



REVISIÓN NO SISTEMÁTICA

Mujer y enfermedades cardiovasculares

Durán Ávila, José Javier ¹*, Amador Castilla, Laura Mariana ¹,
Reyes Molina, Araceli ¹, Díaz del Pino, Enrique ¹

¹ Facultad de Medicina, Universidad de Granada
* Autor de correspondencia: josejuran@correo.ugr.es

* Fecha de envío: 06/11/2020
* Fecha de aceptación: 14/04/2023
* Fecha de publicación: 03/05/2023

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son desde hace muchos años una de las principales causas de mortalidad en el mundo, de ahí que hayan sido el foco de numerosos estudios en la medicina. Sin embargo, ni el diagnóstico ni el tratamiento han tenido siempre la misma importancia en hombres que en mujeres. Por lo general, todos estos estudios se han basado en la fisiopatología y en la clínica masculinas, realizándose ensayos con un número poco significativo de mujeres y sin tener en cuenta las múltiples diferencias que estas enfermedades presentan según el sexo. Una de estas patologías y, sin duda una de las más importantes, es la cardiopatía isquémica (CI). En esta enfermedad encontramos un gran número de características propias de la mujer que hasta hace relativamente pocos años habían pasado desapercibidas. Entre ellas, podemos destacar el importante papel que la aterosclerosis presenta en la fisiopatología femenina, así como la diabetes, que es uno de los principales factores de riesgo. No obstante, uno de los datos más relevantes es la protección hormonal que existe en la mujer, que desaparece en la menopausia, fomentando el padecimiento de esta y muchas otras ECV. Todo esto, entre muchos otros factores, desemboca en una clínica diferente en la mujer que debe conocerse y reconocerse para dar un diagnóstico y un tratamiento adecuados a las características de la patología.

Palabras clave: Enfermedades cardiovasculares (ECV). Diferencias. Mujer. Cardiopatía isquémica (CI).

1. Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son trastornos que afectan a la bomba cardíaca y a los vasos sanguíneos, siendo la primera causa de muerte y hospitalización en España.

La probabilidad de padecerla, así como la gravedad, aumenta proporcionalmente con respecto a los factores de riesgo presentes. De esta manera, personas asintomáticas que tienen varios factores de riesgo predisponentes presentan una gran probabilidad de desarrollar una ECV, así como de que esta sea grave. Dentro de este grupo de enfermedades, la cardiopatía isquémica (CI) y la enfermedad cerebrovascular son las responsables de una mayor mortalidad (1).

La CI se produce como consecuencia de la obstrucción de las arterias que suministran sangre al músculo cardíaco. En este contexto, se desarrolla normalmente una insuficiencia cardíaca (IC) por la interrupción de la perfusión. La aterosclerosis es la causa más frecuente que provoca este tipo de ECV, aún así, no es el único factor que puede desembocar en una CI. Las placas de ateroma favorecen el endurecimiento de las arterias y la estasis sanguínea dando lugar a la formación de trombos (2).

Debido a que las diferencias entre mujeres y hombres son cada vez más evidentes en ECV, es de relevancia estudiar minuciosamente este tema. Nos permitirá actuar y tratar a los pacientes de una forma más personal y, en función de su sexo y factores de riesgo vinculados. Por tanto, el objeto de dicha revisión fue estudiar las diferencias evidentes entre hombres y mujeres en ECV, sus factores de riesgo y cómo tratarlas.

2. Prevalencia

En España la incidencia de la ECV es 5 veces menor que en el resto de Europa, además de la segunda tasa más baja de Europa de CI (3). Se estima que en el año 2015 hubo 431.600 casos de ECV; de estos el 56% de ingresos en el hospital fueron hombres, presentando aproximadamente 120.000 muertes por año. Pese al creciente gasto sanitario para asistir la ECV, la incidencia y mortalidad apenas ha descendido (1).

Podemos obtener datos sobre la incidencia de la CI del registro REGICOR y del estudio IBERICA (3). Se ha observado una tasa menor de ECV en la mujer premenopáusicas con respecto al varón; no obstante, esta diferencia se invierte al alcanzar la mujer el climaterio por la pérdida del efecto cardioprotector de los estrógenos (5).

La prevalencia de enfermedad coronaria obstructiva en mujeres es menor y la fracción de eyección suele estar preservada; así como una mayor prevalencia de isquemia miocárdica (IM) y una mayor mortalidad con respecto a la tasa del hombre por padecer la ECV a edad más avanzada (6). Por otro lado, la mujer a menudo desarrolla IC tras sufrir un episodio de CI lo cual se ve reflejado en la cohorte de Framingham (7).

Las mujeres suelen padecer una sintomatología más intensa, atípica y persistente por lo que requieren atención médica más frecuente (6).

3. Morbimortalidad

Las ECV constituyen una de las principales causas de muerte en el mundo y en España. En 2014 las ECV representaban el 29,66% de las defunciones (8).

Son además, una de las principales causas de muerte en las mujeres. Pese a esto, ha habido una reducción que puede deberse a una mayor conciencia y al empleo de tratamientos con evidencia clínica en relación a este género (9).

3.1. Morbimortalidad en CI

Dentro de las ECV, la más relevante es la CI. De las enfermedades del sistema circulatorio, la CI y la enfermedad cerebrovascular son las que producen un mayor número de muertes. (1).

Dentro de la CI, cabe destacar el infarto agudo de miocardio (IAM). Pese a que se percibe como una enfermedad con muchos ingresos hospitalarios, ha crecido menos que otras formas de CI (1,8). Además, en el estudio de Framingham se observó que el 30% de los IAM eran silentes (10) (Figura 1).

3.2. Morbimortalidad de la CI según el sexo

En 1988, las ECV causaron el 37% de todas las muertes en España. De ahí, el 34% fueron hombres y el 43% mujeres (11).

Sin embargo, esta tasa de mortalidad ha descendido. Si analizamos las tasas de mortalidad por IAM durante el período de 2007 a 2011, se observa que hay un descenso, del 17% en hombres y del 20% en mujeres. Esta reducción en el IAM puede explicar la disminución total en la mortalidad de las ECV. Por otra parte, al analizar también los años potenciales de vida perdidos, vemos una disminución para ECV, CI e IAM desde 449,2 en el año 2007 a 368,3 en 2011 (12).

3.3. ECV y SARS-CoV-2

En 2020, el SARS-CoV-2, se ha convertido en la principal causa de mortalidad y se están estudiando sus posibles consecuencias cardíacas.

Vemos elevación de las troponinas con una relativa frecuencia en personas ingresadas por COVID-19 en condiciones más graves, signo de lesión miocárdica. Además, en un estudio realizado en Wuhan con 799 pacientes hospitalizados con COVID-19, se observó que la IC fue una complicación en el 49% de los que murieron (13).

De todo esto se deduce que el padecer una infección por SARS-CoV-2 puede afectar al desarrollo de ECV, aunque todavía no se puede asegurar.

4. Diferencias en factores de riesgo

Los factores de riesgo son aquellos rasgos con relación causal que pueden derivar en enfermedad (18).

Un estudio que incluía 388 hospitales de Estados Unidos concluyó que las mujeres sufrían un riesgo 1,34 veces mayor de muerte por ECV (5).

4.1. Factores de riesgo tradicionales

En torno al 80% de las mujeres de mediana edad tienen varios factores de riesgo de ECV tradicionales.

- Dislipemia e hipertrigliceridemia: En las mujeres menopáusicas, se incrementa el LDL-c y se reduce el HDL-c (6).
- Obesidad y sedentarismo: El índice cintura/cadera objetiva la repercusión de la obesidad abdominal; (valores >0,8 presentan riesgo mayor) (19).

- Diabetes mellitus (DM): Mayor repercusión en mujeres (19). Existe una disminución de la mortalidad en el hombre diabético al contrario que en la mujer diabética (6).
- Hipertensión arterial (HTA): más en las mujeres postmenopáusicas (80% >75 años) (19).
- Consumo de tabaco y alcohol: la dosis-respuesta es mayor en las mujeres por lo que afecta un 25% más (7, 19).

4.2. Factores de riesgo novedosos

- Proteína C reactiva (PCR): mayor tasa en la mujer, relacionado con mayor riesgo (6) Niveles PCR >3 mg/L duplican el riesgo (7).
- Déficit de estrógenos, disfunción hipotalámica y ciclo menstrual irregular: en mujeres premenopáusicas mayor riesgo (6).
- Síndrome de ovario poliquístico (SOP): suele relacionarse con resistencia a la insulina y síndrome metabólico; potencia el riesgo (7).
- Complicaciones durante el embarazo (preeclampsia, diabetes gestacional e HTA asociada al embarazo). Aunque son transitorios, pueden dar lugar a efectos negativos duraderos (5).
- Anticonceptivos orales combinados: las mujeres mayores de 35 años, HTA y fumadoras, presentan un alto riesgo de ECV (7).
- Depresión clínica: produce alteración de los ciclos hormonales aumentando un 70% el riesgo (7). Actualmente, las mujeres están más expuestas a un entorno psicosocial que repercute negativamente (19).
- Cáncer de mama: el tratamiento utilizado como la quimioterapia y la radioterapia aumenta el riesgo de ECV incluso años después de su finalización (7).

Es fundamental el conocimiento de los factores de riesgo diferenciales según el sexo; se estima que el 75% de las muertes por IM en mujeres podrían evitarse con un mejor manejo (5) (Figura 2).

Recientemente se está intentando incorporar la determinación de biomarcadores (troponina de alta sensibilidad, apolipoproteínas A-2 y B-100, lipoproteína A) por su posible relación con el mayor riesgo de IM (5).

Para la evaluación del riesgo la Escala de Reynolds utiliza los parámetros: edad, presión arterial sistólica,

PCR, colesterol total, HDL-c, tabaquismo y antecedentes de IM prematuro. La gran ventaja de su uso reside en que reclasifica aproximadamente el 40% de las féminas que la escala de Framingham etiquetaba como riesgo intermedio (5). Esta escala se centra más en los factores de riesgo clásicos por lo que subestima el de la mujer.

5. Diferencias en la fisiopatología

La fisiopatología cardiovascular femenina tiene unas características distintivas. Los vasos coronarios de ellas tienen un menor diámetro y paredes más rígidas, por ello la tasa de éxito de revascularización es menor y la angina más frecuente (5, 14-16). Ellas padecen de menores cargas ateroscleróticas, pero más microémbolos y enfermedad coronaria difusa (5).

La mayor tendencia en mujeres de actividad nerviosa parasimpática en los vasos contribuye a la cardiomiopatía de Takotsubo y el síndrome cardíaco X. El cardiomiocito varía su manejo del calcio según los niveles de testosterona y estrógenos (7) y la disminución de estos últimos en la menopausia altera la función endotelial y el perfil lipídico (17). Su sistema inmune más reactivo favorece además un estado inflamatorio elevado (6).

Asimismo, se han encontrado diferencias en los mecanismos fisiopatológicos de la CI. Destacan:

5.1. Erosión de placa aterosclerótica

Aunque la ruptura de placa (RdP) aterosclerótica es la etiología más común de IAM, su prevalencia disminuye en mujeres (55% frente a 75% en hombres), especialmente en premenopáusicas (5, 7, 14). En ellas es más frecuente la erosión de placa (EdP), que no se relaciona con el colesterol y genera menores niveles de marcadores inflamatorios y de apoptosis (20). Presenta gran cantidad de células musculares lisas y proteoglicanos y, se asocia más a placas de cápsula gruesa. En contraste, la RdP se asocia a placas calcificadas con hipercolesterolemia y cápsula fina (5, 14, 20). Para Waheed et al. (5) esta distinción sugiere unos procesos fisiopatológicos distintos, y una terapia preventiva contra la EdP podría ayudar a las pacientes.

5.2. Lesión isquémica

El corazón femenino se adapta mejor a la lesión isquémica, su área infartada es menor, y sufren menos dilatación o hipertrofia ventricular izquierda (7).

5.3. Disfunción Coronaria Microvascular (DCM)

La DCM consiste en una vasodilatación ineficaz de las arteriolas coronarias, lo que implica una alteración del flujo sanguíneo (21). Se piensa que este proceso puede jugar un papel importante en un 50-60% de los pacientes con angina y ECV no obstructiva (5). El estudio WISE la asoció a una mayor probabilidad de sufrir en 5 años un evento cardiovascular adverso importante (6,7). La cardiomiopatía de Takotsubo parece estar asociada a DCM (7)

La DCM juega un rol más importante en la CI del sexo femenino debido a sus arterias de menor diámetro y mayor remodelado positivo (6, 15), y en ellas hay mayor prevalencia de angina con ECV no obstructiva (6, 15).

Shaw et al. (6) denomina a los síntomas de DCM como “angina microvascular”. Es una sintomatología atípica, con disnea y fatiga que se prolonga en reposo. La DCM implica que sería útil la búsqueda específica de ateromas no obstructivos para una mejor estratificación de riesgo en mujeres (6).

La DCM se desencadena en primer lugar por la menopausia, la hipoestrogenia consecuyente y el SOP (6, 17). Con esta situación de base, factores pro-aterogénicos como la hiperlipidemia, HTA, fumar, la disfunción metabólica y la inflamación pueden desencadenar la DCM. Cuanto más temprano comienza la menopausia, mayor el riesgo de aparición (6).

5.4. Disfunción endotelial

Una función endotelial inadecuada se asocia a un mayor riesgo de CI en mujeres (6). Asimismo, en un estudio con mujeres hipertensas postmenopáusicas, la mejora de la función endotelial se asoció a menor incidencia de CI (6, 14). Aun así, el riesgo relativo de CI en mujeres necesita más estudio y profundizar en sus mecanismos fisiopatológicos.

6. Diferencias en manifestaciones clínicas

Según la Sociedad Europea de Cardiología, las manifestaciones clínicas de la CI se pueden clasificar en: síndromes coronarios agudos (SCA) y síndromes coronarios crónicos. Dentro de los SCA, la angina inestable y el IAM y dentro de los crónicos estarían la

angina estable, la isquemia silente y la insuficiencia cardíaca congestiva.

La principal manifestación de la CI en las mujeres es la angina de pecho y en los hombres, el IAM (12). En el “Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb study” se realizó con 12.142 pacientes con SCA. De los que presentaron elevación del ST, solo el 27,2% fueron mujeres (y 37% hombres). Además, de los que no presentaron elevación, un 36,6% de las mujeres sufrió un infarto y no una angina (frente al 47,6%). (22)

En cuanto a la CI en la mujer, destacamos otro estudio ya mencionado, el WISE, diseñado para explorar los síntomas de la CI, optimizar su evaluación y diagnóstico e indagar sobre el papel de las hormonas en ellos. (23, 24).

En relación a este estudio, se observó que el ECG en reposo tenía valor predictivo independiente en las mujeres con afectación coronaria. Al analizar los ECG basales de 850 mujeres se observaron ondas Q en derivaciones consecutivas en un 13%, además de inversión de las ondas T (predicen de manera independiente las lesiones coronarias y pueden ser claves en la CI en la mujer) (12).

Se tuvo en cuenta la detección de los síntomas, que no se presentan igual que en hombres: dolor torácico más frecuente y el malestar específico de la angina no es un marcador concluyente de CI. (24).

Estos problemas existían porque hace años, la isquemia crónica se creía era reversible y producida por enfermedad arterial coronaria epicárdica obstructiva por igual en hombres y mujeres. Se creía que el síntoma característico era la angina de pecho típica pero, actualmente sabemos que, en ambos, los síntomas pueden ser también atípicos y se suelen deber a cambios dinámicos en el tamaño coronario, como la microcirculación (25).

Cabe destacar el IAM, que aunque suele manifestarse con dolor torácico, en las mujeres son más comunes síntomas de dolor no torácico, que dificulta el diagnóstico rápido y preciso (7).

En general, las manifestaciones clínicas de la CI se han estudiado menos en la mujer y esto desemboca en un mayor tiempo de reacción, según apuntó Marrugan et

al. (1 hora más en las mujeres desde los síntomas hasta su monitorización, conllevando un peor pronóstico) (19). Por ello, es importante saber los síntomas que se dan en la CI en la mujer, para poder diagnosticar antes esta enfermedad y reducir su mortalidad.

7. Diferencias en el tratamiento de la CI

Muchos de los ensayos clínicos que encontramos en la literatura científica cuentan con un número poco significativo de mujeres, sin embargo, actualmente somos conscientes de la existencia de diferencias entre hombres y mujeres (26). Por ello, los datos obtenidos deben ser interpretados con cautela y teniendo en cuenta que las guías de práctica clínica y protocolos, en su mayoría, no muestran diferencias para ambos sexos en cuanto al tratamiento se refiere (27). Los ensayos clínicos demuestran que los agentes antiplaquetarios, estatinas, betabloqueantes, IECAs y antialdosterónicos presentan beneficio en mujeres y en hombres (Tabla 1).

7.1. Antiplaquetarios y Anticoagulantes

El ácido acetil salicílico es el más utilizado en la CI, siendo el primer fármaco a utilizar cuando aparece el dolor de pecho. Evita que las plaquetas se adhieran unas con otras dentro de la propia arteria impidiendo la formación de trombos (Otros antiagregantes clopidogrel, ticagrelor y prasugrel). Bajas dosis de aspirina pueden ser beneficiosas para reducir significativamente los problemas vasculares, sobre todo los accidentes cerebrovasculares isquémicos en mujeres con respecto a los hombres. Sin embargo, la aspirina no muestra efectos significativos en mujeres en cuanto a la reducción de manifestaciones coronarias. Es importante destacar que se recomienda su uso en mujeres para prevención primaria de enfermedad arterial coronaria únicamente cuando presente factores de alto riesgo o elevada edad (28). Para el resto de fármacos antiagregantes no se ha encontrado evidencia suficiente, aunque el clopidogrel reduce en gran medida el infarto de miocardio en las mujeres (29).

7.2. Betabloqueantes

Los betabloqueantes son utilizados en la CI porque disminuyen el consumo de oxígeno del miocardio, presentando un efecto directo sobre la disminución de la isquemia. Tienen un efecto antihipertensivo y antiarrítmico, reduciendo además la probabilidad de infarto de miocardio. Se recomienda su uso para reducir el riesgo de isquemia recurrente (Carvedilol,

metoprolol y bisoprolol). Se ha demostrado que algunos de estos betabloqueantes mejoran la supervivencia significativamente en las mujeres y otros reducen el tiempo de estancia hospitalaria (30, 31).

7.3. Estatinas

Las estatinas son empleadas para reducir los niveles de colesterol en sangre, estabilizar la placa de ateroma, evitar su rotura y reducir la posibilidad de infarto. Están indicadas en todos los pacientes con CI aunque sus niveles de colesterol sean bajos. No hay diferencias significativas en el uso de estatinas entre hombres y mujeres (reducción de los niveles lipídicos similar en ambos) y se recomiendan para la prevención primaria y secundaria en ECV (32).

7.4. Inhibidores de la enzima convertidora de la Angiotensina (IECAs)

Son usados principalmente para disminuir la tensión arterial. Se ha demostrado que añadir un IECA al tratamiento habitual (aspirina, estatina y betabloqueante) en pacientes con CI, disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares y preserva la función ventricular (33). Aunque inicialmente no se hallaron diferencias significativas en el número de muertes entre hombres y mujeres con respecto a la mortalidad en eventos cardiovasculares y el uso de ramipril (34), puede verse que, al menos en las mujeres, los IECAs potencian el efecto de la bradicinina, que estimula la liberación del activador del plasminógeno tisular (tPA), mejorando el estado de hipercoagulabilidad después de un infarto de miocardio (35).

7.5. Colchicina

Tal y como se ha expuesto, la inflamación es un componente importante de la aterosclerosis, concretamente de los síndromes coronarios. La colchicina, por su efecto antiinflamatorio, disminuye el riesgo de ECV. Como resultado cabe resaltar un menor riesgo de angina y accidente cerebrovascular (36). En un reciente estudio (37) se ha observado un fuerte vínculo entre el metabolismo de la médula ósea y el deterioro de la función y la perfusión del miocardio en las mujeres, pero no en hombres. Por ello, los marcadores de inflamación podrían ayudar a reconocer a las mujeres con riesgo de CI para pautar tratamiento. Tras no haber encontrado aún estudios que relacionen la colchicina y su efectividad en mujeres, y en base al vínculo expuesto anteriormente con la inflamación y eventos cardiovasculares en ellas, se nos plantea que

probablemente el uso de colchicina sería más beneficioso en mujeres con respecto a hombres; sin embargo, para poder afirmar esto serían necesarias futuras investigaciones al respecto.

7.6. Otros fármacos

Los vasodilatadores permiten aumentar el flujo de la sangre en el área afecta, disminuyendo el dolor torácico (nitroglicerina y otros derivados -nitratos-). Los inhibidores del calcio permiten relajar la musculatura coronaria y disminuir los espasmos y obstrucciones (ivabradina). Un estudio (38, 39) demostró que las mujeres reciben menos tratamiento médico después de un infarto de miocardio; pero, sin embargo, tienen una probabilidad del 5% mayor que los hombres de prescribirlas IECAs, quizás como resultado de la hipertensión. Por tanto, las mujeres tras el alta reciben menor cantidad de aspirina, betabloqueantes y estatinas.

7.7. Tratamiento quirúrgico

Las mujeres suelen presentar una mejor evolución con la intervención percutánea comparándolo con la terapia trombolítica. Tanto para hombres como para mujeres, las estrategias invasivas presentan una igual reducción del riesgo. Las mujeres normalmente reciben un tratamiento inadecuado durante el IAM o CI, lo que significa que presentarán peor evolución de la enfermedad (6, 40).

8. Fortalezas y limitaciones

Esta revisión ofrece un análisis en profundidad de la literatura existente, con lo que podemos extraer ideas difícilmente observables en fuentes individuales. Además, pone de relieve la importancia de diferenciar entre hombres y mujeres en futuros estudios, puesto que existen diferencias que pueden ser determinantes para el transcurso de la enfermedad.

Al ser una revisión narrativa y no sistemática pueden haberse cometido sesgos de selección. La revisión puede estar sujeta a sesgos, ya que la selección de las fuentes y la interpretación de los datos no es tan rigurosa como en una revisión sistemática.

9. Conclusión

La elevada prevalencia y morbimortalidad de las ECV justifican el interés en su investigación. La entidad que más muertes provoca es la CI, frecuentemente relacionada con la aterosclerosis.

En la mujer, estas patologías suelen darse aproximadamente 10 años después con respecto al hombre, en la menopausia, uno de los factores de riesgo más novedosos de ECV.

En diversos estudios se han observado diferencias fisiopatológicas según el sexo. Las mujeres tienen menor diámetro pero mayor rigidez vascular, y un estado inflamatorio más elevado. Además, en ellas son más frecuentes tanto la EdP aterosclerótica como la DCM.

Ambos sexos comparten múltiples factores de riesgo “tradicionales” (dislipemia, obesidad, diabetes) que favorecen el desarrollo de ECV, pero debemos fijarnos en otros factores “novedosos” en la mujer para no subestimar su riesgo CV (PCR, alteraciones hormonales o depresión).

Tradicionalmente se ha identificado la clínica en función al hombre, lo cual deriva en un retraso diagnóstico en el sexo femenino y ensombrece el pronóstico.

Múltiples ensayos clínicos han demostrado la eficacia del tratamiento con agentes antiplaquetarios, estatinas, betabloqueantes, IECAS y antialdosterónicos en ambos sexos. En algunos como los IECAs se han observado diferencias según el sexo pero se precisa seguir investigando.

En conclusión, la mayor esperanza de vida, el sufrir ECV a una edad más avanzada y el retraso diagnóstico contribuyen a una mortalidad más elevada en la mujer. Líneas de investigación que clarifiquen el padecimiento, fisiopatología y mejoras terapéuticas contribuirían positivamente al pronóstico de las mujeres con ECV.

Declaraciones

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

Ninguna.

Referencias

1. Bueno H, Pérez-Gómez B. Global rounds: cardiovascular health, disease, and care in Spain. *Circulation* 2019;140(1):13-15.
2. Sekulic M, Zacharias M, Medalion B. Ischemic Cardiomyopathy and Heart Failure: Consideration for Fibromuscular Dysplasia With Intimal Fibroplasia of Coronary Arteries. *Circulation: Heart Failure* 2019;12(6):e006006
3. Cabadés O'Callaghan A. The REGICOR registry and the epidemiology of myocardial infarction in Spain: forging a path. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(4):342-345.
4. Balcells M. El estudio Framingham. *Neurosci Hist* 2016;4(1):43-46.
5. Waheed N, Kaufman N, Seawright J, Park K. Ischemic Heart Disease in Women. *Cardiovascular Innovations and Applications* 2019;3(3):305-315.
6. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CNB. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(17):1561-1575.
7. Divoky L, Maran A, Ramu B. Gender differences in ischemic cardiomyopathy. *Curr Atheroscler Rep* 2018;20(10):50.
8. Sociedad Española de Cardiología [Internet]. España: Notas de prensa SEC [actualizado el 19 de abril de 2016]; La enfermedad cardiovascular encabeza la mortalidad en España [citado el 11 de octubre de 2020]. Recuperado a partir de: <https://secardiologia.es/comunicacion/notas-de-prensa/notas-de-prensa-sec/7266-la-enfermedad-cardiovascular-encabeza-la-mortalidad-en-esp%C3%B1a>
9. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN, et al. Acute myocardial infarction in women: a scientific statement. *Am Heart Assoc*; 2016;133(9):916-947.
10. Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev. Esp. Cardiol.* 2002;55(4):337-346

11. Heras M. Cardiopatía isquémica en la mujer: presentación clínica, pruebas diagnósticas y tratamiento de los síndromes coronarios agudos. *Rev. Esp. Cardiol.* 2006;59(4):371-381
12. Brotons C, Cuende JI, Pardo JF, Plana N, Moral I. Cardiopatía isquémica. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis* 2013;25(5):203-210.
13. Kenneth McIntosh, MD. Coronavirus disease 2019 (COVID 19): Myocardial injury. *Uptodate.com* 2020.
14. Merz CNB, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *Elsevier*; 2006;47(3): S21–S29.
15. Beale AL, Meyer P, Marwick TH, Lam CS, Kaye DM. Sex differences in cardiovascular pathophysiology: why women are overrepresented in heart failure with preserved ejection fraction. *Am Heart Assoc*; 2018;138(2): 198–205.
16. Shufelt CL, Pacheco C, Tweet MS, Miller VM. Sex-specific physiology and cardiovascular disease. *Springer*; 2018. 22 p.
17. Aggarwal NR, Patel HN, Mehta LS, Sanghani RM, Lundberg GP, Lewis SJ, et al. Sex differences in ischemic heart disease: advances, obstacles, and next steps. *Am Heart Assoc*; 2018;11(2).
18. O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. *Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study.* *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:299-310.
19. Rohlfs I, García MdM, Gavaldà L, Medrano MJ, Juvinyà D, Baltasar A, et al. Género y cardiopatía isquémica. *Gaceta Sanitaria* 2004;18:55-64.
20. Campbell IC, Suever JD, Timmins LH, Veneziani A, Vito RP, Virmani R, et al. Biomechanics and inflammation in atherosclerotic plaque erosion and plaque rupture: implications for cardiovascular events in women. *Public Library of Science*; 2014;9(11).
21. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *Mass Medical Soc*; 2007;356(8): 830–840.
22. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Werf F, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1999;341(4):226-232.
23. Kenkre TS, Malhotra P, Johnson BD, Handberg EM, Thompson DV, Marroquin OC, et al. Ten-year mortality in the WISE study (Women's Ischemia Syndrome Evaluation). *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2017;10(12).
24. Merz CNB, Kelsey SF, Pepine CJ, Reichek N, Reis SE, Rogers WJ, et al. The Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: protocol design, methodology and feasibility report. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(6):1453-1461.
25. Pepine CJ, Balaban RS, Bonow RO, Diamond GA, Johnson BD, Johnson PA, et al. Women's Ischemic Syndrome Evaluation: current status and future research directions: report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop: October 2–4, 2002: Section 1: diagnosis of stable ischemia and ischemic heart disease. *Circulation* 2004;109(6):e44-e46.
26. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA* 2001;286(6):708-713.
27. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147–239
28. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *The Lancet* 2009;373(9678):1849-1860.
29. Hobson AR, Qureshi Z, Banks P, Curzen N. Gender and responses to aspirin and clopidogrel: insights using short thrombelastography. *Cardiovascular therapeutics* 2009;27(4):246-252.

30. Simon T, Mary-Krause M, Funck-Brentano C, Jaillon P. Sex differences in the prognosis of congestive heart failure: results from the cardiac insufficiency Bisoprolol study (CIBIS II). *Circulation*. 2001;103(3):375–80.
31. Ghali JK, Pina IL, Gottlieb SS, Deedwania PC, Wikstrand JC, Group M-HS. Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol extended-release randomized intervention trial in heart failure (MERIT-HF). *Circulation*. 2002;105(13):1585–91.
32. Truong QA, Murphy SA, McCabe CH, Armani A, Cannon CP, Group TS. Benefit of intensive statin therapy in women: results from PROVE IT-TIMI 22. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(3):328–36.
33. Singh V. Good evidence supports use of ACE inhibitors in stable ischemic heart disease; little evidence exists for ARBs. *Ann Intern Med* 2010;152(20):JC5-3.
34. Lonn E, Roccaforte R, Yi Q, Dagenais G, Sleight P, Bosch J, et al. Effect of long-term therapy with ramipril in high-risk women. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(4):693-702.
35. Guy S Reeder. Angiotensin converting enzyme inhibitors in acute myocardial infarction: Mechanisms of action. UpToDate.com 2020.
36. Simons M, Breall J, Cannon C. Overview of the non-acute management of unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. UpToDate.com 2020.
37. Fiechter M, Haider A, Bengs S, Marędziak M, Burger IA, Roggo A, et al. Sex differences in the association between inflammation and ischemic heart disease. *Thromb Haemost* 2019;119(09):1471-1480.
38. Gan SC, Beaver SK, Houck PM, MacLehose RF, Lawson HW, Chan L. Treatment of acute myocardial infarction and 30-day mortality among women and men. *N Engl J Med* 2000;343:8–15.
39. Mariani JA, Antonietti L, Tajer CD, De Abreu M, Charask A, Silberstein M, et al. Diferencias de género en el tratamiento de síndromes coronarios agudos: resultados del registro Epi-Cardio. *Rev. Arg. Cardiol*; 2013;81(4):307-315.
40. Jaramillo-Jaramillo M, Zambrano-Chaves JM. Diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica en mujeres. *Rev. Col. Cardiol*; 2018;25:84-90.

Tablas y figuras

	USO	DIFERENCIAS POR SEXO	Ejemplo
ANTIPLAQUETARIOS Y ANTIAGREGANTES	Evitar adhesión de plaquetas para impedir formación de trombos. Utilizado cuando se produce el dolor de pecho	-Diferencias en la reducción de eventos vasculares (aspirina) -No muestra efectos en la reducción de manifestaciones coronarias (aspirina)	Aspirina Clopidogrel Ticagrelor Prasugrel (los dos últimos usados para situaciones de gravedad)
BETABLOQUEANTES	Efecto directo disminuyendo la isquemia al actuar sobre el consumo de oxígeno, con efecto antihipertensivo y antiarrítmico. Reducen además la probabilidad de infarto. Se recomienda su uso para reducir riesgo de isquemia recurrente.	-Carvedilol y Bisoprolol han demostrado mejorar la supervivencia significativamente en mujeres. -Metoprolol ha demostrado reducir el tiempo de estancia hospitalaria	Carvedilol Metoprolol Bisoprolol
IECAS	Utilizados para disminuir la tensión arterial. Adición de un IECA a la terapia estándar reduce el riesgo de eventos cardiovasculares y conserva la función ventricular	-En mujeres, los IECAs potencian el efecto de la bradicinina que estimula la liberación del tPA (mejora estado hipercoagulabilidad tras infarto miocárdio)	Captopril Ramipril Enalapril
COLCHICINA	Utilizado como anti-inflamatorio, demostrando disminuir el riesgo de causas cardiovasculares.	-Aún no demostrado, pero podría ser más beneficioso en mujeres por el alto componente inflamatorio.	

Tabla 1. Principales fármacos usados en cardiopatía isquémica exponiendo para qué se usan, así como las diferencias existentes entre hombres y mujeres.

Elaboración propia. Fuente: Divoky L, Maran A, Ramu B. Gender differences in ischemic cardiomyopathy. Curr Atheroscler Rep 2018;20(10):50

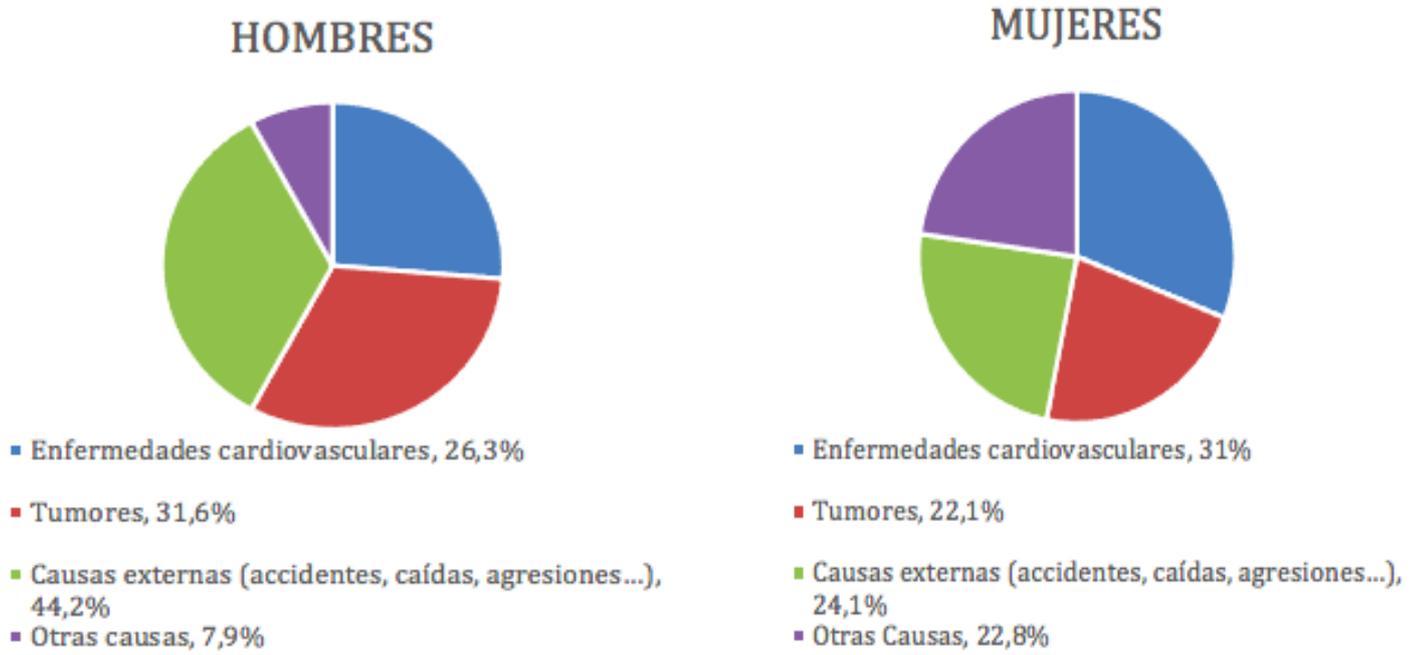


Figura 1. Mortalidad proporcional por enfermedades cardiovasculares en mujeres y hombres en España. Fuentes: Instituto Nacional de Estadística. Bueno H, Pérez-Gómez B. Global rounds: cardiovascular health, disease, and care in Spain. *Circulation* 2019;140(1):13-15.

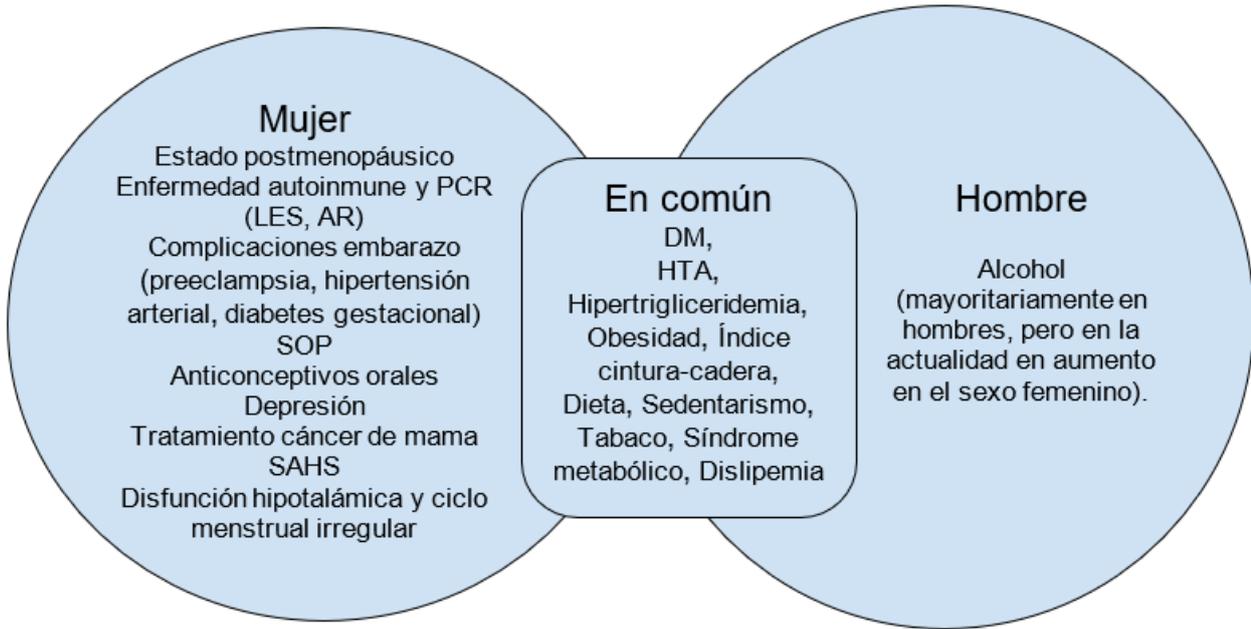


Figura 2. Factores de riesgo de cardiopatía isquémica en mujeres y hombres. Elaboración propia. Fuente: Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CNB. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(17):1561-1575. Fuente: Divoky L, Maran A, Ramu B. Gender differences in ischemic cardiomyopathy. *Curr Atheroscler Rep* 2018;20(10):50