

El corazón de la mujer

J. Ildelfonso Arocha R.

Presidente Capítulo de Hipertensión Arterial, Sociedad Venezolana de Cardiología

SUMMARY

In the vast majority of cardiovascular diseases (CVDs), there are well-described differences between women and men in epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, effects of therapy, and outcomes. These differences arise on one hand from biological differences among women and men, which are called sex differences, due to differences in gene expression from the sex chromosomes and subsequent differences in sexual hormones leading to differences in gene expression and function in the CV system. In contrast, gender differences are unique to the human. They arise from sociocultural processes, such as different behaviours of women and men; exposure to specific influences of the environment; different forms of nutrition, lifestyle, or stress; or attitudes towards treatments and prevention. The scientific societies are at the forefront of implementing the knowledge in research and healthcare strategies with more proactive attitude for a feminine centered approaches may lead to a more specific and effective use of resources in CVD prevention and therapy in women.

Fecha recepción: enero 2019 | Fecha aceptación: abril 2019

INTRODUCCIÓN

Numerosas investigaciones han revelado que si bien el sistema cardiovascular de la mujer y del hombre es similar, existen diferencias con repercusiones totalmente distintas en ambos géneros. Hasta hace pocos años se consideraba que la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) era un problema para los hombres, mientras que en las mujeres se pensaba más en la “enfermedad del bikini”, es decir, mamas y aparato reproductor con escaso o mínima atención sobre la salud cardiovascular, especialmente en la edad fértil^(1,2).

Como es habitual en la evolución del conocimiento médico, los conceptos cambian gracias a la mayor y más amplia difusión de la información, a los avances tecnológicos de imágenes no invasivas y a los novedosos métodos de investigación molecular que permiten comprobar o diagnosticar más temprano, aclarar o renovar algunos conceptos y hacer otros más complejos.

Tal es el caso de las enfermedades cardiovasculares (ECV), donde las mujeres no siguen las reglas establecidas en los estudios clínicos por el predominio de pacientes masculinos. ¿Y por qué? Aunque la

anatomía coronaria básica, las conexiones eléctricas y la arquitectura ventricular son idénticas en ambos, el endotelio y el miocardio están regidos por profundas diferencias genéticas y hormonales. Esto hace a las mujeres dramáticas y fantásticamente únicas, pero más vulnerables. Muchas de ellas pueden sufrir y morir porque son tratadas igual que aquellos cargados de testosterona con un cromosoma Y.

Tal situación obligó a las autoridades de salud en EE.UU. a establecer por mandato la inclusión sistemática de células tanto femeninas como masculinas de animales y humanos, de modo que el sexo sea entendido como una variable biológica en la salud y en la enfermedad⁽³⁾. De esta forma, la data específica por sexo contribuirá a mejorar la prevención, diagnóstico y tratamiento de las ECV, así como reducir las desigualdades.

Al igual que en los hombres, es necesario que la prevención cardiovascular comience lo antes posible y los especialistas en Obstetricia, Ginecología y Atención Primaria son los primeros contactos para muchas pacientes y estos profesionales deben tener la capacidad de pesquisa, diagnóstico y tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) para la prevención primaria en ellas.

Una revisión exhaustiva del tema sería muy extensa, por tal razón se discutirán brevemente algunas áreas acompañadas por referencias bibliográficas para consulta.

A tal efecto, se describen los siguientes aspectos:

1. Factores modificables mayores de riesgo cardiovascular (RCV)
2. Condiciones propias de la mujer que incrementan el RCV
3. Entidades cardiovasculares de mayor ocurrencia en las mujeres
4. Cardiotoxicidad derivada de las drogas anti-neoplásicas

FACTORES MODIFICABLES MAYORES DE RCV

Las mujeres deben conocer los FRCV y entender la importancia de realizar cambios en el estilo de vida para hacerla más saludable. Por su lado, los médicos que las atienden necesitan comprender que estos FRCV son modulados, hacia mayor o menor intensidad, por otros condicionantes como la genética y el ambiente e informar apropiadamente a sus pacientes de las posibles consecuencias.

Tabaquismo

Es uno de los FRCV que rinde mayor beneficio cuando se erradica. Aunque el número de fumadoras adultas ha disminuido en los últimos 20 años, el de niñas adolescentes que se inician ha aumentado⁽⁴⁾.

Independientemente del tiempo que hayan fumado y la cantidad de cigarrillos consumidos, las fumadoras pueden reducir inmediatamente su riesgo de sufrir un evento clínico si dejan de fumar; sin embargo, se ha podido determinar que las fumadoras tienen 25% de mayor riesgo de enfermedad arterial coronaria (EAC) en comparación a hombres fumadores⁽⁵⁾.

Hipertensión arterial (HTA)

Implica sobrecarga del trabajo cardíaco, acelera el proceso de envejecimiento arterial y con ella la aterosclerosis y el consiguiente incremento de riesgo para un ataque cardíaco, ictus y/o insuficiencia cardíaca (IC) o renal. Típicamente, la incidencia de HTA en la mujer joven es inferior a la observada en los pares varones, pero luego de la menopausia y ya pasada la sexta década, hay una tendencia a equipararse con la prevalencia en hombres⁽⁶⁾, con lo cual se incrementa el riesgo de un evento cardiovascular.

Dislipidemia

La relación que existe entre las concentraciones del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), alta densidad (C-HDL) y triglicéridos (TG) son relevantes después de la menopausia⁽⁷⁾. Antes de ella, las mujeres, en general, tienen niveles más elevados de C-HDL que los hombres porque los estrógenos influyen en estos valores y la razón por la cual el RCV en ellas es menor en esta etapa de la vida.

Después de la menopausia, usualmente aumentan el colesterol total, TG y C-LDL con disminución del C-HDL. Adicionalmente, también ocurren cambios en la forma y tamaño de las partículas lipídicas, se incrementa la proporción de partículas de LDL pequeñas y densas con mayor poder aterogénico; mientras que se reduce la proporción de HDL grandes y flotantes (fracción HDL₂) y aumentan las partículas más pequeñas con lo que se reduce la capacidad del transporte reverso del colesterol^(7,8).

Igualmente los TG muestran un comportamiento compatible con la dislipidemia aterogénica y ello se explica, al menos en parte, por el incremento en la resistencia a la insulina en la postmenopausia⁽⁹⁾.

Tales cambios pasan desapercibidos o no son tomados en cuenta y en otros casos, el tratamiento impuesto es insuficiente para lograr el control óptimo de las fracciones aterogénicas. Estas fallas ocurren por un conocimiento deficiente para el manejo de la dislipidemia y en el uso de estatinas, drogas con una sobrada base científica y excelente seguridad. En la mayoría de los casos el tratamiento hipolipemiente es de por vida, ya que las fracciones lipídicas regresan a los valores elevados a las pocas semanas de suspender la estatina⁽⁷⁾.

Disglucemia

Como tal deben entenderse: prediabetes (incluye la glucemia alterada en ayunas y la tolerancia anormal a la glucosa) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2)⁽¹⁰⁾.

La repercusión de la DM2 es más severa en las mujeres. Al efecto, un metaanálisis de 64 cohortes que incluyó a 858.507 individuos y 28.203 eventos coronarios, puso en evidencia que las mujeres con DM2 presentan un 44% mayor riesgo de incidencia de EAC que el hombre diabético⁽¹¹⁾. Un estudio poblacional⁽¹²⁾ describió que la DM2 conlleva un riesgo prematuro de ECVA con una manifestación clínica anticipada en 20 a 30 años en las mujeres y en 15 a 20 años en los hombres, en comparación con los no diabéticos. Al parecer, la diabetes en la mujer atenúa, pudiendo llegar incluso a revertir el efecto protector del sexo femenino frente al riesgo de ECV.

En hombres y mujeres con DM2 es frecuente el hallazgo de dislipidemia aterogénica⁽⁹⁾ y a pesar de ello, la mujer diabética tiene una forma más agresiva de ECVA y es más susceptible de fallecer por causa cardiovascular, sugiriendo una mayor agresividad de la alteración lipídica y de FRCV presentes.

Sobrepeso y obesidad

El incremento a nivel mundial del sobrepeso y la obesidad es uno de los problemas más preocupantes por ser un condicionante para numerosas afecciones cardiometabólicas, articulares, apnea del sueño, depresión, cáncer, enfermedad renal y disfunción sexual por solo mencionar las más frecuentes⁽¹³⁾, lo cual se traduce en menor longevidad e incremento significativo en la morbilidad y mortalidad cardiovascular en comparación a las personas con peso ideal⁽¹⁴⁾.

Desde hace varios años se ha llamado la atención por el mayor aumento de peso observado en la

población femenina latinoamericana, siendo mayores los porcentajes en unos que en otros países⁽¹⁵⁾.

Si bien el sobrepeso/obesidad se incrementa en la mujer postmenopáusicas, diversos estudios demuestran que las medidas de adiposidad abdominal (circunferencia abdominal o pliegue cutáneo) aumentan con el envejecimiento, iniciándose en el período de la transición de la pre a la postmenopausia, etapa cuando ocurren los cambios hormonales que favorecen la acumulación de grasa junto a la disminución del gasto calórico⁽¹⁶⁾.

De hecho, la circunferencia abdominal es una expresión del depósito subcutáneo de grasa, indicativo de aterosclerosis subclínica⁽¹⁷⁾ con íntima relación con las modificaciones en los lípidos y la sensibilidad a la insulina.

Adicionalmente, por transmisión transgeneracional, las madres con sobrepeso van a tener mayor riesgo de dar a luz hijos con peso alto o bajo al nacer, y ambos son factores de riesgo para síndrome metabólico, obesidad, HTA y disglucemia⁽¹⁸⁾.

Sedentarismo

En las últimas décadas esta condición se ha convertido en un importante factor de RCV, más aun teniendo en cuenta que las comodidades y facilidades invaden cada vez más nuestra vida diaria, restringiendo la actividad física.

Independiente del estado de menopausia (pre, peri o post) un menor tiempo de sedentarismo y actividad física habitual vigorosa se acompaña de menor riesgo cardiometabólico⁽¹⁹⁾.

Anticonceptivos orales (ACO)

Pueden representar un mayor peligro para las mujeres que tienen otros factores de riesgo, tales como el hábito de fumar o migraña con aura. Las in-

vestigaciones han revelado que los ACO elevan la presión arterial y la glucemia en algunas mujeres junto con aumentar el riesgo de tromboembolismo⁽²⁰⁾. Los riesgos relacionados con los ACO aumentan con la edad. Las mujeres deben informar al médico sobre cualquier otro FRCV que posean, antes de comenzar a tomarlas y, en todo caso, evitar la automedicación.

CONDICIONES PROPIAS DE LA MUJER QUE INCREMENTAN EL RIESGO CARDIOVASCULAR

Embarazo con desenlaces adversos

Durante la gestación existe la probabilidad de que ocurran una serie de eventos adversos que afectan el RCV a mediano y largo plazo, visto que las adaptaciones fisiológicas del embarazo pueden desenmascarar la predisposición a enfermedades futuras⁽²¹⁻²³⁾ y se ha logrado calcular que cerca del 30% de las gestantes sufre algún evento adverso⁽²²⁾, como diabetes gestacional, hipertensión del embarazo, preeclampsia/eclampsia, parto prematuro, restricción del crecimiento fetal, macrosomía.

Una proporción sustancial de pacientes con esta clase de eventos tiene riesgo elevado de desarrollar HTA establecida, DM2, ictus o EAC en las siguientes cuatro décadas de su vida⁽²¹⁻²⁴⁾.

Cambios hormonales durante la menopausia

Después de la menopausia, las mujeres tienen un mayor riesgo de sufrir una afección cardiovascular, debido fundamentalmente a la disminución de la secreción de estrógeno, hormona que está relacionada con valores más elevados de C-HDL y menores de C-LDL^(7,8). Como la esperanza de vida en ellas sobrepasa en 10 o más años a la de los hombres, deberán vivir buena parte de su vida con RCVG más elevado. Hoy conocemos que una de cada cuatro mujeres mayores de 65 años de edad sufre de algún tipo de ECV.

En cuanto a la terapia de reemplazo hormonal (TRH) ha quedado definido que no debe ser utilizada para reducir el riesgo de sufrir EAC o evento cerebrovascular⁽²⁵⁾. Vale señalar que un estudio empleando resonancia magnética logró demostrar que el uso de la TRH estaba asociado a volúmenes más pequeños de aurícula y ventrículo izquierdo⁽²⁶⁾.

Estrés psicosocial y depresión

Existe un vínculo fuerte entre los factores psicosociales y el mayor riesgo de ECV⁽²⁷⁾. El estrés puede contribuir a otros factores de riesgo, tales como el tabaquismo, obesidad o sedentarismo.

Los estresores agudos y crónicos, las alteraciones psicosociales como la ansiedad y depresión, así como ciertos comportamientos como la furia y hostilidad junto a la ausencia del soporte social, han mostrado interferir y modular con el comienzo y progresión de las ECV.

Aparentemente, la mujer joven es muy susceptible a los efectos adversos del estrés, tanto en términos de inicio de la enfermedad como del agravamiento del pronóstico en aquellas que ya manifiestan síntomas, especialmente en los grupos de mayor riesgo, como: madres solas con bajo estatus socioeconómico, madres trabajadoras y la mujer anciana viviendo sola con limitada protección social⁽²⁸⁾.

Las mujeres duplican los porcentajes de los hombres en trastornos mentales relacionados al estrés, tales como depresión y estrés postraumático, y tienen una mayor frecuencia de exposición temprana a la adversidad⁽²⁹⁾.

La depresión puede afectar la actitud en que ella hace frente a sus problemas de salud y la evaluación para descartar la depresión es parte de la estimación del RCVG de la mujer.

Enfermedades autoinmunes

Típicamente son de mayor prevalencia en mujeres que en hombres, siendo también diferentes en severidad, evolución, respuesta al tratamiento y supervivencia global⁽³⁰⁾. A pesar del avance significativo en la comprensión y tratamiento, las pacientes fallecen más tempranamente que la población general debido principalmente a las comorbilidades cardiovasculares con una heterogeneidad característica de la vasculopatía según el tipo de enfermedad autoinmune. Más aún, en ellas, los FRCV tienen una mayor prevalencia junto a los marcadores de microinflamación vascular⁽³¹⁾.

ENTIDADES CARDIOVASCULARES DE MAYOR OCURRENCIA EN LAS MUJERES

Gracias a los avances tecnológicos en los procedimientos cardiovasculares y a una mayor cobertura de los estudios epidemiológicos, hoy conocemos que algunas entidades clínicas ocurren con mayor frecuencia en las mujeres y que existen peculiaridades del sistema cardiovascular en ambos sexos (Tabla 1)⁽³²⁾. Hoy día se discuten cuatro temas importantes:

Infarto de miocardio sin EAC obstructiva

Aunque el dolor anginoso es la manifestación más frecuente de cambio agudo del estado coronario tanto en hombres como en mujeres, las manifestaciones atípicas son más comunes en las mujeres jóvenes y en algunos casos hasta pasan desapercibidas⁽³³⁾.

En ellas muchas veces predominan otros síntomas como dificultad respiratoria, fatiga o sensación de indigestión. La sintomatología atípica junto con la menor percepción de riesgo parece ser el principal motivo de retraso en solicitar y, por tanto, recibir asistencia; por ello, suelen llegar más tarde al hospital, reciben menos tratamientos de angioplastia

Tabla 1. Características distintivas en la anatomía y función cardiovascular en las mujeres⁽³²⁾

Parámetros	Diferencias frente a hombres
Anatómicos	Tamaño de los vasos más pequeños Ventrículo izquierdo de menor tamaño Mayor función sistólica y menos distensibilidad diastólica
Hormonales	Influencia predominante de los estrógenos en la mujer y de la testosterona en los hombres
Diferencias en la función cardiovascular	Menor tono simpático y mayor actividad parasimpática Volumen latido 10% menor
Adaptación cardiovascular	En las mujeres se incrementa la frecuencia cardíaca con el aumento del gasto cardíaco frente a los hombres que muestran elevación de la presión arterial en respuesta al estrés.
Electrocardiograma	Intervalo QT corregido más largo Intervalo PR más corto

o reperfusión y menos cirugía de revascularización coronaria que los hombres, así como menos esfuerzos en la prevención y en el tratamiento después del alta.

Si bien los datos estadísticos informan que la frecuencia del infarto de miocardio, estandarizada por la edad, ha declinado de manera similar en hombres y mujeres en la última década, existe una tendencia que señala el incremento en mujeres <55 años, junto a otros aspectos a destacar en comparación con los hombres, como⁽³⁴⁾:

- Aunque la mortalidad a 30 días disminuye de forma similar en ambos sexos, la mujer muestra una mayor frecuencia.
- Tienen más probabilidad de una readmisión hospitalaria, casi el doble al cabo de 30 días.
- Los episodios coronarios son, en general, más graves con una probabilidad un 50% mayor de morir, mientras que el riesgo de recurrencia en los primeros seis años se duplica.

La EAC con arteria “normal” o no obstructiva es un hallazgo frecuente y se ha reportado hasta en el 50% de las mujeres sometidas a angiografía por sín-

tomias o sospecha de isquemia miocárdica^(34,35). Se ha comprobado que al menos 20% de las mujeres con angiografía normal o no obstructiva tienen isquemia miocárdica, posiblemente debido a disfunción endotelial, la cual por sí misma lleva implícito un mayor riesgo de futura enfermedad obstructiva.

Una declaración consensuada de expertos sobre este síndrome (conocido como MINOCA por *myocardial ischemia with no obstructive coronary arteries* o INOCA por *ischemia with no obstructive coronary arteries*), concluyó que estos pacientes tienen un riesgo elevado de un evento cardiovascular (incluyendo síndrome coronario agudo [SCA], hospitalización por IC, ictus e intervenciones cardiovasculares) en comparación con el grupo de referencia e igualmente parecen estar en mayor riesgo de desarrollar IC con fracción de eyección preservada (IC-FEP)⁽³⁶⁾. En el documento se resumen los hallazgos y recomendaciones para su manejo y se resaltan los vacíos que persisten en el conocimiento de esta área.

La reactividad vascular es mayor en las mujeres con ECVA en comparación a los controles y este factor puede ser uno de los contribuyentes en el dolor tipo anginoso relacionado al estrés⁽³⁷⁾.

Aunque no tan común, la disección espontánea de la arteria coronaria (DEAC) es definida como la separación espontánea de la pared arterial que no es debida a iatrogenia ni trauma⁽³⁸⁾. Su mayor conocimiento actual es gracias al empleo de la tomografía de coherencia óptica. En las series publicadas, el 92% a 95% de los hallazgos ocurre en mujeres jóvenes (44 a 55 años). Por el momento el tratamiento es médico con una buena evolución y pronóstico.

Síndrome de Takotsubo

Fue conocido en sus inicios como miocardiopatía de estrés o síndrome del corazón roto y hoy se ha identificado con una presentación clínica que simula a un SCA⁽³⁹⁾. La forma típica se muestra como una anomalía de contracción circunferencial del ventrículo izquierdo (VI) o de ambos ventrículos que aparente sigue la distribución anatómica del sistema simpático en el corazón. Cerca del 90% de los pacientes son mujeres con edad media entre 67 a 70 años y cerca del 80% son mayores de 50 años^(39,40). Una mujer mayor de 55 años tiene un riesgo cinco veces mayor de sufrir esta afección que otra por debajo de esa edad y 10 veces más probabilidades que un hombre⁽³⁹⁾.

La patogénesis no está aclarada y se han propuestos mecanismos fisiopatológicos como la isquemia miocárdica (espasmo coronario, disfunción microvascular), obstrucción del tracto de salida del VI, toxicidad miocárdica por catecolaminas y disfunción del sistema nervioso autónomo^(39,40).

Aunque el síndrome es usualmente reversible, durante la fase aguda pueden ocurrir complicaciones letales⁽⁴⁰⁾.

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (IC-FEP)

Un hecho alarmante en salud pública mundial es el incremento progresivo de la prevalencia de la IC, debido fundamentalmente al envejecimiento de la

población y al mejor tratamiento de condiciones conceptualizadas como letales⁽⁴¹⁾.

Alrededor del 50% de los pacientes con IC mantienen preservada la fracción de eyección del VI, razón por la cual se denomina IC-FEP. A diferencia de su contraparte, en IC con fracción de eyección reducida (IC-FER) no hay tratamiento efectivo comprobado⁽⁴¹⁾.

Los pacientes con IC-FEP exhiben manifestaciones cardíacas y extracardíacas que incluyen la disfunción diastólica del VI, alteraciones en la frecuencia y ritmo cardíaco, disfunción microvascular, incremento en la rigidez aórtica, acoplamiento anormal ventrículo vascular, lo cual deteriora adicionalmente la función sistólica y diastólica del corazón⁽⁴²⁾.

La IC-FEP es más frecuente en mujeres que en hombres (3:1), aparece a edad más avanzada con mayor sintomatología y peor estatus de salud, aunque con mejor pronóstico⁽⁴¹⁾. En un análisis de subgrupo se ha detectado que las mujeres, en comparación a los hombres, tenían un mayor grosor de la pared del VI, peor función diastólica, mayor prevalencia de geometría anormal del VI, mientras que la masa del VI y sus índices volumétricos eran similares en ambos sexos⁽⁴³⁾.

En la mayoría de los casos la comorbilidad subyacente es la HTA o diabetes y la EAC en una minoría de casos.

Enfermedad arterial periférica (EAP)

Diversos estudios epidemiológicos y de observación han demostrado que los eventos como muerte, infarto de miocardio y hospitalización son sorprendentemente más elevados en los pacientes con EAP o enfermedad arterial de miembros inferiores (EAMI) que en aquellos con EAC, debido a la mayor extensión y severidad de la ECVA.

Los datos actuales muestran que la EAMI asintomática es dos veces más frecuente en las mujeres que en los hombres entre los 50 a 70 años de edad. Una vez hecho el diagnóstico, las mujeres sufren un mayor deterioro funcional con menos probabilidad de recibir tratamiento de revascularización⁽⁴⁴⁾.

CARDIOTOXICIDAD DERIVADA DE LAS DROGAS ANTINEOPLÁSICAS

Los avances extraordinarios en oncología médica, especialmente cáncer de mama, han aumentado el número de pacientes que sobrevive por mayor tiempo y en mejores condiciones. Se estima que cerca del 30% de las supervivientes de cáncer puede sufrir de cardiotoxicidad relacionada a la quimioterapia, donde algunos de estos eventos pueden ser de aparición tan tardía como décadas después de haber terminado el tratamiento^(45,46). Más aún, los eventos cardiovasculares representan la segunda causa de muerte y morbilidad en los supervivientes de cáncer^(45,46).

La cardiotoxicidad temprana o tardía varía desde la disfunción del VI hasta IC manifiesta, HTA, arritmias, isquemia miocárdica, valvulopatía, enfermedad tromboembólica, ictus, hipertensión pulmonar y pericarditis. La disfunción sistólica del

VI es el efecto secundario más conocido y monitoreado. En toda paciente a someterse a quimioterapia por cáncer de mama se debe hacer el seguimiento adecuado con ecocardiografía⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾.

CONCLUSIONES

A lo largo de la vida, las mujeres son sometidas a cambios hormonales desde la menarquia, pasando por el embarazo hasta la menopausia. Muchos de estos cambios biológicos pueden afectar su vulnerabilidad a la ECVA.

Aunque son notorios los avances en las políticas y decisiones referentes al cuidado de la mujer en general y del RCVG en particular, todavía hay mucho trecho por recorrer en áreas como prevención primaria en la comunidad y particularmente en adolescentes, prevención secundaria en mujeres con FRCV o ECVA, especialmente prevención del ictus o IC.

Los cambios en los hábitos de vida pueden controlar o eliminar muchos de los FRCV y reducir significativamente el riesgo de un evento clínico o desarrollar DM2⁽⁴⁸⁾ y tales estrategias deben ser de amplio dominio por parte de los médicos que mayormente atienden a la población femenina.

REFERENCIAS

1. Well-Woman Chart. Recommendations for Well-Woman Care. <https://www.womenspreventivehealth.org/wellwomanchart/>. Acceso el 30.12.18.
2. Gulati M. Improving the cardiovascular health of women in the nation: moving beyond the bikini boundaries. *Circulation* 2017;135:495-8.
3. Reusch JEB, Kumar TR, Regensteiner JG, Zeitler PS, Conference Participants. Identifying the critical gaps in research on sex differences in metabolism across the life span. *Endocrinology* 2018;159:9-19.
4. <https://tobaccoatlas.org/topic/youth/>. Acceso el 03.01.2019.

5. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R *et al.* Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e146-e603.
6. 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;71:1797-813.
7. Arocha-Rodulfo JI. Abordaje práctico para el manejo de dislipidemias. Actualización en lípidos al alcance de todos. Amolca. Actualidades médicas. Caracas, Medellín 2018.
8. Fonseca MIH, da Silva IT, Ferreira SRG. Impact of menopause and diabetes on atherogenic lipid profile: is it worth to analyse lipoprotein subfractions to assess cardiovascular risk in women? *Diabetol Metab Syndr* 2017;9:22.
9. Dayspring TD. Understanding hypertriglyceridemia in women: clinical impact and management with prescription omega-3-acid ethyl esters. *Int J Womens Health* 2011;3:87-97.
10. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Supplement 1): S13-S28.
11. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia* 2014;57:1542-51.
12. Bundhun PK, Pursun M, Huang F. Are women with type 2 diabetes mellitus more susceptible to cardiovascular complications following coronary angioplasty?: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17:207.
13. Pi-Sunyer X. The medical risks of obesity. *Postgrad Med* 2009;121:21-33.
14. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, Allen N, Carnethon M, Berry JD *et al.* Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. *JAMA Cardiol* 2018;3:280-7.
15. Miranda JJ, Herrera VM, Chirinos JA, Gómez LF, Perel P *et al.* Major cardiovascular risk factors in Latin America: a comparison with the United States. The Latin American Consortium of Studies in Obesity (LASO). *PLoS ONE* 2013;8:e54056.
16. Velásquez E. Prevención cardiovascular en la mujer postmenopáusicas. *Rev Ven Endocrinol Metab* 2009;7:3-16.
17. Georgiopoulos G, Kontogiannis C, Stakos D, Bakogiannis C, Koliviras A, Kyrkou A *et al.* Abdominal fat tissue echogenicity: a marker of morbid obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:301-11.
18. Chamorro-García R, Blumberg B. Transgenerational effects of obesogens and the obesity epidemic. *Curr Opin Pharmacol* 2014;19:153-8.
19. Colpani V, Oppermann K, Spritzer PM. Association between habitual physical activity and lower cardiovascular risk in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women: a population-based study. *Menopause* 2013;20:525-31.
20. Cooper DB, Adigun R. Oral Contraceptive Pills. 2018 Oct 27. StatPearls [Internet]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430882/>. Acceso el 02.01.2019.
21. Arabin B, Baschat AA. Pregnancy: an underutilized window of opportunity to improve long-term maternal and infant health-an appeal for continuous family care and interdisciplinary communication. *Front Pediatr* 2017;5:69.

22. Rich-Edwards JW, Fraser A, Lawlor DA, Catov JM. Pregnancy characteristics and women's future cardiovascular health: an underused opportunity to improve women's health? *Epidemiol Rev* 2014;36:57-70.
23. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, ESC Scientific Document Group. ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39:3165-241.
24. Demel SL, Kittner S, Ley SH, McDermott M, Rexrode KM. Stroke risk factors unique to women. *Stroke* 2018;49:518-23.
25. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2017;24:728-53.
26. Sanghvi MM, Aung N, Cooper JA, Paiva JM, Lee AM, Zemrak F *et al.* The impact of menopausal hormone therapy (MHT) on cardiac structure and function: insights from the UK Biobank imaging enhancement study. *PLoS One* 2018;13:e0194015.
27. Penninx BW. Depression and cardiovascular disease: Epidemiological evidence on their linking mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev* 2017 Mar;74(Pt B):277-86.
28. Murphy MO, Loria AS. Sex-specific effects of stress on metabolic and cardiovascular disease: are women at higher risk? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2017;313: R1-R9.
29. Vaccarino V, Bremner JD. Behavioral, emotional and neurobiological determinants of coronary heart disease risk in women. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;74(Pt B):297-309.
30. Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, Veroni C, Aloisi F, Shoenfeld Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita* 2016;52:205-12.
31. Nagy G, Németh N, Buzás EI. Mechanisms of vascular comorbidity in autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30:197-206.
32. Saeed A, Kampangkaew J, Nambi V. Prevention of cardiovascular disease in women. *Methodist Debakey Cardiovasc J* 2017;13:185-92.
33. Dreyer RP, Sciria C, Spatz ES, Safdar B, D'Onofrio G, Krumholz HM. Young women with acute myocardial infarction: current perspectives. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10 pii: e003480.
34. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN *et al*; American Heart Association Cardiovascular Disease in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation* 2016;133:916-47.
35. Shaw LJ, Shaw RE, Merz CN, *et al.*; American College of Cardiology–National Cardiovascular Data Registry Investigators. Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology–National Cardiovascular Data Registry. *Circulation* 2008;117:1787–801.
36. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, Fleg JL. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): developing evidence-based therapies and research agenda for the next decade. *Circulation* 2017;135:1075-92.
37. Humphries KH, Izadnegahdar M, Sedlak T, Saw J, Johnston N, Schenck-Gustafsson K *et al.* Sex differences in cardiovascular disease - Impact on care and outcomes. *Front Neuroendocrinol* 2017;46:46-70.

38. Macaya F, Salinas P, Gonzalo N, Fernández-Ortiz A, Macaya C, Escaned J. Spontaneous coronary artery dissection: contemporary aspects of diagnosis and patient management. *Open Heart* 2018;5:e000884.
39. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ *et al.* International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J* 2018;39:2032-46.
40. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ *et al.* International expert consensus document on Takotsubo syndrome (Part II): Diagnostic workup, outcome, and management. *Eur Heart J* 2018;39:2047-62.
41. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891-975.
42. Gladden JD, Chaanine AH, Redfield MM. Heart Failure with preserved ejection fraction. *Annu Rev Med* 2018;69:65-79.
43. Gori M, Lam CS, Gupta DK, Santos AB, Cheng S, Shah AM *et al*; PARAMOUNT Investigators. Sex-specific cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2014;16:535-42.
44. Srivaratharajah K, Abramson BL. Women and peripheral arterial disease: A review of sex differences in epidemiology, clinical manifestations, and Outcomes. *Can J Cardiol* 2018;34:356-61.
45. Zamorano JL, Lanzelotti P, Rodríguez D, Aboyans V, Asteggiano R *et al.* 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016;37:2768-801.
46. Koutsoukis A, Ntalianis A, Repasos E, Kastritis E, Dimopoulos MA, Paraskevaidis I. Cardio-oncology: a focus on cardiotoxicity. *Eur Cardiol* 2018;13:64-9.
47. Mehta LS, Watson KE, Barac A, Beckie TM, Bittner V, Cruz-Flores S *et al.* Cardiovascular disease and breast cancer: where these entities intersect: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e30-e66.
48. Colpani V, Baena CP, Jaspers L, van Dijk GM, Farajzadegan Z, Dhana K *et al.* Lifestyle factors, cardiovascular disease and all-cause mortality in middle-aged and elderly women: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2018;33:831-45.

CORRESPONDENCIA

Dr. J. Ildefonso Arocha Rodulfo
E-mail: jiarocha@gmail.com

