



ARTÍCULO ESPECIAL

Insuficiencia cardiaca en la mujer



Clara I. Saldarriaga ^{a,b,c,d}

^a Sección de Cardiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^b Programa de Cardiología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

^c Programa de falla cardiaca, Clínica CardioVID, Medellín, Colombia

^d Capítulo de falla cardiaca, Sociedad Colombiana de Cardiología, Bogotá, Colombia

Recibido el 13 de octubre de 2017; aceptado el 28 de noviembre de 2017

Disponible en Internet el 10 de enero de 2018

PALABRAS CLAVE

Insuficiencia
cardiaca;
Mujer;
Miocardiopatía;
Tratamiento médico
óptimo

Resumen

Introducción: la insuficiencia cardiaca es una enfermedad de alta prevalencia; se estima que el 50% de los casos que se presentan en el mundo corresponden a mujeres.

Objetivos: revisar los conceptos actuales que señalan las diferencias en la epidemiología, la presentación clínica, el tratamiento y el pronóstico de la insuficiencia cardiaca en la mujer.

Metodología: se realizó una revisión sistemática de la literatura mediante las bases de datos PUBMED, EMBASE y SciELO.

Resultados: las mujeres presentan con mayor frecuencia cardiopatía no isquémica; la cardiopatía periparto surge como una etiología única del sexo femenino, en la que las mujeres se clasifican comúnmente en clase funcional avanzada y tienen peor calidad de vida a pesar de una menor mortalidad.

Conclusiones: la insuficiencia cardiaca en la mujer representa un reto para los sistemas de salud. Tradicionalmente la mujer ha tenido una representación pobre en los ensayos clínicos y existen barreras para acceder a la atención en salud.

© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Heart failure;
Woman;
Cardiomyopathy;
Optimal medical
treatment

Heart failure in women

Abstract

Introduction: Heart failure is a highly prevalent disease, and an estimated 50% of cases present in women.

Objective: To review the current concepts that highlight the differences in the epidemiology, clinical presentation, treatment and prognosis of heart failure in women.

Correo electrónico: clarais@une.net.co

<https://doi.org/10.1016/j.rccar.2017.11.026>

0120-5633/© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Methods: A systematic review of the literature using the PUBMED, EMBASE and Scielo databases.

Results: Women present most often with non-ischemic cardiomyopathy. Peripartum cardiomyopathy is an etiology unique to females, in which women often present a lower functional class and worse quality of life, despite having a lower mortality.

Conclusion: Heart failure in women is a challenge for the health care system. Traditionally, women have been underrepresented in clinical trials, and there are barriers to accessing health care.

© 2017 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Durante la última década se ha presentado un cambio en el perfil epidemiológico de la población; los hábitos se han modificado y como consecuencia de ello, se ha incrementado la prevalencia de la aterosclerosis y sus factores de riesgo¹. Adicionalmente, los grandes avances en el intervencionismo coronario percutáneo y en la cirugía cardiaca han permitido disminuir la mortalidad de patologías como el infarto agudo de miocardio y la enfermedad valvular, generándose un incremento en el número de pacientes que viven con disfunción ventricular e insuficiencia cardiaca². Las estadísticas norteamericanas muestran que el 50% de los casos de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca corresponden a pacientes de sexo femenino. Esta es la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años y explica el 35% de las muertes de causa cardiovascular; por tanto, es importante entender las diferencias entre hombres y mujeres que padecen esta enfermedad para mejorar su atención en salud y disminuir la morbilidad^{3,4}.

A continuación se revisan las principales características clínicas, las diferencias en la etiología, la brecha de la evidencia que existe respecto al beneficio de las terapias y las implicaciones pronósticas de la insuficiencia cardiaca en la mujer.

Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en la mujer

El riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca en la mujer, incrementa con la edad y llega a ser más frecuente en mujeres que en hombres por encima de los 79 años. Este fenómeno se explica por la aparición más tardía de enfermedad coronaria generada por la protección de los estrógenos en la edad reproductiva⁵. Las mujeres tienen mayor frecuencia de cardiopatía de origen no isquémico y con el envejecimiento desarrollan insuficiencia cardiaca con función preservada, con todas las implicaciones que genera este diagnóstico, como la carga de comorbilidades asociadas que incluyen hipertensión arterial, fibrilación auricular y diabetes, convirtiéndose en un reto para los equipos multidisciplinarios que participan en su atención, adicional a las limitaciones de no contar con una terapia específica para esta enfermedad, a diferencia de lo que sucede en las

pacientes con función reducida⁶. Sin embargo, por razones que no se han establecido completamente, la supervivencia de las mujeres con insuficiencia cardiaca parece ser mayor que la de los hombres⁷ y a su vez el número de hospitalizaciones recurrentes por este diagnóstico es mayor, al igual que se presentan con mayor frecuencia en clase funcional NYHA III Y IV y su calidad de vida es peor por la mayor frecuencia de síntomas y enfermedades como la depresión^{8,9}. A pesar de las diferencias en mención, las mujeres han contado con una representación pobre en los estudios de cardiología, la cual corresponde solo al 20% de la población incluida y generando grandes cuestionamientos respecto a la aplicabilidad de las terapias con las que se cuenta en la actualidad¹⁰.

Diferencias en la presentación clínica

Existe gran desconocimiento en la población femenina respecto a las medidas relacionadas con el autocuidado y el estilo de vida saludable. Pasan buena parte de su vida dedicadas al cuidado de su familia y esto genera menor preocupación por su estado de salud, razón por la que consultan de forma tardía y en estadios más avanzados de la enfermedad¹¹. El registro ADHERE reportó que la presentación clínica de la insuficiencia cardiaca aguda es similar en ambos sexos, y que hay predominio de disnea, fatiga y edemas como motivo de consulta principal en las mujeres¹². A su vez, la encuesta europea de insuficiencia cardiaca encontró que la falla cardiaca de “novo” era más frecuente en las mujeres, la diabetes y la anemia eran las comorbilidades más comunes y la adherencia a la terapia farmacológica era mayor en el sexo femenino¹³.

Adicionalmente, existen dificultades al momento de evaluar a una paciente que consulta por disnea e intolerancia al ejercicio, pues el acondicionamiento físico pobre en las mujeres ancianas puede simular o enmascarar los síntomas de la enfermedad y se requiere de alta sospecha clínica de insuficiencia cardiaca, y la realización de un examen físico cuidadoso y un ecocardiograma para emitir el diagnóstico¹⁴.

Etiología de la insuficiencia cardiaca

Las mujeres padecen más cardiopatía de origen no isquémico; adicionalmente, existen etiologías únicas del sexo

femenino como la cardiopatía periparto y otras que ocurren con más frecuencia como la cardiopatía de estrés o takotsubo, la insuficiencia cardiaca con función preservada y recientemente la cardiotoxicidad por quimioterapia, que ha surgido como un problema creciente en aquellas que reciben tratamiento para el cáncer de mama. A continuación se describen estas etiologías y su importancia en la salud cardiovascular de la mujer¹⁰.

Miocardiopatía periparto

Esta etiología es exclusiva de la población femenina y se define como el desarrollo de una cardiopatía de origen idiopático, con disfunción sistólica (fracción de eyección menor al 45%), que aparece al final del embarazo o durante los meses posteriores al parto, sin que se identifique otra causa¹⁵. Su incidencia varía según la región geográfica; en África se presenta en 1:100 – 1000 embarazos mientras que en Estados Unidos 1:4000^{16,17}. Su diagnóstico representa un reto para el clínico y se requiere de un alto índice de sospecha porque muchos de los síntomas de la enfermedad pueden confundirse con los que genera un embarazo normal, como edemas, fatiga y disnea; adicionalmente, existen dos diagnósticos diferenciales a considerar, como las manifestaciones de la hipertensión inducida por el embarazo, la disección coronaria espontánea y la miocarditis¹⁵. Su causa se desconoce y hasta la fecha existen algunas teorías en las cuales se relacionan los niveles bajos de selenio, las infecciones virales, la reacción alioinmune desencadenada por el embarazo que genera estrés oxidativo e inflamación y finalmente la degradación de la prolactina en un subfragmento que parece iniciar el fenómeno inflamatorio y alterar el balance angiogénico de los cardiomocitos^{18,19}. El diagnóstico se realiza mediante ecocardiografía y los péptidos natriuréticos son útiles para el enfoque de las pacientes con disnea de causa incierta¹⁵. El tratamiento farmacológico recomendado es similar al que se usa en otras etiologías; sin embargo, los IECA, los ARA II y los antialdosterónicos están contraindicados durante el embarazo por el riesgo de malformaciones renales en el feto y los diuréticos se deben utilizar con cuidado para evitar la hipoperfusión de la placenta¹⁵. Existen estudios observacionales que sugieren la utilidad de la bromocriptina en el tratamiento de la cardiopatía periparto; no obstante, se esperan los resultados de un ensayo clínico que está en marcha con esta molécula para poder identificar si es eficaz y segura²⁰. El pronóstico de la enfermedad depende de la posible recuperación de la función cardiaca; 50% de las pacientes mejoran, 30% aumentan la fracción de eyección pero persisten con disfunción sistólica y 20% empeoran y desarrollan insuficiencia cardiaca avanzada, por lo cual requieren opciones de tratamiento como la asistencia ventricular y el trasplante. Por esta razón, es indispensable el seguimiento estricto durante los primeros seis meses del diagnóstico de la enfermedad, así como la inclusión en un programa multidisciplinario de insuficiencia cardiaca. Existe controversia respecto a qué hacer con el tratamiento farmacológico en las pacientes que recuperan la función sistólica. Algunos autores sugieren continuar el tratamiento hasta por doce meses después de la recuperación completa y luego suspender inicialmente el antialdosterónico, seis meses después el IECA o el ARA II

y finalmente el betabloqueador, hacer evaluaciones periódicas de la función sistólica y continuar el tratamiento de forma indefinida en caso de una nueva disminución de la función ventricular¹⁵. Es importante recordar que la cardiopatía periparto puede recurrir en un nuevo embarazo y por ende las pacientes deben referirse a ginecología para buscar un método de planificación familiar efectivo. Se prefiere el uso de dispositivo intrauterino o métodos quirúrgicos definitivos para evitar la interacción de los anticonceptivos orales con el tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardiaca²¹.

Miocardiopatía de estrés o takotsubo

La cardiopatía de estrés o takotsubo se define como la presencia de una zona de abalonamiento apical, con manifestaciones clínicas similares a las del infarto agudo de miocardio; ocurre en ausencia de enfermedad de las arterias coronarias epicárdicas y se caracteriza por ser reversible²². Las estadísticas del registro internacional de takutsubo reportan que el 89,8% de los casos ocurren en mujeres y el desencadenante principal es un evento emocional. Hasta el momento su causa no ha sido completamente establecida, sin embargo se plantea una conexión entre el cerebro y el corazón que parece ser más fuerte en la mujer y que se relaciona con altos niveles circulantes de catecolaminas²³.

Cardiotoxicidad por quimioterapia

Los grandes avances en el tratamiento del cáncer de seno han permitido que la supervivencia en mujeres que sufren esta patología sea mayor al 90% a 5 años²⁴, sin embargo, los efectos adversos de la terapia han creado un nuevo problema: la cardiotoxicidad por quimioterapia que está generando nuevos casos de insuficiencia cardiaca, una enfermedad con una mortalidad del 50% a 5 años²⁵. Ser mujer es uno de los factores de riesgo que se han identificado para el desarrollo de esta patología, especialmente si la edad es mayor a 65 años y si existe historia previa de hipertensión arterial o uso concomitante de radioterapia. Por esta razón es indispensable realizar seguimiento con ecocardiografía que incluya la valoración de *strain* y el uso de biomarcadores como la troponina y los péptidos natriuréticos. Las mujeres con diagnóstico de cardiotoxicidad por quimioterapia deben seguirse en programas especializados de insuficiencia cardiaca para permitir el inicio temprano de la terapia farmacológica y tomar decisiones conjuntas entre el equipo de oncología y cardiología que eviten el desarrollo y la progresión de la insuficiencia cardiaca²⁶.

Insuficiencia cardiaca con función preservada

La aparición de la menopausia genera grandes cambios en el ciclo vital de la mujer porque al perderse la protección que generan los estrógenos sobre el endotelio, se incrementa el riesgo de sufrir patologías como la enfermedad coronaria y la insuficiencia cardiaca. Un subanálisis publicado posterior al estudio WHI identificó que la insuficiencia cardiaca con función preservada es más frecuente que la insuficiencia cardiaca con función reducida en las mujeres posmenopáusicas²⁷. La obesidad ha sido identificada

como el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la insuficiencia cardiaca con función preservada, de ahí que sea indispensable promover hábitos de vida saludables como medida de prevención de esta enfermedad en la mujer. Hasta la fecha, todas las intervenciones farmacológicas dirigidas a tratar la insuficiencia cardiaca con función preservada han sido infructuosas, mientras que la práctica regular de la actividad física cada vez tiene más evidencia respecto a su utilidad en la mejoría de los síntomas y la capacidad funcional²⁸.

Evidencia clínica del tratamiento de la insuficiencia cardiaca en la mujer

Las mujeres han tenido una representación pobre en los grandes ensayos clínicos que se han realizado en cardiología y en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, y aunque las guías actuales no hacen recomendaciones específicas respecto al sexo, la mayoría de la evidencia en las mujeres proviene de estudios análisis de subgrupos^{29,30}. La evidencia disponible proviene de estudios como el CIBIS II en el cual se analizó un subgrupo de mujeres con falla cardiaca en quienes disminuyó la mortalidad³¹. Existen dos metaanálisis que evaluaron el efecto de los IECA en mujeres y encuentran una tendencia a disminuir la mortalidad, con intervalos de confianza amplios y poco precisos^{32,33}. A su vez, el estudio CHARM, encontró que el uso de candesartán generó una disminución en el desenlace compuesto de muerte cardiovascular y hospitalizaciones por falla cardiaca en la mujer³⁴. Respecto a los inhibidores de la aldosterona se plantea que existen mayores niveles circulantes de esta en el sexo femenino y por esta razón la hipertrofia ventricular es un fenómeno de gran relevancia en el proceso de remodelación cardiaca en esta población³⁵⁻³⁷. También existe controversia respecto a las diferencias en el tratamiento con dispositivos de alto voltaje; ser mujer es uno de los factores que aumenta la probabilidad de responder a la terapia de resincronización cardiaca³⁸. Recientemente se publicaron los resultados del estudio DANISH en el cual se interroga el beneficio del desfibrilador con prevención primaria para disminuir la mortalidad total en pacientes con cardiopatía de origen no isquémico³⁹; sin embargo, a pesar de que la etiología no isquémica es más frecuente en la mujer, los resultados del estudio IMPROVE HF muestran que existe beneficio del uso del desfibrilador implantable independiente del sexo⁴⁰.

Pronóstico

Las mujeres con insuficiencia cardiaca tienen peor calidad de vida, más síntomas y más diagnóstico de depresión⁴¹; pero pese a tener mayor morbilidad y hospitalizaciones recurrentes, tienen mayor sobrevida⁴², paradoja que tiene como explicación la menor frecuencia de cardiopatía isquémica en la mujer, adicional a la mayor frecuencia de insuficiencia cardiaca con función preservada²⁷. Es importante resaltar que existen además barreras para el acceso a los cuidados de salud en la mujer que podrían relacionarse con la morbilidad de la insuficiencia cardiaca; ciertos reportes plantean un menor uso de betabloqueadores y de terapias de alto voltaje en el sexo femenino⁴³.

Discusión

La atención de las mujeres con insuficiencia cardiaca representa un reto para el sistema de salud porque implica la integración de los niveles de atención para permitir que se implementen medidas de prevención de la aparición de la enfermedad, su identificación temprana para evitar su progresión y el seguimiento estructurado en programas multidisciplinarios para evitar hospitalizaciones recurrentes que conducen a mayores costos de atención de la enfermedad. Es importante vislumbrar etiologías como la miocardiopatía periparto y la de takotsubo en el diagnóstico diferencial y recordar que con el envejecimiento de la población, cada vez es más común ver mujeres ancianas que desarrollan insuficiencia cardiaca con función preservada. Se debe hacer un esfuerzo por incluir un mayor número de mujeres en los ensayos clínicos de tratamiento pues siempre han tenido una representación pobre y difícilmente superan el 30% de la población total.

Conflictos de intereses

Ninguno.

Bibliografía

1. Hussey PS, Schneider EC, Rudin RS, et al. Continuity and the costs of care for chronic disease. *JAMA Intern Med.* 2014;174:742-8.
2. Hernández-Leiva E. Epidemiología ídel síndrome coronario agudo y la insuficiencia cardiaca en Latinoamérica. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64 Supl.2:34-43.
3. Koelling TM, Chen RS, Lubwama RN, et al. The expanding national burden of heart failure in the United States: the influence of heart failure in women. *Am Heart J.* 2004;147:74-8.
4. Rathore SS, Foody JM, Wang Y, et al. Race, quality of care, and outcomes of elderly patients hospitalized with heart failure. *JAMA.* 2003;289:2517-24.
5. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1226-33.
6. Ghali JK, Krause-Steinrauf HJ, Adams KF, et al. Gender differences in advanced heart failure: insights from the BEST study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:2128-34.
7. Pina IL. A better survival for women with heart failure? It's not so simple. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:2135-8.
8. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis [published online ahead of print August 6, 2011]. *Eur Heart J.* doi: 10.1093/eurheartj/ehr254.
9. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, et al. Sex differences in clinical characteristics and prognosis in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation.* 2007;115:3111-20.
10. Hsich EM, Pina IL. Heart failure in women: a need for prospective data. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:491-8.
11. Saldarriaga C, Bedoya L, Gómez L, et al. Conocimiento del riesgo de presentar un infarto de miocardio y las barreras para el acceso al estilo de vida saludable. *Rev Colomb Cardiol.* 2016;23:163-7.

12. Galvao M, Kalman J, DeMarco T, et al. Gender differences in in-hospital management and outcomes in patients with decompensated heart failure: analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Card Fail.* 2006;12:100–7.
13. Nieminen MS, Harjola VP, Hochadel M, et al. Gender related differences in patients presenting with acute heart failure Results from EuroHeart Failure Survey II. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:140–8.
14. Shaw L, Bairey Merz N, Pepine C, et al. Insights From the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:4S–20S.
15. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Nonhoff J, et al. Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives. *Eur Heart J.* 2015;36:1090–7.
16. Elkayam U. Clinical characteristics of peripartum cardiomyopathy in the United States: diagnosis, prognosis, and management. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:659–70.
17. Sliwa K Mayosi BM. Recent advances in the epidemiology, pathogenesis and prognosis of acute heart failure and cardiomyopathy in Africa. *Heart.* 2013;99:1317–22.
18. Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K. Pathophysiology and epidemiology of peripartum cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11:364–70.
19. Forster O, Hilfiker-Kleiner D, Ansari AA, et al. Reversal of IFN-gamma, oxLDL and prolactin serum levels correlate with clinical improvement in patients with peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:861–8.
20. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, et al. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation.* 2010;121:1465–73.
21. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al., Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardio-myopathy. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:767–78.
22. Mejía-Rentería H, Nuín ez-Gil I. Takotsubo syndrome: Advances in the understanding and management of an enigmatic stress cardiomyopathy. *World J Cardiol.* 2016;8:413–24.
23. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015;373:929–38.
24. Parise C, Bauer K, Caggiano V. Breast cancer survival: The association of age within stage of disease. *J Clin Oncol.* 2011;29 15_suppl:1547.
25. Okumura N, Jhund PS, Gong J, et al. Importance of Clinical Worsening of Heart Failure Treated in the Outpatient Setting: Evidence From the Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial (PARADIGM-HF). *Circulation.* 2016;133:2254–62.
26. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37:2768–801.
27. Eaton CB, Pettinger M, Rossouw J, et al. Risk factors for incident hospitalized heart failure with preserved versus reduced ejection fraction in a multiracial cohort of postmenopausal women. *Circ Heart Fail.* 2016;9, pii: e002883.
28. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, et al. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315:36–46.
29. Jessup M, Pina IL. Is it important to examine gender differences in the epidemiology and outcome of severe heart failure? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127:1247–52.
30. Bairey Merz N, Bonow RO, Sopko G, et al. National Heart, Lung and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation. Women's Ischemic Syndrome Evaluation: current status and future research directions: report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop: October 2-4, 2002, executive summary. *Circulation.* 2004;109:805–7.
31. Simon T, Mary-Krause M, Funck-Brentano C, et al. Sex differences in the prognosis of congestive heart failure: results from the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II). *Circulation.* 2001;103:375–80.
32. Garg R, Yusuf S, for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA.* 1995;273:1450–6.
33. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1529–38.
34. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, et al. Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation.* 2004;110:2618–26.
35. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure, Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:709–17.
36. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348:1309–21.
37. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Relations of serum aldosterone to cardiac structure: gender-related differences in the Framingham Heart Study. *Hypertension.* 2004;43: 957–62.
38. Cheng YJ, Zhang J, Li WJ, et al. More favorable response to cardiac resynchronization therapy in women than in men. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7:807–15.
39. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2016;29:1221–30, 13.
40. Wilcox JE, Fonarow GC, Zhang Y, et al. Clinical effectiveness of cardiac resynchronization and implantable cardioverter-defibrillator therapy in men and women with heart failure: findings from IMPROVE HF. *Circ Heart Fail.* 2014;7: 146–53.
41. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:1397–402.
42. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA.* 2004;292:344–50.
43. Saldarriaga C, González N, Ávila A. Diferencias de género en el tratamiento de la falla cardíaca. *Rev Colomb Cardiol.* 2014;21:27–32.