión de enzimas que tienden a participar en la ruptura de la placa aterosclerótica y favorecen la formación de coágulos. Por tanto, algunos estudios han demostrado que la TRH puede tener efectos cardiovasculares beneficiosos si se administra en los años próximos al inicio de la menopausia (menos de 6 años), sin embargo, este beneficio no se observa cuando la terapia se inicia tras 10 años de haberse producido la menopausia. No obstante, sobre este tema se requiere mucha más investigación, por lo que actualmente, la TRH se utiliza en mujeres con síntomas menopáusicos incontrolables, a bajas dosis durante un período corto de tiempo, pero nunca como fármaco para prevenir enfermedades cardiovasculares. (2,76,77).

5. CONCLUSIONES

Con esta revisión se puede concluir que las ECV tienen un gran impacto sobre la salud de la mujer. Tradicionalmente la investigación científica relacionada con los factores de riesgo cardiovascular y ECV se ha centrado en el sexo masculino quedando el sexo femenino subrepresentado en la mayoría de estudios clínicos. Esto ha conllevado un menor conocimiento de la forma de presentación, sintomatología, tratamiento y prevención de estas enfermedades en mujeres. A pesar del aumento progresivo de la investigación en este campo, se requieren estudios que incluyan más mujeres o que se centren en este sexo para abordar de la mejor forma posible estas enfermedades en la práctica clínica habitual. Además, son necesarias estrategias de educación para la salud con el objetivo de que la población sea consciente del impacto de estas enfermedades en la mujer y así poder reconocer la sintomatología característica y acabar con el retraso en la búsqueda de atención médica que caracteriza a este sexo.

Es fundamental que los profesionales de la salud sean conscientes de que el sistema cardiovascular masculino y femenino no son iguales y, por ende, es de vital importancia conocer la fisiopatología cardiovascular de uno y otro con el objetivo de conseguir una atención médica óptima reduciendo así la carga de morbilidad y mortalidad que estas patologías conllevan cada año a nivel mundial.

Por otra parte, el sistema sanitario debería considerar el riesgo de morbimortalidad cardiovascular que conllevan algunos trastornos específicos del embarazo, la transición a la menopausia, así como los tratamientos utilizados para paliar la sintomatología de esta etapa de la vida de la mujer. Son situaciones específicas de este sexo, que siendo conscientes del impacto cardiovascular que ocasionan, se podría actuar de forma activa, realizando un seguimiento exhaustivo y reforzando las medidas de prevención suponiendo esto un beneficio para la salud cardiovascular de las mujeres.

En definitiva, a pesar de que con el paso de los años se va reduciendo, sigue existiendo un sesgo de sexo y género en la investigación y en la práctica clínica habitual de la patología cardiovascular que debería desaparecer por completo con el objetivo de conseguir una mejor salud cardiovascular del sexo femenino.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Kittnar O. Selected sex related differences in pathophysiology of cardiovascular system. *Physiological Research*. 2020 Feb 1;69(1):21–31.
2. Cho L, Davis M, Elgendy I, Epps K, Lindley KJ, Mehta PK, et al. Summary of Updated Recommendations for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May 26;75(20):2602–18.
3. Parks RJ, Howlett SE. Sex differences in mechanisms of cardiac excitation-contraction coupling. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*. 2013 May;465(5):747–63.
4. 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 Feb 7;47(3):S21–9.
5. Armeni E, Lambrinoudaki I. Androgens and cardiovascular disease in women and men. *Maturitas*. 2017 Oct 1;104:54–72.
6. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update A Report from the American Heart Association. *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2021 Feb.
7. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. [cited 2022 Apr 30]. Available from: <https://www.ine.es/>
8. Palmisano BT, Zhu L, Eckel RH, Stafford JM. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism. Vol. 15, *Molecular Metabolism*. Elsevier GmbH; 2018. p. 45–55.
9. Baghshomali S, Bushnell C. Reducing stroke in women with risk factor management: Blood pressure and cholesterol. *Women's Health*. 2014 Sep 1;10(5):535–44.
10. Paloma D, Ballesteros A. Capítulo 2 Anatomía del corazón. In.
11. Clave P. Capítulo 37 FISILOGÍA DEL MIOCITO CARDÍACO.
12. Linde C, Cleland JGF, Gold MR, Claude Daubert J, Tang ASL, Young JB, et al. The interaction of sex, height, and QRS duration on the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality: an individual-patient data meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*. 2018 Apr 1;20(4):780–91.
13. Pang Y, Dong J, Thomas P. Progesterone increases nitric oxide synthesis in human vascular endothelial cells through activation of membrane progesterone receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2015;308:899–911. Available from: <http://www.ajpendo.org>
14. Knudtson J., McLaughlin J. Manual MSD: Salud femenina [Internet]. 2019 [cited 2022 Apr 16]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/es-es/hogar/salud-femenina/biolog%C3%ADa-del-aparato-reproductor-femenino/ciclo-menstrual>

15. Chambliss KL, Shaul PW. Estrogen modulation of endothelial nitric oxide synthase. *Endocrine Reviews*. 2002 Oct;23(5):665–86.
16. Márquez DC. Receptor de Estrógeno: Bases Moleculares Aplicadas a Medicina.
17. Knowlton AA, Lee AR. Estrogen and the cardiovascular system. *Pharmacology and Therapeutics*. 2012;135(1):54–70.
18. Menazza S, Murphy E. The expanding complexity of estrogen receptor signaling in the cardiovascular system. *Circulation Research*. 2016 Mar 18;118(6):994–1007.
19. 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 Feb 7;47(3 SUPPL.):S21–9.
20. Cossette É, Cloutier I, Tardif K, Donpierre G, Tanguay JF. Estradiol inhibits vascular endothelial cells pro-inflammatory activation induced by C-reactive protein. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2013 Jan;373(1–2):137–47.
21. Holder SM, Brislane Á, Dawson EA, Hopkins ND, Hopman MTE, Cable NT, et al. Relationship between endothelial function and the eliciting shear stress stimulus in women: Changes across the lifespan differ to men. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(4).
22. Pedram A, Razandi M, Narayanan R, Levin ER. Estrogen receptor beta signals to inhibition of cardiac fibrosis. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2016 Oct 15;434:57–68.
23. Wang L, Tang ZP, Zhao W, Cong BH, Lu JQ, Tang XL, et al. MiR-22/Sp-1 links estrogens with the up-regulation of cystathionine γ -lyase in myocardium, which contributes to estrogenic cardioprotection against oxidative stress. *Endocrinology*. 2015 Jun 1;156(6):2124–37.
24. Lagranha CJ, Deschamps A, Aponte A, Steenbergen C, Murphy E. Sex differences in the phosphorylation of mitochondrial proteins result in reduced production of reactive oxygen species and cardioprotection in females. *Circulation Research*. 2010 Jun 11;106(11):1681–91.
25. Odening KE, Koren G. How do sex hormones modify arrhythmogenesis in long QT syndrome? Sex hormone effects on arrhythmogenic substrate and triggered activity. *Heart Rhythm*. 2014 Nov 1;11(11):2107–15.
26. DOGAN M, YIGINER O, UZ O, KUCUK U, DEGIRMENCI OGLU G, ISILAK Z, et al. The Effects of Female Sex Hormones on Ventricular Premature Beats and Repolarization Parameters in Physiological Menstrual Cycle. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2016 May;39(5):418–26.
27. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May;71(19):2199–269.

28. Wenger NK, Arnold A, Bairey Merz CN, Cooper-DeHoff RM, Ferdinand KC, Fleg JL, et al. Hypertension Across a Woman's Life Cycle. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Apr 24;71(16):1797–813.
29. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Diet and Lifestyle Risk Factors Associated With Incident Hypertension in Women. *JAMA* [Internet]. 2009;302(4):401. Available from: www.jama.com
30. Ji H, Kim A, Ebinger JE, Niiranen TJ, Claggett BL, Bairey Merz CN, et al. Sex Differences in Blood Pressure Trajectories over the Life Course. *JAMA Cardiology*. 2020 Mar 1;5(3):255–62.
31. Foy CG, Lovato LC, Vitolins MZ, Bates JT, Campbell R, Cushman WC, et al. Gender, blood pressure, and cardiovascular and renal outcomes in adults with hypertension from the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *Journal of Hypertension*. 2018 Apr 1;36(4):904–15.
32. Wenger NK. Adverse Cardiovascular Outcomes for Women—Biology, Bias, or Both? *JAMA Cardiology*. 2020 Mar 1;5(3):253.
33. Ochoa-Jimenez R, Viquez-Beita K, Daluwatte C, Zusterzeel R. Sex Differences of Patients With Systemic Hypertension (From the Analysis of the Systolic Blood Pressure Intervention Trial [SPRINT]). *The American Journal of Cardiology*. 2018 Sep;122(6):985–93.
34. Wenger NK, Ferdinand KC, Bairey Merz CN, Walsh MN, Gulati M, Pepine CJ. Women, Hypertension, and the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *The American Journal of Medicine*. 2016 Oct;129(10):1030–6.
35. Brinza EK, Gornik HL. Fibromuscular dysplasia: Advances in understanding and management. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2016;83:45–51.
36. Standards of medical care in diabetes - 2013. Vol. 36, *Diabetes Care*. 2013.
37. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775 385 individuals and 12 539 strokes. *The Lancet*. 2014 Jun;383(9933):1973–80.
38. Gnatiuc L, Herrington WG, Halsey J, Tuomilehto J, Fang X, Kim HC, et al. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2018 Jul 1;6(7):538–46.
39. Wang Y, O'Neil A, Jiao Y, Wang L, Huang J, Lan Y, et al. Sex differences in the association between diabetes and risk of cardiovascular disease, cancer, and all-cause and cause-specific mortality: A systematic review and meta-analysis of 5,162,654 participants. *BMC Medicine*. 2019 Jul 12;17(1).
40. Kautzky-Willer A, Abrahamian H, Weitgasser R, Fasching P, Hoppichler F, Lechleitner M. Geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis bei Prädiabetes und Diabetes mellitus. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2016 Apr 1;128:151–8.
41. Oikonomou E, Tsigkou V, Lazaros G, Angelos Papamikroulis G, Papaioannou S, Siasos G, et al. The Interaction Between Gender and Diabetes Mellitus in the Coronary Heart Disease Risk. *Current Pharmaceutical Design*. 2016 Jun 29;22(25):3802–16.
42. Gámez JM, Masmiquel L, Ripoll T, Barrios V, Anguita M. Diabetes mellitus and cardiovascular clinical characteristics of Spanish women with stable

- ischaemic heart disease: Data from the SIRENA study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2017 Jan 1;123:82–6.
43. Huebschmann AG, Huxley RR, Kohrt WM, Zeitler P, Regensteiner JG, Reusch JEB. Sex differences in the burden of type 2 diabetes and cardiovascular risk across the life course. *Diabetologia*. 2019 Oct 1;62(10):1761–72.
 44. Zinman B, Inzucchi SE, Wanner C, Hehnke U, George JT, Johansen OE, et al. Empagliflozin in women with type 2 diabetes and cardiovascular disease – an analysis of EMPA-REG OUTCOME®. *Diabetologia*. 2018 Jul 1;61(7):1522–7.
 45. Wright AK, Kontopantelis E, Emsley R, Buchan I, Mamas MA, Sattar N, et al. Cardiovascular Risk and Risk Factor Management in Type 2 Diabetes Mellitus: A Population-Based Cohort Study Assessing Sex Disparities. *Circulation*. 2019 Jun 11;139(24):2742–53.
 46. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. Vol. 37, *Endocrine Reviews*. Endocrine Society; 2016. p. 278–316.
 47. Liu W, Wu Z, Zhu D, Chen G, Yan G, Zhang S, et al. Vitamin D and Lipid Profiles in Postmenopausal Women: A Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2021 Dec 17;8.
 48. Phan BAP, Toth PP. Dyslipidemia in women: Etiology and management. *International Journal of Women's Health*. 2014 Feb 7;6(1):185–94.
 49. Palmisano BT, Zhu L, Eckel RH, Stafford JM. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism. *Molecular Metabolism*. 2018 Sep 1;15:45–55.
 50. Palmisano BT, Zhu L, Stafford JM. Role of estrogens in the regulation of liver lipid metabolism. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer New York LLC; 2017. p. 227–56.
 51. Sharma J, McAlister J, Aggarwal NR, Wei J, Mehta PK, Quesada O, et al. Evaluation and management of blood lipids through a woman's life cycle. *American Journal of Preventive Cardiology*. 2022 Jun;10:100333.
 52. Piṭṭha J. Lost in menopausal transition: The timing of atherosclerosis prevention in women. *Physiological Research*. 2017;66:S39–45.
 53. Baghshomali S, Bushnell C. Reducing stroke in women with risk factor management: Blood pressure and cholesterol. *Women's Health*. 2014 Sep 1;10(5):535–44.
 54. Gulati M, Noel Bairey Merz C. New cholesterol guidelines and primary prevention in women. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2015 Feb 1;25(2):84–94.
 55. Shah T, Virani SS. Lipid-lowering therapies: Risks in women and evidence-based options. *Texas Heart Institute Journal*. 2018 Aug 1;45(4):238–9.
 56. Manrique-Acevedo C, Chinnakotla B, Padilla J, Martinez-Lemus LA, Gozal D. Obesity and cardiovascular disease in women. *International Journal of Obesity*. 2020 Jun 1;44(6):1210–26.
 57. Kapoor E, Faubion SS, Kling JM. Obesity Update in Women. *Journal of Women's Health*. 2019 Dec 1;28(12):1601–5.
 58. Sieminska A, Jassem E. The many faces of tobacco use among women. *Medical Science Monitor*. 2014 Jan 30;20:153–62.

59. Kondo T, Nakano Y, Adachi S, Murohara T. Effects of tobacco smoking on cardiovascular disease. *Circulation Journal*. 2019;83(10):1980–5.
60. Allen AM, Oncken C, Hatsukami D. Women and Smoking: The Effect of Gender on the Epidemiology, Health Effects, and Cessation of Smoking. *Current Addiction Reports*. 2014 Mar 1;1(1):53–60.
61. Allen AM, Weinberger AH, Wetherill RR, Howe CL, McKee SA. Oral contraceptives and cigarette smoking: A review of the literature and future directions. *Nicotine and Tobacco Research*. 2019 May 1;21(5):592–601.
62. Smith PH, Bessette AJ, Weinberger AH, Sheffer CE, McKee SA. Sex/gender differences in smoking cessation: A review. *Preventive Medicine*. 2016 Nov 1;92:135–40.
63. Faccini A, Kaski JC, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction in chronic inflammatory rheumatoid diseases. *European Heart Journal*. 2016 Jun 14;37(23):1799–806.
64. McMahan M, Hahn BH, Skaggs BJ. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease: Prediction and potential for therapeutic intervention. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2011 Mar;7(2):227–41.
65. Myasoedova E, Chandran A, Ilhan B, Major BT, Michet CJ, Matteson EL, et al. The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016 Mar 1;75(3):560–5.
66. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, Klarin D, Bhatt DL, Scott NS, et al. Long-Term Cardiovascular Risk in Women With Hypertension During Pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Dec 3;74(22):2743–54.
67. Vest AR, Cho LS. Hypertension in pregnancy. *Current Atherosclerosis Reports*. 2014;16(3).
68. Jarvie JL, Metz TD, Davis MB, Ehrig JC, Kao DP. Short-term risk of cardiovascular readmission following a hypertensive disorder of pregnancy. *Heart*. 2018 Jan 11;
69. Stuart JJ, Tanz LJ, Missmer SA, Rimm EB, Spiegelman D, James-Todd TM, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and maternal cardiovascular disease risk factor development: An observational cohort study. *Annals of Internal Medicine*. 2018 Aug 21;169(4):224–32.
70. Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, Thilaganathan B. Pregnancy Maternal Cardiovascular Impairment in Pregnancies Complicated by Severe Fetal Growth Restriction. 2022; Available from: <http://hyper.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/HYPERTENSIONA.HA>.
71. Ranthe MF, Andersen EAW, Wohlfahrt J, Bundgaard H, Melbye M, Boyd HA. Pregnancy loss and later risk of Atherosclerotic disease. *Circulation*. 2013 Apr 30;127(17):1775–82.
72. Oliver-Williams CT, Heydon EE, Smith GCS, Wood AM. Miscarriage and future maternal cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2013 Nov;99(22):1636–44.
73. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, Pandeya N, Giles GG, Bruinsma F, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *The Lancet Public Health*. 2019 Nov 1;4(11):e553–64.

74. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, Finneran P, Klarin D, Bhatt DL, et al. Association of Premature Natural and Surgical Menopause with Incident Cardiovascular Disease. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2019 Dec 24;322(24):2411–21.
75. Wellons M, Ouyang P, Schreiner PJ, Herrington DM, Vaidya D. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Menopause*. 2012 Oct;19(10):1081–7.
76. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017.
77. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, Shoupe D, Budoff MJ, Hwang-Levine J, et al. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *New England Journal of Medicine*. 2016 Mar 31;374(13):1221–31.