

# Interacciones corazón-cerebro en enfermedades cardíacas y cerebrales: por qué importa el sexo

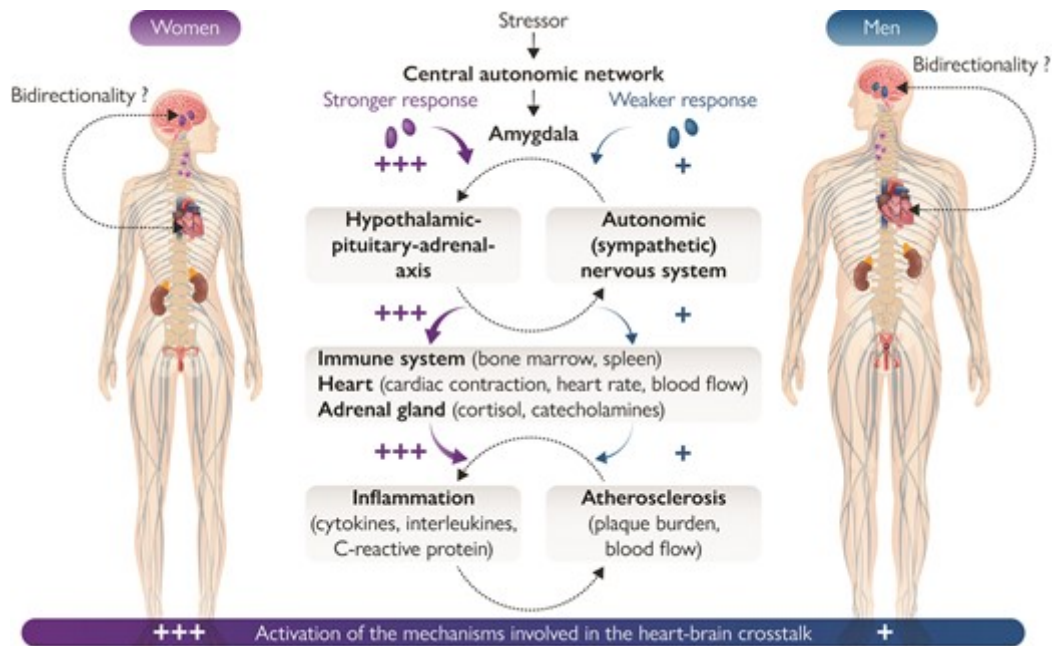
[Alexia Rossi](#), [Nidaa Mikail](#), [Susan Beng](#), [Ahmed Haider](#), [Valeria Treyer](#), [Ronny Ralf Buechel](#), [Susana Wegener](#), [katrin rauen](#), [Ahmed Tawakol](#), [C Noel Bairey Merz](#) ... [Mostrar más](#)

*European Heart Journal* , volumen 43, número 39, 14 de octubre de 2022, páginas 3971–3980, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac061>

## Resumen

Las enfermedades cardiovasculares y los trastornos cerebrales, como la depresión y la disfunción cognitiva, son condiciones muy prevalentes y se encuentran entre las principales causas que limitan la calidad de vida de los pacientes. Un creciente cuerpo de evidencia ha demostrado una íntima relación entre el corazón y el cerebro, como resultado de una red compleja de varios circuitos fisiológicos y neuro humorales. Desde una perspectiva fisiopatológica, ambos órganos comparten factores de riesgo comunes, como la hipertensión, la diabetes, el tabaquismo o la dislipidemia, y se ven igualmente afectados por la inflamación sistémica, la aterosclerosis y la disfunción del sistema neuroendocrino. Además, hay una conciencia cada vez mayor de que las interacciones fisiológicas entre los dos órganos juegan un papel importante en la potenciación de la enfermedad y que las diferencias relacionadas con el sexo y el género modifican esas interacciones entre el corazón y el cerebro durante toda la vida. La presente revisión resume la evidencia contemporánea del efecto del sexo en las interacciones corazón-cerebro y cómo éstas influyen en la patogenia, la manifestación clínica y las respuestas al tratamiento de enfermedades cardíacas y cerebrales específicas.

### Gráfico abstract



Mecanismos implicados en la diafonía corazón-cerebro. Representación simplificada de las diferencias de sexo observadas en los principales mecanismos y circuitos neurohumorales involucrados en las interacciones corazón-cerebro. La intensidad de la activación está representada por una escala de código de colores, donde el rojo indica la activación máxima. En resumen, desencadenantes específicos (p. ej., estrés, infarto agudo de miocardio) inducen la activación de la amígdala a través del sistema autónomo central. Las proyecciones eferentes aumentan la activación del sistema nervioso simpático e inician la producción neurohormonal a través del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal que conduce a la liberación de catecolaminas, activación de mielopoyesis y liberación de citoquinas proinflamatorias con efecto nocivo sobre el corazón. Este estado proinflamatorio inicia y promueve la aterosclerosis. La evidencia actual sobre la fisiopatología de la enfermedad cardíaca y cerebral específica discutida en esta revisión ha **demostrado que la activación de todos estos mecanismos es más pronunciada en las mujeres que en los hombres**. La bidireccionalidad de las interacciones corazón-cerebro aún está bajo investigación.

Cada afección de la mente que va acompañado de dolor o placer, esperanza o miedo, es la causa de una agitación cuya influencia se extiende al corazón.

*william harvey*

## Introducción

Un creciente cuerpo de evidencia demuestra una relación íntima y bidireccional entre el corazón y el cerebro, que resulta de una red compleja de varios circuitos fisiológicos y neurohumorales. [1](#) Desde una perspectiva fisiopatológica, ambos órganos comparten factores de riesgo comunes, como la hipertensión, la diabetes, el tabaquismo y la dislipemia, y se ven igualmente afectados por la inflamación sistémica, la isquemia por aterosclerosis y la disfunción del sistema neuroendocrino. Además, un número cada vez mayor de informes muestra que las interacciones fisiológicas entre los dos órganos pueden impulsar el desarrollo de afecciones cardiovasculares y cardiometabólicas. [2–6](#)

Las diferencias relacionadas con el sexo desarrollan y modifican el eje corazón-cerebro durante toda la vida. [7](#), [8](#) Por lo tanto, una comprensión más profunda de cómo el sexo afecta la relación entre el corazón y el cerebro es de suma importancia para la prevención y el tratamiento adaptados al paciente de las disfunciones multiorgánicas que resultan del daño cardíaco o cerebral. En este contexto, nuestro artículo de revisión resume el conocimiento de última generación sobre el efecto del sexo en las interacciones corazón-cerebro involucradas en el desarrollo y la coexistencia de afecciones cardíacas y cerebrales específicas, con un enfoque particular en la cardiopatía isquémica. (IHD), insuficiencia cardíaca (HF), síndrome de Takotsubo (TTS), accidente cerebrovascular, depresión y demencia ( [Tabla 1](#) ).

### **tabla 1**

Diferencias específicas de sexo identificadas en las principales vías de transmisión a lo largo del eje corazón-cerebro para trastornos cardíacos y cerebrales específicos

**Table 1** Sex-specific differences identified in the main pathways transmitting along the heart–brain axis for specific cardiac and brain disorders

	IHD	HF	TTS	Stroke	Depression	Dementia
Atherosclerosis	+			+		+
SNS	+	+	+	+	+	
Hyperactivation of amygdala and limbic system	+		+			
HPA axis			+	+		
Inflammation	+			+	+	
RAAS		+				
Impaired cerebral blood flow		+				+

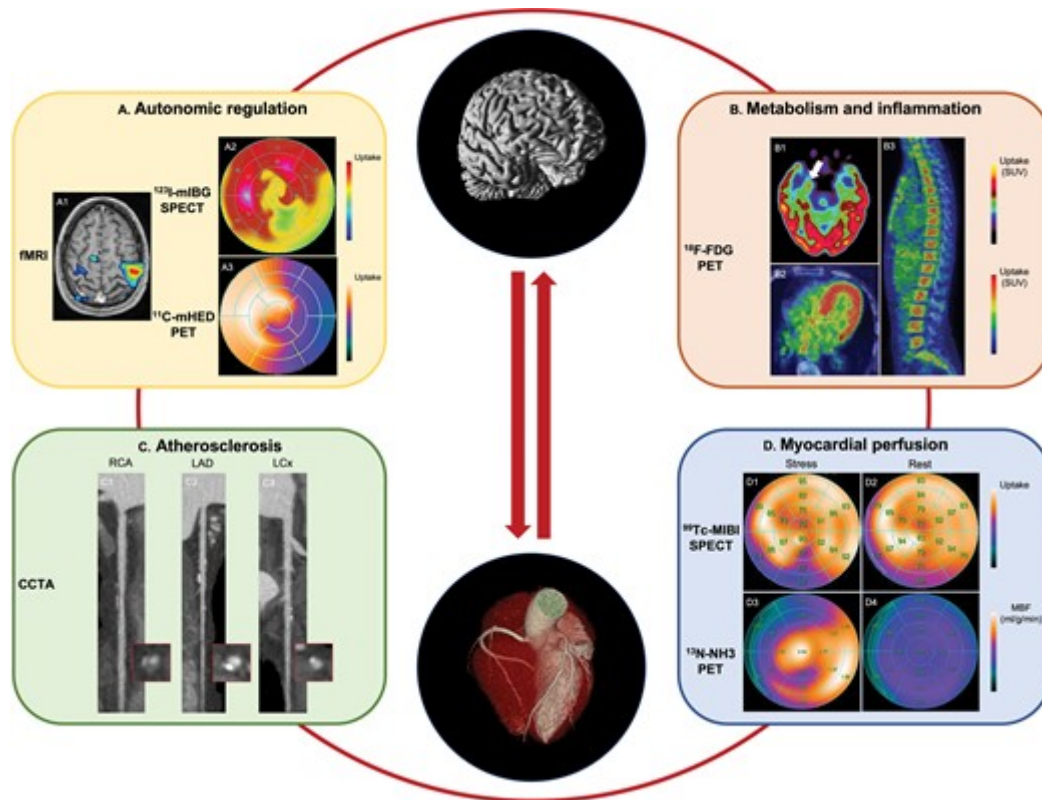
HF: heart failure; HPA: hypothalamic–pituitary–adrenal; IHD: ischaemic heart disease; RAAS: renin–angiotensin–aldosterone system; SNS: sympathetic nervous system; TTS: Takotsubo syndrome.

IC: insuficiencia cardiaca; HPA: hipotálamo-hipófisis-suprarrenal; CI: cardiopatía isquémica; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; SNS: sistema nervioso simpático; STT: síndrome de Takotsubo.

## Sistemas (pato)fisiológicos que regulan las interacciones corazón-cerebro

En esta sección, se describen los sistemas y vías (pato)fisiológicos involucrados en la relación entre el corazón y el cerebro y las diferencias sexuales relacionadas. Además, se proporciona una descripción general de las principales modalidades de imagen disponibles actualmente para la evaluación del eje corazón-cerebro ([Figura 1](#)). De hecho, los escáneres multisistema de nueva generación, como la tomografía por emisión de positrones (PET) de cuerpo entero/tomografía computarizada (CT) y la PET/resonancia magnética (MR), ofrecen la oportunidad única de combinar información molecular con imágenes anatómicas y funcionales, lo que permite una mejor comprensión de las vías interrelacionadas involucradas en estas complejas interacciones multisistémicas.

### Figura 1



Modalidades de imagen utilizadas para investigar los mecanismos implicados en la relación corazón-cerebro. (A) La RM funcional ilustra las regiones activadas del cerebro (A1). <sup>123</sup>I-mIBG-SPECT muestra un defecto de perfusión que afecta a la pared inferolateral del ventrículo izquierdo (A2). <sup>11</sup>C-mHED-PET demuestra una captación reducida del trazador en la pared lateral del ventrículo izquierdo (A3). Los hallazgos que se muestran en A2 y A3 son indicativos de denervación simpática cardíaca e, indirectamente, de aumento del tono simpático. Las escalas de captación utilizadas para la visualización de imágenes se informan a la derecha. (B) Las imágenes de <sup>18</sup>F-FDG-PET muestran un aumento de <sup>18</sup>F-FDG a nivel de la amígdala derecha (B1 - flecha blanca), miocardio (B2) y médula ósea de la columna vertebral (B3). La escala SUV utilizada para la visualización de imágenes se informa a la derecha. (C) Las reconstrucciones rectas de múltiples curvas de CCTA muestran una placa mixta con remodelación positiva de la RCA media (C1), placa calcificada de la ADA media (C2) y calcificación irregular de la LCx media (C3). También se muestra una sección transversal a nivel de la placa correspondiente para cada vaso (recuadro rojo). (D) Las imágenes de SPECT adquiridas durante el estrés (D1) muestran un defecto de perfusión miocárdica reversible de la pared inferior del ventrículo izquierdo que no está presente en reposo (D2). La hipoperfusión se detecta como una disminución relativa de la captación de la pared inferior (50-62%) con respecto al territorio miocárdico con mayor captación del trazador. Las imágenes PET adquiridas durante el estrés indican un MBF bajo (mL/g/min) en el territorio miocárdico irrigado por la LAD (D3). En el territorio LAD, el MBF no aumentó durante el estrés (D3) en comparación con el descanso (D4). Las escalas de absorción y MBF utilizadas para la visualización de imágenes y la cuantificación de MBF se informan a la derecha. CCTA: angiografía por tomografía computarizada coronaria; <sup>11</sup>C-

mHED: <sup>11</sup>C-meta-hidroxiefedrina; <sup>18</sup>F-FDG: <sup>18</sup>F-fluorodesoxiglucosa; fMRI: resonancia magnética funcional; <sup>123</sup>I-mIBG: <sup>123</sup>I-metayodobencilguanidina; LAD: arteria coronaria descendente anterior izquierda; LCx: arteria coronaria circunfleja izquierda; MBF: flujo sanguíneo miocárdico; RM: resonancia magnética; <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub>: <sup>13</sup>N-amoníaco; PET: tomografía por emisión de positrones; CD: arteria coronaria derecha; SPECT: tomografía computarizada por emisión de positrones simples; SUV: valor de consumo estándar; <sup>99</sup>Tc-MIBI: <sup>99</sup>Tecnecio-metoxiisobutilisonitrilo. La imagen de <sup>123</sup>I-mIBG-SPECT fue proporcionada por cortesía de la Dra. Renata Checker y el Prof. François Rouzet del departamento de Medicina Nuclear del Hospital Bichat—Assistance Publique Hôpitaux de Paris.

## Sistema vascular

El sistema vascular es un conector obvio entre el corazón y el cerebro, ya que la aterosclerosis es el proceso sistémico identificado como el culpable de causar tanto el infarto agudo de miocardio (IAM) como el accidente cerebrovascular. La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria iniciada y promovida por la activación y disfunción endotelial, que conduce a un aumento de la permeabilidad vascular para las proteínas plasmáticas, regulación positiva de las moléculas de adhesión y liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias. [9](#), [10](#) La participación de estas cascadas locales y sistémicas desencadena inmunidad innata y adaptativa [10](#), [11](#) e induce un estado de hipercoagulabilidad [12](#), aumentando así el riesgo de eventos cardiovasculares [13](#), [14](#) y deterioro cognitivo a largo plazo. [15](#)

Gracias a los recientes avances tecnológicos en imagen cardiovascular, es posible evaluar de forma no invasiva las placas ateroscleróticas en las arterias coronarias, las carótidas y la aorta [16](#), así como su efecto sobre la perfusión miocárdica y cerebral. Mientras que la angiografía por TC coronaria de energía simple y dual y la RM proporcionan principalmente información anatómica sobre la morfología y la composición de la placa, los radiotrazadores [17–19](#) PET como el <sup>18</sup>F-fluoruro de sodio, el <sup>68</sup>Ga-DOTATATE, la <sup>18</sup>F-fluorodesoxiglucosa (<sup>18</sup>F-FDG) ofrecer detalles adicionales sobre la biología y la actividad de la placa, [20](#), [21](#) permitiendo así una mejor discriminación entre placas estables e inestables. **La evidencia actual respalda un perfil específico**

## **femenino de menos enfermedad arterial coronaria obstructiva (CAD) y menor carga de placa, pero con peor resultado clínico. [22](#)**

En cuanto al impacto hemodinámico de la aterosclerosis, la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) es la modalidad no invasiva más utilizada para la evaluación de la perfusión miocárdica, [23](#) con una gran cantidad de evidencia que respalda su papel pronóstico en pacientes con CI. [24](#) Sin embargo, la dosis de radiación asociada con SPECT sigue siendo un problema, [25](#) y su rendimiento en la cuantificación de la perfusión es limitado y no está estandarizado. [26](#) Por lo tanto, el PET se considera el estándar de referencia para la medición cuantitativa del flujo sanguíneo miocárdico mediante el uso de diferentes radiotrazadores como  $^{82}$  Rubidium,  $^{13}$  N-amoníaco,  $^{18}$  F-flurpiridaz o  $^{15}$ O-agua. [26](#) Actualmente, existen modalidades alternativas como la ecocardiografía de estrés, la RM y la TC para la evaluación de la perfusión miocárdica. [27](#) En el cerebro, las principales técnicas actualmente dedicadas a la evaluación de la hemodinámica cerebral son la TC dinámica, PET, SPECT, así como la RM de difusión y perfusión. [28](#) · [29](#) Se ha informado que las mujeres sanas tienen un flujo sanguíneo global y regional significativamente más alto que los hombres, tanto en el corazón como en el cerebro. [30–34](#)

### **Sistema neurohumoral**

El sistema nervioso autónomo, la red límbica y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) son variables importantes que afectan el eje corazón-cerebro, por lo que representan nuevos objetivos terapéuticos importantes en enfermedades cardiovasculares y neurológicas.

A través del sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema nervioso parasimpático (SNP), la red autónoma central regula la contracción cardíaca, la frecuencia cardíaca y el flujo sanguíneo durante las condiciones basales, así como en respuesta a diferentes factores desencadenantes, como el estrés agudo y crónico. [35](#) En particular, se ha detectado activación simpática dentro de la corteza prefrontal, la corteza cingulada



anterior, la amígdala izquierda, así como las cortezas insulares anterior derecha e izquierda posterior. [36](#) · [37](#) Como tal, los estudios que utilizan técnicas de imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI) para evaluar la conectividad en el cerebro han demostrado vías de interacción corazón-cerebro al identificar las áreas cerebrales que modulan la actividad simpática y parasimpática en varias condiciones, incluido TSS e hipertensión. [38–42](#) Aunque por lo general no se realizan estudios de imagen de la neurotransmisión adrenérgica y colinérgica en el cerebro, el sistema autónomo periférico del corazón humano se puede interrogar mediante diferentes enfoques. [43](#) En primer lugar, la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) y las respuestas de la frecuencia cardíaca al ejercicio o al estrés farmacológico son parámetros sustitutos ampliamente utilizados de la actividad autónoma del corazón ( [Tabla 2](#)). Además, las imágenes de miocardio basadas en análogos de catecolaminas radiomarcadas mediante SPECT y PET pueden proporcionar información sobre la integridad del SNS cardíaco al informar sobre el estado de la función nerviosa presináptica y postsináptica. [44](#) En la actualidad, la  $^{123}\text{I}$ -metayodobencilguanidina-( $^{123}\text{I}$ -mIBG)-SPECT con adquisición planar se considera el estándar de referencia para la evaluación de la disfunción simpática cardíaca en varias enfermedades cardíacas, como la arritmia cardíaca, la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca. [45](#) · [46](#) Un radiotrazador PET más sofisticado es la  $^{11}\text{C}$ -meta-hidroxi-fedrina ( $^{11}\text{C}$ -mHED), que se caracteriza por una mayor sensibilidad y resolución espacial que la  $^{123}\text{I}$ -mIBG, lo que permite la cuantificación absoluta de la distribución regional de las neuronas simpáticas cardíacas. [45](#) · [47](#) Además de  $^{123}\text{I}$ -mIBG-SPECT y  $^{11}\text{C}$ -mHED-PET,  $^{18}\text{F}$ -dihidroxifenilalanina-( $^{18}\text{F}$ -DOPA)-PET, utilizada originalmente para evaluar la disfunción dopaminérgica estriatal en enfermedades degenerativas, se ha asociado con un aumento del sistema simpático. actividad a nivel cardiaco. [48](#) · [49](#) Se han detectado diferencias sexuales en varios niveles del sistema nervioso autónomo. De hecho, estudios en animales y humanos han destacado consistentemente que, bajo condiciones fisiológicas, los hombres tienen una actividad simpática basal más alta, mientras que las mujeres muestran un tono parasimpático más pronunciado mientras mantienen el equilibrio



simpático-vagal. [35](#) Curiosamente, esta diferencia se atenúa con el aumento de la edad, [48](#) · [50](#) posiblemente como resultado de cambios en las concentraciones de hormonas sexuales que afectan el sistema autónomo a nivel central y periférico. [51](#) Estos hallazgos han sido corroborados mediante el uso de fMRI en estado de reposo que mostró que las mujeres premenopáusicas tienen una conectividad funcional negativa más fuerte en estado de reposo con la red de modo predeterminado (es decir, el área responsable de la supresión del flujo de salida simpático en la red autonómica central) en comparación con hombres de la misma edad. [52](#) El dimorfismo sexual relacionado con el equilibrio simpático-vagal desaparece después de la menopausia, lo que confirma que las mujeres posmenopáusicas tienen una actividad parasimpática más débil y un mayor flujo de salida simpático en comparación con una edad más joven. [52](#) Cabe señalar que el equilibrio distintivo de la función autonómica entre mujeres y hombres se traduce clínicamente en efectos divergentes en el sexo de los betabloqueantes. [53](#) · [54](#) De hecho, datos recientes sugieren que las mujeres necesitan dosis más bajas de betabloqueantes en comparación con los hombres para alcanzar la máxima eficacia terapéutica en la IC con fracción de eyección reducida (HFREF). [55](#) Las hormonas sexuales también juegan un papel importante en la modulación de las diferencias sexuales del equilibrio simpático-vagal. [35](#) Los datos experimentales han demostrado que los receptores de hormonas gonadales están presentes en áreas del sistema nervioso central involucradas en la regulación del sistema nervioso autónomo. [35](#) En consecuencia, la administración intravenosa o central de estrógenos resultó en un aumento de la respuesta parasimpática [35](#) · [51](#) · [56](#) mientras que la testosterona desencadenó la producción y redujo la depuración de noradrenalina. [35](#) Por lo tanto, la menopausia representa un hito importante en la salud de la mujer, ya que indica un cambio en la fisiología cardíaca, así como un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares. [57](#) Aunque una actividad simpática desproporcionadamente alta se ha asociado con resultados desfavorables en pacientes cardiovasculares masculinos y femeninos, [58](#) las mujeres parecen ser más vulnerables a los efectos perjudiciales de la hiperactividad

simpática. [59](#) Como tal, se demostró que la captación miocárdica de  $^{18}\text{F}$ -DOPA es mayor en mujeres ancianas que en hombres, especialmente a nivel del vértice del ventrículo izquierdo (VI). Este patrón de distribución de la  $^{18}\text{F}$ -DOPA miocárdica se alinea con el área de disfunción del VI que afecta al vértice cardíaco en el TTS. [48](#)

El sistema límbico comprende diferentes áreas corticales y núcleos subcorticales del cerebro, incluida la amígdala, [60](#) e interviene en la mayoría de las funciones vegetativas y endocrinas del cuerpo, como las emociones, los comportamientos y la memoria. [60](#) Durante condiciones de estrés, la amígdala estimula el hipotálamo a través de neuronas eferentes para aumentar la actividad del SNS e iniciar la producción neurohormonal a través de la liberación de la hormona adrenocorticotrópica por el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (HPA). [61](#) En este contexto, el SNS desempeña un papel clave en la conducción de la inflamación sistémica [62](#) y la modulación inmunitaria [63](#) a través de fibras nerviosas simpáticas que terminan en la médula ósea y estimulan el recambio y la liberación de células mieloides. [6](#) [64](#) Este efecto está mediado además por el eje HPA a través de la liberación de catecolaminas, la activación de la mielopoyesis y un aumento adicional en los niveles de interleucina (IL)-6 y proteína C reactiva (PCR). [65](#) [66](#) El estado proinflamatorio establecido favorece el desarrollo de aterosclerosis, destacando así la estrecha interdependencia entre los circuitos neuroinflamatorios y el sistema vascular. [67–69](#) Mediante la administración del análogo de glucosa  $^{18}\text{F}$ -FDG, las imágenes PET permiten la evaluación del metabolismo regional del corazón y el cerebro. [6](#) En particular,  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET demostró una mayor actividad neuronal asociada al estrés (SNA) en mujeres durante el envejecimiento fisiológico, que se manifiesta como una mayor captación de  $^{18}\text{F}$ -FDG en reposo a nivel de la amígdala. [70](#) Este hallazgo puede explicarse por el mayor y prolongado estrés mental percibido por las mujeres a lo largo de la vida en comparación con los hombres como reacción a episodios emocionales negativos. [71](#) De hecho, mientras que tanto las mujeres como los hombres demostraron conectividad funcional

en estado de reposo con las regiones sensoriales y relacionadas con las emociones del cerebro en la IRMf en estado de reposo, los hombres mostraron una mayor conectividad con las áreas involucradas en el control de las emociones. [72](#)

**Table 2 Heart rate variability and heart rate response: definitions, physiological interpretation, and clinical value**

	Definition	Physiological interpretation	Clinical value
HRV	Variations in the beat-to-beat heart intervals evaluated on electrocardiogram <sup>198</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>It reflects the combined activity of sympathetic and parasympathetic tone on cardiac function<sup>198</sup></li> <li>Reduced HRV expresses sympatho-vagal imbalance (i.e. increased sympathetic or reduced vagal activity)<sup>198</sup></li> <li>At a younger age (&lt;30 years), during resting conditions, men have significantly higher basal sympathetic activity (higher HRV), whereas women have more pronounced parasympathetic tone (lower HRV)<sup>50</sup></li> <li>Aging is associated with a greater increase in sympathetic tone in women than in men<sup>50</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Depressed HRV has been associated with an increased risk of future cardiovascular events in populations without known cardiovascular disease<sup>199</sup></li> <li>Depressed HRV has been associated with cardiovascular risk factors such as physical inactivity, hypertension, and diabetes<sup>200-202</sup></li> <li>Depressed HRV has been correlated with HF, myocardial ischaemia, and AMI<sup>203-205</sup></li> </ul>
HRR to exercise or pharmacological stress	Maximum percentage change after exercise or pharmacological stress from baseline HR <sup>59</sup> : $[(HR_{\text{maximum}} - HR_{\text{baseline}}) / HR_{\text{baseline}}] * 100$	<ul style="list-style-type: none"> <li>It reflects the baseline sympathetic activity<sup>59</sup></li> <li>HRR to adenosine is influenced by age and sex<sup>206</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A blunted HRR to stress has been associated with worse outcome in both sex aggregated populations<sup>207,208</sup> and in women<sup>59</sup></li> </ul>

AMI: acute myocardial infarction; HF: heart failure; HR: heart rate; HRR: heart rate response; HRV: heart rate variability.

Finalmente, el RAAS está bien representado tanto en el corazón como en el cerebro, donde regula la presión arterial (PA) y el flujo sanguíneo tisular, así como las respuestas inmunitarias y la homeostasis tisular en respuesta a la lesión isquémica y la activación del SNS. [73](#)

### Sistema inmunológico e inflamación.

Debido a su capacidad para alterar la perfusión tisular y la activación neurohumoral, la inflamación representa el vínculo entre el corazón y el cerebro en diferentes condiciones patológicas como el ictus y el infarto de miocardio. [74](#) Dado que las células inflamatorias se caracterizan por un metabolismo elevado de la glucosa, la <sup>18</sup>F-FDG-PET se puede utilizar para cuantificar la actividad del bazo [75](#) y la médula ósea [6](#) (es decir, indicativa de la activación del sistema hematopoyético), así como las respuestas inflamatorias dentro de la pared arterial. Sin embargo, debido a la baja especificidad de la <sup>18</sup>F-FDG en la detección de inflamación, actualmente se están investigando nuevas dianas implicadas en la regulación del sistema

inmunitario.[43](#) Entre estos, la proteína translocadora de 18 kD (TSPO), expresada en la membrana mitocondrial externa, ha mostrado resultados prometedores dado que la expresión de TSPO aumenta en respuesta a la activación inmunitaria tanto en la microglía como en el sistema inmunitario sistémico. [76](#) Los datos preliminares indican que las imágenes con objetivo TSPO en pacientes con infarto de miocardio identifican la inflamación miocárdica temprana posterior al infarto, así como la presencia de neuroinflamación. [77](#) Los datos clínicos apuntan a diferencias sexuales significativas en las respuestas inmunitarias inflamatorias e innatas, con mujeres que muestran niveles basales más altos de marcadores inflamatorios circulantes [78](#) y una producción más pronunciada de citoquinas proinflamatorias en respuesta a diferentes lesiones. [79–82](#) Como tal, se ha informado un aumento significativo en la captación de <sup>18</sup>F-FDG en la médula ósea en mujeres con alteración de la perfusión miocárdica, pero no en hombres. [80](#)

El esquema del **Resumen gráfico** integra los principales sistemas implicados en la diafonía corazón-cerebro, destacando las diferencias de sexo que les afectan.

## **Conceptos exploratorios para la evaluación de la interacción corazón-cerebro**

Más allá de las imágenes metabólicas y de perfusión, varios sistemas de receptores cerebrales son objetivos de imágenes prometedores para dilucidar los mecanismos que impulsan las interacciones corazón-cerebro. En particular, si bien una actividad metabólica amigdalárica mejorada se asoció con el procesamiento emocional, la ansiedad y el miedo, estos procesos pueden atenuarse mediante intervenciones dirigidas a nivel de neurotransmisores, lo que sugiere que los neuroreceptores son componentes cruciales del circuito de ansiedad. [83](#) · [84](#) Entre estos neuroreceptores, existe una sólida evidencia que implica a los receptores inhibidores rápidos del ácido gamma-aminobutírico ionotrópico (GABA<sub>A</sub>) en el desarrollo del miedo y el estrés mental. [85–89](#) Como tal, la disponibilidad de GABA<sub>A</sub> clínicamente validado las

sondas de receptores, como el  $^{18}\text{F}$ -flumazenil, tienen potencial para facilitar la investigación del corazón y el cerebro y arrojar luz sobre las diferencias sexuales en el procesamiento del estrés emocional. [90](#), [91](#) Además de los receptores  $\text{GABA}_A$ , la señalización serotoninérgica, adrenérgica y glutamatérgica se ha relacionado con la neurotransmisión crítica en la ansiedad, el estrés mental y la miocardiopatía inducida por el estrés. [84](#), [92–94](#) En particular, los avances en la imagen molecular traslacional han canalizado el desarrollo de radiotrazadores adecuados para la evaluación no invasiva de estos receptores. [95–97](#)

## Enfermedades cardíacas

---

### Enfermedad isquémica del corazón

Aunque las tremendas mejoras en las estrategias terapéuticas han llevado a una disminución en la tasa de mortalidad general por IHD de ~30% durante la última década, esto ocurrió mucho menos en las mujeres que en los hombres. [98](#) Además, las tasas de mortalidad en mujeres que presentan infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) son más altas que en hombres de la misma edad [99](#), [100](#) a pesar de que las mujeres tienen menos carga de placa y una tasa más baja de CAD obstructiva. [22](#), [101](#) Por lo tanto, la suposición anterior de que la fisiopatología de la cardiopatía isquémica es la misma para mujeres y hombres, pero con un inicio más tardío en mujeres, es un concepto erróneo y demasiado simplificado. Dado que las diferencias en los factores de riesgo cardiovascular tradicionales no pueden explicar totalmente las disparidades de sexo observadas, se han propuesto como mecanismos complementarios los perfiles de riesgo genético específicos del sexo y las condiciones de riesgo no tradicionales.

Para empezar, los estudios de asociación de todo el genoma han identificado recientemente más de 100 loci genéticos en todo el genoma que se correlacionan con el desarrollo de la cardiopatía isquémica. [102](#), [103](#) En este contexto, se han detectado variantes

específicas de sexo en varios genes mediante puntuaciones de riesgo poligénico, lo que demuestra que el sexo modifica el efecto genético de la CI. [104](#) También se ha considerado la participación del SNS y el eje HPA en el desencadenamiento de diferencias sexuales en los resultados clínicos. Los resultados clínicos del gran registro CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) mostraron que la fracción de eyección del VI (FEVI) es significativamente mayor en las mujeres que en los hombres. [105](#) Se ha documentado una fuerte asociación entre FEVI > 65 % y mayor riesgo de mortalidad a los 6 años en mujeres, pero no en hombres, después de ajustar por edad, factores de riesgo cardiovascular y gravedad de la CAD. [106](#) Curiosamente, la prevalencia de volúmenes sistólicos finales anormalmente bajos fue el doble en mujeres mayores en comparación con mujeres u hombres más jóvenes. [106](#) Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que las mujeres posmenopáusicas viven bajo una hiperactividad simpática constante para compensar la desventaja de los ventrículos izquierdos pequeños, lo que las predispone a la vulnerabilidad cardíaca en situaciones de alto estrés. Como tal, en las mujeres que presentaban un síndrome coronario agudo, la actividad simpática persistió durante aproximadamente nueve meses después del evento índice y se asoció con un pronóstico desfavorable. [107](#) En consecuencia, el estrés psicológico crónico se ha incluido recientemente como un factor de riesgo de IHD incidente. [108](#) La Escala de estrés percibido es un cuestionario clínico validado que se utiliza actualmente para evaluar la percepción individual del estrés. [109](#) No obstante, se puede obtener una evaluación del nivel de estrés más fiable y reproducible midiendo el SNA mediante <sup>18</sup>F-FDG-PET. [110](#) El aumento de la actividad metabólica de la amígdala (cuando se hace referencia a la actividad contrarreguladora de la corteza prefrontal medial o del lóbulo temporal) se ha informado como un predictor independiente de futuros eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE, por sus siglas en inglés) en una población de pacientes sin cardiopatía isquémica conocida o enfermedad activa. [6](#) En particular, varios estudios sugirieron que el SNA puede representar un elemento clave que impulsa las diferencias sexuales en la fisiopatología de

la CI a través de efectos posteriores en la fisiología autonómica, inmune y vascular. [111](#) De hecho, la disfunción endotelial en respuesta al estrés mental acumulativo se ha descrito anteriormente en mujeres, pero menos en hombres. [112](#) Además, Vaccarino et al. documentaron que el estrés percibido después del IAM difiere entre mujeres y hombres. En su estudio, aunque la isquemia miocárdica inducida por el estrés mental fue más común en mujeres jóvenes con infarto de miocardio previo en comparación con los hombres, no se observaron diferencias de sexo después de la prueba de esfuerzo. [113](#) En segundo lugar, nuestro grupo informó una fuerte asociación entre el aumento de SNA, la disfunción miocárdica y la inflamación subclínica en mujeres, pero no en hombres. [2](#), [81](#) De manera similar, la IL-6 inducida por estrés y la proteína quimioatrayente de monocitos-1 se han identificado como predictores de eventos cardiovasculares futuros en mujeres con enfermedad cardiovascular existente, mientras que esta asociación no se observó en hombres. [114](#)

## **Insuficiencia cardiaca**

Las mujeres con IC suelen ser mayores que los hombres [115](#) y tienen mejor pronóstico y menor mortalidad tras el tratamiento. [116](#) Además, las mujeres se ven más comúnmente afectadas por IC con fracción de eyección conservada (HFpEF, por sus siglas en inglés), que a menudo se asocia con diabetes e hipertensión. Por el contrario, la ICFER es más prevalente en hombres y con frecuencia tiene una etiología isquémica. En general, el predominio del sexo femenino en HFpEF puede explicarse por la diferencia en la remodelación ventricular adaptativa entre mujeres y hombres en respuesta al aumento de la poscarga y el envejecimiento. Como tal, las mujeres posmenopáusicas con HFpEF desarrollan con mayor frecuencia un ventrículo izquierdo hipertrofiado, rígido y no dilatado en comparación con los hombres [117](#) lo que explica la mayor prevalencia de disfunción diastólica en este grupo demográfico. [118](#)

Las hormonas sexuales y los sistemas neurohumorales impulsan el desarrollo de la IC y las diferencias sexuales relacionadas. La testosterona



estimula la actividad del SRAA y desencadena la vasoconstricción y la hipertrofia cardíaca, mientras que los estrógenos atenúan la actividad del SRAA, estimulan la vasodilatación y se asocian con un fenotipo más benigno de remodelado cardíaco. [119](#) La hiperactivación del SNS también se ha reconocido como un mecanismo crítico en el desarrollo de la IC, ya que se correlaciona con la progresión de la enfermedad y el mal pronóstico. [120](#) De hecho, en la fase aguda de la IC, la actividad del SNS aumenta para compensar la contractilidad miocárdica reducida. Sin embargo, a largo plazo, la estimulación persistente y excesiva del SNS promueve la hipertrofia cardíaca desadaptativa y la muerte celular. Es de destacar que la hiperactivación del SNS está fuertemente asociada con la hipertensión arterial, la obesidad y la diabetes, que son los principales determinantes de la HFpEF en las mujeres. [121](#) La gammagrafía con  $^{123}\text{I}$ -mIBG puede detectar un aumento del flujo de salida simpático reflejado por un aumento del recambio cardíaco de norepinefrina y déficits presinápticos de norepinefrina [44](#). Un análisis combinado de varios estudios de cohortes multicéntricos demostró el valor pronóstico independiente a largo plazo de  $^{123}\text{I}$  Captación de I-mIBG en pacientes con insuficiencia cardíaca después de ajustar la clase funcional de la New York Heart Association, la FEVI y los valores de péptido natriurético. [122](#) · [123](#) De manera similar, la denervación simpática cardíaca evaluada mediante imágenes con  $^{11}\text{C}$ -mHED-PET se ha asociado con la gravedad de la anomalía diastólica, la disfunción contráctil y la carga fibrótica en pacientes con HFpEF. [124](#) · [125](#)

Finalmente, tanto el corazón como el cerebro tienen un SRAA intrínseco que se activa en la IC, contribuyendo también a la hiperactividad simpática. [126](#) En este contexto, los datos preliminares de un modelo de miocardiopatía isquémica en ratas revelaron diferencias sexuales significativas en las manifestaciones centrales y periféricas de la IC inducida por isquemia, lo que proporciona una posible explicación de los mejores resultados observados en mujeres con IC en comparación con los hombres. [119](#) En particular, en el núcleo paraventricular hipotalámico, un área clave que contribuye a la excitación neurohumoral en la insuficiencia

cardíaca, los niveles de ARNm para marcadores proinflamatorios, como el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  y la IL-1 $\beta$ , aumentaron menos en las ratas hembra que en las macho. Por el contrario, los niveles de norepinefrina en plasma fueron más bajos para las ratas hembra, lo que sugiere una activación más débil del SNS. [119](#) La especificidad de sexo en la afectación del SRAA y la hiperactividad simpática también se ha observado en pacientes tanto con ICFeC [127](#), [128](#) como con ICFeR. [55](#). De hecho, en el ensayo PARAGON-HF (Prospective Comparison of Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor with Angiotensin Receptor Blockers Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction) [128](#), [129](#) entre 4796 pacientes con HFpEF, el sexo pareció modificar el efecto de sacubitrilo-valsartán versus valsartán, reduciendo el número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca solo en mujeres. [128](#)

## **Síndrome de takotsubo**

Aunque la evidencia contemporánea sugiere fuertemente una participación del sistema límbico en la fisiopatología del TTS, [40](#) los mecanismos exactos por los cuales un evento vital estresante se traduce en la aparición del TTS no se comprenden completamente. En particular, los descubrimientos de hitos recientes han relacionado directamente la amígdala con la fisiopatología del SST. Como tal, el SNA mejorado se asoció con un mayor riesgo de TTS en un estudio reciente realizado por Radfar y colaboradores. [5](#) Además, entre las personas que desarrollaron TTS, un SNA aumentado estuvo presente años antes del inicio de la enfermedad, lo que indica que SNA precede a la manifestación cardíaca de TTS y puede representar un objetivo de prevención prometedor. [5](#), [130](#) En un estudio transversal que abarcó a 20 mujeres con STT y 39 controles sanos de la misma edad y sexo, se observó una reducción del grosor de la corteza insular, así como un volumen reducido de materia gris amigdalárica en pacientes con STT, pero no en los controles. [38](#) Estas diferencias anatómicas fueron corroboradas aún más por un estudio de seguimiento, en el que se detectó una conectividad funcional reducida de las regiones cerebrales centrales asociadas con la regulación del sistema límbico en

pacientes con TTS. [40](#), [131–133](#) Teniendo en cuenta estos hallazgos, es tentador plantear la hipótesis de que las diferencias sexuales en la percepción y el procesamiento del estrés emocional a través de las interacciones corazón-cerebro pueden contribuir a la mayor prevalencia de STT en las mujeres. [48](#), [107](#), [134](#), [135](#) Aunque cabe señalar que la prevalencia relativamente baja de pacientes masculinos con STT constituye un desafío importante para el diseño de estudios apropiados de STT prospectivos y específicos del sexo, varios informes recientes concluyeron que el vínculo entre la actividad metabólica de la amígdala y la función cardíaca anormal era particularmente acentuado en las mujeres. [2](#), [81](#), [136](#), [137](#) De manera similar, se encontró que la hiperactividad simpática y la disfunción microvascular, ambas implicadas en la fisiopatología del SST, [138](#), [139](#) predicen MACE en mujeres pero no en hombres. [59](#), [140](#) Junto con la alta prevalencia de TTS en mujeres posmenopáusicas, se descubrió que los estrógenos atenúan las respuestas simpáticas al estrés mental en mujeres perimenopáusicas. [141](#) Además, a través de una variedad de mecanismos, los estrógenos representan un regulador clave de la función endotelial y el tono vasomotor. Estos mecanismos incluyen, entre otros, la atenuación de la vasoconstricción mediada por catecolaminas [142](#) y la regulación al alza de la actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial [143](#). En consecuencia, la combinación de un tono simpático basal mejorado y una función vasomotora deteriorada puede hacer que las mujeres posmenopáusicas sean susceptibles al TTS durante períodos de estrés mental o físico agudo. [135](#)

## Enfermedades del cerebro

---

### Accidente Vascular Cerebral

Aunque la asociación entre la puntuación de riesgo genético y el accidente cerebrovascular incidente se ha demostrado tanto en mujeres como en hombres, el riesgo absoluto de accidente cerebrovascular incidente es menor en las mujeres. [144](#) Se han informado diferencias de sexo en la epidemiología del accidente cerebrovascular con una tendencia

específica a lo largo de la vida. Durante la juventud y la edad adulta temprana, la incidencia de accidentes cerebrovasculares es menor en mujeres que en hombres. En la mediana edad, las tasas de ictus comienzan a aumentar en las mujeres [145](#), [146](#) y aumentan progresivamente con la edad. El riesgo creciente de accidente cerebrovascular en mujeres mayores de 65 años en comparación con mujeres más jóvenes se explica en parte por la pérdida del efecto neuroprotector de las hormonas sexuales en el período posmenopáusico, debido a su capacidad para mantener la función del endotelio vascular y atenuar las respuestas inflamatorias. [147](#), [148](#) De manera similar, los niveles bajos de testosterona en los hombres se han asociado con un aumento de la inflamación sistémica y la disfunción endotelial, lo que promueve el desarrollo de aterosclerosis y aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular. [149](#)

La evidencia actual respalda una conexión profunda entre el corazón y el cerebro en pacientes afectados por un accidente cerebrovascular isquémico. En primer lugar, el accidente cerebrovascular y la cardiopatía isquémica comparten los mismos factores de riesgo. [150](#) Además, el accidente cerebrovascular isquémico es causado por IHD en aproximadamente el 20% de los casos. En este contexto, el ictus por fibrilación auricular es más frecuente en mujeres que en hombres, sobre todo a mayor edad. El accidente cerebrovascular también se asocia con peores resultados en las mujeres, como lo demuestra la mayor tasa de mortalidad por todas las causas en esta población. [151](#) Además, está bien establecida una fuerte interacción entre el ictus y la IC dado que la IC induce un estado de hipercoagulabilidad que conduce a una disminución de la velocidad del flujo sanguíneo, disfunción endotelial, aumento de la agregación plaquetaria, así como una reducción de la fibrinólisis [152](#) todo lo cual aumenta el riesgo de ictus y, en consecuencia, la morbimortalidad de los pacientes con IC. [152](#) En segundo lugar, las complicaciones cardíacas representan la segunda causa principal de mortalidad después del accidente cerebrovascular. [153](#) De hecho, después del evento índice, los pacientes pueden presentar una amplia gama de signos y síntomas cardiovasculares (síndrome de accidente cerebrovascular-corazón), que

incluyen alteraciones del electrocardiograma, elevación de biomarcadores cardíacos, disfunción cardíaca, arritmia e infarto de miocardio. [36](#) El alcance y la carga de las complicaciones cardíacas después de un accidente cerebrovascular se correlacionan con el sitio de la lesión cerebral y la gravedad del evento índice. [154](#), [155](#) Notablemente, varios grandes estudios basados en la población mostraron un riesgo específico del sexo de MACE después de un accidente cerebrovascular. [156](#), [157](#) con mayor incidencia de MACE, mortalidad cardiovascular e IC en mujeres que en hombres. [157](#)

Además de la disfunción neurológica, el accidente cerebrovascular isquémico también se asocia con un mayor riesgo de eventos cardíacos agudos e insuficiencia cardíaca crónica. La hipótesis que respalda la fisiopatología del síndrome de accidente cerebrovascular-corazón se basa en el concepto de que el accidente cerebrovascular daña áreas cerebrales específicas de la red autonómica central. Al igual que con las emociones fuertes, como el miedo, esto puede conducir a una respuesta de estrés sobreactivada que activa el sistema nervioso autónomo y el eje HPA. [36](#), [150](#), [153](#) Como tal, la liberación excesiva de cortisol y catecolaminas tiene un efecto perjudicial sobre el corazón, causando necrosis, hipertrofia y fibrosis miocárdica de los cardiomiocitos. [150](#) En una población de 222 pacientes consecutivos ingresados por accidente cerebrovascular isquémico, los niveles altos de troponina I se asociaron significativamente con la elevación de las catecolaminas circulantes, lo que respalda el concepto de una hiperactivación del sistema simpatoadrenal. [158](#) La inflamación representa un factor de vinculación adicional, ya que la respuesta inflamatoria local inducida por el accidente cerebrovascular se extiende a la circulación sistémica, lo que produce un daño cardíaco secundario. [150](#) En un modelo animal de accidente cerebrovascular inducido por la ligadura transitoria de la arteria cerebral media, las imágenes PET mostraron una asociación entre la neuroinflamación y la inflamación cardíaca, detectada por un aumento de la captación de TSPO, así como por una disminución persistente de la contractilidad cardíaca. [159](#) A nivel molecular, la activación del SNS y del

eje HPA se traduce en la activación de los genes forkhead box O (FOXO). Los genes FOXO se han identificado recientemente como un objetivo molecular potencial para la disfunción cardíaca, ya que están asociados con un mayor riesgo de infarto de miocardio. [150](#) Es probable que las diferencias de sexo conocidas en la respuesta al estrés, la función autonómica y la respuesta inflamatoria relacionada puedan afectar de manera desproporcionada a las mujeres después de un accidente cerebrovascular. [160](#) · [161](#)

## Depresión

Si bien la depresión se distribuye uniformemente entre ambos sexos durante la infancia, el desequilibrio sexual y de género comienza a la edad de doce años y alcanza su punto máximo durante la pubertad, y las mujeres jóvenes se ven tres veces más afectadas que los hombres jóvenes. [162](#) · [163](#) A partir de entonces, la bien conocida relación mujer-hombre de 2:1 permanece estable durante toda la vida adulta. La evidencia actual apoya una asociación entre la depresión y la enfermedad cardiovascular. La prevalencia de comorbilidades cardíacas entre pacientes adultos con depresión es aproximadamente tres veces mayor que en la población general sin trastornos del estado de ánimo. [164](#) · [165](#) Por otro lado, la presencia de síntomas depresivos se asocia de forma independiente con una mayor mortalidad cardíaca y por cualquier causa, rehospitalización y calidad de vida tras un IAM. [166](#) Por lo tanto, la Sociedad Europea de Cardiología incluyó recientemente la depresión como un factor de riesgo cardiovascular modificable en pacientes con CAD. [108](#) Cabe destacar que se ha demostrado que los medicamentos antidepresivos, como el escitalopram y la sertralina, son una estrategia terapéutica eficaz para mejorar los resultados cardiovasculares a largo plazo en ambos sexos. [167](#)

La prevalencia de depresión tras un IAM es mayor en mujeres que en hombres. [166](#) · [168](#) Esto probablemente ocurre como resultado del efecto combinado de las diferencias relacionadas con el sexo en varios mecanismos involucrados en la relación entre el corazón y el cerebro. Para

empezar, varios estudios de fMRI han relacionado la ansiedad y los trastornos depresivos con la hiperactivación de la amígdala, la ínsula y la corteza cingulada anterior. [169](#) En particular, se ha demostrado que el rasgo de ansiedad en mujeres pospúberes está mediado por una perfusión elevada en la amígdala izquierda. [170](#) En segundo lugar, la depresión se ha asociado con una mayor activación del SNS, como lo demuestra una VFC reducida en pacientes con trastornos depresivos. [171](#), [172](#) Nuevamente, este fenómeno es más pronunciado en mujeres con depresión en comparación con los hombres [173](#) y parece mediar en la interacción perjudicial entre la depresión y la salud cardiovascular. [174](#) A continuación, la HRV reducida se ha relacionado con la inflamación periférica, otro mecanismo potencial que conecta la depresión y la enfermedad cardiovascular. [175](#) Un análisis de aleatorización mendeliana informó que es probable que los triglicéridos, la IL-6 y la PCR estén causalmente relacionados con la depresión, lo que representa futuros objetivos prometedores para las terapias farmacológicas. [176](#) En consecuencia, los niveles elevados de marcadores inflamatorios, como CRP e IL-6, se miden comúnmente en pacientes con depresión, y este hallazgo es más pronunciado en mujeres. [177](#), [178](#) Finalmente, se sabe que las hormonas sexuales, como la progesterona, la testosterona y los altos niveles de estrógeno, son antiinflamatorias y protectoras en términos de depresión. [179](#) Por el contrario, se ha demostrado que los niveles más bajos de estrógeno ejercen efectos proinflamatorios perjudiciales durante los períodos de transición hormonal, como el posparto y la perimenopausia, [180–182](#) lo que explica la mayor vulnerabilidad de las mujeres a la coexistencia de depresión y enfermedad cardiovascular. En hombres con trastornos depresivos, el tratamiento con testosterona se ha asociado con un efecto antidepresivo moderado en comparación con el placebo. [183](#)

## Demencia

La demencia en general afecta a las mujeres dos veces más que a los hombres. [184](#) La apolipoproteína E épsilon 4 (ApoE4) es el factor de riesgo



genético más fuerte para la enfermedad de Alzheimer. Aunque la frecuencia del genotipo ApoE4 es similar entre mujeres y hombres, el riesgo de enfermedad de Alzheimer en portadores de ApoE4 es mayor en mujeres que en hombres entre 65 y 75 años. [185](#)

El eje corazón-cerebro ha sido identificado como un contribuyente potencial a la patogénesis y progresión de enfermedades degenerativas. De hecho, el deterioro cognitivo es más frecuente en pacientes con infarto de miocardio previo e IC crónica. [186](#) · [187](#) De manera similar, la aterosclerosis se ha identificado como un factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer, estando la disfunción endotelial y el deterioro de la microcirculación estrictamente relacionados con el deterioro funcional. [188](#) · [189](#) En este contexto, se ha informado que la ApoE es el vínculo entre la neuroinflamación y la aterosclerosis en pacientes con Alzheimer. [190](#) Además, las imágenes moleculares de cuerpo entero con objetivo de TSPO confirmaron el papel de la inflamación como el conector crítico entre el corazón y el cerebro después de una lesión cardíaca mediante la detección de la activación de la microglía en la fase temprana del post-infarto de miocardio y en la fase tardía de la insuficiencia cardíaca crónica. [77](#) Esto es de suma importancia ya que la inflamación representa un objetivo terapéutico potencial para desacelerar el deterioro cognitivo. [77](#)

La evidencia actual sugiere también que varias afecciones cardíacas están relacionadas con la demencia de una manera específica según el sexo. [191](#) Primero, la hipertensión se ha asociado con la demencia vascular y la enfermedad de Alzheimer. [192](#) De hecho, tanto la PA elevada como la alta variabilidad en la PA comprometen la integridad estructural de la microvasculatura cerebral al afectar el suministro de sangre cerebral y promover la neuroinflamación a través de la interrupción de la barrera hematoencefálica. [193](#) · [194](#) El estudio LIFE-Adult demostró asociaciones independientes y significativas entre las lesiones de la sustancia blanca y la edad, así como la PA alta, el accidente cerebrovascular y la insuficiencia cardíaca. Los pacientes con IC tenían una probabilidad 2,5 veces mayor de

sufrir lesiones en la sustancia blanca que aquellos sin IC. Además, las lesiones de sustancia blanca aumentaron con la duración de la IC. [195](#) Se ha identificado hipoperfusión cerebral regional en varias áreas cerebrales de pacientes con insuficiencia cardíaca, lo que afecta los sitios cerebrales reguladores cognitivos, del estado de ánimo y autónomos. [152](#) · [196](#) Cabe destacar que las mujeres hipertensas han mostrado un peor rendimiento cognitivo que las mujeres normotensas en el período posmenopáusico. [197](#)

## Conclusión y perspectiva

---

**La interrelación entre el corazón y el cerebro es compleja, multifactorial y todavía insuficientemente definida.** Las diferencias de sexo y género que caracterizan el eje corazón-cerebro agregan una capa adicional de complejidad, lo que explica parcialmente el dimorfismo sexual en la epidemiología, la patogénesis, la manifestación clínica y las respuestas al tratamiento de enfermedades cardíacas y cerebrales específicas. Las hormonas sexuales, la actividad neurohumoral y la inflamación sistémica son vías potenciales que median las diferencias sexuales en las interacciones corazón-cerebro. Dado que muchas de estas vías representan objetivos farmacológicos, la investigación adicional de los mecanismos moleculares que regulan el eje corazón-cerebro ofrece la posibilidad de interrumpir la transmisión patogénica, lo que lleva a nuevos enfoques de tratamiento individualizados. Sin embargo, **quedan muchas lagunas de conocimiento** ([Tabla 3](#)). Como tal, el efecto del género sociocultural en las interacciones corazón-cerebro se desconoce en gran medida, aunque la creciente evidencia enfatiza la importancia tanto de los atributos biológicos como del género como modificadores principales de la salud y la enfermedad. [8](#) Dado que los mecanismos que contribuyen al exceso de riesgo en las mujeres con infarto de miocardio siguen sin estar claros en gran medida, también se necesita urgentemente una investigación específica de género que identifique nuevos objetivos que reflejen los sistemas biológicos y el comportamiento de las mujeres. Como tal, la red de estrés del cerebro y sus consecuencias posteriores es una vía

de señalización prometedora dada la predisposición de las mujeres a la isquemia inducida por el estrés mental y la hiperactividad simpática. De hecho, diseñar terapias e intervenciones que puedan interrumpir un círculo vicioso entre el estrés y los eventos cardiovasculares es una estrategia atractiva para abordar las desigualdades en salud cardiovascular entre mujeres y hombres vinculadas a factores de riesgo modificables. La investigación futura también tendrá que investigar la direccionalidad y la causalidad de las interacciones corazón-cerebro, por lo tanto, los campos actuales de investigación en neurocardiología prometen ser muy activos en los años venideros.

---

### Tabla 3

Brechas de conocimiento en las interacciones corazón-cerebro

---

**Table 3 Knowledge gaps in heart–brain interactions**

- Directionality (or bidirectionality) of heart–brain interactions
  - Effects of socio-cultural gender on heart–brain interactions
  - How to tailor medical treatments for specific heart and brain diseases taking into account sex differences in heart–brain interactions
  - Role of sex hormones in heart–brain interactions
-