

## Editorial

## Corazón de mujer

## Woman's heart

José Manuel Revuelta\* y Ana Rosa Alconero-Camarero

Universidad de Cantabria, Santander, España



Durante siglos, las artes plásticas suelen mostrar la imagen de la mujer asociada a la delicadeza y la fragilidad, generalmente, esbelta, estilizada y estructuralmente débil.

En 2013, comenzamos a analizar los diversos factores anatómicos, fisiológicos, bioquímicos, genéticos, epidemiológicos y patológicos que podrían influir en la caracterización estructural y funcional del corazón de ambos sexos.

Según el informe de la *Organización Mundial de la Salud (WHO – 2018)*, no debemos confundir los términos sexo y género. Mientras *sexo* hace referencia a la clasificación biológica de mujer y hombre de acuerdo con su complemento cromosómico y sus órganos reproductivos, *género* se refiere a los roles socialmente construidos, los comportamientos, actividades y atributos que una sociedad dada considera apropiados para los hombres y las mujeres; *masculino* y *femenino* son categorías de género. Por ello, haremos referencia, exclusivamente, a las posibles diferencias sexuales del corazón de la mujer y del hombre.

Según el *Instituto Nacional de Estadística (INE)*, el pasado año, la población española era de 46.733.038 personas, siendo el 19,1% (8.905.738) mayores de 65 años; 510.172 habían superado los 90 años de edad y, de ellos, 15.756 superaron los 100 años de vida. Sorprende aún más, de estos datos poblacionales, que el 79% de los más longevos eran mujeres. En principio, daría la impresión de que esa asignada fragilidad de la mujer tiene cierto efecto beneficioso en la prolongación de su vida.

A finales del siglo XVIII, la esperanza de vida media en España era de 30 años, como consecuencia de la alta mortalidad infantil, las frecuentes epidemias, la desnutrición y suciedad, las guerras, la pobreza generalizada, así como la falta de medios y la ignorancia para prevenir y curar las enfermedades. Cuando, más recientemente, muchos de estos factores de riesgo y limitaciones fueron paulatinamente mejorados, la esperanza de vida media incrementó; en el año 1970 era de 70 años y actualmente de 83,24 (hombres: 80,52 años, mujeres: 85,89 años), según INE. Sin duda, el mayor conocimiento científico y técnico ha logrado mejorar la esperanza de vida unos 2,5 años por década (25 años por siglo). Estos datos indican cómo la esperanza de vida media de la mujer supera al hombre en más de 5 años.

Un análisis macroscópico somero del corazón de la mujer muestra que es de menor tamaño que el del hombre, con cavidades de menor volumen, tabique interventricular más delgado, válvulas más delicadas y finas, con arterias coronarias de diámetro significativamente menor.

En su origen, el corazón en ambos sexos posee semejante número y tamaño de los cardiomiocitos; progresivamente, estos van incrementando de tamaño en el hombre, mientras que los de la mujer conservan su volumen durante toda la vida<sup>1</sup>. Un estudio reciente realizado en 2.935 personas sanas, seguidas durante 10 años con resonancia magnética, demostró que la masa ventricular izquierda del hombre incrementó 8 g/década, mientras en la mujer disminuyó 1,6 g/década ( $p < 0,001$ )<sup>2</sup>.

La mayoría de los cardiomiocitos humanos son mononucleares (85%), mientras el resto son binucleares. Con los años, en el corazón del hombre se observa un incremento de los cardiomiocitos binucleares (40% en el ventrículo izquierdo y 15% en el ventrículo derecho), mientras que en la mujer la proporción original de cardiomiocitos mono/binucleares no se modifica de forma significativa<sup>3</sup>.

Según Piro et al.<sup>4</sup>, el peso medio del corazón es de 280 gramos en la mujer y 320 gramos en el hombre; encontraron que, con los años, el corazón del hombre aumentaba su tamaño y volumen, los cardiomiocitos se hipertrofiaban, pero con una considerable apoptosis de los mismos (64 millones/año), mientras que en la mujer estos cambios no se producían, con una mínima apoptosis de sus cardiomiocitos (6 millones/año).

Hace unos meses, unos investigadores de la Universidad de Tokio<sup>5</sup>, han desarrollado un sensor electrónico para la monitorización de los cardiomiocitos en acción, mediante nanotecnología; el sensor consiste en una malla de un grosor 10 veces más fino que un cabello humano, utilizando parylene, gel de fibrina y cables de oro. Esta *nanomalla* permite monitorizar, durante 96 horas, los potenciales de campo de los cardiomiocitos sin producir ningún deterioro en los mismos. Este novedoso dispositivo abre nuevas posibilidades en el conocimiento de determinadas afecciones miocárdicas, no totalmente aclaradas en la actualidad.

En 1927, Lombard y Cope<sup>6</sup>, del Laboratorio de Fisiología de la Universidad de Michigan, aportaron información científica sobre las diferencias del funcionamiento del corazón en ambos sexos. El corazón normal en reposo de la mujer, con una frecuencia cardíaca media de 80 lpm (rango: 78–82 lpm) y un 15% de menor volumen, es capaz de generar un gasto cardíaco medio de 4,5 L/min; mientras que el corazón del hombre tiene menor frecuencia cardíaca media de 70 lpm, pero mayor volumen, consiguiendo un gasto cardíaco medio de 5 L/min. En términos estadísticos, el corazón de la mujer, en comparación con el hombre, tiene un peso un 15% menor, un 20% de menor volumen, así como un 12% menos en su masa ventricular y un 25% menor el diámetro de sus arterias coronarias.

Durante el embarazo y el parto puede observarse la impresionante capacidad de adaptación y la fortaleza del corazón de la mujer. Mientras incrementa el retorno venoso, la frecuencia y gasto cardíaco, disminuyen ostensiblemente las resistencias arteriales periféricas por vasodilatación. La frecuencia cardíaca va

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: revueljm@unican.es (J.M. Revuelta).

aumentando paulatinamente, mientras que la presión arterial disminuye en el segundo trimestre del embarazo, para incrementar de nuevo en el tercero<sup>7</sup>. El gasto cardiaco con una cifra basal media de 4,5 L/min llegará a los 7 L/min antes del parto; de hecho, durante el 9.º mes del embarazo, el útero consume 1/5 del gasto cardiaco (media: 1,5 L/min), incrementando un 30% adicional durante el parto y, completado este, experimenta un descenso brusco del gasto, hasta llegar a normalizarse un mes después. Sin duda, estos cambios en los parámetros fisiológicos de la mujer sorprenden a expertos y profanos; la capacidad de adaptación de su corazón solo puede entenderse por el mensaje genético y la presencia, en la mujer, de unos cardiomiocitos especiales, preparados para grandes cambios fisiológicos.

Como sabemos, las hormonas sexuales juegan un papel primordial en la regulación de las actividades biológicas del organismo humano y, de manera especial, del corazón. Desde hace años, existen múltiples evidencias científicas que relacionan el estrógeno con la actividad cardiaca; esta hormona, derivada del colesterol, se produce no solo en los ovarios, sino también en la placenta y las glándulas suprarrenales. Asimismo, una hormona peptídica sexual de la mujer, la relaxina, no tan bien conocida, producida en el cuerpo lúteo, tiene acciones muy potentes sobre el sistema cardiovascular, es la sustancia química responsable de promover la necesaria vasodilatación arterial durante el embarazo, disminuyendo el estrés miocárdico.

En la mujer, las cifras normales de presión arterial suelen ser menores durante la etapa fértil; sin embargo, después de la menopausia, la prevalencia de hipertensión es mayor que en los hombres. Aunque se han aducido diversos mecanismos fisiológicos para explicar la hipertensión tras la menopausia, se cree que es debida a la mayor activación del sistema renina-angiotensina, observándose, con frecuencia, una actividad superior de la renina plasmática<sup>8</sup>.

El estrógeno es un factor de crecimiento que estimula la proliferación celular cuyos efectos actúan a través de los receptores de estrógeno<sup>9</sup>, denominados ER $\alpha$  y ER $\beta$ , que funcionan como factores de transcripción, experimentan importantes cambios con la edad de la mujer y su posible estado gestacional. En condiciones normales, el receptor ER $\alpha$  incrementa la captación de glucosa por el cardiomiocito. El miocardio de la mujer tiene mayor dependencia de la glucosa que el hombre, constituyendo su sustrato energético principal. El estrógeno actúa sinérgicamente con la insulina pancreática para controlar el fenotipo resistente a la misma. Otro receptor de la proteína guanina, denominado GPR<sub>30</sub>, traduce las señales bioquímicas que les envía la proteína G, para regular el normal funcionamiento de los canales del calcio y el potasio del miocardio<sup>10</sup>. Por otro lado, el estrógeno inhibe el TGF- $\beta$  (*Transforming Growth Factor  $\beta$* ) que actúa como un potente inhibidor del crecimiento celular previniendo, en el corazón de la mujer, la hipertrofia ventricular y la aparición de insuficiencia cardiaca<sup>11</sup>.

En general, el perfil lipídico de la mujer joven, en parte regulado por el estrógeno, pone en evidencia que las cifras de colesterol total, LDL y triglicéridos se encuentran dentro de límites normales o, incluso, más bajos, por lo que sería realmente un perfil antiaterogénico. Durante la menopausia, estas cifras de lípidos aumentan progresivamente (10-15%), aunque manteniéndose las cifras de HDL, por lo que entrarían en un claro perfil aterogénico<sup>12</sup>.

Leon Farhy et al. (*University of Virginia School of Medicine*) descubrieron que la glándula pituitaria, productora de la hormona del crecimiento GH, juega un papel importante en la regulación de la apoptosis y el envejecimiento celular, protegiendo el miocardio, mediante el incremento de la síntesis de las proteínas y disminución de los depósitos de lípidos en la pared arterial. El estrógeno en la mujer estimula la producción de la hormona del crecimiento, registrándose unas cifras aproximadas del doble en la mujer que en el hombre. Esto podría constituir otro factor inductor del excelente

comportamiento del corazón de la mujer, aparte de asegurarle una sobrevida significativamente mayor que la del hombre superior a 5 años.

Nadie duda hoy día que la carga genética de la mujer (cromosomas XX) es superior a la del hombre (cromosomas XY), basta visualizar el tamaño del cromosoma X en comparación con el cromosoma Y. De nuevo, las hormonas tienen un papel regulador importante en la expresión genética y, concretamente, del estrógeno de la mujer.

Barnes et al.<sup>14,15</sup> descubrieron que las proteínas cromosómicas de expresión genética Hand1 y Hand2, localizadas en el cromosoma 4, tenían un papel fundamental de la morfogénesis cardiaca, siendo confirmado por otros autores<sup>16</sup>. Mientras Hand1 define los precursores del epicardio y se limita a la formación del ventrículo izquierdo, Hand2 modula los mecanismos de señalización celular que dictan los destinos celulares y la organización de la estructura y la función cardiaca. Estos precursores son desiguales en ambos sexos en la regulación del tipo de trabeculación, septación y vasculogénesis.

Investigadores del *Weizmann Institute's Molecular Genetics Department* (Israel) han descubierto más de 6.500 genes que se expresan de forma diferente en ambos sexos, unos son más activos en la mujer y otros en el hombre<sup>17</sup>. Algunas ubicaciones incluían genes que expresaban solo en el ventrículo izquierdo del corazón en las mujeres. Uno de estos genes, que también está relacionado con la ingesta de calcio, mostró niveles de expresión muy altos en mujeres más jóvenes que disminuyeron bruscamente con la edad; están activas en las mujeres hasta la menopausia, protegiendo su corazón, pero cuando la expresión genética se reduce, años más tarde, su efecto protector desaparece.

La Dra. María Blasco, actual directora del CNIO (*Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas*), autoridad mundial en telomerasa, enzima que mantiene a los telómeros, considera que “*envejecer no es nada natural*”. Su línea de investigación preferencial trata de las acciones de la telomerasa sobre los telómeros, extremos de los cromosomas de ADN no codificante, que influyen en la división y el envejecimiento celular<sup>18,19</sup>. La telomerasa, enzima de la supervivencia celular, facilita que los telómeros vayan añadiendo nuevo ADN, puesto que cada división celular hace perder ADN y acortan la longitud de estos telómeros, induciendo a la muerte celular.

Recientemente, han descrito en Canadá que las mujeres que tenían menos hijos mostraban unos telómeros más cortos que las que tuvieron más hijos ( $p=0,045$ ), tras controlar la longitud de los telómeros, al inicio del período de estudio, 13 años antes. Una explicación de este efecto aparentemente protector de tener más hijos puede deberse a que el estradiol, una forma de la hormona sexual estrógeno, aumenta mucho durante el embarazo. El estradiol es bien conocido por proteger la longitud del telómero ante los efectos del estrés oxidativo, así como aumentar la actividad telomerasa, que contribuye directamente en esta acción protectora.

Hace una década, la dirección de la tesis doctoral de uno de los autores (ARA)<sup>21</sup>, sobre el diferente comportamiento de la mujer con un infarto de miocardio, fue un estímulo para adentrarnos en este campo apasionante del corazón de la mujer. Diferentes publicaciones de nuestro grupo de investigación<sup>22-24</sup> demuestran cómo la mujer es diferente al hombre frente a la cardiopatía isquémica. En este sentido, se ha descrito que la acción protectora del estrógeno y su variedad el estradiol lleva a una menor apoptosis de los cardiomiocitos, una mayor resistencia de sus fibroblastos ante la isquemia miocárdica que puede explicar la menor mortalidad observada de la mujer tras un infarto de miocardio<sup>25,26</sup>.

Un meta-análisis que comprendía los resultados de 31 estudios (MAGGIC)<sup>27</sup>, con amplia muestra de 41.949 pacientes (28.052 hombres, 13.897 mujeres) con insuficiencia cardiaca, demostró que la supervivencia era significativamente mayor en el grupo de muje-

res, a los 3 años de seguimiento, independientemente de la fracción de eyección ventricular izquierda.

Sorprendentemente, la primera campaña de prevención de la enfermedad cardiovascular dirigida a la mujer fue realizada por la *American Heart Association* en 1997. Veinte años más tarde, el programa “*Go Red for Women*” reportó una reducción de la mortalidad cardiovascular del 50%.

Mayores beneficios en la supervivencia de la enfermedad cardiovascular e incremento de la calidad de vida de la mujer se conseguirían prestando mayor atención en profundizar científicamente en el análisis de las diferencias del corazón de ambos sexos y su comportamiento ante la enfermedad cardiovascular.

## Bibliografía

1. Leinwand LA. Sex is a potent modifier of the cardiovascular system. *J Clin Invest*. 2003;112:302–7.
2. Eng J, McClelland RL, Gomes AS, Hundley WG, Cheng S, Wu CO, et al. Adverse Left Ventricular Remodeling and Age Assessed with Cardiac MR Imaging: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Radiology*. 2016;278:714–22.
3. Olivetti G, Giordano G, Corradi D, Melissari M, Lagrasta C, Gambert SR, et al. Gender Differences and Aging: Effects on the Human Heart. *JACC*. 1995;26:1068–79.
4. Piro M, Della Bona R, Abbate A, Biasucci LM, Crea F. Sex-Related Differences in Myocardial Remodeling. *JACC*. 2010;55:1057–65.
5. Lee S, Sasaki D, Kim D, Mori M, Yokota T, Lee H, et al. Ultrasoft electronics to monitor dynamically pulsing cardiomyocytes. *Nat Nanotechnol*. 2019;14:156–60.
6. Lombard WP, Cope OM. Sex-differences in heart action. *Am J Physiology*. 1927;83:37–41.
7. Hall ME, George EM, Granger JP. The heart during pregnancy. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:1045–50.
8. Lima R, Wofford M, Reckelhoff JF. Hypertension in Postmenopausal Women. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14:254–60.
9. Koehler KF, Helguero LA, Haldosén LA, Warner M, Gustafsson JA. Reflections on the discovery and significance of estrogen receptor  $\beta$ . *Endocr Rev*. 2005;26:465–78.
10. Prossnitz ER, Arterburn JB, Sklar LA. GPR30: G protein-coupled receptor for estrogen. *Mol Cell Endocrinol*. 2007;265:138–42.
11. Ito I, Hanyu A, Wayama M, Goto N, Katsuno Y, Kawasaki S, et al. Estrogen Inhibits Transforming Growth Factor  $\beta$  Signaling by Promoting Smad2/3 Degradation. *J Biol Chem*. 2010;285:14747–55.
12. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet*. 2005;8;366:1267–78.
13. Farhy LS, Bowers CY, Veldhuis JD. Model-projected mechanistic bases for sex differences in growth hormone regulation in humans. *Am J Physiology*. 2007;292:1577–93.
14. Barnes RM, Firulli BA, Conway SJ, Vincenz JW, Firulli AB. Analysis of the Hand1 cell lineage reveals novel contributions to cardiovascular, neural crest, extra-embryonic, and lateral mesoderm derivatives. *Dev Dyn*. 2010;239:3086–97.
15. Barnes RM, Firulli BA, VanDusen NJ, Morikawa Y, Conway SJ, Cserjesi P, et al. Hand2 loss-of-function in Hand1-expressing cells reveals distinct roles in epicardial and coronary vessel development. *Circ Res*. 2011;108:940–9.
16. VanDusen NJ, Firulli AB. Twist Factor Regulation of Non-cardiomyocyte Cell Lineages in the Developing Heart. *Differentiation*. 2012;84:79–88.
17. Gershoni M, Pietrokovski S. The landscape of sex-differential transcriptome and its consequent selection in human adults. *BMC Biology*. 2017;15:2–15.
18. Blasco MA. The epigenetic regulation of mammalian telomeres. *Nat Rev Genet*. 2007;8:299–309.
19. Martínez P, Blasco MA. Telomeric and extra-telomeric roles for telomerase and the telomere-binding proteins. *Nat Rev Cancer*. 2011;11:161–76.
20. Barha CK, Hanna CW, Salvante KG, Wilson SL, Robinson WP, Altman RM, et al. Number of Children and Telomere Length in Women: A Prospective, Longitudinal Evaluation. *PLoS ONE*. 2016;11:e0146424.
21. Alconero-Camarero AR, Revuelta JM (dir), Muñoz-Cacho P (dir). *Sintomatología y tiempos de demora en los pacientes con infarto agudo de miocardio: diferencias por sexos*. [Tesis Doctoral]. Universidad de Cantabria; 2011.
22. Alconero-Camarero AR, Muñoz-Cacho P, Revuelta JM. Gender similarities and differences in the presentation of symptoms in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2013;168:2968–9.
23. Alconero-Camarero AR, Muñoz-Cacho P, Revuelta JM. Tiempos de demora de atención sanitaria en el infarto agudo de miocardio: diferencias por sexo. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:64–73.
24. Alconero-Camarero AR, Muñoz-Cacho P, Revuelta JM. Are women delaying in attending to both their own health care and making decisions on the acute phase of myocardial infarction? *Int J Cardiol*. 2016;12:58–65.
25. Dunlay SM, Roger VL. Understanding the Epidemic of Heart Failure: Past, Present, and Future. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11:404–15.
26. Bozkurt B, Khalaf S. Heart Failure in Women. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2017;13:216–23.
27. Martínez-Sellés M, Doughty RN, Poppe K, Whalley GA, Earle N, Tribouilloy C, et al. Gender and survival in patients with heart failure: interactions with diabetes and aetiology. Results from the MAGGIC individual patient meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:473–9.