

Enfermedad cardiovascular.

Una mirada en función del género: revisión de literatura

Kenyi Kuratomi-Nakamura ^a, Nathalia Buitrago-Gómez ^b,
Lunevar Figueroa ^c, María Eugenia Casanova

- a. Residente de Medicina Interna. Universidad Libre Seccional Cali Colombia. Grupo Interinstitucional Medicina Interna. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2027-0780>
- b. Residente de endocrinología. Universidad Pontificia Bolivariana Seccional Medellín. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7466-9645>
- c. Docente Posgrado de Medicina Interna. Universidad Libre Seccional Cali, Colombia Médico Internista. Grupo Interinstitucional Medicina Interna (GIMI 1). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6155-4961>

DOI: [10.22517/25395203.25260](https://doi.org/10.22517/25395203.25260)

Resumen

La enfermedad cardiovascular se ha constituido como la principal causa de muerte en hombres y mujeres en Colombia y a nivel mundial. Su prevalencia continúa siendo importante, pues en los últimos años no han existido cambios notables en las tendencias preventivas o de tratamiento. Sin embargo, en la actualidad la relación con el género se ha venido consolidando, por lo que constituye actualmente un rol relevante, a través del cual se han dilucidado diferencias epidemiológicas, fisiopatológicas y etiológicas entre hombres y mujeres, que podrían potencialmente marcar diferencias en el diagnóstico, tratamiento y desenlaces duros. Este artículo tiene como objetivo describir los antecedentes y diferentes factores que se han estudiado en la enfermedad cardiovascular y su relación con el género, especialmente enfocado en mujeres.

Palabras clave: enfermedades cardiovasculares, mujeres, prevención primaria, síndrome coronario agudo.

Abstract

Cardiovascular disease has been identified as the leading cause of death in men and women both globally and Colombia. Its prevalence remains essential since, in recent years, there has been little change in trends related to prevention or treatment. Recently, however, gender analysis has begun playing a pivotal role. It has been used to identify some epidemiological,

pathophysiological, and etiologic differences between men and women that could potentially impact the diagnosis, treatment, and hard endpoints This article aims to describe the background and the different factors that have been studied regarding cardiovascular diseases concerning gender.

Keywords: cardiovascular diseases, women, primary prevention, acute coronary syndrome

Introducción

La enfermedad cardiovascular (en adelante ECV) es la principal causa de muerte a nivel mundial (1), y Colombia no es la excepción. De acuerdo con las cifras del DANE de las 242.609 muertes registradas en 2019, 38.475 (16%) correspondieron a enfermedades isquémicas del corazón y 15.543 (6%) a enfermedades cerebrovasculares (2). Las diferencias epidemiológicas, fisiopatológicas y etiológicas han catalogado al género como un factor de riesgo relacionado con ECV, y tiene su base especialmente en el periodo gestacional, historial obstétrico y las diferencias hormonales con el respectivo rol protector que se le ha atribuido a los estrógenos (3).

Históricamente se considera que la ECV en el género femenino está subrepresentada en los estudios, infradiagnosticada y subtratada (4) Injuries, and Risk Factors Study 2017 (GBD 2017. La Dra. Healy en 1991 acuña el término **Síndrome de Yentl**, inspirada en la historia de una joven que se hace pasar por hombre para lograr acceder a la educación (5). Ayanian et al (6) demostraron que las mujeres tenían menor probabilidad de someterse a una angiografía coronaria, angioplastia o cirugía coronaria cuando ingresaban a hospitales en contexto de un síndrome coronario agudo.

El objetivo del presente artículo es realizar una revisión narrativa sobre el impacto de los factores de riesgo tradicionales, emergentes y específicos de la mujer sobre el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Así mismo dar claridad de los diferentes mecanismos fisiopatológicos en la mujer y diferencias en términos de tratamiento, prevención primaria y secundaria.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura, mediante búsqueda de artículos científicos en Medline a través de Pubmed, SciELO y LILACS. La estrategia de búsqueda se elaboró utilizando los términos Medical Subject Heading Terms (MeSH): Cardiovascular diseases, woman, Peripheral Arterial Disease, acute myocardial infarction, Stroke. Se buscó en forma individual o en conjunto con los operadores booleano “AND” “OR”. La búsqueda bi-

bliográfica se llevó a cabo en artículos publicados desde el año 1991 hasta 2022 y limitó a artículos en idioma inglés y español. Los artículos encontrados por la búsqueda preliminar se analizaron por medio de lectura crítica a los resúmenes o texto completo.

Epidemiología

La ECV afecta 6.6 millones de mujeres en los Estados Unidos anualmente, y es la principal causa de morbilidad y mortalidad en este grupo (7). Provoca 8.6 millones de muertes anualmente, lo que comprende un tercio de todas las muertes entre las mujeres alrededor del mundo (8)cardiovascular disease (CVD. La enfermedad coronaria en la mujer se produce 9 años después con respecto a los hombres, (65 años vs 59 años) (7) y está asociado con mayor riesgo de morbilidad y mortalidad por insuficiencia cardiaca (9).

La representación de las mujeres en los ensayos clínicos cardiovasculares ha fluctuado en las dos últimas décadas, del 20% durante el período de 1966 a 1990, 25% desde 1991 a 2000 (10) y en la última década entre el 33 a 38% (11). La explicación de este fenómeno es probable que se deba la inclusión de pacientes cuya edad media es de 60 años o menos (11).

Diferencias anatómicas, histológicas y fisiológicas de genero

La diferencia de género parte desde la morfología cardiovascular determinada por los genes Hand1 y Hand2 en el cromosoma 4, los cuales determinan la morfogénesis cardiaca. El corazón de las mujeres presenta un tamaño, peso y masa ventricular menor que los hombres, así mismo las arterias coronarias son de menor calibre, con mayor tortuosidad y una dominancia derecha (12). Histológicamente los cardiomiocitos son del mismo tamaño, sin embargo, los hombres tienden a aumentar el número de células binucleares y tienen una tasa considerablemente más alta de apoptosis celular por año, lo cual representa una mayor fragilidad en comparación con las mujeres (12). Fisiológicamente estas tienen una FC mayor 80lpm vs 70lpm, un volumen latido y un gasto cardiaco menor de 4.5 vs 5L/min en comparación con los hombres y en etapa premenopáusica una mayor distensibilidad arterial y del ventrículo izquierdo (13).

Hormonas sexuales y su beneficio cardiovascular:

La etapa premenopáusica está claramente identificada como un periodo de menores desenlaces cardiovasculares. La mayoría de los efectos de las hormonas sexuales se basan en expresiones génicas (14), por ejemplo, a nivel vascular la expresión de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS), favorece la vasodilatación, disminución de la presión arterial y un aumento

del tono parasimpático (15). Los estrógenos han demostrado tener un efecto antioxidante mediado por la unión al receptor alfa-estrogénico, lo que potencia la expresión de la cistationina-γ-liasa (CSE) una enzima generadora de sulfuro de hidrógeno, de esta forma atenúa las especies reactivas de oxígeno y la apoptosis del cardiomiocito por supresión de la isquemia/reperfusión (16). El bloqueo de los efectos pro-fibróticos de la angiotensina II, y de la endotelina-1 sobre metaloproteinasas es otro de los beneficios de los estrógenos (17). Adicionalmente, la etapa premenopáusica se ha asociado a niveles de colesterol LDL más bajos, y de HDL más altos con respecto a las postmenopáusicas (14),

La expectativa de vida de las mujeres es aproximadamente 5 años más que la de los hombres, esta estadística se ha atribuido principalmente al factor protector de los estrógenos durante la etapa fértil femenina. Además, se ha establecido que en este periodo las mujeres tienen niveles de hormona de crecimiento (GH) hasta dos veces por encima de los hombres, conociéndose la importancia de esta hormona en regulación de apoptosis, envejecimiento celular, y a nivel del miocardio un aumento de la síntesis proteica y disminución de los depósitos lipídicos arteriales (18).

En la etapa post menopaúsica, la hormona sexual que predomina es la estrona, producida a nivel de los ovarios y en el tejido graso. En este periodo se pierden los beneficios previamente mencionados, lo que favorece el aumento de los factores de riesgo establecidos a continuación (14).

Factores de riesgo tradicionales

El estudio INTERHEART demostró una carga diferente de factores de riesgo entre hombres y mujeres para IAM. Esto permitió encontrar que la hipertensión, diabetes mellitus, tabaquismo, uso de alcohol e inactividad física se asociaron más fuertemente con IAM en mujeres que hombres; y además, se encontraron diferencias significativas en cuanto a los factores psicosociales (4,19) Injuries, and Risk Factors Study 2017 (GBD 2017).

Dislipidemia: constituye el factor de riesgo ajustado a la población, más alto entre las mujeres, con un 41.7% comparado con otros factores de riesgo conocidos para ECV (20). Sin embargo, este factor se observa en las mujeres postmenopáusicas, en quienes se documenta disminución de la relación colesterol HDL 2/3, aumento de APO B, triglicéridos y colesterol LDL (21).

Hipertensión arterial (HTA): permanece como el factor de riesgo modificable más común para ECV, con un impacto actual del 33.4% en

las mujeres adultas en Estados Unidos (21). Se ha documentado que la presión arterial sistólica se eleva con mayor rapidez en las mujeres con edad avanzada comparada con hombres, posiblemente por la disminución de los niveles de estrógenos en la menopausia, la sobrerregulación del sistema renina angiotensina, con incremento de la actividad de renina en plasma; el incremento de la sensibilidad a la sal y la actividad del sistema simpático en la postmenopausia comparada con las mujeres premenopáusicas (22). Asimismo, la hipertensión moderada o limítrofe causa más disfunción endotelial y complicaciones cardiovasculares en mujeres. Cabe anotar que se ha sugerido que las mujeres postmenopáusicas presentan un patrón de PA sin **dipping** (descenso) durante la noche, lo cual podría explicar la mayor incidencia de eventos cardiovasculares atribuidos a la PA durante la noche en las mujeres, lo que demuestra la importancia y el efecto beneficioso superior del control de la PA cuando se utiliza una determinación ambulatoria de la PA en lugar de la convencional (23).

Diabetes mellitus (DM): la diabetes es un factor de riesgo mucho más influyente en las mujeres. Peters et al. (24), a través de una revisión sistemática y meta-análisis, describieron que el riesgo relativo (RR) para la incidencia de enfermedad coronaria asociada con diabetes comparada con no diabetes fue de 2.82 en mujeres y 2.16 en hombres; y, además, el RR para enfermedad coronaria en mujeres con diabetes fue de 1.44 (IC 95% 1,27-1,63) comparado con hombres diabéticos. El riesgo de enfermedad coronaria fatal es 50% más alto en aquellas con diagnóstico de DM, lo que puede ser explicado en parte, a una alta tasa de factores de riesgo coexistentes en mujeres con diabetes y una mayor supervivencia de las mujeres sin diabetes (25).

Tabaquismo: en las mujeres, el tabaquismo es más deletéreo, con un 25% más de riesgo de enfermedad coronaria entre las fumadoras en comparación con los hombres, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular (26). Es especialmente importante en las menores de 55 años, en donde incrementa el riesgo de IAM hasta 7 veces (25). En general, el cigarrillo disminuye la generación y biodisponibilidad del óxido nítrico, incrementa el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria, lo que explica su relación con la iniciación y progresión de la enfermedad aterotrombótica; sin embargo, en mujeres premenopáusicas, sus consecuencias se han visto potenciadas, al considerar su efecto anti-estrogénico y el papel que tiene esta hormona, al incrementar la liberación de óxido nítrico (27).

Inactividad física: tiene una fuerte asociación, con el menor riesgo en aquellas con los más altos niveles de actividad. Se ha descrito que después de los 30 años, el riesgo de ECV atribuido a inactividad física sobrepasa los demás factores en las mujeres (28).

En la tabla 1 se resumen los factores de riesgo tradicionales para ECV en la mujer.

Tabla 1. Factores de riesgo tradicionales para IAM de acuerdo al género.

Factor de riesgo	Frecuencia del Factor de riesgo	Odds ratio (95%IC)		P interacción
		Mujer	Hombre	
ApoB/ApoA1	24.3	3.3 (2.85-3.82)	2.87 (2.63-3.31)	0.20
Diabetes	7.97	4.26 (3.68-4.94)	2.67 (2.43-2.94)	<0.0001
HTA	28.3	2.95 (2.66-3.28)	2.32 (2.16-2.48)	0.0001
Relación cintura-cadera	33.3	2.26 (1.98-2.57)	2.24 (2.08-2.42)	0.03
Factores sicosociales	88.6	3.49 (2.4-5.09)	2.58 (2.11-3.15)	0.02
Tabaquismo activo	9.2	2.86 (2.47-3.32)	3.04 (2.84-3.26)	0.06
Actividad física	16.5	2.07 (1.77-2.43)	1.3 (1.2-1.41)	<0.0001
Dieta	17.9	1.78 (1.54-2.04)	1.68 (1.56-1.82)	0.20
Consumo de alcohol	11.2	2.42 (2-2.93)	1.13 (1.06-1.21)	<0.0001

Nota: Adaptado de Kandasamy S, Anand, S. *Can. J. Cardiol.* 34, 450–457. (2018) (8)

Factores de riesgo no tradicionales

Depresión y ansiedad: su relación con ECV se debe a causas multifactoriales, entre las que se encuentra un cambio en los hábitos comportamentales (aumento del tabaquismo, falta de ejercicio y factores dietarios); así como mecanismos psicológicos que conllevan a alteraciones neuroendocrinas, respuesta inflamatoria, reactivación plaquetaria y disfunción endotelial (29). Las mujeres deprimidas muestran un riesgo superior de desarrollar IAM o accidente cerebrovascular (ACV) (29). Al mismo tiempo, existe un reconocimiento creciente del abuso hacia la mujer como un determinante de salud pública con efectos reconocidos a largo plazo sobre la salud cardiovascular de la mujer (30)

Evidencia reciente demarca al estado proinflamatorio, alteraciones en el eje hipotálamo-pituitario-adrenal, el sistema renina angiotensina aldosterona y la vía serotonina/kinurenina, que contribuye posiblemente al desarrollo de depresión y ECV (31).

Factores de riesgo propios de la mujer:

Hormonas, menopausia y terapia de reemplazo hormonal (TRH): después de la menopausia, la incidencia de ECV aumenta sustancialmente, así como la mortalidad entre aquellas con menopausia precoz; esto mostró en algunos estudios que la terapia de reemplazo hormonal para prevención primaria y secundaria incrementa el riesgo de enfermedad coronaria, cáncer de mama y eventos tromboembólicos venosos (21). Múltiples estudios actuales han intentado dilucidar el inicio de TRH, y consideran que el mayor valor de inicio está justo después del comienzo de la menopausia, cuando aún el corazón y las arterias coronarias de la mujer están jóvenes y son más receptivas para los efectos benéficos de los estrógenos. Kim et al. (32). realizaron una revisión sistemática publicada recientemente, en la que se incluyeron 26 ensayos clínicos aleatorizados y 47 observacionales, que documentaron un riesgo aumentado de tromboembolismo venoso, ACV y un riesgo reducido de IAM en estudios observacionales; con los efectos clínicos dependientes del tiempo de iniciación de la TRH, la enfermedad subyacente, y la ruta de administración. En este punto, el beneficio de la TRH continúa siendo controversial, aunque recomendada para el control de síntomas de hipoes-trogenismo, inicio temprano en insuficiencia ovárica precoz o menopausia precoz para prevención de osteoporosis, ECV y deterioro cognitivo (33,34).

Embarazo: la gestación es una prueba de estrés para la mujer y provee una oportunidad única para analizar su riesgo futuro para desarrollar ECV (21). La preeclampsia por su parte está relacionada independientemente con un riesgo 4 veces mayor de falla cardíaca incidente, 2 veces mayor de enfermedad coronaria; así como la diabetes gestacional está relacionada con un riesgo 8 veces mayor de desarrollo de DM2 y 3 veces mayor para desarrollo de eventos cardiovasculares futuros (35).

El antecedente de parto pretérmino e hijos pequeños para la edad gestacional, se encuentra asociado con un aumento de 1.4 a 2 veces el riesgo de desarrollar ECV (36).

Falla ovárica precoz: cuando es prematura, es decir, previo a la edad de 40 o 45 años, se relaciona con aumento del RCV (35). Se ha documentado que las mujeres con esta entidad se presentan con factores de riesgo menos favorables como incremento de la circunferencia de cintura y una alta prevalencia de hipertensión y síndrome metabólico comparado con mujeres con una edad e índice de masa corporal similar (37).

Biomarcadores inflamatorios, enfermedad autoinmune: las enfermedades autoinmunes suelen ser más comunes en las mujeres y constituyen un factor de riesgo adicional que han demostrado confieren un aumento en el RCV (38). Esta asociación se ha reportado en la literatura por décadas, y la mayor evidencia disponible se encuentra en lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoide (AR). Se ha documentado que la AR resulta en 3 veces más riesgo de mortalidad CV por eventos como IAM o ACV, e incluso, las mujeres con AR tienen un riesgo mayor de IAM que los hombres con el mismo diagnóstico (39). Los pacientes con LES tienen marcadamente mayor morbilidad y mortalidad asociada con ECV, incluso las mujeres entre 35 y 45 años tienen particularmente un riesgo de IAM 50 veces mayor comparado con controles de la población general.

Otros factores: es importante considerarlos para la estratificación del riesgo como la menarca precoz (menor de 10 años), el síndrome de ovario poliquístico (SOP), el uso de anticonceptivos hormonales, cáncer de mama, abortos (35). La lactancia por su parte, se ha sugerido como protectora contra HTA futura y ECV, especialmente si se realiza por un mínimo de 6 meses (40).

La Tabla 2 representa los factores de riesgo propios de la mujer.

Tabla 2. Factores de riesgo propios de la mujer.

Factor de riesgo	ECV	EAC	HTA	ACV	DM2
SOP	+	-	+	-	+++
IOP	++	++	-	-	-
HTIE	++	+	+++	+	++
Preeclampsia	++	++	+++	++	++
DMG	++	++	+++	-	+++
Embarazo PT <37 ss	++	+	+	++	++
Paridad ≥1	++	-	-	-	-
Paridad ≥5	+++	-	-	-	-
Aborto ≥1	-	+	-	-	-
Aborto 2+/3+	-	++	-	-	-
PEG <10th	++	++	-	++	-
Mortinato	-	++	-	-	-

Convenciones: ECV: enfermedad cardiovascular, EAC: enfermedad arterial coronaria, HTA: hipertensión arterial, ACV: accidente cerebrovascular, DM2: Diabetes mellitus tipo 2, SOP: síndrome de ovario poliquístico. IOP:

insuficiencia ovárica primaria. HTIE: Hipertensión inducida por el embarazo. DMG: Diabetes Mellitus Gestacional. PT: Pretérmino, PEG: pequeño para la edad gestacional. +: Asociación débil de estudios de cohorte, RR: 1 – 1.5. ++: Asociación moderada, RR: 1.5 – 2.5 en estudios de cohorte. +++: Asociación fuerte, RR>2.5 en estudios de cohorte.

Nota: Adaptado de Gao, Z., Chen, Z, Med. Nov.Technol. Devices 4, 100025 (2019) (41)

Enfermedades cardiovasculares en la mujer:

Enfermedad arterial coronaria (EAC):

La EAC, se desarrolla entre ocho y diez años más tarde en las mujeres (19), con una incidencia 2,6 veces mayor de eventos cardiovasculares en posmenopáusicas en comparación con premenopáusicas (41). El estudio *Polaspire* mostró que las mujeres con EAC eran mayores ($p < 0,001$) y con mayor índice de factores de riesgo CV que los hombres ($p = 0,036$) (42). Las mujeres superan a los hombres en incidencia de SCA después de los 75 años (43), Sin embargo, aquellas que se presentan por debajo de los 60 años, se asocian con una mortalidad hasta 2 veces mayor que la de un hombre de la misma edad (44). Esto podría estar relacionado con lo mencionado anteriormente: vasos coronarios más pequeños, menor distensibilidad diastólica, retraso en el diagnóstico, menor probabilidad de recibir terapia de reperfusión y terapia médica óptima.

Además, fisiopatológicamente las mujeres generan erosión de placa con posterior embolización distal, mientras que los hombres producen ruptura de placa con trombosis local (45). La EAC en mujeres se caracteriza por una carga aterosclerótica más difusa a menudo asociada con disfunción microvascular y endotelial, además existe mayor angina residual tras revascularización miocárdica (46). Por otro lado, la estenosis coronaria epicárdica es típica de hombres (40).

El consenso de la sociedad de tomografía computarizada cardiovascular (en adelante SCCT) establece las recomendaciones del uso de angiotomografía de arterias coronarias (CCTA) en pacientes con dolor torácico estable, donde se ha demostrado la reducción de pruebas posteriores a una exploración tomográfica normal. En el ensayo PROMISE, la tasa de MACE para mujeres con un CCTA negativo fueron similares a las de mujeres con una prueba de esfuerzo negativa. Por otro lado, las mujeres con un CCTA anormal tenían tasas más altas de MACE que las mujeres con un prueba de estrés anormal, lo que sugiere que las mujeres podrían beneficiarse parti-

cularmente de un enfoque guiado por CCTA por su mejor valor pronóstico (47).

Síndrome de Takotsubo:

Es una condición en la cual hay una disfunción súbita, severa y reversible del ventrículo izquierdo, desencadenada por un estrés psicológico o físico agudo (48). Una de las características de esta patología, descrita por primera vez en Japón en 1990, es su abrumadora preponderancia por el género femenino; pues aunque constituye del 1 al 3% de los casos de SCA, su prevalencia en el género femenino va de 6 a 9.8%, mientras que en hombres es menor del 0.5%, aquí la mayoría (90%) son adultas postmenopáusicas, con un promedio de edad de 67 años (49). El pronóstico es generalmente bueno para los pacientes que sobreviven a la fase aguda inicial de falla cardíaca y no se conoce si los resultados difieren por sexo. La mortalidad intrahospitalaria varía de 0 a 8%, mientras que la mortalidad a un año es de 1 a 2%. Las complicaciones ocurren típicamente en la primera fase, relacionada sobre todo con falla cardíaca, arritmias ventriculares, ruptura de la pared libre del ventrículo izquierdo, trombos murales y el riesgo de embolización sistémica (50).

Diseción espontánea de arterias coronarias (SCAD):

Es la separación no traumática o iatrogénica de las paredes arteriales coronarias, generalmente entre la íntima y la media o la media y la adventicia, lo que crea un falso lumen, con hematoma intramural, que comprime el lumen arterial, esto disminuye el flujo sanguíneo y produce isquemia o infarto (51). Estudios recientes han descrito una prevalencia del 0.07% a 1.1%, afecta predominantemente a las mujeres jóvenes, en quienes constituye del 81 al 92%. Cuando se trata de SCA, la SCAD es la etiología en hasta el 35% de los casos de las mujeres menores de 50 años, y es la etiología más común de IAM asociado con embarazo (52). Debe ser sospechado en cualquier mujer premenopáusica que se presenta con SCA sin factores de riesgo típicos de aterosclerosis, ausencia de lesiones ateroscleróticas en arterias coronarias, estado periparto, historia de displasia fibromuscular, desórdenes del tejido conectivo (síndrome de Marfan, Síndrome de Ehler Danlos), inflamación sistémica relevante (LES, enfermedad de Chron, sarcoidosis) o eventos estresantes precipitantes (emocionales o físicos como ejercicio intenso) (51). Este tipo de lesión se ha descrito con mayor frecuencia en la arteria descendente anterior, aunque también se ha descrito afectación multivazo (51).

Espasmo arterial Coronario:

Es un fenómeno bien conocido de dolor torácico recurrente en reposo con elevación transitoria del segmento ST. Su patogénesis es multifactorial, incluye hiperactividad de la musculatura lisa vascular, disfunción endotelial, inflamación, estrés oxidativo y un desequilibrio del sistema nervioso autónomo. El mayor factor de riesgo es el tabaquismo, con posibles desencadenantes como el uso de alucinógenos tales como la cocaína, efedrina y otras drogas (53). La prevalencia de angina vasoespástica se ha reportado repetitivamente que es mayor en hombres que en mujeres, sin embargo, Lee et al. (54) documentaron que las mujeres con espasmo coronario eran menores y mostraban una menor prevalencia de tabaquismo o estenosis coronaria fija comparadas con los hombres. Asimismo, el riesgo de desenlaces cardiovasculares adversos (MACE) fue similar entre ambos géneros y en modelo multivariado, la proteína C Reactiva de alta sensibilidad fue un predictor significativo de MACE en hombres, pero no en mujeres.

Isquemia sin enfermedad arterial obstructiva coronaria (INOCA) e infarto sin enfermedad arterial obstructiva coronaria (MINOCA) en mujeres:

El 15% de los hombres y el 30% de las mujeres con angina e isquemia en la prueba de estrés no tendrá obstrucción coronaria en la angiografía coronaria invasiva (INOCA). Siendo esta más común en mujeres, entre los 45 a 65 años (55). La prevalencia varía entre el 34-62% (56). El estudio WISE sugiere que más de la mitad de los pacientes con INOCA tienen enfermedad microvascular coronaria (CMD), indicada por una reserva de flujo coronario anormal (CFR) (57,58). La INOCA se correlaciona con una tasa de eventos cardiovasculares mayores de 2.5% por año (57), angina recurrente y angiografía repetida, mala calidad de vida (QoL) y altos costos cardiovasculares similares a la EAC obstructiva (59,60)

Por otra parte, hasta 6% de los pacientes con síndrome coronario agudo (en adelante SCA) sufre un infarto de miocardio sin enfermedad arterial coronaria obstructiva (MINOCA). El diagnóstico de MINOCA se establece en pacientes que cumplen criterios de IAM según la cuarta definición de infarto con un cateterismo si evidencia de lesiones $\geq 50\%$ (60). MINOCA se enfrenta a una calidad de vida reducida y resultados cardíacos adversos lo que incluye un 4,7% de mortalidad por todas las causas a los 12 meses. Los pacientes en el brazo de CCTA del ensayo PROMISE, mostraron un mayor

riesgo de MACE en mujeres con placas ateroscleróticas de alto riesgo, definida como: remodelación positiva, baja atenuación o signo del anillo de la servilleta (61). En un estudio de mujeres con MINOCA, se identificó la causa en el 85% de mujeres cuando se implementó una combinación de tomografía de coherencia óptica intracoronaria (en adelante TCO) y resonancia magnética cardíaca (en adelante RMN-C) (62). La RMN cardíaca juega un papel vital en la exclusión de miocarditis y otras cardiomiopatías (63). Así mismo como las pruebas de vasorreactividad, la detección de trombofilia y la ecografía intravascular podrían participar en el proceso diagnóstico de MINOCA (63). Se demostró en un estudio prospectivo canadiense de pacientes con INOCA y MINOCA que la asistencia a un centro cardiovascular dedicado a mujeres mejora el rendimiento diagnóstico, además estas estrategias a largo plazo podrían mejorar el control de los factores de riesgo, control de angina, calidad de vida, menos visitas al departamento de emergencias y hospitalizaciones por angina al año en estos pacientes altamente sintomáticos. Aún están pendientes estudios con resultados a largo plazo que impacten en desenlaces cardiovasculares (64).

Tratamiento del SCA en la mujer

El SCA es causado por diferentes mecanismos fisiopatológicos como se mencionó anteriormente y en la mujer la ruptura de placa no constituye la principal etiología causal. Por este motivo, el manejo debe ser individualizado.

Cabe destacar, que aun actualmente en términos de tratamiento, se ha encontrado que las mujeres con angiografía coronaria que muestra enfermedad de un vaso, son menos llevadas a realización de angioplastia, así como a revascularización por bypass coronario cuando presentan enfermedad de 2 o 3 vasos si se compara con hombres (65).

El uso de herramientas como la TCO, ha tenido impacto en el tratamiento, pues ayuda a identificar la trombosis desencadenada por erosión o ruptura de placa. Esto ha permitido la selección de pacientes que pueden ser tratados con estrategias que reduzcan los trombos como la terapia lítica dirigida por catéter (plasma) sin implante de stent que puede ser más seguro y eficaz (66). Esto es posible, pues la ruptura parece involucrar mecanismos de obstrucción luminal, mientras que las lesiones en la erosión exhiben menor estrechamiento y por tanto, después de la remoción del trombo, el tratamiento con antiplaquetarios puede permitir la cicatrización de la capa endotelial. Adicionalmente, el rol de agentes antitrombina puede

justificarse, pues el riesgo de hemorragia intraplaca es más baja cuando la capa fibrosa está intacta. Al evitar el implante de stent, se podrían reducir los riesgos de complicaciones tanto tempranas (disección, embolismo, trombosis oclusiva) como tardías (restenosis, neoaterosclerosis y trombosis) (67). De ahí que el estudio EROSION (68) haya demostrado el éxito del tratamiento de pacientes con erosión de placa a través de aspirina más ticagrelor, y su seguimiento a un año (69) continuó confirmando una mayor reducción del volumen del trombo en el seguimiento y que además el 92.5% de pacientes con SCA permanecieron libres de eventos cardiovasculares mayores. La figura 1 muestra este acercamiento.

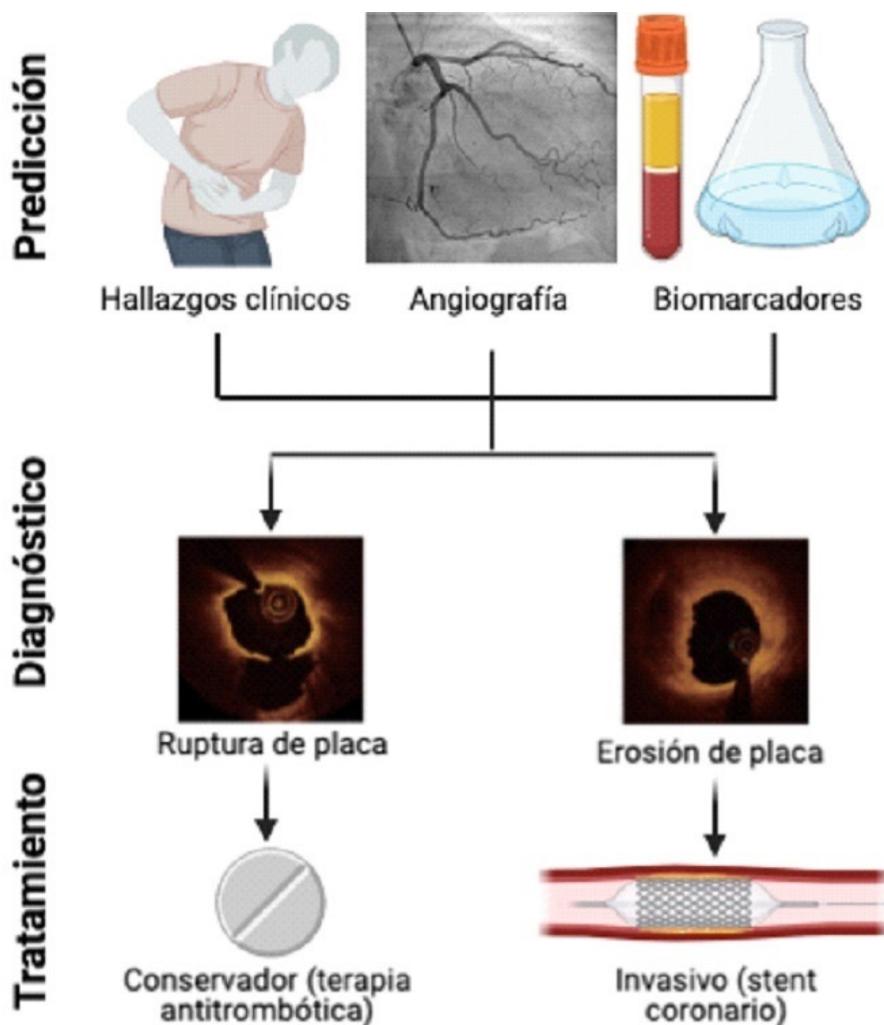


Figura 1. Predicción, diagnóstico y tratamiento de la erosión de placa.

En cuanto a la farmacoterapia general, también existen diferencias significativas de acuerdo al género, lo cual puede alterar las elecciones terapéuticas para las mujeres (7). La tabla 3 muestra estas diferencias.

Tabla 3. Terapia farmacológica en mujeres

Medicación	Riesgo de mortalidad para mujeres	Efectos adversos en mujeres
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	No beneficios en la mortalidad por disfunción ventricular izquierda	Más tos seca
Aspirina	Mayor protección en contra de ACV. Menor protección en IAM	Mayor riesgo de sangrado
Beta-bloqueadores	Más sensibilidad dosis respuesta para presión arterial y frecuencia cardíaca	No hay diferencias identificadas
Digoxina	Aumento de la mortalidad	No hay diferencias identificadas
Estatinas	No diferencias	Mayor incidencia de miopatía

Nota: adaptada de Leonard, E. A, Marshall, R. J *Prim. Care Clin. Off. Pract.* **45**, 131-141 (2018) (7).

Pronóstico

Las mujeres con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (en adelante ECVA) reportan una experiencia más deficiente, menor calidad de vida relacionada con la salud, y una percepción más desfavorable de su salud en comparación con los hombres; lo que tiene una importante implicación en la salud pública, pues requiere más investigación hacia el entendimiento de las diferencias específicas respecto a la calidad del cuidado de salud relacionado con el género (70).

El IAM en mujeres merece especial atención pues tienen un peor pronóstico intrahospitalario y a largo término. Tienen dos veces más mortalidad comparada con hombres, incluso en la era trombolítica (71). A pesar del pronóstico mejorado en mujeres tratadas con intervención percutánea, tienen un riesgo más alto de mortalidad intrahospitalaria, sangrado mayor, reinfarto y readmisión posterior al procedimiento. Asimismo, cuando son llevadas a cirugía de revascularización miocárdica, presentan más complicaciones postoperatorias como injuria renal e IAM postoperatorio (25).

De igual forma, las tasas de complicaciones después del IAM son mayores, tales como complicaciones mecánicas, en especial, regurgitación mitral severa y síntomas de falla cardíaca, posiblemente relacionadas con la presencia de otras comorbilidades concomitantes (25).

Prevención y asesoría del RCV en la mujer:

En este contexto, también es más probable que las mujeres sean asignadas a una categoría de riesgo de ECV menor y reciben, por tanto, una terapia médica menos intensiva, tanto farmacológica, como invasiva, así como recomendaciones en su estilo de vida, en comparación con

hombres (11). Walli et al.(72) en un estudio reciente, documentaron que el tratamiento para ECV es más común en mujeres que en hombres en prevención primaria, con resultados más favorables en el género femenino, aunque menor intervención en términos de prevención secundaria. El estudio CONCORDANCE realizado en 43 hospitales canadienses, demostró que a 6 meses posterior a IAM ya existe un 29% más de MACE con respecto a los hombres, así mismo al año solo el 35% se encontraban en rehabilitación cardíaca y el 16% reciben menos medicación que los varones con respecto a las recomendaciones de las guías (73). Es importante optimizar las estrategias de control de factores de riesgo, dado que es deficiente en las mujeres. El registro EUROASPIRE V, demostró un peor control de factores de riesgo en un 10% con respecto a los hombres en términos de tabaquismo, actividad física, control de peso, metas de colesterol LDL y HbA1c (74).

Uso de estatinas: revisiones sistemáticas documentan que la inclusión de mujeres y adultos mayores en lo concerniente a medicación que reduce los lípidos, aunque ha aumentado a lo largo del tiempo, continúan siendo poco representados lo que limita la evidencia base para la eficacia y seguridad en estos subgrupos (75). Por este motivo, aunque la terapia farmacológica de dislipidemia para prevención secundaria ha mostrado ser igual de efectiva en mujeres y hombres para la reducción de eventos cardíacos recurrentes y reducción de la mortalidad (76), en prevención primaria, los datos son más limitados en lo que concierne al género femenino, e incluso se ha encontrado que no genera reducción significativa en la mortalidad (77), y por el contrario puede contribuir a una mayor probabilidad de desarrollar diabetes mellitus (en adelante DM) y mialgias en las mujeres (78).

La revisión reciente de prevención primaria de ECV en las mujeres (23), considera que toda mujer debe recibir estatina en contexto de prevención secundaria, hiperlipidemia primaria C-LDL \geq 190mg/dL, DM, y en el caso de prevención primaria si la edad está entre 40 a 75 años y presenta RCV alto, o intermedio asociado a factores de riesgo potenciadores entre los que se encuentran los específicos de la mujer (23).

El Score de calcio para reajuste del riesgo cardiovascular: adicional a las estrategias de evaluación de riesgo cardiovascular en prevención primaria y secundaria especificadas en las diferentes guías de práctica clínica, la implementación del puntaje de calcio coronario es un marcador de la extensión de enfermedad arterial coronaria (en adelanten EAC) y puede predecir la presencia de estenosis arterial, por lo que puede estar presente antes

de que la carga de la placa ocluya el lumen y conlleve a EAC clínicamente aparente (79). Se le ha atribuido una sensibilidad muy alta (generalmente >95%) y valor predictivo negativo de 99%. Mujeres clasificadas con riesgo intermedio-bajo por Framingham, que contaban con calcio de arterias coronarias (en adelante CAC) score de 0, tenían una mortalidad baja del 5 % a 15 años en comparación con 23.5% para mujeres con score >400 (80). Para puntajes de CAC score entre 1-99 existe controversia, sin embargo, se podría iniciar estatinas a dosis intermedia en riesgo estimado >7.5%, de lo contrario se podría realizar una nueva evaluación a 10 años. Por encima de este rango estaría claramente indicada la terapia con estatina, por lo que se variaría la dosis intermedia entre 100-300UA y de alta intensidad >300 UA (81). Esta estrategia ha permitido una mejor predicción de eventos cardiovasculares y modificar la intención de tratamiento sobre todo en mujeres con riesgo cardiovascular intermedio o cuando la puntuación de riesgo es inconsistente con el percibido por el clínico (79).

El uso de aspirina por su parte, solo se recomienda en prevención secundaria. En algunas ocasiones es posible la prevención primaria ante tabaquismo actual, puntuación elevada en el score de calcio, ateromatosis carotídea, antecedentes familiares de ECV prematura y riesgo bajo de hemorragia (23).

La figura 2 genera un acercamiento a este tema.

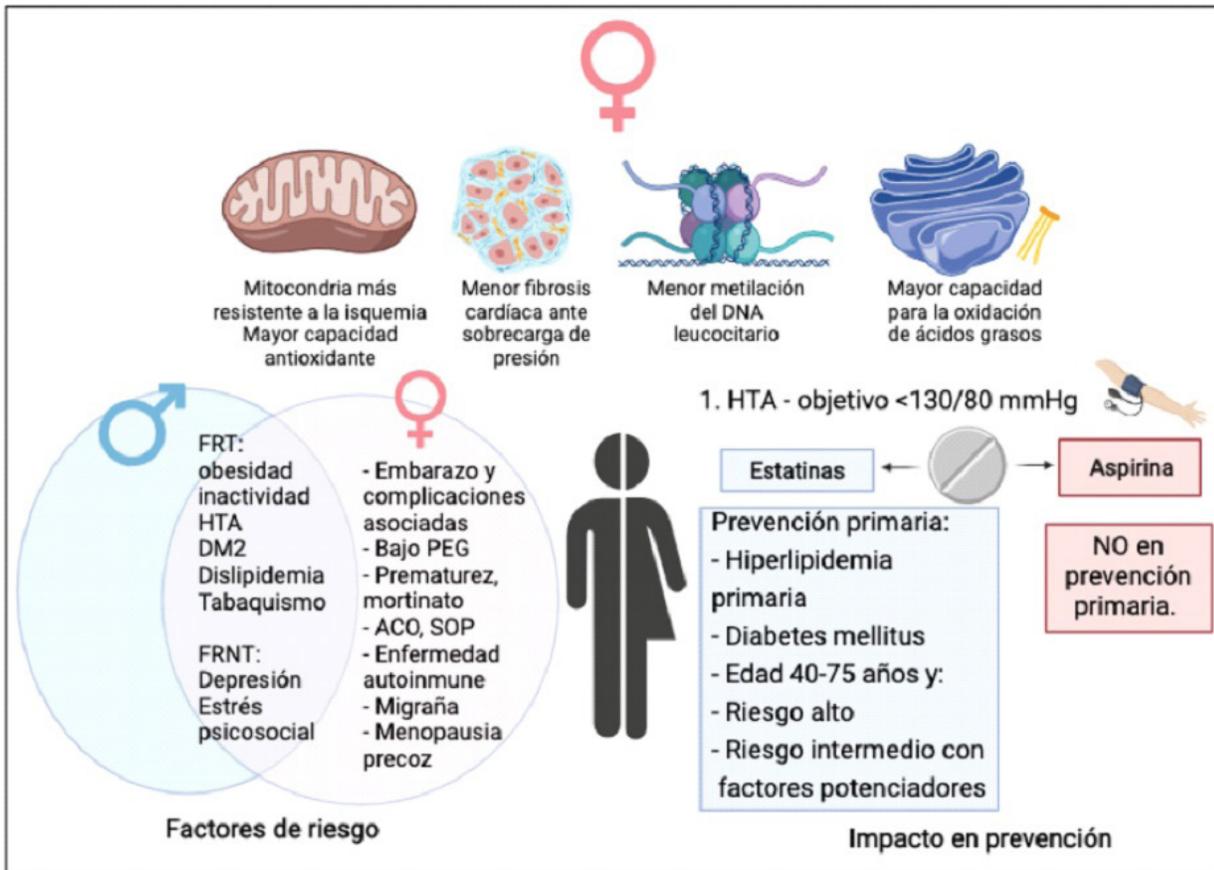


Figura 2. Generalidades de la ECV en la mujer.

Convenciones: DNA: ácido desoxirribonucleico, HTA: Hipertensión arterial, FRT: Factores de riesgo tradicionales, DM2: Diabetes Mellitus tipo 2, FRNT: Factores de riesgo no tradicionales, PEG: Peso para edad gestacional, ACO: anticonceptivos orales, SOP: Síndrome de ovario poliquístico.

Fuente: los autores

Programas de rehabilitación cardíaca en la mujer:

La mortalidad posterior a síndrome coronario agudo está estimada en un 10% aproximadamente, por lo que la rehabilitación cardíaca es un pilar en la prevención secundaria, sin embargo, hay registros donde se especifica que las mujeres son menos referidas, menos adheridas y completan menos los programas (82). Sin embargo un estudio australiano de 25 mil pacientes, documentó que aquellas mujeres que logran llegar a pro rehabilitación cardíaca reducen la mortalidad en 76% vs el 50% de los hombres (83). Otro estudio con población Sueca demostró que la rehabilitación cardíaca logró una reducción de mortalidad en 46 % en mujeres vs 19% en hombres (84). Existen registros donde se ha logrado una reducción de hasta un 3.1 % en los programas de rehabilitación; lo anterior demuestra la importancia de lograr un adecuado seguimiento y tratamiento en las mujeres con enfermedad cardiovascular establecida.

Depresión: las mujeres con este diagnóstico deben ser consideradas en riesgo de ECV y tamizadas para factores de riesgo cardiovascular (85).

Tamización en mujeres con trastorno hipertensivo del embarazo: recientemente, se describió que en las mujeres que tuvieron eventos adversos durante el embarazo, para la edad de 35 años, el número necesario para tamizar con el fin de diagnosticar a una mujer con hipertensión crónica es de 9 y con dislipidemia de 18. Por este motivo, es fundamental iniciar el tamizaje pronto después del parto (entre 6 a 8 semanas), con un seguimiento de 6 a 12 meses posterior a este, seguimiento anual cada 5 años de la tensión arterial y factores metabólicos. De esta manera, a los 50 años ya aplicarán a una asesoría de riesgo usual (86).

Enfoque del RCV en la mujer: las herramientas de cálculo del RCV, especialmente en mujeres jóvenes, no incluyeron este grupo específico de la población, por lo que no pueden asesorar con exactitud su riesgo, sobre todo al considerar los factores propios ya mencionados y que no son considerados en las mujeres (87). Las figuras 3 y 4 muestran el enfoque del abordaje del RCV en la mujer.

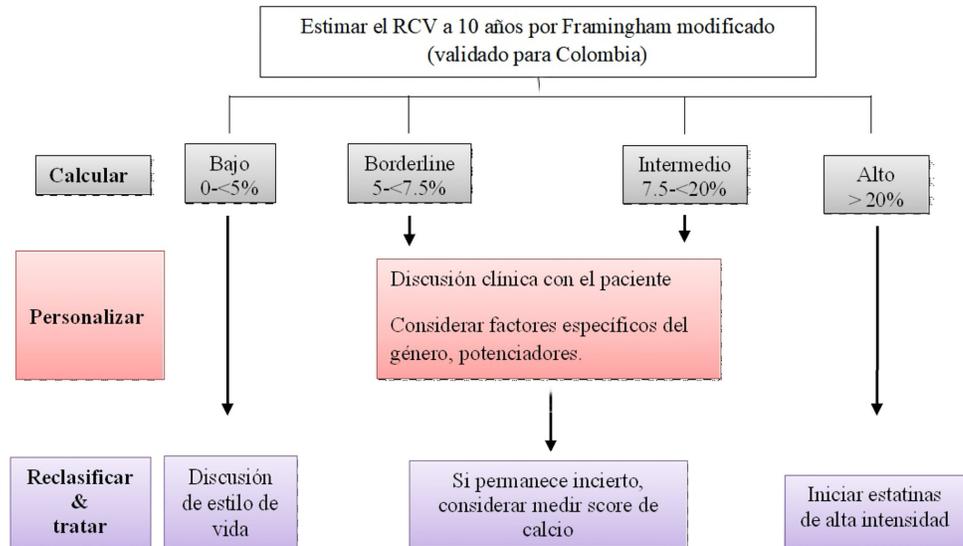


Figura 3. Individualización del RCV en las mujeres. **Adaptado de** Freaney, P. M., Khan, S. *Curr. Atheroscler. Rep.* 22, (2020)⁸⁹.

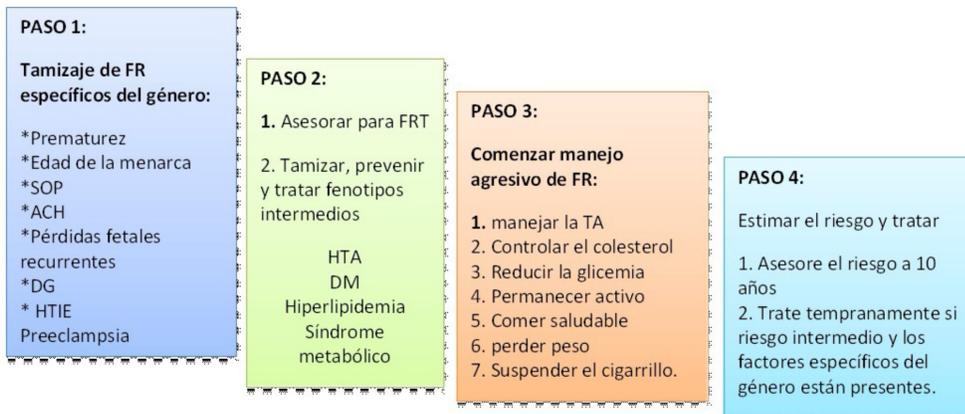


Figura 4. Pasos para la reducción de la ECV en la mujer. Adaptado de Agarwala, A., Michos, E. D. *Circulation* 141, 592–599 (2020)³⁵.

Conclusiones

La enfermedad cardiovascular en la mujer se ha consolidado como un tema de fundamental importancia para la categorización, individualización y el manejo específico acorde a factores de riesgo que son propios del género femenino. Se ha demostrado que, con las mujeres, la asociación pragmática que existe entre factores psicosociales, la protección cardiovascular que ofrecen los estrógenos y las formas atípicas de presentación, constituye una combinación que ha generado mayor mortalidad en este grupo poblacional al subdiagnosticar el SCA. Al igual que permite continuar investigaciones sobre una nueva perspectiva en el enfoque diagnóstico y terapéutico de acuerdo con el género y a su vez, la importancia de mayor inclusión en ensayos clínicos del género femenino, para acertar de manera objetiva en un tratamiento adecuado que permita priorizar a las mujeres.

Bibliografía

1. Mc Namara K, Alzubaidi H, Jackson JK. Cardiovascular disease as a leading cause of death: how are pharmacists getting involved? *Integr Pharm Res Pract.* 2019; 8: 1–11.
2. Lucía D, Díaz O, Andrés C, Charry A, Dary L, Solano B, et al. Propuesta de intervención del problema de salud pública de las enfermedades Cardiovasculares (ECV) en el Departamento del Putumayo. Putumayo: 2020.
3. Vaina S. Coronary artery disease in women: From the yentl syndrome to contemporary treatment. *World J Cardiol.* 2015; 7(1): 10.
4. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [Internet]. *Lancet.* . 2018 Nov 10 [cited 2022 Apr 14]; 392(10159): 1789–858.
5. Healy B. The Yentl Syndrome. *N Engl J Med.* 1991; 325(4): 274–6.

6. Ayanian JZ, Epstein AM. Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease [Internet]. *N Engl J Med.* 1991 Jul 25 [cited 2022 Nov 21]; 325(4): 221–5.
7. Leonard EA, Marshall RJ. Cardiovascular Disease in Women. *Prim Care - Clin Off Pract.* 2018; 45(1): 131–41.
8. Kandasamy S, Anand SS. Cardiovascular Disease Among Women From Vulnerable Populations: A Review. *Can J Cardiol.* 2018; 34(4): 450–7.
9. Cenko E, van der Schaar M, Yoon J, Manfrini O, Vasiljevic Z, Vavlukis M, et al. Sex-Related Differences in Heart Failure After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Nov 12; 74(19): 2379–89.
10. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *J Am Med Assoc.* 2001; 286(6): 708–13.
11. Balla S, Gomez SE, Rodriguez F. Disparities in Cardiovascular Care and Outcomes for Women From Racial/Ethnic Minority Backgrounds. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2020; 22(12).
12. Revuelta JM, Alconero-Camarero AR. Corazón de mujer. *Cirugía Cardiovasc.* 2020 Mar 1; 27(2): 39–41.
13. Prabhavathi K, Tamarai Selvi K, Poornima KN, Sarvanan A. Role of Biological Sex in Normal Cardiac Function and in its Disease Outcome – A Review [Internet]. *J Clin Diagn Res.* 2014 [cited 2022 Nov 28]; 8(8): BE01.
14. Kittnar O, Kittnar O. Selected Sex Related Differences in Pathophysiology of Cardiovascular System. *Physiol.Res.* 2020 [cited 2023 Jan 2]; 69: 21–31.
15. Dearing C, Handa RJ, Myers B. Sex differences in autonomic responses to stress: implications for cardiometabolic physiology [Internet]. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2022 Sep 1 [cited 2023 Jan 2]; 323(3): E281–9.
16. Romero-Becerra R, Santamans AM, Folgueira C, Sabio G. p38 MAPK Pathway in the Heart: New Insights in Health and Disease [Internet]. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 8 [cited 2023 Jan 2]; 21(19): 7412.
17. Chen P, Li B, Ou-Yang L. Role of estrogen receptors in health and disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Aug 18; 13: 1918.
18. van Esdonk MJ, Burggraaf J, van der Graaf PH, Stevens J. Model informed quantification of the feed-forward stimulation of growth hormone by growth hormone-releasing hormone [Internet]. *Br J Clin Pharmacol.* 2020 Aug 1 [cited 2023 Jan 2]; 86(8): 1575–584.
19. Anand SS, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH, et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study [Internet]. *Eur Heart J.* 2008 Apr 1 [cited 2022 Nov 21]; 29(7): 932–940.
20. Ghinassi B, Di Baldassarre A, Crescioli C. Biomolecules and Cardiovascular Diseases in Women [Internet]. *Biomolecules.* 2022 Dec 1 [cited 2023 Jan 2]; 12(12).
21. Bairey Merz CN, Ramineni T, Leong D. Sex-specific risk factors for cardiovascular disease in women-making cardiovascular disease real. *Curr Opin Cardiol.* 2018; 33(5): 500–5.
22. Maas AHEM, Appelman YEA. Gender differences in coronary heart disease. *Netherlands Hear J.* 2010; 18(12): 598–603.
23. Cho L, David M, Elgendy I, Epps K, Lindley K, Mehta PK, et al. Summary of Updated Recommendations for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(20): 2602–618.

24. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: A systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia*. 2014; 57(8):1542–551.
25. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN, et al. Acute Myocardial Infarction in Women : A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133(9): 916–947.
26. Montarello N, Chan WP (Alicia). Coronary artery disease in women. *Aust Prescr [Internet]*. 2022 Nov 30 [cited 2023 Jan 2]; 45(6): 193.
27. Silva FC da, Araújo BJ de, Cordeiro CS, Arruda VM, Faria BQ, Guerra JFDC, et al. Endothelial dysfunction due to the inhibition of the synthesis of nitric oxide: Proposal and characterization of an in vitro cellular model. *Front Physiol*. 2022 Nov 17; 13: 2413.
28. Sanghavi M, Gulati M. Cardiovascular Disease in Women: Primary and Secondary Cardiovascular Disease Prevention. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2016; 43(2): 265–285.
29. Bucciarelli V, Caterino AL, Bianco F, Caputi CG, Salerni S, Sciomer S, et al. Depression and cardiovascular disease: The deep blue sea of women's heart. *Trends Cardiovasc Med*. 2020; 30(3): 170–6.
30. Scott-Storey KA, Hodgins M, Wuest J. Modeling lifetime abuse and cardiovascular disease risk among women. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019; 19(1): 1–14.
31. Mattina GF, Van Lieshout RJ, Steiner M. Inflammation, depression and cardiovascular disease in women: the role of the immune system across critical reproductive events. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2019; 13: 1–26.
32. Kim JE, Chang JH, Jeong MJ, Choi J, Park JY, Baek C, et al. A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 1–13.
33. Keck C, Taylor M. Emerging Research on the Implications of Hormone Replacement Therapy on Coronary Heart Disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2018; 20(12): 18–21.
34. Sueldo MA del, Rivera MAM, Sánchez-Zambrano MB, Zilberman J, Múnera-Echeverri AG, Paniagua M, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Interamericana de Cardiología sobre prevención primaria de enfermedad cardiovascular en la mujer [Internet]. *Arch Cardiol México*. 2022 Jun 1 [cited 2022 Nov 22]; 92: 1–68.
35. Agarwala A, Michos ED, Samad Z, Ballantyne C, Virani SS. The Use of Sex-Specific Factors in the Assessment of Women's Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2020; 141(7): 592–9.
36. Maffei S, Guiducci L, Cugusi L, Cadeddu C, Deidda M, Gallina S, et al. Women-specific predictors of cardiovascular disease risk - new paradigms. *Int J Cardiol*. 2019; 286:190–7.
37. Gunning MN, Meun C, Van Rijn BB, Daan NMP, Van Lennep JER, Appelman Y, et al. The cardiovascular risk profile of middle age women previously diagnosed with premature ovarian insufficiency: A case-control study. *PLoS One*. 2020; 15(3):1–17.
38. Young L, Cho L. Unique cardiovascular risk factors in women. *Heart*. 2019; 105(21):1656–660.
39. Kurmann RD, Mankad R. Atherosclerotic Heart Disease in Women With Autoimmune Rheumatologic Inflammatory Conditions. *Can J Cardiol*. 2018; 34(4): 381–9.
40. Geraghty L, Figtree GA, Schutte AE, Patel S, Woodward M, Arnott C. Cardiovascular Disease in Women: From Pathophysiology to Novel and Emerging Risk Factors. *Hear Lung Circ*. 2021; 30(1): 9–17.
41. Anagnostis P, Lambrinoudaki I, Stevenson JC, Goulis DG. Menopause-associated risk of cardiovascular disease [Internet]. *Endocr Connect*. 2022 Apr 4 [cited 2023 Jan 2]; 11(4).

42. Undas A. Impact factor 2021 of Polish Archives of Internal Medicine. *Polish Arch Intern Med.* 2022 Aug 22; 132(7-8).
43. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, Bairey Merz CN, Chieffo A, Figtree GA, et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030 [Internet]. *Lancet.* 2021 Jun 19 [cited 2022 Nov 28]; 397(10292): 2385-438.
44. Shehab A, Bhagavathula AS, Alhabib KF, Ullah A, Suwaidi J Al, Almahmeed W, et al. Age-Related Sex Differences in Clinical Presentation, Management, and Outcomes in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Pooled Analysis of 15 532 Patients From 7 Arabian Gulf Registries [Internet]. *J Am Heart Assoc.* 2020 Feb 18 [cited 2022 Nov 28]; 9(4).
45. Kim HO, Kim CJ, Kim W, Cho JM, Soeda T, Takano M, et al. Relative risk of plaque erosion among different age and sex groups in patients with acute coronary syndrome. *J Thromb Thrombolysis.* 2020; 49(3): 352-9.
46. Vogel B, Goel R, Kunadian V, Kalkman DN, Chieffo A, Appelman Y, et al. Residual angina in female patients after coronary revascularization [Internet]. *Int J Cardiol.* 2019 Jul 1 [cited 2022 Nov 28]; 286: 208-213.
47. Pagidipati NJ, Hemal K, Coles A, Mark DB, Dolor RJ, Pellikka PA, et al. Sex Differences in Functional and CT Angiography Testing in Patients With Suspected Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Jun 7; 67(22): 2607-616.
48. Pagidipati NJ, Peterson ED. Acute coronary syndromes in women and men. *Nat Rev Cardiol.* 2016; 13(8): 471-480.
49. Schneider B, Sechtem U. Influence of Age and Gender in Takotsubo Syndrome. *Heart Fail Clin.* 2016; 12(4): 521-530.
50. Sharedalal P, Aronow WS. A review of diagnosis, etiology, assessment, and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease [Internet]. *Hosp Pract (1995).* 2021 Feb 1 [cited 2023 Jan 2]; 49(1): 12-21.
51. Review on Spontaneous Coronary Artery Dissection - American College of Cardiology [Internet]. [cited 2023 Jan 2]. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2020/08/19/12/09/spontaneous-coronary-artery-dissection>
52. Tweet MS, Kok SN, Hayes SN. Spontaneous coronary artery dissection in women: What is known and what is yet to be understood. *Clin Cardiol.* 2018; 41(2): 203-210.
53. Rehan R, Weaver J, Yong A. Coronary Vasospastic Angina: A Review of the Pathogenesis, Diagnosis, and Management [Internet]. *Life.* 2022 Aug 1 [cited 2023 Jan 2]; 12(8).
54. Lee DH, Park TK, Seong CS, Gwag H Bin, Lim AY, Oh MS, et al. Gender differences in long-term clinical outcomes and prognostic factors in patients with vasospastic angina. *Int J Cardiol.* 2017; 249: 6-11.
55. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas AHEM, et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *EuroIntervention.* 2021; 16(13):1049-069.
56. Reynolds HR, Shaw LJ, Min JK, Spertus JA, Chaitman BR, Berman DS, et al. Association of Sex With Severity of Coronary Artery Disease, Ischemia, and Symptom Burden in Patients With Moderate or Severe Ischemia: Secondary Analysis of the ISCHEMIA Randomized Clinical Trial [Internet]. *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1 [cited 2022 Nov 28]; 5(7):773-786.
57. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, Johnson BD, Shaw LJ, Handberg EM, et al. Adverse Cardiovascular Outcomes in Women With Nonobstructive Coronary Artery Disease: A Report From the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project [Internet]. *Arch Intern Med.* 2009 May 11 [cited 2022 Nov 28]; 169(9): 843-850.

58. Soleymani M, Masoudkabar F, Shabani M, Vasheghani-Farahani A, Behnoush AH, Khalaji A. Updates on Pharmacologic Management of Microvascular Angina [Internet]. *Cardiovasc Ther* . 2022 Oct 25 [cited 2023 Jan 2]; 2022:1–19.
59. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, et al. Age-and Sex-Related Differences in All-Cause Mortality Risk Based on Coronary Computed Tomography Angiography Findings Results From the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 Patients Without Known Coronary Artery Disease. 2011;
60. Luu JM, Wei J, Shufelt CL, Asif A, Tjoe B, Theriot P, et al. Clinical Practice Variations in the Management of Ischemia With No Obstructive Coronary Artery Disease [Internet]. *J Am Heart Assoc*. 2022 Oct 1 [cited 2023 Jan 2]; 11(19).
61. Ferencik M, Mayrhofer T, Bittner DO, Emami H, Puchner SB, Lu MT, et al. Use of High-Risk Coronary Atherosclerotic Plaque Detection for Risk Stratification of Patients With Stable Chest Pain: A Secondary Analysis of the PROMISE Randomized Clinical Trial [Internet]. *JAMA Cardiol*. 2018 Feb 1 [cited 2022 Nov 22]; 3(2):144–152.
62. Reynolds HR, Maehara A, Kwong RY, Sedlak T, Saw J, Smilowitz NR, et al. Coronary Optical Coherence Tomography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging to Determine Underlying Causes of Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries in Women. *Circulation*. 2021; 143(7): 624–640.
63. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio ALP, et al. CURRENT OPINION ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries on behalf of the WG on Cardiovascular Pharmacotherapy. [cited 2022 Nov 28]; Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/38/3/143/2967570>
64. Parvand M, Cai L, Ghadiri S, Humphries KH, Starovoytov A, Daniele P, et al. One-Year Prospective Follow-up of Women With INOCA and MINOCA at a Canadian Women’s Heart Centre [Internet]. *Can J Cardiol*. 2022 Oct 1 [cited 2022 Nov 28]; 38(10):1600–610.
65. Gudnadottir GS, Andersen K, Thrainsdottir IS, James SK, Lagerqvist B, Gudnason T. Gender differences in coronary angiography, subsequent interventions, and outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2017; 191: 65–74.
66. Sathyamurthy I, Sengottuvelu G. Can OCT change the therapeutic strategy in ACS due to plaque erosion? [Internet]. *Indian Heart J*. 2021 May 1 [cited 2023 Jan 2]; 73(3): 259–263.
67. Crea F, Vergallo R. Plaque erosion: Towards precision medicine in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2019; 288: 22–4.
68. Jia H, Dai J, Hou J, Xing L, Ma L, Liu H, et al. Effective anti-thrombotic therapy without stenting: Intravascular optical coherence tomography-based management in plaque erosion (the EROSIONstudy). *Eur Heart J*. 2017; 38(11): 792–800.
69. Xing L, Yamamoto E, Sugiyama T, Jia H, Ma L, Hu S, et al. EROSION Study (Effective Anti-Thrombotic Therapy Without Stenting: Intravascular Optical Coherence Tomography-Based Management in Plaque Erosion): A 1-Year Follow-Up Report. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017; 10(12): 1–8.
70. Okunrintemi V, Valero-Elizondo J, Patrick B, Salami J, Tibuakuu M, Ahmad S, et al. Gender differences in patient-reported outcomes among adults with atherosclerotic cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7(24).
71. Solimene MC. Coronary heart disease in women: A challenge for the 21st century. *Clinics*. 2010; 65(1): 99–106.
72. Walli-Attai M, Joseph P, Rosengren A, Chow CK, Rangarajan S, Lear SA, et al. Variations between women and men in risk factors, treatments, cardiovascular disease incidence, and death in 27 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2020; 396(10244): 97–109.

73. Hyun K, Negrone A, Redfern J, Atkins E, Chow C, Kilian J, et al. Gender Difference in Secondary Prevention of Cardiovascular Disease and Outcomes Following the Survival of Acute Coronary Syndrome [Internet]. *Hear Lung Circ.* 2021 [cited 2022 Nov 28]; 30:121–7.
74. Cífková R. Gender differences in secondary prevention of coronary heart disease: Far from closing the gap [Internet]. *Int J Cardiol.* 2022 May 15 [cited 2022 Nov 28]; 355: 52–3.
75. Khan SU, Khan MZ, Raghu Subramanian C, Riaz H, Khan MU, Lone AN, et al. Participation of Women and Older Participants in Randomized Clinical Trials of Lipid-Lowering Therapies: A Systematic Review. *JAMA Netw open.* 2020; 3(5): e205202.
76. Garcia M, Mulvagh SL, Merz CNB, Buring JE, Manson JAE. Cardiovascular disease in women: Clinical perspectives. *Circ Res.* 2016; 118(8): 1273–293.
77. Byrne P, Cullinan J, Smith A, Smith SM. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease: An overview of systematic reviews. *BMJ Open.* 2019; 9(4).
78. García M. Factores de riesgo cardiovascular desde la perspectiva de sexo y género. *Rev Colomb Cardiol.* 2018; 25(S1): 8–12.
79. Trejo MC, Medina H, Rojas CA. Utility of coronary calcium score in women. *Rev Colomb Cardiol.* 2018; 25:73–83.
80. Kelkar AA, Schultz WM, Khosa F, Schulman-Marcus J, O'Hartaigh BWJ, Gransar H, et al. Long-Term Prognosis after Coronary Artery Calcium Scoring among Low-Intermediate Risk Women and Men. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2022 Nov 22]; 9(4).
81. Grundy SM, Vega GL. Statin therapy for primary prevention in women: What is the role for coronary artery calcium? *J Clin Lipidol.* 2022 Jul 1; 16(4): 376–382.
82. Smith JR, Thomas RJ, Bonikowske AR, Hammer SM, Olson TP. Sex Differences in Cardiac Rehabilitation Outcomes. *Circ Res.* 2022 Feb 18; 130(4):552–565.
83. Colbert JD, Martin BJ, Haykowsky MJ, Hauer TL, Austford LD, Arena RA, et al. Cardiac rehabilitation referral, attendance and mortality in women. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2022 Nov 28]; 22(8): 979–986.
84. Rjan Ekblom O, Sa Cider A, Hambraeus K, Bäck M, Leosdottir M, Lö Nn A, et al. Participation in exercise-based cardiac rehabilitation is related to reduced total mortality in both men and women: results from the SWEDEHEARTregistry. [cited 2022 Nov 28];
85. Stock EO, Redberg R. Cardiovascular Disease in Women. *Curr Probl Cardiol.* 2012; 37(11): 450–526.
86. Benschop L, Duvekot JJ, Roeters Van Lennep JE. Future risk of cardiovascular disease risk factors and events in women after a hypertensive disorder of pregnancy. *Heart.* 2019; 105(16): 1273–8.
87. Arnott C, Patel S, Hyett J, Jennings G, Woodward M, Celermajer DS. Women and Cardiovascular Disease: Pregnancy, the Forgotten Risk Factor. *Hear Lung Circ.* 2020; 29(5): 662–7.