

Gratu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado

Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

## Cardiopatía isquémica aguda en la mujer

Egilea /Autora:

Jone López Martínez

Zuzendaria / Directora:

Leire Reguero Acebal

© 2022, Jone López Martínez

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	1
1.1 EPIDEMIOLOGÍA .....	1
1.2 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....	1
1.3 CONCEPTOS .....	2
1.4 PRESENTACIÓN CLÍNICA .....	7
1.5 DIAGNÓSTICO .....	8
1.6 TRATAMIENTO.....	9
2. OBJETIVOS .....	11
2.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	11
2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS .....	11
3. MATERIALES Y MÉTODOS .....	12
3.1 DISEÑO .....	12
3.2 BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN .....	12
3.3 ANÁLISIS DE LOS DATOS .....	14
4. RESULTADOS.....	15
4.1 MORTALIDAD DEL INFARTO DE MIOCARDIO .....	15
4.2 EFECTO ESTROGÉNICO .....	15
4.3 FACTORES DE RIESGO .....	17
4.4 ETIOPATOGENIA.....	19

4.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....	22
4.6 DIAGNÓSTICO .....	25
4.7 TRATAMIENTO .....	27
4.8 COMPLICACIONES.....	29
4.9 ESTUDIOS CLÍNICOS .....	31
4.10 DIFERENCIAS EN FUNCIÓN DE LA EDAD .....	32
5. DISCUSIÓN .....	34
6. CONCLUSIONES .....	37
7. BIBLIOGRAFÍA.....	38

**ACRÓNIMOS**

DCE	Dissección Coronaria Espontánea
EAC	Enfermedad Arterial Coronaria
ECG	Electrocardiograma
ECV	Enfermedades cardiovasculares
ESC	Sociedad Europea de Cardiología
IM	Infarto de Miocardio
IMCEST	Infarto de Miocardio Con Elevación del segmento ST
IMSEST	Infarto de Miocardio Sin Elevación del segmento ST
INOCA	<i>Ischemia with Non Obstructive Coronary Artery disease</i>
MINOCA	<i>Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Artery disease</i>
SCA	Síndrome Coronario Agudo

# **1. INTRODUCCIÓN**

## **1.1 EPIDEMIOLOGÍA**

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un grupo de enfermedades que afectan al corazón y a los vasos sanguíneos (1). En 2016, la Organización Mundial de la Salud estimó que el 31% de las muertes de todo el mundo se debieron a ECV (1). La Sociedad Europea de Cardiología (ESC, por sus siglas en inglés) informó que cada año, de todas las muertes que ocurren, aproximadamente la mitad en las mujeres (47%) y cerca de dos quintas partes en los hombres (39%) son debidas a las ECV (1).

La cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte en Europa (2). La mortalidad por cardiopatía isquémica representa el 19% de las muertes entre los hombres y el 20% de las muertes entre las mujeres (2). El Instituto Nacional de Estadística publica todos los años la Estadística de defunciones según la causa de muerte en España. Ésta se realiza siguiendo los criterios establecidos por la OMS en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), que recoge más de 12.000 enfermedades. En esta estadística se recoge que, en el año 2020 en España, 29.654 personas fallecieron por enfermedades isquémicas del corazón. Ésta supone la principal causa de muerte, sólo superada por las defunciones de personas con COVID-19 virus identificado, que supusieron unos 60.358 del total de 493.776 fallecimientos (3).

## **1.2 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

Los factores de riesgo cardiovascular tradicionales que contribuyen al desarrollo de la cardiopatía isquémica son la hipertensión arterial, la hiperlipidemia, la diabetes mellitus, el tabaquismo, la enfermedad renal crónica y los hábitos de vida desfavorables, así como una dieta poco saludable y un estilo de vida sedentario (4-7). Estos factores generan la mayor parte del riesgo de sufrir un infarto de miocardio (IM) (8).

## 1.3 CONCEPTOS

### 1.3.1 Cardiopatía isquémica

La cardiopatía isquémica es una enfermedad cardíaca caracterizada por la presencia de isquemia miocárdica. La isquemia miocárdica es un problema metabólico en la oferta y demanda del oxígeno en el miocardio (9). Algunos científicos la definen como una falta de flujo coronario sanguíneo con consecuencias eléctricas, metabólicas, estructurales y/o contráctiles (9).

#### 1.3.1.1 Causas de la cardiopatía isquémica

Como se ha mencionado anteriormente, la isquemia miocárdica puede deberse tanto a una disminución de la oferta de oxígeno como a un aumento de la demanda tisular de oxígeno (9).

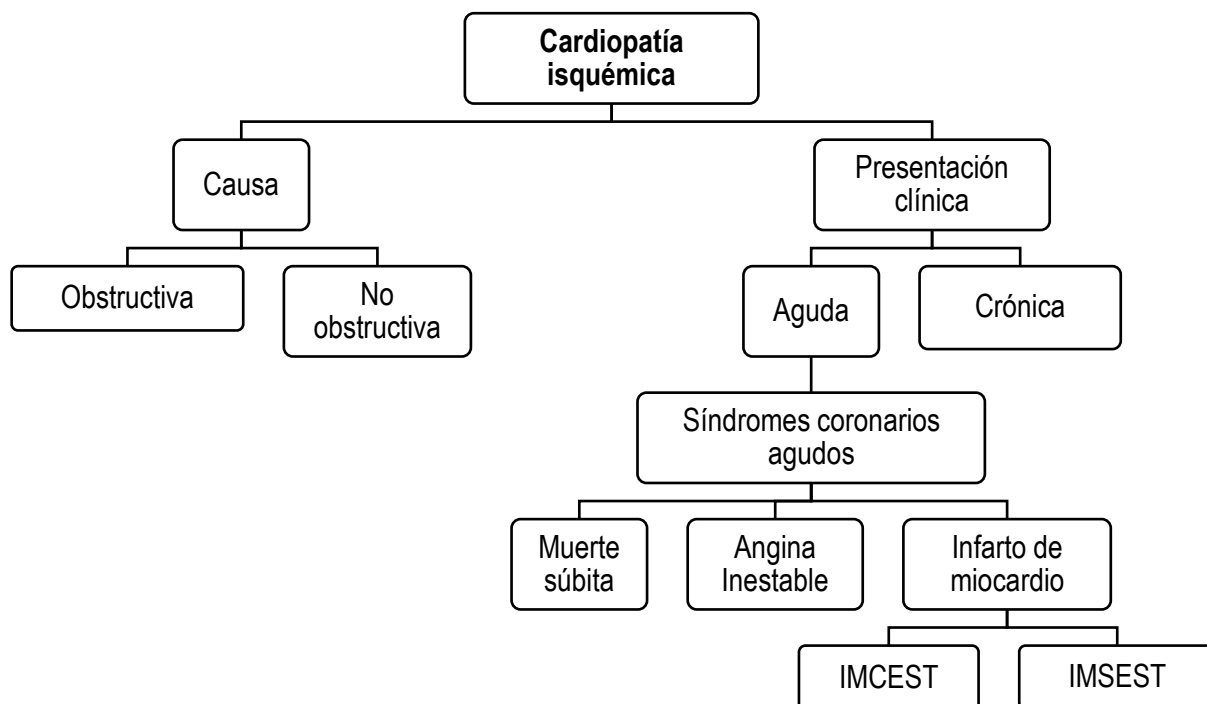
Las causas que generan una disminución de la oferta de oxígeno se dividen en dos grandes grupos (9). Por un lado, las que generan una perfusión miocárdica alterada debido a la reducción general o regional del flujo sanguíneo en la arteria coronaria. Éstas incluyen la aterosclerosis (la más frecuente (4)), los trombos, el vasoespasmio y la alteración en la autorregulación de la microcirculación (10). Por otro lado, las patologías que reducen el contenido de oxígeno en la sangre, como la anemia (10).

La isquemia por demanda refleja un aumento en la tasa metabólica del miocardio, entre cuyas causas se encuentran la hipertrofia miocárdica, la sobrecarga ventricular, las arritmias, etc. (9).

#### 1.3.1.1 Clasificación de la cardiopatía isquémica (**Figura 1**)

La cardiopatía isquémica se puede clasificar en dos grupos principales en función de su presentación clínica: CI crónica y CI aguda (11).

En ambos contextos clínicos, la enfermedad de las arterias coronarias (EAC) puede ser debida a una causa obstructiva o no obstructiva (definida por  $< 50\%$  de estenosis de las arterias coronarias epicárdicas) (11).



**Figura 1. Clasificación de la cardiopatía isquémica tratada en el presente trabajo.** IMCEST: Infarto de Miocardio Con Elevación del segmento ST. IMSEST: Infarto de Miocardio Sin Elevación del segmento ST.

### 1.3.2 Síndrome coronario agudo

El síndrome coronario agudo (SCA) es una forma de enfermedad coronaria (5) que se presenta con una clínica compatible con la isquemia aguda (12).

#### 1.3.2.1 Fisiopatología

La mayoría de los pacientes con SCA tienen EAC obstructiva (8). Éste se produce al generarse una lesión y disfunción vascular que provoca una respuesta inflamatoria originando la formación de una placa de ateroma (4). Posteriormente, al ocurrir un evento trombótico, se da una disminución repentina del flujo sanguíneo miocárdico y se desencadena el SCA (4, 10, 13).

La ruptura de la placa de ateroma con la posterior formación de trombos es el principal mecanismo fisiopatológico del SCA, siendo responsable del 65-75% de los casos (6,

13, 14). El segundo mecanismo etiológico más común del SCA es la erosión de la placa y la subsecuente trombosis, que causa del 25 al 35% de los casos (13).

El aporte de oxígeno al corazón depende principalmente del flujo sanguíneo coronario (10). En el caso de que ocurra una interrupción brusca de la perfusión regional tras una oclusión coronaria trombótica, se cesa rápidamente el metabolismo aerobio, se agota el fosfato de creatinina y aparece la glucólisis anaerobia. Posteriormente, se acumula lactato en el tejido, disminuyen las concentraciones de adenosín trifosfato (ATP) y se depositan catabolitos en el tejido. Si la isquemia se mantiene, se desarrolla una acidosis y el potasio comienza a salir al espacio extracelular. A continuación, si las concentraciones de ATP disminuyen por debajo de las necesarias para mantener la función de la membrana, se inicia la muerte del miocito (10).

La isquemia aguda es potencialmente mortal al causar pérdida de la función contráctil del miocardio y arritmias malignas, principales causas de muerte asociadas con los síndromes coronarios agudos (15).

#### 1.3.2.2 Tipos de SCA

El infarto agudo de miocardio, la angina inestable (10, 12, 14) y la muerte súbita (6) forman parte de este grupo.

##### 1.3.2.2.1 Angina inestable

La angina inestable se define como la isquemia miocárdica en ausencia de lesión de los cardiomiocitos (7).

##### 1.3.2.2.2 Infarto de miocardio

El infarto de miocardio (IM) es la muerte de las células miocárdicas debida a la isquemia prolongada (16). Al producirse una desigualdad entre el aporte y la demanda miocárdica de oxígeno se precipita la aparición de síntomas isquémicos. Si esta isquemia es grave o se prolonga en el tiempo, se produce la necrosis o el infarto de miocardio (10).

En las últimas décadas la comunidad científica ha puesto grandes esfuerzos en poder realizar la definición más actualizada posible del IM. Es por ello por lo que se han



realizado múltiples revisiones que han tenido repercusiones importantes en la práctica clínica, las investigaciones, el estudio epidemiológico y las políticas públicas llevadas a cabo. Así, la ESC publicó en el año 2018 la cuarta definición universal del infarto agudo de miocardio (17). En ésta, se han introducido las características clínicas, los hallazgos electrocardiográficos y los marcadores analíticos que esta patología presenta. Se define el infarto agudo de miocardio como una lesión aguda del miocardio con evidencia clínica de isquemia miocárdica aguda y con detección de un aumento o descenso de los valores de troponina cardíaca (cTN) con al menos un valor por encima del percentil 99 del URL (*Upper Reference Limit* o límite superior de referencia) y al menos uno de los siguientes:

- Síntomas de isquemia miocárdica.
- Nuevos cambios isquémicos en el electrocardiograma (ECG).
- Desarrollo de ondas Q patológicas.
- Evidencia en imagen de una nueva pérdida de miocardio viable o una nueva anomalía del movimiento de la pared regional en un patrón compatible con una etiología isquémica.
- Identificación de un trombo coronario mediante angiografía o autopsia (17).

#### 1.3.2.2.2.1 Tipos de infarto de miocardio

##### Clasificación de la ESC

En el documento de consenso publicado por la ESC en 2018, se realiza una clasificación del infarto de miocardio en cinco tipos, en función de las circunstancias en las que esté ocurriendo (17). Se dividen en dos grandes grupos. Por un lado, los infartos agudos de miocardio (IM tipo 1, 2 y 3) y, por otro lado, los IM relacionados con los procedimientos coronarios (IM tipo 4 y 5).

Dentro del grupo de los infartos agudos de miocardio, el IM tipo 1 es causado por enfermedad arterial coronaria aterotrombótica y es precipitado generalmente por la disrupción de la placa aterosclerótica (por ruptura o erosión) en la arteria que irriga el miocardio infartado. El IM tipo 2 es aquél en el que la necrosis miocárdica es causada por condiciones distintas a la inestabilidad de la placa coronaria. Estos

factores incluyen problemas sistémicos como hipotensión, hipoxemia y anemia, pero también espasmo de la arteria coronaria, embolia coronaria, disección espontánea de la arteria coronaria y disfunción microvascular coronaria (7). La muerte cardíaca en pacientes con síntomas sugestivos de isquemia miocárdica y presuntos nuevos cambios isquémicos en el ECG antes de que los valores de cTN estén disponibles o sean anormales corresponde al IM tipo 3. En lo que respecta a los IM relacionados con los procedimientos coronarios, el IM tipo 4 es aquél que ocurre en el transcurso de una intervención coronaria percutánea y el IM tipo 5 el que acontece en el contexto de una cirugía de revascularización coronaria (17).

#### Clasificación electrocardiográfica

Existen dos tipos de IM en función de las características electrocardiográficas del segmento ST.

El infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IMSEST) en el ECG ocurre cuando el episodio isquémico se ha producido en ausencia de trombos o la obstrucción trombótica de la luz arterial no es completa (10). El IM se presenta como un IMSEST en el 70% de los casos (18).

El infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST) en el ECG, en cambio, ocurre cuando se da una obstrucción trombótica completa de la luz arterial (10). Este IMCEST, a diferencia del IMSEST, acaba presentando una onda Q de necrosis en el ECG, en función de la duración de la isquemia y de la colateralización que tenga la región (10).

#### 1.3.2.2.2 MINOCA

En los últimos años se ha descubierto una nueva entidad patológica heterogénea causante del infarto de miocardio, el MINOCA (*Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Artery disease*, por sus siglas en inglés). Éste se observa en el 5-10% de todos los pacientes que sufren un infarto de miocardio (16, 19).

Según la cuarta definición universal del IM, el diagnóstico de MINOCA se lleva a cabo por tres premisas (17). La primera, que se cumplan los criterios previamente mencionados para el diagnóstico del IM. La segunda, que haya ausencia de

enfermedad arterial coronaria obstructiva en la angiografía coronaria, es decir, que no exista una estenosis del diámetro del vaso epicárdico principal  $\geq 50\%$ . La tercera, que no presente ninguna causa no isquémica de lesión miocárdica que se manifieste de forma aguda, principalmente miocarditis, síndrome de Takotsubo o embolia pulmonar (7, 16).

Existen diferentes causas para esta entidad, entre ellas destacan: la ruptura de placa, el espasmo de la arteria coronaria epicárdica, el espasmo coronario microvascular (8), la disección de la arteria coronaria y la embolización de la arteria coronaria (19).

Los pacientes que sufren un MINOCA pueden cumplir con las definiciones de IM tipo 1 (puede estar causado por la ruptura de placa aterosclerótica y trombosis coronaria) o tipo 2 (causada por el espasmo coronario y la disección coronaria espontánea) (16, 17).

La resonancia magnética cardiovascular es uno de los métodos diagnósticos más útiles de esta patología (7, 20), ya que puede ayudar a diferenciar cardiomiopatías, miocarditis, disfunción coronaria microvascular, enfermedad de Takotsubo o infarto de miocardio, gracias a la excelente resolución espacial y la capacidad de realizar una evaluación multiparamétrica de perfusión, viabilidad, fibrosis e inflamación (7).

## **1.4 PRESENTACIÓN CLÍNICA**

La presentación clínica de la isquemia miocárdica es el dolor torácico. Como la mayoría de las molestias viscerales, es característicamente profunda, difícil de localizar y generalmente difusa (21). Al ser un síntoma, es subjetivo y puede tener un amplio diagnóstico diferencial, por lo que requiere una anamnesis minuciosa y, a menudo, pruebas diagnósticas adicionales (22).

### **1.4.1 Clínica del IM agudo**

Tradicionalmente, los síntomas que el IM agudo genera se han estratificado en dos grupos: los síntomas “típicos” y los “atípicos” (21).

Entre los síntomas típicos del IM, el más frecuente es el dolor torácico típico. Éste se define como dolor, presión, opresión o malestar en el tórax (23, 24). En ocasiones el dolor suele irradiarse a la mandíbula, al cuello, a la región interescapular, al hombro o

al brazo izquierdo. Suele asociarse a un cortejo vegetativo, como disnea, náuseas, vómitos y diaforesis (10, 24). El dolor en el IM típicamente es de comienzo súbito y tiene una duración de unos 30 minutos o más. Normalmente aparece sin factores precipitantes evidentes (10).

En cuanto a la sintomatología atípica, cabe destacar que, según la American Heart Association (AHA), existen ciertas descripciones del dolor torácico que no son características de isquemia miocárdica (10). La probabilidad de que al presentarlas sean manifestación de isquemia, por tanto, es menor (21). Pese a ello, estudios realizados en grandes poblaciones de pacientes con dolor torácico agudo demuestran que el SCA aparece con una frecuencia suficientemente alta en pacientes con dolor atípico como para que ningún factor aislado sea suficiente para descartar el diagnóstico de cardiopatía isquémica aguda (10). Entre estas manifestaciones destacan: el dolor pleurítico, la localización primaria o única de las molestias en la región abdominal central o inferior, el dolor localizable a punta de dedo, el dolor reproducido con el movimiento de palpación de la pared torácica o de los brazos, el dolor constante y persistente durante muchas horas, los episodios muy breves de dolor (de segundos de duración) y el dolor irradiado a extremidades inferiores (10). Además de todo ello, la cardiopatía isquémica puede presentarse con manifestaciones distintas del dolor torácico, como, por ejemplo, la fatiga inusual, la disnea no habitual, mareos, debilidad generalizada, indigestión, palpitaciones, sensación generalizada de ansiedad y dolores en sitios diferentes al pecho (cuello, mandíbula, espalda, hombro, brazo, epigastrio, etc) (24).

## **1.5 DIAGNÓSTICO**

El estudio estándar para el diagnóstico del SCA incluye diferentes herramientas. Es importante la evaluación de las características clínicas del paciente. Para ello, se debe realizar un examen físico exhaustivo, investigar los antecedentes y evaluar los factores de riesgo cardiovascular que presenta (12). Además, deben incluirse en el estudio el electrocardiograma y los biomarcadores cardíacos (10, 12), pilares del diagnóstico del IM (10). El estudio estándar también incluye la angiografía coronaria invasiva (12, 18) y las modalidades de imágenes cardíacas no invasivas como la ecocardiografía, la tomografía computarizada cardíaca y la resonancia magnética cardiovascular (12).

Para el diagnóstico de los SCA con las arterias coronarias no obstructivas o con una obstrucción < 50%, las piedras angulares del diagnóstico son las técnicas avanzadas de imagen coronaria, como la tomografía de coherencia óptica y la ecografía intravascular (12). Estas nuevas técnicas se utilizan para confirmar, refinar o reclasificar el diagnóstico inicial, lo que ayuda en la determinación de las vías de tratamiento y los resultados posteriores (12).

## **1.6 TRATAMIENTO**

Las guías clínicas actuales recomiendan el mismo tratamiento del SCA en hombres y mujeres (8). Así, las guías de la American Heart Association recomiendan usar los mismos fármacos en mujeres y hombres para el tratamiento de los eventos agudos y la prevención secundaria (11).

### **1.6.1 Reperusión**

La isquemia aguda requiere de una reperusión del tejido. Ésta consiste en el restablecimiento de un adecuado suministro de sangre a un territorio isquémico (15), ya que el miocardio isquémico agudo tiene el potencial de restaurar la función contráctil, mejorando la calidad de vida (11) y la supervivencia (15) cuando se realiza en escenarios clínicos apropiados.

Actualmente, el tratamiento de elección si es técnicamente factible y está indicada anatómicamente, es la intervención coronaria percutánea (8, 15, 18, 25), es por ello que se realiza en la mayoría de los pacientes que sufren un IM (8). Ésta se realiza principalmente mediante la implantación de stents liberadores de fármacos antiproliferativos (25).

Otra opción para realizar la revascularización consiste en la cirugía de injerto de derivación coronaria o bypass. Ésta es el tratamiento de elección cuando se presentan múltiples arterias coronarias afectadas, especialmente en aquellos pacientes con diabetes (11)

### **1.6.2 Rehabilitación cardíaca**

La rehabilitación cardíaca forma parte de las recomendaciones de las guías de práctica clínica internacionales. La participación en estos programas ha demostrado reducciones significativas en la mortalidad cardiovascular y en el número de hospitalizaciones posterior (8).

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO PRINCIPAL**

El objetivo principal del presente trabajo es investigar si existen diferencias influidas por el sexo en la cardiopatía isquémica aguda, centrándose específicamente en la mujer.

### **2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS**

Los objetivos secundarios son los siguientes:

- Analizar las diferencias en la fisiopatología, la clínica, el diagnóstico, el tratamiento, la mortalidad, la calidad de vida y la investigación de la cardiopatía isquémica aguda entre sexos, valorando las características de cada uno de los apartados en las mujeres.
- Valorar si debería existir un manejo diferencial de esta patología en función del sexo.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 3.1 DISEÑO

Para poder alcanzar los objetivos propuestos, se realizó una revisión bibliográfica de la literatura científica publicada abordando la cardiopatía isquémica en mujeres.

#### 3.2 BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

##### 3.2.1 EHU biblioteka

Se realizó una búsqueda de fuentes de información secundarias sobre la cardiopatía isquémica en general, utilizando el portal de internet de EhuBiblioteka. En éste se utilizaron las palabras “tratado de cardiología” en el buscador y se aplicó el filtro de libro electrónico. Así, ante las dos opciones disponibles, se seleccionó el libro “Braunwald tratado de cardiología: texto de medicina cardiovascular” (10) por ser el más actualizado de ambos.

##### 3.2.2 Pubmed

Además, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en la base de datos Pubmed. Pubmed es una base de datos producida por la U.S National Library of Medicine que comprende más de 33 millones de citas de literatura biomédica de MEDLINE, la cual contiene referencias y resúmenes de artículos de unas 4.600 revistas biomédicas, publicadas en más de 70 países.

La búsqueda bibliográfica se realizó entre el 3 de enero de 2022 y el 5 de febrero de 2022. En la **Figura 2** se muestra el proceso de selección de artículos y los resultados de cada paso del proceso.

Se utilizaron los términos “*ischemic heart disease woman*” en la búsqueda y se aplicaron los filtros “*In the last 1 year*”, para estudiar los artículos publicados en el último año y “*Review*”, para acceder únicamente a las revisiones bibliográficas.

Una vez realizada la búsqueda, se localizaron 165 artículos. Se seleccionaron los que según el título trataban de los factores de riesgo, la clínica, el diagnóstico, el



tratamiento y las diferentes presentaciones de la cardiopatía isquémica. Así, se consiguieron 80 escritos y se descartaron 85 trabajos.

De los artículos escogidos, 21 no se pudieron obtener completos, por lo que fueron descartados. Al leer el resumen de los 59 restantes, se acabaron descartando 27 artículos, ya que no se consideraron relevantes para la investigación. Por ello, para la realización de este Trabajo de Fin de Grado se incluyeron 32 artículos.

Adicionalmente, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica inversa. Siguiendo la técnica de la bola de nieve se revisaron las referencias bibliográficas de la literatura seleccionada para poder incluir estudios relacionados potencialmente interesantes para este trabajo. De esta forma se pudieron obtener 12 artículos más. A continuación, se obtuvo el acceso a ellos a través del buscador de Pubmed. Por ello, finalmente se utilizaron un total de 44 artículos para la realización de este Trabajo de Fin de Grado.

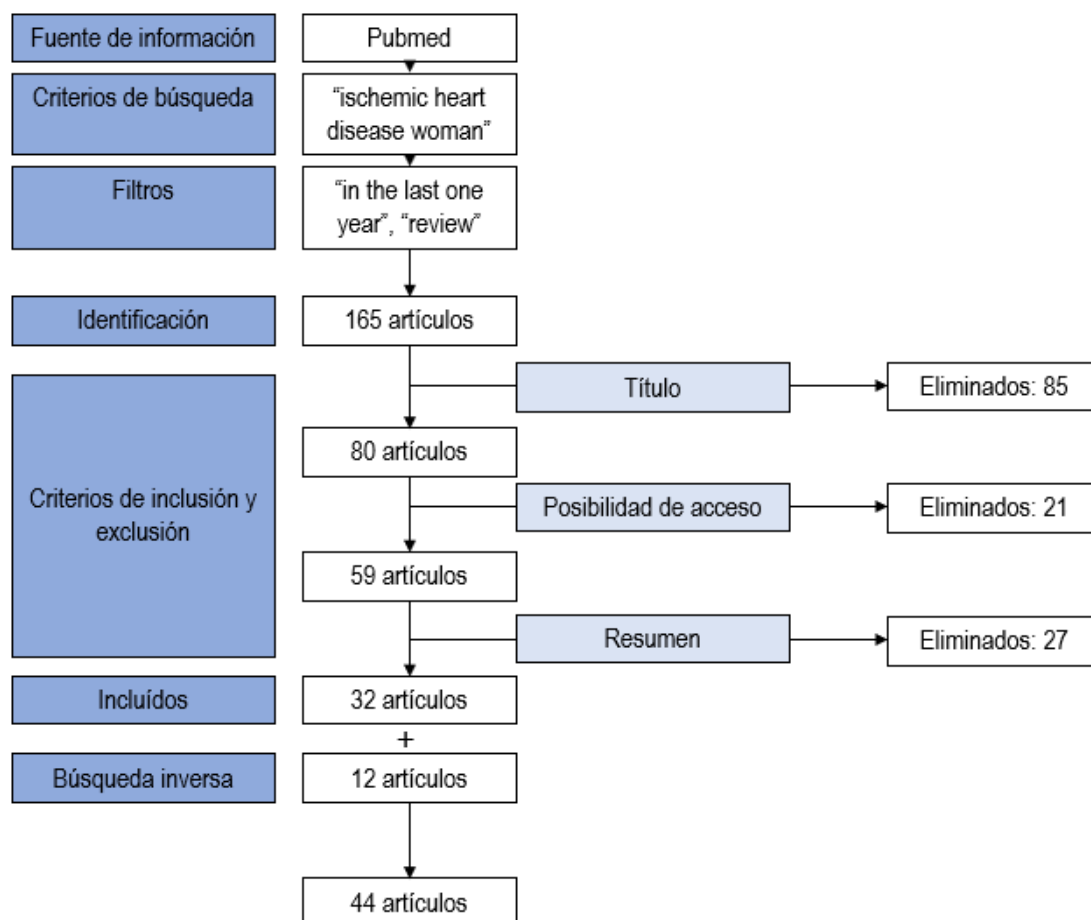


Figura 2. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica en la base de datos Pubmed.

### **3.3 ANÁLISIS DE LOS DATOS**

De la totalidad de literatura analizada se extrajeron los datos y hallazgos más relevantes para esta investigación. Esta información está plasmada en el apartado de “Resultados” de esta revisión bibliográfica.

## **4. RESULTADOS**

### **4.1 MORTALIDAD DEL INFARTO DE MIOCARDIO**

En general, la mortalidad a corto y largo plazo de las mujeres con cardiopatía isquémica es 40% mayor que la de los hombres después de ajustar por edad y comorbilidades (11).

La mortalidad del infarto de miocardio también es mayor en mujeres que en hombres, incluso después de ajustarla en función de las características basales, medicamentos, tiempo de presentación y estrategias de revascularización (7).

Relacionado con esto, aunque la mortalidad cardiovascular ajustada por edad haya disminuido a lo largo de los años en los países desarrollados, la reducción ha sido más modesta en mujeres (25). La diferencia de edad en la presentación podría explicar la falta de cambios en las tasas de mortalidad por género en los últimos 20 años, a pesar de las mejoras en atención del IMCEST (26). Sin embargo, el hecho que la edad sea el principal factor determinante de la mortalidad en función del sexo post IMCEST no debe hacer olvidar que el infarto de miocardio es un problema multifactorial en el cual existen muchos factores de riesgo modificables (26). Ejemplo de ello es que desde 2001 se ha conseguido disminuir la mortalidad por cardiopatías en las mujeres, aunque en las más jóvenes (< 55 años) en los últimos 20 años no se ha observado una mejoría significativa de la mortalidad por esta causa (10).

### **4.2 EFECTO ESTROGÉNICO**

#### **4.2.1 Papel cardioprotector**

Los estrógenos han demostrado tener efectos cardioprotectores (1, 25, 27), aportando beneficios para el sistema cardiovascular. Entre ellos destaca su capacidad de disminuir los marcadores inflamatorios como las quimiocinas y las moléculas de adhesión celular, para combatir la aterosclerosis (27). También estabilizan las placas ateroscleróticas al reducir la expresión de las metaloproteasas de la matriz y la producción del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1). Asimismo, las altas concentraciones de estrógenos promueven la vasodilatación al producir prostaciclina, inhibir la síntesis de endotelina y bloquear los canales de calcio (27).

Algunos estudios han demostrado que los estrógenos inhiben el estrés oxidativo en vasos cardíacos y miocardio al reducir la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) locales y al aumentar su eliminación (27). Además, juegan un papel en la reducción del nivel de colesterol total y del colesterol de lipoproteínas de baja densidad, contribuyen a la elevación del colesterol de lipoproteínas de alta densidad y ayudan a disminuir los niveles de fibrinógeno y factor VII (6).

Es por todo ello que se pueden observar unos niveles de lípidos más bajos y un menor riesgo de hipertensión en mujeres premenopáusicas en comparación con hombres de similar edad (6).

Por todos estos efectos beneficiosos cardiovasculares, es posible afirmar que las mujeres premenopáusicas están relativamente protegidas de las enfermedades cardiovasculares en comparación con los hombres de la misma edad (7, 26, 27). En la población menor de 60 años, los hombres son tres veces más propensos que las mujeres a desarrollar SCA, IMCEST o IMSEST (6).

La situación cambia una vez pasada la menopausia, que normalmente ocurre a la edad media de 50 años, ya que la incidencia del SCA aumenta rápidamente (7). Las mujeres generalmente experimentan su primer infarto de miocardio unos 10 años más tarde que los hombres (11, 26). Sin embargo, pese al inicio tardío en las mujeres, las tasas de cardiopatía isquémica son similares en ambos sexos (1). Se estima que 1 de cada 3 mujeres mayores de 40 años tiene riesgo de sufrir una cardiopatía isquémica durante su vida (10).

Todavía no se ha podido esclarecer la relación entre la edad y la pérdida del papel protector de los estrógenos. De hecho, varios estudios han demostrado que la terapia de reemplazo hormonal es ineficaz en la prevención secundaria de la enfermedad arterial coronaria en las mujeres y se asocia con un aumento de las enfermedades cardiovasculares en mujeres mayores de 60 años (7). Es por ello que los estrógenos con y sin progesterona deben interrumpirse en presencia de cardiopatía isquémica en las mujeres (11).

#### **4.2.2 Diferencias anatómicas**

Anatómicamente, existen diferencias en la estructura de las arterias coronarias entre sexos. Las mujeres presentan vasos coronarios más tortuosos y con diámetros lumbinales significativamente más pequeños (incluso tras la corrección del área de superficie corporal) que los hombres (25, 28). Algunos estudios plantean que las diferencias en las dimensiones pueden estar influenciadas por los efectos estrogénicos en la estructura o el tono de las coronarias y que el menor calibre está asociado con una mayor incidencia de eventos coronarios (25).

### **4.3 FACTORES DE RIESGO**

#### **4.3.1 Factores tradicionales de riesgo cardiovascular**

Pese a que algunos factores de riesgo cardiovascular tradicionales como el tabaquismo, la diabetes mellitus y la hipertensión son más frecuentes en los hombres, en las mujeres se asocian con un mayor riesgo cardiovascular (4). Por ejemplo, las mujeres fumadoras tienen más probabilidades de sufrir un IM que los hombres fumadores (6), en concreto, fumar aumenta 6 veces el riesgo de IM en mujeres y 3 veces en los hombres (8). Además, las mujeres con diabetes presentan un cociente de riesgo más alto de enfermedad coronaria mortal que los hombres (4).

El aumento del riesgo cardiovascular hace que las mujeres que padecen un SCA presenten tasas más altas de hipertensión, enfermedad renal crónica, diabetes y obesidad (5, 7, 8, 25). A pesar de esto, es menos probable que les hayan sido prescritas terapias de prevención primaria; como las estatinas y los bloqueadores del sistema renina-angiotensina, que los hombres en similar riesgo (7, 29). En las mujeres jóvenes, la falta de prescripción de terapias preventivas a menudo se atribuye a la clasificación de éstas como de bajo riesgo (29). A este hecho se suma que es más probable que las mujeres rechacen o suspendan la terapia prescrita con estatinas (4), por miedo a los efectos secundarios y por los efectos secundarios percibidos, respectivamente (30).

#### **4.3.2 Otros factores de riesgo cardiovascular**

Estudios recientes muestran que existen ciertos factores de riesgo que pueden afectar desproporcionadamente a las mujeres en comparación con los hombres, ya que ciertas

vías patológicas pueden tener diferentes magnitudes en función del sexo (31). Estos factores son: los contribuyentes sociales, los trastornos mentales, los trastornos inflamatorios sistémicos, y, como es de esperar, las complicaciones obstétricas (11).

#### 4.3.2.1 Contribuyentes sociales

En cuanto a los contribuyentes sociales es destacable el impacto de los mismos en la salud cardiovascular. Múltiples estudios indican que una persona con un ingreso familiar anual < 20.000 \$ tiene un cociente de riesgo relativo de sufrir un infarto de miocardio y muerte cardiovascular de 4.91 respecto a aquellas con un nivel socioeconómico mayor (11). Es especialmente importante el impacto que tiene este factor de riesgo en las mujeres, ya que el 26,8% de los hogares encabezados por mujeres viven por debajo del umbral de la pobreza en EE.UU (11).

#### 4.3.2.2 Trastornos mentales

En los últimos años se han abierto nuevas líneas de investigación sobre la influencia de la salud mental en la salud cardiovascular. Así, emerge un nuevo paradigma que trata de que las perturbaciones dinámicas de las vías fisiológicas y moleculares durante el estrés o las emociones negativas influyen de manera importante en los eventos cardiovasculares (32). Por ello, los trastornos mentales tales como la depresión, el trastorno de estrés postraumático (TEPT), la ansiedad y otros factores psicológicos adversos se asocian con una peor salud cardiovascular (11). Este hecho afecta especialmente a ciertos subgrupos de pacientes, entre las cuales se incluyen las mujeres (32). Así, se ha descrito que los trastornos depresivos y ansiosos son más frecuentes en mujeres que en hombres (depresión 5,1% vs 3,6%; ansiedad 4,6% vs 2,6%) (33), teniendo las mujeres el doble de probabilidades de ser diagnosticadas de depresión y TEPT en comparación a los hombres (32).

Shanmugasagaram et al. realizaron un estudio bidireccional entre los efectos de la depresión y la enfermedad de las arterias coronarias. Concluyeron que la depresión ocurre hasta en un tercio de los pacientes con cardiopatía isquémica estable y que la prevalencia en las mujeres es aproximadamente el doble que en los hombres (34). Otros estudios apuntan a que la depresión es uno de los principales contribuyentes a

los malos resultados cardiovasculares en las mujeres diagnosticadas con un infarto de miocardio (32).

Por otra parte, se han realizado investigaciones sobre la asociación del estrés psicológico y los síntomas anginosos. En ellas se ha podido concluir que en las mujeres la frecuencia de los síntomas anginosos puede estar asociada al estrés psicológico, no así en los hombres (7). Esta isquemia desencadenada por estrés psicológico y detectada por imágenes nucleares predice una mortalidad dos veces mayor (22). La relación puede explicarse en parte por el aumento de la reactividad vascular coronaria como respuesta anormal al estrés (22). Para intentar demostrarlo, se realizó una prueba de esfuerzo mental en un grupo de mujeres con isquemia de causa no obstructiva o INOCA (*ischemia with non obstructive coronary artery disease*) y en otro grupo de mujeres asintomáticas controles (35), midiendo al mismo tiempo mediante la tonometría arterial periférica su estado microvascular periférico. En este estudio la vasoconstricción periférica se correlacionó con mayor ansiedad y frustración durante la fase de estrés mental (22). Durante la prueba un mayor número de mujeres con INOCA tenían dolor torácico en comparación con las controles (41 vs 10%,  $p = 0,01$ ). Además, las mujeres con INOCA permanecieron más ansiosas, frustradas e irritadas después de la prueba en comparación con las controles (35).

#### 4.3.2.1 Complicaciones obstétricas

En cuanto a las complicaciones obstétricas, múltiples estudios han concluido que el trabajo de parto prematuro, la diabetes gestacional y el trastorno hipertensivo del embarazo se han asociado con un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias y mortalidad cardiovascular (11). Resulta crucial realizar un screening de las patologías mencionadas, ya que estos factores de riesgo aparecen hasta en un 20% de los embarazos, pero rara vez se consideran en la evaluación de riesgo de las enfermedades cardiovasculares (7).

## 4.4 ETIOPATOGENIA

Numerosos estudios han demostrado que la etiopatogenia del SCA difiere en hombres y mujeres (7). El sexo femenino presenta en una mayor proporción de las ocasiones un SCA causado por erosión de la placa, disfunción coronaria microvascular,

vasoespasmo coronario o disección espontánea de arteria coronaria en comparación con el clásico infarto de miocardio tipo 1 o ruptura de la placa de ateroma (7).

#### **4.4.1 Infarto de miocardio sin obstrucción de las arterias coronarias (MINOCA)**

Al comparar el síndrome coronario agudo obstructivo y el no obstructivo, se ha demostrado que la mayoría de las pacientes que sufren un MINOCA son mujeres (7, 16, 17, 19, 32), ya que tienen aproximadamente cinco veces más probabilidades de sufrir un MINOCA que los hombres que presentan un IM (20). En las mujeres el MINOCA presenta una prevalencia de aproximadamente del 10% al 15% en comparación con el 3% al 4% entre los hombres con IM agudo (36). Esto es una paradoja, ya que a pesar de que las mujeres tienen menos EAC anatómicamente obstructiva, presentan mayores tasas de isquemia miocárdica y mortalidad en comparación con los hombres (8). Además, son más jóvenes y presentan menor cantidad de factores de riesgo tradicionales de enfermedades cardiovasculares que los pacientes con IM de causa obstructiva (7, 16), salvo la hipertensión, que parece igualmente común en ambos grupos (16).

La resonancia magnética cardiovascular es uno de los métodos diagnósticos más útiles de esta patología (7, 12). Ésta puede establecer de forma fiable un diagnóstico alternativo en mujeres con síntomas de SCA y diagnóstico de sospecha de MINOCA, como miocarditis y miocardiopatía de Takotsubo, que puede orientar el tratamiento posterior y puede influir en su pronóstico (12). Pese a ello, la investigación estándar para el SCA de alto riesgo en mujeres sigue siendo el cateterismo coronario (7). En ausencia de enfermedad arterial coronaria obstructiva, los médicos a menudo no logran diagnosticar correctamente el IM, con el resultado de que las pacientes son erróneamente tranquilizadas y dadas de alta sin un diagnóstico ni tratamiento médico correcto (16).

Los resultados del tratamiento del MINOCA son significativamente mejores que en la enfermedad coronaria obstructiva pero marcadamente desfavorables en comparación con individuos sanos de la misma edad y sexo (7). Además, las mujeres con MINOCA, tienen menores probabilidades de que se les receten medicamentos para la prevención secundaria del infarto de miocardio (8).



#### 4.4.2 Disección coronaria espontánea

La disección coronaria espontánea (DCE) se define como una separación espontánea, no traumática, no iatrogénica y no aterosclerótica de la pared de la arteria coronaria debido a una hemorragia intramural, que puede ser desencadenada por un desgarro de la íntima o debido a una hemorragia espontánea (8, 37).

Es una causa relativamente rara de infarto de miocardio, siendo la causa de un 0.1-4% de todos los síndromes coronarios agudos (7, 37). Pese a ello, es una causa cada vez más reconocida de cardiopatía isquémica que afecta de manera desproporcionada a mujeres. Según series actuales, el 81-92% de las personas que sufren una DCE son mujeres (37). En mujeres jóvenes (< 60 años), es la causante del 20-35% de todos los casos de SCA (7). Es una entidad estrechamente relacionada con el embarazo, ya que es la etiología más frecuente de infarto de miocardio relacionada con el embarazo (37), representando el 15-20% de los IM agudos durante el embarazo, siendo particularmente prevalente en el período periparto (11).

Los desencadenantes emocionales y físicos aumentan el esfuerzo de cizalladura dentro de la pared de la arteria coronaria, originando la disección de la pared (38). En más de la mitad de los pacientes se han encontrado posibles factores desencadenantes del cuadro, siendo en las mujeres más frecuente el estrés emocional y en los hombres los desencadenantes físicos (38).

Los factores de riesgo que afectan a esta condición están siendo investigados e incluyen las entidades relacionadas con las enfermedades arteriales. La displasia fibromuscular es una entidad muy asociada con la DCE, estando documentada en el 41-86% de los pacientes con DCE. Otros factores de riesgo incluyen las migrañas (37), los trastornos hormonales, los trastornos del tejido conectivo y el lupus eritematoso sistémico (7, 39). Es importante destacar que la prevalencia de factores de riesgo tradicionales es menor en estas pacientes (37).

Por todo ello, ante un SCA en una mujer joven sin factores de riesgo cardiovascular tradicionales siempre se debe sospechar esta patología (37, 38).

El diagnóstico y tratamiento de la DCE es diferente al del SCA causado por aterosclerosis. Hasta la fecha, no existe un consenso respecto a la evaluación y el

tratamiento de las pacientes con DCE. No existen estudios clínicos controlados y aleatorizados que hayan evaluado la estrategia óptima para su manejo. Las recomendaciones se basan en estudios observacionales, por lo que la toma de decisiones terapéuticas en estas pacientes es un reto (7, 37).

Debido a que la presentación clínica, los hallazgos del ECG y la elevación de biomarcadores cardíacos clásicos en la DCE son comparables con los del SCA aterosclerótico, el estándar actual para su diagnóstico son las pruebas invasivas que utilizan angiografía coronaria (7, 37, 38). Cabe destacar que la fibrilina-1 ha sido recientemente identificada como un biomarcador potencial para el diagnóstico y la predicción de resultados desfavorables y podría ayudar con el diagnóstico no invasivo en el futuro (38).

La mayoría de los casos de DCE se resuelven espontáneamente, por lo que consensos entre profesionales parecen indicar que los pacientes sin altos factores de riesgo (estables y asintomáticos) se favorecen de un manejo conservador (7, 37, 38). En cambio, ante ciertas situaciones clínicas desfavorables como la isquemia en curso, el shock cardiogénico, las arritmias ventriculares sostenidas, la disección del tronco coronario izquierdo y en aquellas personas que tengan una anatomía técnicamente factible para recibir una intervención coronaria percutánea, estaría indicada la revascularización percutánea (37).

Por último, se debe destacar el riesgo significativo de recurrencia (4,7-29%), especialmente precipitada por la hipertensión arterial (39). Es por ello que, tras el alta hospitalaria, se recomienda un seguimiento estrecho a estas pacientes (37, 38), poniendo especial énfasis en el control de la presión arterial (39).

## **4.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

### **4.5.1 Síntomas del IM agudo**

Para la caracterización clínica del SCA, se han realizado análisis de las diferencias de la presentación de la angina basadas en el sexo.

#### 4.5.1.1 Dolor torácico

Se han demostrado resultados diversos, pero la mayoría de los estudios describen como el síntoma más frecuente del SCA en ambos sexos el dolor torácico (22, 25). El estudio VIRGO (*Variation In Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients*) se realizó para investigar la diferencia de la presentación y percepción de los síntomas del IM agudo en pacientes jóvenes (< 55 años) en función del sexo. El estudio concluyó que la mayoría de los pacientes, tanto hombres como mujeres, presentaron dolor torácico (definido como dolor, presión, opresión o malestar en el tórax) como síntoma predominante (23).

En cuanto al IMCEST, según los análisis ajustados del estudio VIRGO, es más probable que se presente sin dolor torácico en las mujeres que en los hombres (odds ratio: 1,51; intervalo de confianza del 95%, 1,03–2,22) (23). Las investigaciones realizadas con los datos del Registro Nacional de los Estados Unidos del infarto de miocardio encontraron que la proporción de pacientes con IM sin dolor torácico fue significativamente mayor en mujeres que en hombres (42,0% versus 30,7%,  $p < 0,001$ ). Esta presentación clínica fue más prominente entre las mujeres más jóvenes (< 45 años) y se asoció con un aumento de la mortalidad hospitalaria (8).

#### 4.5.1.2 Síntomas asociados

Además, el estudio VIRGO objetivó que las mujeres, a diferencia de los hombres, tenían más probabilidades de presentar  $\geq 3$  síntomas asociados (p. ej., síntomas epigástricos, palpitaciones y dolor o malestar en localizaciones atípicas como la mandíbula, el cuello, los brazos o entre los omóplatos; 61,9% para mujeres versus 54,8% para hombres,  $p < 0,001$ ) (23). Estas localizaciones atípicas del dolor prevalecen en mujeres con IMCEST (22, 26). En comparación con los hombres, las mujeres que sufren un SCA describen más frecuentemente otros síntomas asociados como disnea, fatiga inusual, debilidad, indigestión, mareos y/o náuseas (1, 10, 22). Estos pueden surgir después del esfuerzo, desencadenarse por estrés mental o incluso ocurrir en reposo y pueden durar de forma intermitente varias horas (22).

Por otra parte, se objetivó que las mujeres presentan una mayor probabilidad de percibir los síntomas como estrés/ansiedad, en comparación con los hombres (20,9% en mujeres frente a 11,8% en hombres,  $p < 0,001$ ) (23).

#### 4.5.1.3 Tipicidad de la angina

Al calcular la probabilidad de sufrir una enfermedad de arteria coronaria obstructiva por métodos de probabilidad estándar centrados en la tipicidad de la angina, se ha demostrado una marcada sobreestimación de la prevalencia de la enfermedad, siendo incluso mayor en las mujeres (22). Se ha observado que presentar sintomatología de angina atípica empeora aún más el pronóstico (22), en parte debido al diagnóstico y tratamiento tardío de las enfermedades subyacentes a la isquemia.

Por todo ello, estudiando las cohortes actuales de pacientes, los investigadores proponen que la tipicidad de la angina ya no discrimina una enfermedad de arteria coronaria obstructiva y, por tanto, no debe guiar las decisiones clínicas, especialmente en mujeres (22).

#### 4.5.2 Dolor en función del sexo

Múltiples estudios señalan las diferencias en la percepción del dolor en función del sexo. Las mujeres presentan una mayor conciencia somática en comparación con los hombres, haciendo que potencialmente presenten una mayor sensibilidad, pero menor especificidad frente al dolor torácico cardíaco (22). Incluso dentro de las mujeres, la edad influye en la percepción del dolor. Así, las mujeres premenopáusicas jóvenes con niveles más altos de estrógenos tienen una mayor percepción del dolor en comparación con mujeres posmenopáusicas más mayores con menores niveles de estrógenos (22).

Ante una enfermedad de las arterias coronarias, las mujeres son más susceptibles a presentar angina de pecho como primer síntoma (47% en mujeres frente a 32% en hombres) (8) y tienen menos probabilidades de presentar un IM agudo (6%) en comparación con los hombres (10%) (8).

## 4.6 DIAGNÓSTICO

Ante una clínica cardiológica, las mujeres son más propensas a experimentar demoras en los estudios diagnósticos (7, 22, 26), recibir diagnósticos erróneos (7) o ni siquiera recibir un diagnóstico (12, 22).

### 4.6.1 Búsqueda de atención médica

Es más probable que los hombres crean que los síntomas que padecen son de naturaleza cardíaca, haciendo que el entorno los anime más fácilmente a buscar atención médica. Las mujeres, en cambio, atribuyen más a menudo los síntomas a la ansiedad, haciendo que sean más reticentes a acudir a los servicios médicos (26), por lo que muchos médicos atribuyen la falta de conciencia de estar en riesgo de EAC como mal factor pronóstico (40). Es por ello que, ante el inicio del dolor torácico, las mujeres son más propensas a pedir atención médica de forma más tardía (7), presentándose en el hospital más tarde que los hombres, con un retraso de unos 30 a 45 minutos respecto a ellos (22), con una media de 42,5 minutos (26).

Estas conclusiones llaman la atención al contraponerse a los datos recogidos en el estudio VIRGO, en el que más mujeres que hombres buscaron atención médica por síntomas antes de su hospitalización (el 29,5% de las mujeres y el 22,1% de los hombres,  $p < 0,001$ ). Sin embargo, el 53% de las mujeres informaron que su médico no creía que estos síntomas estuvieran relacionados con el corazón en comparación con el 37% de los hombres ( $p < 0,001$ ) (23). Es por ello, que varias organizaciones defienden que las mujeres que acuden al servicio de urgencias con dolor torácico son investigadas de forma menos exhaustiva que los hombres (12).

Bugiardini et al analizaron las diferencias entre sexos en la mortalidad tras un IMCEST según el tiempo de llegada al hospital. Tras ajustar los datos por variables basales, se comprobó que el sexo femenino se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de mortalidad tras un IMCEST a los 30 días (odds ratio: 1,58; intervalo de confianza del 95%, 1,27–1,97) (41). Se pudo comprobar como las mujeres, a diferencia de los hombres, tienen una mayor mortalidad los 30 días después de padecer un IMCEST si el tiempo transcurrido entre la presentación de los síntomas y la llegada al hospital es

> 1 hora. Estos hallazgos sugieren que las mujeres parecen ser más vulnerables a la isquemia prolongada no tratada (41).

#### **4.6.2 Algoritmos diagnósticos**

En las investigaciones clínicas históricamente los hombres están sobrerrepresentados. Es por ello por lo que las guías clínicas tienden a recomendar el mismo algoritmo diagnóstico y estrategias de manejo en ambos sexos (7). Así, las mujeres que presentan síntomas “atípicos” tienen más probabilidades de no ser diagnosticadas correctamente (1, 12) y de no ser referidas con tanta frecuencia para los procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos recomendados por las guías (12).

Ante una paciente con dolor torácico atípico o los síntomas antes mencionados se debe realizar un ecocardiograma urgente. En el caso de que se diagnostique un IMCEST se debe realizar una terapia de reperfusión inmediata (7). Hay que tener en cuenta que las mujeres presentan en menos ocasiones que los hombres un IMCEST y cuando se presenta, éste suele ser más tardío y presentarse en el contexto de una insuficiencia cardíaca al ingreso (7).

#### **4.6.3 Prueba de estrés**

Tradicionalmente, ante la presencia de cambios isquémicos en el ECG y en ausencia de anomalías de movimiento en la ecocardiografía de estrés se consideraba la prueba de estrés como “falso positivo” (22). Los nuevos datos indican que los cambios isquémicos en el ECG son de alta especificidad para la disfunción coronaria microvascular en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias no obstructiva. Por tanto, el ECG anormal se debería considerar factor pronóstico independientemente de la ecocardiografía (22).

La ecocardiografía de estrés no permite diferenciar correctamente entre angina e isquemia identificable. Por tanto, contribuye a que las mujeres con enfermedad no obstructiva de las arterias coronarias sean diagnosticadas con dolor torácico no cardíaco y dadas de alta de la subespecialidad de atención y tratamiento (22).

#### **4.6.4 Angiografía coronaria invasiva**

Las mujeres que sufren un SCA son menos propensas a someterse a una angiografía coronaria invasiva (22, 42). Éstas, además, no son tan propensas a tener EAC obstructiva significativa en la angiografía coronaria invasiva (12). Pese a que las mujeres tienen menor enfermedad arterial coronaria en la angiografía, padecen peores desenlaces de sus enfermedades cardiovasculares, incluso después de realizar un manejo ajustado por factores de riesgo y hallazgos radiológicos (7).

#### **4.6.5 Resonancia magnética cardiovascular**

Como se ha mencionado anteriormente, la resonancia magnética cardiovascular se puede utilizar para diagnosticar una lesión miocárdica isquémica en mujeres con sospecha de SCA, lo cual es particularmente importante, ya que es más probable que presenten arterias coronarias no obstructivas en comparación con los hombres (12).

Además, esta prueba puede establecer un diagnóstico alternativo de forma fiable en mujeres con síntomas de SCA y diagnóstico de sospecha de MINOCA, como miocarditis y miocardiopatía de Takotsubo, que puede orientar el tratamiento posterior y puede influir en su pronóstico (12).

### **4.7 TRATAMIENTO**

Aunque los protocolos estandarizados frente a un IMCEST parezcan eliminar las diferencias del sexo en la mortalidad ajustada por edad (22), nuevos datos demuestran diferencias significativas en cuanto al manejo de la patología en comparación con los hombres.

Es más probable que las mujeres que sufren un infarto de miocardio tengan un manejo generalmente peor de la enfermedad que los hombres, ya que son más propensas a recibir tratamientos menos agresivos (7) y a recibir menos tratamientos basados en las guías clínicas (7, 8, 11, 22).

Así, tienen menos probabilidades de recibir terapia antiplaquetaria (26), terapias de revascularización (8, 42) y de obtener un soporte circulatorio mecánico (22). Los retrasos en la aplicación de las guías clínicas en mujeres provocan una mayor tasa de reingreso, reinfarto y muerte en el primer año tras un IM (11).

#### **4.7.1. Tratamiento médico en mujeres menores de 55 años**

Las estadísticas evidencian que el grupo epidemiológico que conforman las mujeres menores de 55 años tiene menos probabilidades de recibir el tratamiento médico adecuado después de un evento de SCA (8). Schamroth et al. proponen que este hecho se debe principalmente a un menor inicio del tratamiento, en lugar de una menor adherencia al tratamiento (8).

#### **4.7.2 Relación puerta-balón**

La relación puerta balón (*door-to-balloon time*) consiste en el tiempo que pasa desde la llegada del paciente con un IMCEST a la sala de urgencias hasta que se infla el balón en la arteria coronaria ocluida. Las mujeres presentan una relación puerta-balón más larga (8, 11, 22) (media de 4,9 minutos) (26). Esto se contrapone al hecho de que, al recibir un tratamiento invasivo temprano, se obtienen mejores resultados clínicos, tales como la reducción de la mortalidad y disminución de eventos isquémicos posteriores (8).

#### **4.7.3 Intervención coronaria percutánea**

Tras realizar una intervención coronaria percutánea en pacientes con IMCEST, se ha demostrado que la mortalidad general es menor en hombres que en mujeres (riesgo relativo: 0,61; intervalo de confianza del 95%, 0,44–0,83) (43). Las mujeres que se someten a la colocación de stents presentan más complicaciones a corto plazo relacionadas con el procedimiento que los hombres (sangrado intrahospitalario, complicaciones vasculares, IM y muerte) (11). Entre ellas, se ha podido comprobar que experimentan tasas de sangrado y complicaciones relacionadas con el acceso más altas que los hombres (7). Así, se ha observado que el acceso braquial frente al acceso femoral reduce significativamente las complicaciones mencionadas en las mujeres (11). Las complicaciones hemorrágicas están relacionadas en parte con la administración de dosis inapropiadamente altas de anticoagulantes. Es por ello que se recomienda que los medicamentos antitrombóticos sean ajustados de forma rutinaria al peso corporal y a la función renal de las pacientes (7).



Incluso tras recibir una intervención coronaria percutánea exitosa, las mujeres que han sufrido un SCA, tienen un 20% más de riesgo ajustado de mortalidad a corto plazo. En cuanto a la mortalidad a largo plazo, se ha constatado que las mujeres tienden a tener una menor mortalidad en comparación con los hombres (11).

#### **4.7.4 Injerto de derivación coronaria**

Las complicaciones y mortalidad que presenta un injerto de derivación coronaria en mujeres son superiores a la que presenta en los hombres (7, 8), pese a presentar menor placa coronaria antes de la operación (11). Ante este hecho, se plantea la posibilidad de utilizar técnicas quirúrgicas alternativas, como el bypass sin bomba, ya que reducen las complicaciones respiratorias y la mortalidad en las mujeres (11).

#### **4.7.5 Rehabilitación coronaria**

Al hilo de todo lo anterior, también se ha podido comprobar que es menos probable que las mujeres, en comparación con los hombres, sean derivadas a programas de rehabilitación coronaria (8, 11) y se adhieran a estos (8). La literatura propone múltiples factores que pueden influir en este hecho, pero uno de los más potentes es el factor socioeconómico, ya que las mujeres sufren restricciones en el tiempo que poseen para realizar la terapia, ya que son las principales cuidadoras del hogar (8). Como consecuencia de este hecho, las mujeres están subrepresentadas en la investigación relacionada con la rehabilitación coronaria, haciendo que exista una escasez de datos sobre los resultados específicos en función del sexo (44).

### **4.8 COMPLICACIONES**

#### **4.8.1 Complicaciones tras un IM**

En el mayor metaanálisis global sobre el IMCEST publicado recientemente por Shah et al, se estudiaron 56 publicaciones científicas que contaban con un total de 705.098 pacientes, 31% de los cuales eran mujeres. (26). Se demostró que las mujeres que han experimentado un SCA sufren más cantidad de readmisiones en el hospital por insuficiencia cardíaca (5), mayores tasas de muerte tanto de origen cardíaco como no cardíaco (odds ratio: 1,91; intervalo de confianza del 95%, 1,84 a 1,99,  $p < 0,00001$ ),

SCA recurrentes (odds ratio: 1,25; intervalo de confianza del 95%, 1,00 a 1,56,  $p=0,05$ ) (27), hemorragias mayores (odds ratio: 1,82; intervalo de confianza del 95%, 1,56 a 2,12,  $p < 0,00001$ ) y accidentes cerebrovasculares (odds ratio: 1,67; intervalo de confianza del 95%, 1,27 a 2,20,  $p < 0,001$ ) en comparación con sus homólogos masculinos (5, 26).

#### **4.8.2 Calidad de vida**

Actualmente existe una falta de conocimiento sobre la calidad de vida de las mujeres tras haber sufrido un SCA. Por ejemplo, al comparar con la literatura publicada sobre el impacto de otras enfermedades como la diabetes en la calidad de vida de las mujeres, existe una cantidad mínima de publicaciones centradas en el SCA de la mujer (5). Hasta hoy en día, la investigación se ha centrado principalmente en el estudio de la experiencia de los hombres tras el SCA.

Se ha demostrado que las mujeres son más propensas a sufrir angina recurrente tras el ingreso (4), por lo que deben recibir terapias antianginosas apropiadas si están indicadas.

En una revisión realizada por Alyasin et al, concluyeron que experimentar un SCA tiene un impacto significativo en la vida de las mujeres. Principalmente se informaron limitaciones físicas, miedo e incertidumbre sobre el futuro, insatisfacción sexual y aislamiento social (5). Es importante destacar que pudieron observar que la falta de conocimiento y comprensión de su propio cuerpo por parte de las mujeres se asoció con sentimientos de baja confianza, incertidumbre, mayor vulnerabilidad y miedo, que comenzaron en el momento del diagnóstico y persistieron durante años (5). Una opinión común entre las mujeres era su falta de conocimiento sobre los síntomas del SCA como son: el dolor torácico, los ataques de pánico y la dificultad en la respiración (5). Este desconocimiento fue interpretado de manera opuesta por diferentes subgrupos de mujeres. Por una parte, la malinterpretación de los síntomas como si fueran evento de SCA condujo a reingresos innecesarios al hospital poco después del alta. Por otra parte, la preocupación por la mala interpretación de los síntomas (angina frente a dolor epigástrico) resultó en la demora en buscar consejo médico (5).

Algunos estudios muestran que tras un IM agudo las mujeres son significativamente más propensas que los hombres a experimentar depresión y ansiedad, lo que está relacionado con un aumento de la morbilidad, rehospitalización y mortalidad, así como disminución de la calidad de vida (28). Ejemplo de ello es que las mujeres que han sufrido un IM agudo y padecen depresión son más propensas que las que no sufren depresión a tener un aumento de la adiposidad abdominal, de la resistencia a la insulina y de las lipoproteínas de baja densidad, aumentando 2,5 veces el riesgo de complicaciones cardiovasculares (28). Los mecanismos posiblemente implicados en este fenómeno incluyen la disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, la disminución del control barorreflejo y el aumento de la activación plaquetaria (28).

Un pilar fundamental en el proceso de alta de las pacientes es la educación y comunicación con los profesionales sanitarios sobre las expectativas en el proceso de recuperación (5). Éstas deben ser personalizadas en función de la situación psicosocial de cada paciente.

#### **4.9 ESTUDIOS CLÍNICOS**

Los estudios preclínicos son realizados principalmente en animales machos (10). Para intentar disminuir el sesgo del sexo, desde 2016 los NIH (*National Institutes of Health*) de los Estados Unidos hicieron obligatorio incluir ambos sexos en los estudios sobre células y animales (10).

Las revisiones recientemente realizadas sobre la literatura cardiovascular demuestran que las mujeres están subrepresentadas en la mayoría de los ensayos de cardiología clínica (42). El porcentaje de mujeres que sufre una enfermedad cardiovascular en la población general sigue siendo significativamente mayor que el porcentaje medio de mujeres incluidas en ensayos clínicos cardiovasculares ( $p < 0,001$ ) (1, 22), en los que las mujeres comprenden  $< 30\%$  de la población estudiada (7). Al no estar correctamente representadas ni estudiadas, se limita el progreso en el desarrollo y en la adopción de nuevas terapias en las mujeres (42).

Esta diferencia se hace aún más notoria al estudiar a mujeres embarazadas o en período de lactancia, que en la mayoría de los casos están excluidas por completo de los ensayos clínicos (7). Los rígidos criterios de exclusión que presentan los ensayos

clínicos se han reconocido como un importante factor contribuyente no intencionado a la subrepresentación general de las mujeres embarazadas en los estudios de desarrollo de fármacos (42). Es especialmente importante destacar que más del 60% de las embarazadas toma al menos un medicamento durante la gestación y en la mayoría de ellos no se han estudiado sus efectos en esa etapa. Actualmente la incidencia de las enfermedades cardiovasculares tales como la preeclampsia, la hipertensión y la miocardiopatía periparto está en aumento y son una de las principales causas de muerte entre las mujeres embarazadas. Estas patologías generan un mal pronóstico vital tanto para la gestante como para el feto, por lo que la investigación sobre su tratamiento óptimo beneficiaría a ambos. En el caso de poder realizar ensayos clínicos controlados con embarazadas, éstos deberían considerar a las gestantes como una población “científicamente compleja”. Por ello, se debería sopesar hasta el más mínimo riesgo frente a los potenciales beneficios que otorgaría el fármaco a la madre y al feto, teniendo en cuenta que el riesgo fetal cero no es alcanzable (42).

El Colegio Americano de Cardiología ha publicado recientemente un documento en el cual expone las principales causas de la desigualdad de participación en los estudios y propone diversas medidas para intentar disminuir la brecha de sexo (42). Estas medidas incluyen aumento de la diversidad racial y sexual de los líderes e investigadores de los ensayos, los enfoques innovadores en el reclutamiento de las participantes, la distribución más amplia de las ubicaciones y la monitorización remota de las participantes, entre otras medidas (42).

#### **4.10 DIFERENCIAS EN FUNCIÓN DE LA EDAD**

Como se ha constatado durante toda esta revisión bibliográfica, el factor de la edad entre mujeres es determinante en el curso del SCA. Bećkowski et al. evaluaron las diferencias en el curso clínico del SCA entre mujeres más jóvenes ( $\leq 45$  años) y mujeres mayores (63-64 años). Concluyeron que las mujeres jóvenes, en comparación con las mayores, presentan más síntomas típicos de SCA, mayor proporción de IMCEST y mayor afectación de un único vaso. Además, en ellas, el retraso en la llegada a la sala de urgencias desde el inicio de los síntomas es menor. Por último, destacar que la población joven recibe con menor frecuencia los fármacos establecidos en los diferentes protocolos. En cambio, la frecuencia del tratamiento invasivo es

independiente de la edad en las mujeres (45). La supervivencia hospitalaria y a los 2 años es mayor en mujeres más jóvenes con SCA (45). Por tanto, se abren nuevas líneas de investigación que deberían influir en el manejo de la cardiopatía isquémica en mujeres.

## 5. DISCUSIÓN

En cuanto al objetivo principal de este trabajo, que consistía en investigar si existen diferencias influidas por el sexo en la cardiopatía isquémica aguda, se ha podido comprobar que sí. Tras revisar la literatura científica publicada, se puede afirmar por las razones que se exponen a continuación, que la cardiopatía isquémica aguda difiere en múltiples aspectos en mujeres y hombres.

El primer objetivo secundario de este trabajo consistía en analizar las diferencias en distintos aspectos de esta enfermedad en mujeres y hombres.

La mortalidad de la cardiopatía isquémica en general es un 40% mayor en mujeres que en hombres, incluso tras ajustarla por edad y comorbilidades (11). Lo mismo ocurre con la mortalidad del infarto de miocardio, que presenta una supervivencia menor en mujeres (7).

Una de las diferencias más notables en la fisiopatología de esta enfermedad es la presencia de una mayor cantidad de estrógenos en las mujeres premenopáusicas. Éstos se ha demostrado que tienen efectos cardioprotectores (1, 24, 26), protegiendo a las mujeres jóvenes de las enfermedades cardiovasculares en comparación con los hombres de la misma edad (7, 25, 26). Sin embargo, tras la menopausia, al perder este efecto protector estrogénico, la incidencia del SCA se iguala a la de los hombres (1). Otra de las variables a tener en cuenta en el estudio de esta enfermedad es la diferencia del efecto de los distintos factores de riesgo cardiovascular. Los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, pese a ser más frecuentes en los hombres, se asocian a mayor riesgo en mujeres (4, 6, 8). Además, existen otros factores de riesgo cardiovascular que afectan desproporcionadamente a las mujeres (30), como son los contribuyentes psicosociales, los trastornos mentales y las complicaciones obstétricas, entre otros (11, 42). La importancia de la detección de los factores de riesgo radica en poder realizar una prevención más temprana y eficaz de la cardiopatía isquémica. Así, mediante una prevención primaria adecuada se podrían evitar múltiples eventos cardiovasculares y en el caso de que estos ocurrieran, prevenir las complicaciones con una potente prevención secundaria (4).

La etiopatogenia del SCA difiere entre hombres y mujeres (7). El sexo femenino presenta en más cantidad de ocasiones que el sexo masculino un SCA de etiología

distinta a la ruptura de la placa de ateroma (7). Las mujeres tienen aproximadamente 5 veces más probabilidades de sufrir un MINOCA que los hombres (20) y entre los pacientes que sufren una disección de arteria coronaria espontánea el 86% son mujeres (36). Este hecho cobra relevancia al evidenciar que ambas etiologías de IM requieren de un manejo diferente al del clásico IM tipo 1 (7, 12, 16, 36). El manejo, además, debería ser con un enfoque sistemático (36). Debido a la escasez de los datos actuales, se deberían realizar más investigaciones sobre estas etiologías del SCA más específicas de mujeres (36, 42).

Tras numerosas investigaciones al respecto, se ha podido observar que la clínica que presenta el SCA difiere entre sexos (1, 8, 10, 22, 23, 25). Es más frecuente que las mujeres se presenten con una sintomatología atípica, hecho que ha demostrado empeorar el pronóstico (22). Mayor proporción de mujeres presentan un IM sin dolor torácico (8, 23) o con localizaciones atípicas del dolor (22, 25). Además, es más probable que las mujeres perciban los síntomas como ansiedad en comparación con los hombres (23). Estas diferencias de sexo en la presentación clínica de la cardiopatía isquémica aguda tienen consecuencias en la identificación oportuna de los síntomas, generando un retraso en el diagnóstico (35).

El diagnóstico de la cardiopatía isquémica aguda es peor en las mujeres que en los hombres. Esta constatación se basa en que las mujeres sufren demoras en la realización de las pruebas diagnósticas, reciben en más ocasiones diagnósticos erróneos o ni siquiera reciben un diagnóstico (7, 12, 22, 25, 35). Este hecho en parte se debe a que las propias pacientes presentan una menor conciencia que los hombres de presentar elevado riesgo de EAC (39) y, además, desconocen los síntomas típicos del SCA en ellas (5). Diversas investigaciones demuestran que sensibilizar tanto a los profesionales como al público sobre la presentación del IMCEST en las mujeres puede ayudar a reducir los retrasos en la atención médica (26).

El tratamiento del SCA también es generalmente peor en mujeres. Éstas tienen menos probabilidad de recibir tratamientos basados en las guías clínicas (7, 8, 11, 13) y los tratamientos que reciben son menos agresivos que los que reciben los hombres (7). Sumado a ello, las mujeres reciben tratamiento más tardíamente que sus homólogos

masculinos (11). Además, las mujeres presentan más complicaciones derivadas del tratamiento (7, 8, 11).

Es vital destacar que la calidad de vida de las pacientes que sufren un SCA empeora notablemente (5). Pese a la importancia de este hecho, ya que casi una de cada tres mujeres está en riesgo de sufrir una cardiopatía isquémica durante su vida (10), no existe suficiente literatura al respecto (5).

El segundo objetivo secundario de este trabajo consistía en valorar si debiera existir un manejo diferencial de la cardiopatía isquémica aguda en función del sexo. La suma de todos los factores mencionados conduce a que se realice un peor manejo global de la cardiopatía isquémica en las mujeres. Se necesitan con urgencia estudios de intervención diferenciada en las mujeres, para arrojar luz sobre el manejo adecuado de esta enfermedad (26). Así, se ha evidenciado que los resultados del SCA en las mujeres podrían mejorar con una comprensión específica del sexo en la fisiopatología de la cardiopatía isquémica, con protocolos estandarizados y con una mejor educación tanto de la sociedad como del paciente y los profesionales (22), bases de un buen manejo de la enfermedad. Para poder alcanzar este objetivo, tanto gobiernos, como instituciones académicas y hospitales deberían priorizar la investigación sobre la salud cardiovascular de las mujeres.

Finalmente, antes de presentar las conclusiones es necesario señalar las limitaciones de este trabajo. Primeramente, se trata de una revisión de autora con las limitaciones inherentes a este tipo de investigación (46). Además, algunos de los artículos potencialmente relevantes para esta investigación (ver sección “Material y métodos”) no han podido ser consultados. A pesar de estas limitaciones, el trabajo que se presenta sí que permite señalar las conclusiones que se presentan a continuación.



## 6. CONCLUSIONES

A continuación se presentan las conclusiones derivadas de este trabajo de revisión.

- La cardiopatía isquémica aguda es diferente en mujeres y hombres.
- La mortalidad del SCA es significativamente mayor en mujeres.
- La fisiopatología y etiopatogenia de la cardiopatía isquémica aguda se ve influida por el sexo y los estrógenos tienen un papel importante en ello. Se deben tener en cuenta los factores de riesgo cardiovascular específicos de las mujeres, para poder prevenirlos.
- La clínica del SCA difiere entre sexos y las mujeres identifican peor que los hombres la etiología de su sintomatología. Se debe valorar realizar pruebas diagnósticas complementarias en mujeres que no presenten las características clínicas típicas. Asimismo, se deben tener en mente siempre otras etiologías no obstructivas del SCA.
- El diagnóstico y el tratamiento de la cardiopatía isquémica aguda en las mujeres es más tardía y peor que en los hombres. Por ello, existe una necesidad de formular guías clínicas unificadas.
- La calidad de vida de las mujeres tras un evento isquémico agudo empeora notablemente. Se debe trabajar para prevenir las complicaciones del SCA una vez este ha ocurrido, así como fomentar la rehabilitación cardíaca en las mujeres, por su papel beneficioso.
- Es necesario realizar más estudios clínicos de esta enfermedad en función del sexo, para poder mejorar su comprensión y manejo en todos los aspectos.
- Se debe formar a los profesionales sanitarios sobre las diferencias clínicas del SCA en las mujeres y se debe concienciar a la sociedad sobre las diferencias en la presentación clínica del infarto agudo de miocardio.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Narvaez Linares NF, Poitras M, Burkauskas J, Nagaratnam K, Burr Z, Labelle PR, et al. Neuropsychological sequelae of coronary heart disease in women: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;127:837-51.
2. Querio G, Geddo F, Antoniotti S, Gallo MP, Penna C. Sex and response to cardioprotective conditioning maneuvers. *Front Physiol.* 2021;12.
3. Defunciones según la causa de muerte: año 2020 [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2021-. [Acceso el 23/12/2021]. Disponible en: [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175#](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175#).
4. Minhas A, Cubero Salazar I, Kazzi B, Hays AG, Choi AD, Arbab-Zadeh A, et al. Sex-specific plaque signature: uniqueness of atherosclerosis in women. *Curr Cardiol Rep.* 2021;23(7):84.
5. Alyasin N, Teate A, Strickland K. The experience of women following first acute coronary syndrome: an integrative literature review. *J Adv Nurs.* 2021;77(5):2228-47.
6. Vakhtangdze T, Singh Tak R, Singh U, Baig MS, Bezsonov E. Gender differences in atherosclerotic vascular disease: from lipids to clinical outcomes. *Front cardiovasc med.* 2021;8.
7. de Marvao A, Alexander D, Bucciarelli-Ducci C, Price S. Heart disease in women: a narrative review. *Anaesthesia.* 2021;76(4):118-30.
8. Schamroth Pravda N, Karny-Rahkovich O, Shiyovich A, Schamroth Pravda M, Rapeport N, Vaknin-Assa H, et al. Coronary artery disease in women: a comprehensive appraisal. *J Clin Med.* 2021;10(20).
9. Berry C, Morrow AJ, Marzilli M, Pepine CJ. What is the role of assessing ischemia to optimize therapy and outcomes for patients with stable angina and non-obstructed coronary arteries?. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07179-x>
10. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald tratado de cardiología : Texto de medicina cardiovascular. 10a ed. Barcelona: Elsevier; 2016.

11. Khandelwal A, Bakir M, Bezaire M, Costello B, Gomez JMD, Hoover V, et al. Managing ischemic heart disease in women: role of a Women's Heart Center. *Curr Atheroscler Rep*. 2021;23(10):56.
12. Ordovas KG, Baldassarre LA, Bucciarelli-Ducci C, Carr J, Fernandes JL, Ferreira VM, et al. Cardiovascular magnetic resonance in women with cardiovascular disease: position statement from the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR). *J Cardiovasc Magn Reson*. 2021;23(1):52.
13. Collet C, Conte E, Mushtaq S, Brouwers S, Shinke T, Coskun AU, et al. Reviewing imaging modalities for the assessment of plaque erosion. *Atherosclerosis*. 2021;318:52-9.
14. Ueda Y, Tahara Y, Itoh T, Tsujita K, Sakuma M, Amano T, et al. New strategy to prevent acute myocardial infarction by public education: a position statement of the Committee on Public Education About Emergency Medical Care of the Japanese Circulation Society. *Circ J*. 2021;85(3):319-22.
15. Doenst T, Bonow RO, Bhatt DL, Falk V, Gaudino M. Improving terminology to describe coronary artery procedures: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(2):180-8.
16. Lindahl B, Baron T, Albertucci M, Prati F. Myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2021;17(11):875-87.
17. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-69.
18. Kumar V, Weerakoon S, Dey AK, Earls JP, Katz RJ, Reiner JS, et al. The evolving role of coronary CT angiography in acute coronary syndromes. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2021;15(5):384-93.
19. Markousis-Mavrogenis G, Bacopoulou F, Mavragani C, Voulgari P, Kolovou G, Kitas GD, et al. Coronary microvascular disease: the "meeting point" of cardiology, rheumatology and endocrinology. *Eur J Clin Invest*. 2022;52:e13737. <https://doi:10.1111/eci.13737>

20. Ya'qoub L, Elgendy IY, Pepine CJ. Syndrome of nonobstructive coronary artery diseases: a comprehensive overview of open artery ischemia. *Am J Med.* 2021;134(11):1321-9.
21. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, et al. 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(22):187-285.
22. Mehta PK, Wei J, Shufelt C, Quesada O, Shaw L, Bairey Merz CN. Gender-related differences in chest pain syndromes in the frontiers in CV medicine special issue: sex and gender in CV medicine. *Front cardiovasc med.* 2021;8.
23. Lichtman JH, Leifheit EC, Safdar B, Bao H, Krumholz HM, Lorenze NP, et al. Sex differences in the presentation and perception of symptoms among young patients with myocardial infarction. *Circulation.* 2018;137(8):781-90.
24. 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):916-47.
25. Greco A, Capodanno D. Differences in coronary artery disease and outcomes of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents in women and men. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2021;19(4):301-12.
26. Shah T, Haimi I, Yang Y, Gaston S, Taoutel R, Mehta S, et al. Meta-analysis of gender disparities in in-hospital care and outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Card.* 2021;147:23-32.
27. Xiang D, Liu Y, Zhou S, Zhou E, Wang Y. Protective effects of estrogen on cardiovascular disease mediated by oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2021.
28. Liblik K, Mulvagh SL, Hindmarch CCT, Alavi N, Johri AM. Depression and anxiety following acute myocardial infarction in women. *Trends Cardiovasc. Med.* 2021;15:28

29. Rizk T, Blankstein R. Not all heart attacks are created equal: thinking differently about acute myocardial infarction in the young. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2021;17(4):60-7.
30. Bradley CK, Wang TY, Li S, Robinson JG, Roger VL, Goldberg AC, et al. Patient-reported reasons for declining or discontinuing statin therapy: insights from the PALM registry. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(7):e011765.
31. Kryczka KE, Kruk M, Demkow M, Lubiszewska B. Fibrinogen and a triad of thrombosis, inflammation, and the renin-angiotensin system in premature coronary artery disease in women: a new insight into sex-related differences in the pathogenesis of the disease. *Biomolecules.* 2021;11(7).
32. Vaccarino V, Shah AJ, Mehta PK, Pearce B, Raggi P, Bremner JD, et al. Brain-heart connections in stress and cardiovascular disease: implications for the cardiac patient. *Atherosclerosis.* 2021;328:74-82.
33. Organización Mundial de la Salud. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Ginebra: Informe de un Grupo Científico de la OMS; 2017.
34. Shanmugasaram S, Russell KL, Kovacs AH, Stewart DE, Grace SL. Gender and sex differences in prevalence of major depression in coronary artery disease patients: a meta-analysis. *Maturitas.* 2012;73(4):305-11.
35. Mehta PK, Hermel M, Nelson MD, Cook-Wiens G, Martin EA, Alkholder AA, et al. Mental stress peripheral vascular reactivity is elevated in women with coronary vascular dysfunction: Results from the NHLBI-sponsored Cardiac Autonomic Nervous System (CANS) study. *Int J Cardiol.* 2018;251:8-13.
36. Talebi S, Jadhav P, Tamis-Holland JE. Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease (MINOCA): a review of the present and preview of the future. *Curr Atheroscler Rep.* 2021;23(9):49.
37. Méndez-Eirín E, Suárez-Ouréns Y, Rodríguez-Fernández JÁ. Spontaneous coronary artery dissection. *Rev Clin Esp.* 2021;221(5):297-305.
38. Würdinger M, Cammann VL, Ghadri JR, Templin C. Spontaneous coronary artery dissection: a rare event? *Heart Fail. Clin.* 2022;18(1):189-99.

39. Kok SN, Tweet MS. Recurrent spontaneous coronary artery dissection. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2021;19(3):201-10.
40. Bęćkowski M, Gierlotka M, Gašior M, Poloński L, Zdrojewski T, Dąbrowski R, et al. Factors affecting early mortality and 1-year outcomes in young women with ST-segment-elevation myocardial infarction aged less than or equal to 45 years. *Curr Probl Cardiol.* 2021;46(3):100419.
41. Bugiardini R, Ricci B, Cenko E, Vasiljevic Z, Kedev S, Davidovic G, et al. Delayed care and mortality among women and men with myocardial infarction. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(8):e005968.
42. Cho L, Vest AR, O'Donoghue ML, Ogunniyi MO, Sarma AA, Denby KJ, et al. Increasing participation of women in cardiovascular trials: JACC Council Perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(7):737-51.
43. Afrouzi M, Azar FEF, Aboutorabi A, Hajahmadi M, Ebadi SJ. Mortality probabilities after revascularization and medical therapy in CAD patients under 60 years old: a meta-analysis study. *Egypt Heart J.* 2021;73(1):99.
44. Khandelwal A, Bakir M, Bezaire M, Costello B, Gomez JMD, Hoover V, et al. Managing ischemic heart disease in women: role of a Women's Heart Center. *Curr Atheroscler Rep.* 2021;23(10):56.
45. Bęćkowski M, Kowalik I, Jaworski K, Dąbrowski R, Gierlotka M, Gašior M, et al. Differences in symptomatology and clinical course of acute coronary syndromes in women  $\leq 45$  years of age compared to older women. *Curr Probl Cardiol.* 2021;46(3):100508.
46. Aguilera-Eguía R. ¿Revisión sistemática, revisión narrativa o metaanálisis?. *Revista de la Sociedad Española del Dolor.* 2014;21:359-60.