



Universitat
de les Illes Balears

TRABAJO DE FIN DE GRADO

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DEL SÍNDROME CORONARIO CRÓNICO EN LA MUJER

Javier Oliva Torcal

Grado en Medicina

Facultad de Medicina

Año Académico 2021-22

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DEL SÍNDROME CORONARIO CRÓNICO EN LA MUJER

Javier Oliva Torcal

Trabajo de Fin de Grado

Facultad de Medicina

Universitat de les Illes Balears

Año Académico 2021-22

Palabras clave: *enfermedad de la arteria coronaria, isquemia miocárdica, estrógenos, angina de pecho, infarto del miocardio con elevación del ST, infarto del miocardio sin elevación del ST, enfermedad coronaria microvascular, menopausia.*

Key Words: *Coronary artery disease, myocardial ischemia, estrogens, angina pectoris, ST Elevation Myocardial infarction, Non-ST Elevated Myocardial Infarction, coronary microvascular dysfunction, menopause.*

Nombre del Tutor del Trabajo Dr. José María Gámez Martínez

Se autoriza a la Universidad a incluir este trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con fines exclusivamente académicos y de investigación

Autor/a		Tutor/a	
Sí	No	Sí	No
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ÍNDICE

Resumen.....	4
Objetivos.....	5
Metodología.....	5
Resultados.....	6
Contextualización epidemiológica del problema	6
Revisión de la fisiopatología de la aterosclerosis coronaria en la mujer	7
Papel de los FRCV específicos de la mujer y de las hormonas sobre la aterosclerosis	7
Análisis de los mecanismos hormonales sobre el sistema cardiovascular femenino	10
Disfunción vascular, enfermedad aterosclerótica no obstructiva y enfermedad aterosclerótica obstructiva.....	12
Revisión en las diferencias de los síntomas de la cardiopatía isquémica.....	13
Angina y otras formas clínicas	13
Papel del estrés sobre la isquemia coronaria.....	13
Espectro de la isquemia coronaria. isquemia sin lesiones coronarias obstructivas	14
Análisis del diagnóstico y tratamiento en las mujeres con cardiopatía isquémica.....	15
Diagnóstico	15
Tratamiento.....	18
Conclusiones	24
Referencias bibliográficas	25

RESUMEN

La cardiopatía isquémica continúa siendo la principal causa de muerte global y pérdida de años de vida en adultos, especialmente en mujeres jóvenes (menores de 55 años). Pese a esto, están infrarrepresentadas sistemáticamente en la mayoría de estudios cardiológicos.

Las mujeres tienen factores de riesgo cardiovascular específicos, cuya presencia se ha relacionado con una mayor carga de enfermedad cardiovascular. Por el contrario, la influencia hormonal de los estrógenos endógenos en las mujeres en edad fértil ejerce efectos protectores cardiovasculares y son diagnosticadas de enfermedad coronaria obstructiva de 8 a 10 años más tarde que los hombres, asociando mayor comorbilidad.

La angina es la forma de presentación de la cardiopatía isquémica estable más frecuente en ambos sexos. La mayoría de pacientes de ambos sexos con síndrome coronario agudo presentan enfermedad coronaria obstructiva, que se asocia con un aumento de la mortalidad y eventos cardíacos adversos mayores. Sin embargo, la enfermedad microvascular (no obstructiva) es más frecuente en mujeres que en hombres, siendo paradójico que las mujeres presenten mayores tasas de isquemia miocárdica y mortalidad en comparación a los hombres. Y por tanto, las pruebas diagnósticas empleadas en hombres podrían no ser de utilidad, no existiendo todavía algoritmos diagnósticos con la misma precisión diagnóstica que en hombres.

Respecto al tratamiento, pese a las ya conocidas y ampliamente estudiadas diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas entre sexos, y la aparente peor respuesta a los tratamientos estándar en mujeres, no existe unanimidad sobre un tratamiento que iguale resultados en cuanto a eficacia respecto al sexo masculino, y en su defecto, abogan por emplear el mismo en ambos sexos.

ABSTRACT

Ischemic heart disease continues to be the leading cause of global death and years of life lost in adults, especially in young women (under 55 years of age). Despite this, they are systematically underrepresented in most cardiology studies.

Women have specific cardiovascular risk factors, the presence of which has been linked to a higher burden of cardiovascular disease. On the contrary, the hormonal influence of endogenous estrogens in women of childbearing age exerts cardiovascular protective effects and they are diagnosed with obstructive coronary disease 8 to 10 years later than men, associating greater comorbidity.

Angina is the most common form of presentation of stable ischemic heart disease in both sexes. The majority of patients of both sexes with acute coronary syndrome have obstructive coronary disease, which is associated with increased mortality and major adverse cardiac events. However, microvascular (non-obstructive) disease is more common in women than in men, and it is paradoxical that women have higher rates of myocardial ischemia and mortality compared to men. And therefore, the diagnostic tests used in men may not be useful, as there are still no diagnostic algorithms with the same diagnostic accuracy as in men.

Regarding treatment, despite the already known and widely studied pharmacokinetic and pharmacodynamic differences between the sexes, and the apparent worse response to standard treatments in women, there is no unanimity on a treatment that equals results in terms of efficacy compared to the male sex, and failing that, they advocate using the same in both sexes.

OBJETIVOS

El objetivo primordial de esta revisión bibliográfica se basa en aportar información con la mayor evidencia actual sobre síndrome coronario crónico en la mujer, y cuáles son las principales características diferenciales respecto a hombres.

Dicha estructura consiste en:

- Contextualización epidemiológica del problema
- Revisión de la fisiopatología de la aterosclerosis coronaria en la mujer
 - Papel de los FRCV específicos de la mujer y de las hormonas sobre la aterosclerosis
 - Análisis de los mecanismos hormonales sobre el sistema cardiovascular femenino
 - Disfunción vascular, enfermedad aterosclerótica no obstructiva y enfermedad aterosclerótica obstructiva
- Revisión de las diferencias de los síntomas de la cardiopatía isquémica
 - Angina y otras formas clínicas
 - Papel del estrés sobre la isquemia coronaria
 - Espectro de la isquemia coronaria, isquemia sin lesiones coronarias obstructivas
- Análisis del diagnóstico y tratamiento en las mujeres con cardiopatía isquémica

METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica crítica de artículos obtenidos de bases de datos de Ciencias de la Salud (PubMed) y revistas de prestigio en el campo de la cardiología (British Medical Journal, The American Journal of Cardiology, Revista Española de Cardiología, American Heart Association...). Para ello, se ha seguido una estructura elaborada previamente a la realización de la búsqueda bibliográfica que en su conjunto, permite obtener una imagen global del problema, así como una aproximación teórica con datos actualizados que sirva de precedente para futuros proyectos de investigación. En la búsqueda de artículos en PubMed se han empleado términos MeSH, añadiendo filtros adicionales de sexo (mujer), año de publicación (10 años) e idioma (inglés y español) a la búsqueda, con preferencia por aquellos artículos más citados y con mayor evidencia, en su mayoría, artículos en inglés. También se han empleado aquellos artículos propuestos para la realización de este trabajo de fin de grado. Se ha empleado "Mendeley" como gestor de referencias.

Términos MESH
<i>Coronary disease, myocardial ischemia, estrogen, angina pectoris, myocardial infarction, diagnosis, drug therapy, risk factor, ST Segment Elevation Myocardial infarction, Non-ST elevated Myocardial Infarction, woman, acute coronary syndrome, coronary microvascular dysfunction, obstructive coronary artery disease, non-obstructive coronary artery disease, pathophysiology, coronary atherosclerosis, exercise test, therapy, treatment, myocardial revascularizations.</i>

RESULTADOS

CONTEXTUALIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DEL PROBLEMA

El síndrome coronario crónico (SCC) carece de una única definición, si bien podemos referirnos a él como un proceso patológico crónico caracterizado por una lesión coronaria difusa limitante del flujo sanguíneo debido a un acúmulo de placas de ateroma en las arterias coronarias, ya sea obstructiva o no¹. Las enfermedades cardiovasculares suponen la primera causa de muerte en mujeres españolas, igual que en Occidente^{2,3}. Sin embargo, están infrarrepresentadas en los estudios de enfermedades cardiovasculares, suponiendo un 30% o menos de las poblaciones de estudio¹.

En el estudio español SIRENA^{4,5}, con un diseño transversal que incluyó a 631 mujeres con diagnóstico de cardiopatía isquémica (CI) estable seguidas en consulta de cardiología, la forma más frecuente de presentación fue el síndrome coronario agudo (SCA) en 67,2%, de los cuales, un 37% debutaron como síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) y un 30,2%, como síndrome coronario agudo con elevación del ST (SCACEST). SIRENA mostró una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en mujeres: 77,7% tenían HTA, de las cuales, 30,7% no tenían la tenían controlada; 68% tenían dislipemia y 40,7%, diabetes mellitus. Estudios previos a SIRENA demostraron un peor control de los FRCV en mujeres con CI crónica, por lo que se deben incrementar los esfuerzos en la prevención secundaria⁵.

La edad media de las mujeres del estudio SIRENA^{4,5} se sitúa en 68,5 años, superior a la de las mujeres del Euro Heart Survey of Stable Angina⁶ (62 años) y del registro CLARIFY⁷ (66,5 años). Esta aparición más tardía de la CI en mujeres de España podría explicarse por el hecho de que en España existe una de las incidencias de CI más bajas del mundo^{8,9}.

Según el estudio IBERICA¹⁰, la incidencia en el año 2000 de infarto agudo de miocardio (IAM) en mujeres fue de 38/100.000 entre 25-74 años y de 830/100.000 en 75 años o más, siendo ésta considerablemente menor que la de hombres (194/100.000 entre 25-74 años y 1500/100.000 en 75 años o más)². El estudio IBERICA y PRIAMHO¹¹ constatan que la letalidad por IAM a los 28 días entre los 25-74 años es mayor en las mujeres respecto a hombres (20% versus 14%), sin embargo, en 75 años o más, dicha letalidad es mayor en hombres (47% vs 41%). Esta diferencia por sexos también se produce con la letalidad por IAM al año^{2,10,11}. Sin embargo, el estudio PEPA¹², que es un registro de angina inestable en 18 hospitales de España, constata que la letalidad por angina inestable a los 3 meses es la misma tanto en hombres como en mujeres (3% entre 25-74 años y 7,4% en 75 años o más), con un ligero aumento de los reingresos a los 6 meses en todas las edades en favor de las mujeres¹³.

Según la National Health and Nutrition Survey (NHANES), realizada en Estados Unidos, la prevalencia de enfermedad coronaria entre 2015-2018 en personas con 20 años o más es mayor en hombres (8,3%) que en mujeres (6,2%), además, la mortalidad por enfermedad coronaria en 2019 incluyendo todas las edades, es mayor en hombres (59,2%) que en mujeres (40,8%)².

Los datos de prevalencia de enfermedad coronaria por edades son mostrados en la figura número 1², en la cual se observa que en la franja de 20-39 años, la prevalencia es ligeramente superior en mujeres que en hombres (0,9 vs 0,6%). Entre 40-59 años, es más prevalente en hombres respecto a mujeres (6,9 vs 6,6%). Entre 60-79 años, aumentan las diferencias, siendo más prevalente en hombres que en mujeres (22 vs 13,4%). Y en mayores de 80 años, es más prevalente en hombres que en mujeres (33,9 vs 21,6%)².

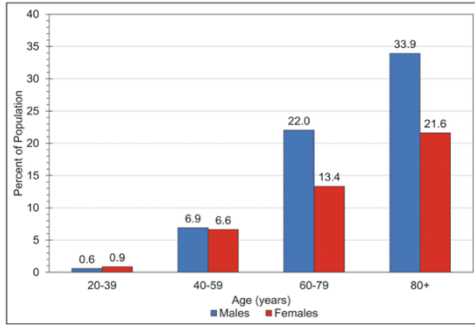


Figura número 1

Prevalencia de enfermedad coronaria, por edad y sexo, Estados Unidos (NHANES, 2015-2018).

Extraída de Heart Disease and Stroke Statistics—2022 Update: A Report From the American Heart Association².

Respecto a la mortalidad por enfermedad coronaria, en 2019, incluyendo todas las edades, ésta fue superior en hombres (59,1%) que en mujeres (40,9%). En el año 2019, fallecieron a causa de la enfermedad coronaria en EEUU 360.900 personas, de las cuales, 147.536 fueron mujeres (40,9%)².

REVISIÓN DE LA FISIOPATOLOGÍA DE LA ATEROESCLEROSIS CORONARIA EN LA MUJER

PAPEL DE LOS FRCV ESPECÍFICOS DE LA MUJER Y DE LAS HORMONAS SOBRE LA ATEROESCLEROSIS

Numerosos estudios clínicos y experimentales han demostrado de forma consistente las diferencias de sexo y género en cuanto a genética, biología celular, bioquímica y fisiopatología en materia de salud y enfermedad cardiovascular. Las diferencias por sexo resultan de los efectos de cromosomas y hormonas sexuales, en cambio, las diferencias por género están basadas en el entorno sociocultural (posición socioeconómica, apoyo social, cultura, comportamientos en salud)¹⁴.

La aterosclerosis y sus complicaciones, como el IAM y el accidente cerebrovascular (ACV) representan la causa más frecuente de muerte en mujeres¹⁵. Está demostrado por estudios que existen mayores ratios de aterosclerosis en mujeres con una historia concreta de factores de riesgo emergentes específicos para el sexo (preeclamsia, parto pretérmino, diabetes gestacional...). Sin embargo, los factores relacionados con el parto y los trastornos hipertensivos de la gestación (incluyendo preeclamsia) no han demostrado utilidad clínica adicional para predecir riesgo futuro de enfermedad cardiovascular (6).

A continuación en las siguientes tablas se expone los factores de riesgo cardiovasculares y hormonales clasificados según el periodo vital de la mujer¹⁶:

INFANCIA / ADOLESCENCIA	
Momento de la menarquia	<p>La menarquia precoz (definida como antes de los 12 años) ha sido asociada con un mayor riesgo cardiovascular futuro.</p> <p><i>En una cohorte de más de 1.2 millones de mujeres en Reino Unido sin FRCV subyacentes, la edad media de menarquia fue de 13 años. Comparado con las mujeres que experimentaron la menarquia a los 13 años, aquellas que lo hicieron a los 10 años o menos tenían mayor riesgo relativo de enfermedad coronaria (RR 1.27; IC 95% [1.22-1.31]; p<0.0001)¹⁷.</i></p>
Síndrome premenstrual	<p>El síndrome premenstrual (SP) está asociado al desarrollo subsecuente de hipertensión.</p> <p><i>Según el Nurses' Health Study II, las mujeres con SP eran más propensas a desarrollar hipertensión incidente (Hazard Ratio 1.4; IC 95% [1.2-1.6])¹⁸.</i></p>

EDAD FÉRTIL	
Factores relacionados con el embarazo	
Paridad	En un meta-análisis de 10 estudios de cohortes con alrededor de 3 millones de mujeres incluidas se constató que la paridad se asocia con mayor riesgo cardiovascular comparado con la nuliparidad, aumentando progresivamente el riesgo cardiovascular a mayor número de embarazos.
Lactancia	Dar el pecho durante más de 4 meses se asocia con un 30% y 20% de menos riesgo de hipertensión arterial (HTA) y enfermedad cardiovascular, respectivamente, comparado con dar el pecho menos de 4 meses o no dar el pecho.
Resultados adversos del embarazo	
Estados hipertensivos del embarazo (preeclamsia, HTA gestacional)	Mujeres con estados hipertensivos del embarazo tienen casi 2 veces más riesgo de enfermedad cardiovascular que aquellas sin estados hipertensivos del embarazo.
Diabetes gestacional	Mujeres con diabetes mellitus (DM) gestacional tienen entre 7-13 veces mayor riesgo de desarrollar DM tipo 2 comparado con aquellas sin DM gestacional. <i>Según el Nurses' Health Study II, que analizó a 89.000 mujeres, las mujeres con historia de DM gestacional tenían modestamente aumentado el riesgo de enfermedad cardiovascular, especialmente IAM, comparado con mujeres sin DM gestacional¹⁹.</i>
Peso bajo al nacer	Mujeres que dan a luz recién nacidos con bajo peso al nacer posiblemente tengan mayor riesgo futuro de enfermedad cardiovascular. <i>Según un análisis del Health, Aging and Body Composition Study, las mujeres que daban a luz recién nacidos con bajo peso al nacer tenían una mayor propensión a tener factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares, como HTA y resistencia a la insulina²⁰.</i>
Parto pretérmino	Mujeres que dan a luz antes de las 37 semanas de gestación tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular cuando se compara con aquellas que dan a luz a término. <i>En un estudio con 47.908 mujeres israelíes que dieron a luz entre 1988-1999 y fueron seguidas durante más de una década, el parto pretérmino estuvo presente en el 12.5% de mujeres, y se encontró que estaba asociado independientemente con un mayor riesgo de hospitalización cardiovascular futura²¹.</i> <i>En un estudio australiano con >700.000 mujeres, la asociación entre el parto pretérmino y el riesgo cardiovascular materno se demostró que era independiente de haber fumado durante el embarazo²².</i>
Aborto	El aborto espontáneo precoz (<12 semanas), aborto espontáneo tardío (12-19 semanas) y el nacido muerto estaban todos asociados con un desarrollo posterior de HTA, DM e hiperlipidemia.

Factores hormonales	
Anticonceptivos orales	El uso de anticonceptivos orales basados en estrógeno y progesterona se ha asociado con 2 veces más de riesgo de IAM e ACV, con mayor riesgo a mayores dosis de estrógenos.
Terapia hormonal sustitutiva post-menopáusica	<p>Un gran número de ensayos clínicos ha sugerido mínimo beneficio o daño.</p> <p><i>Una serie de casos del WHI sugiere que la terapia hormonal sustitutiva (THS) no es beneficiosa como prevención primaria, y que de hecho ha demostrado incrementar el riesgo de ACV en el brazo de terapia con estrógenos comparado con placebo en 10.000 mujeres postmenopáusicas sanas de entre 50-79 años, con histerectomía previa, randomizadas en estrógeno versus placebo²³.</i></p> <p><i>Según las guías ESC 2019 para el diagnóstico y tratamiento de síndromes coronarios crónicos, no se recomienda administrar THS en mujeres posmenopáusicas (recomendación IIIc), ni en prevención primaria ni secundaria, al no haberse evidenciado una reducción del riesgo de CI¹.</i></p>
Síndrome del ovario poliquístico	Mujeres con síndrome del ovario poliquístico (PCOS) tienen mayor prevalencia de FRCV concomitantes: resistencia a la insulina, DMII y síndrome metabólico.
Personas transgénero	Respecto a la suplementación con hormonas femeninas en hombres, hay clara evidencia de ratios aumentados de enfermedad tromboembólica venosa y un posible aumento del riesgo de ACV en personas cisgénero y transgénero que toman terapia suplementaria de estrógenos.

Menopausia
<p>La menopausia prematura (<40 años), ya sea natural o quirúrgica, está asociada con mayor riesgo para eventos cardiovasculares a largo plazo, incluso cuando se ajusta con THS tras la menopausia.</p> <p>El riesgo ha demostrado ser incluso mayor en aquellas mujeres con menopausia prematura quirúrgica comparadas con la natural. Además, las mujeres premenopáusicas con baja reserva ovárica (caracterizada por niveles bajos de hormona antimülleriana (AMH)) posiblemente tengan mayor riesgo cardiovascular.</p>

Las siguientes enfermedades son capaces de potenciar el riesgo cardiovascular en mujeres¹⁶:

Enfermedades Autoinmunes	
Lupus eritematoso sistémico	Las mujeres son 9 veces más propensas a desarrollar lupus eritematoso sistémico (LES) que los hombres. Aquellas mujeres con LES son más propensas a desarrollar estados hipertensivos del embarazo (20%) que aquellas sin LES (7%). En esta población, los estados hipertensivos del embarazo se asocian a 2 veces más riesgo de enfermedades cardiovasculares y 3 veces más riesgo de HTA incidental.
Artritis reumatoide	Las mujeres son 2-3 veces más propensas a desarrollar artritis reumatoide (AR) que los hombres. Aquellas con AR que tienen frecuentes brotes inflamatorios tienen mayor carga de enfermedades cardiovasculares frente a aquellas que están más tiempo en remisión.

Cáncer de mama	
Quimioterapia y Radioterapia	<p>A pesar de que el cáncer de mama puede afectar a ambos sexos, esta enfermedad es predominante en mujeres, con unas 100 veces más de probabilidad de ocurrir en mujeres que en hombres. Hay más de 3.8 millones de supervivientes al cáncer de mama en EEUU, y la primera causa de muerte en este grupo son las enfermedades cardiovasculares.</p> <p>La quimioterapia (QT) basada en antraciclinas y trastuzumab ha demostrado repetidamente provocar disfunción ventricular izquierda y fallo cardíaco. La RT administrada como terapia adyuvante para el cáncer de mama aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular. En particular, la radiación para el cáncer de mama izquierda se ha asociado con mayores ratios de enfermedad isquémica cardíaca.</p>
Hipercolesterolemia familiar	
<p>La hipercolesterolemia familiar (HF) es una condición de herencia autosómica codominante monogénica. En caso de no tratarse, aumenta el riesgo para enfermedad coronaria prematura y muerte. Dicho riesgo de padecer enfermedad coronaria prematura en pacientes con HF se acelera 10-20 años en hombres y 20-30 años en mujeres.</p>	

ANÁLISIS DE LOS MECANISMOS HORMONALES SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR FEMENINO

Los estrógenos endógenos juegan un importante papel como potentes inhibidores de la aterosclerosis debido a su poder antiinflamatorio, antioxidativo y vasodilatador, inhibición del crecimiento y proliferación de las células del músculo liso, así como efectos beneficiosos sobre lípidos, metabolismo de glucosa y coagulación¹⁴.

En cuanto al sistema cardiovascular, los estrógenos activan al menos tres diferentes receptores estrogénicos, que pueden actuar como transcritores nucleares de factores que regulan la transcripción de genes, o bien, como inductores rápidos de cascadas de señalización celular genómica¹⁴.

Existe evidencia de que se producen cambios perjudiciales con la disminución de la señalización de receptores estrogénicos tras la menopausia, el envejecimiento de la pared vascular y la progresión de la aterosclerosis²⁴. Debido a estos efectos protectores cardiovasculares de los estrógenos endógenos, las mujeres son de 8 a 10 años mayores que los hombres cuando se diagnostican de enfermedad coronaria obstructiva y asocian más comorbilidades²⁵.

A pesar de que las mujeres premenopáusicas están en gran parte protegidas de la enfermedad cardiovascular, su prevalencia aumenta rápidamente tras la menopausia, debido a que se pierden las potentes propiedades antiinflamatorias de los estrógenos¹⁵. En las mujeres en edad reproductiva, el estrógeno que predomina es el 17 beta estradiol (E2), y en la menopausia, la estrona (por conversión periférica), encontrándose muy disminuidos los niveles del 17 beta estradiol²⁶. Las primeras manifestaciones de la aterosclerosis se retrasan alrededor de 10 años en mujeres respecto a hombres. Estas diferencias por sexos desaparecen tras la menopausia natural o quirúrgica. La menopausia por sí sola no determina un riesgo cardiovascular futuro, pero los FRCV para el desarrollo de aterosclerosis (HTA, dislipemia, obesidad, tabaco o hipercolesterolemia) podrían causar daño isquémico progresivo a los ovarios, y por tanto, determinar la edad a la que ocurre la menopausia. Interferencias con la liberación controlada de 17B-estradiol por parte de la hipófisis podría servir como un predictor independiente para aterosclerosis coronaria en mujeres postmenopáusicas y

concentraciones bajas en plasma de 17B-estradiol se asocian con enfermedad coronaria confirmada angiográficamente en mujeres premenopáusicas¹⁵.

El 17B-estradiol presenta potentes efectos antiinflamatorios y es capaz de revertir parcialmente la formación de la estría grasa, aumentando la función endotelial e inhibiendo el reclutamiento de células inflamatorias¹⁵.

Existe mucha controversia en cuanto a la administración de estrógenos exógenos en mujeres. Estudios observacionales han demostrado beneficios terapéuticos sobre la aterosclerosis coronaria en mujeres que optaron por la terapia hormonal a los pocos años de la menopausia¹⁵. En cambio, ensayos clínicos prospectivos como el HERS (Heart and Estrogen/progestin Replasmant Study)²⁷, WHI (Women's Health Initiative)²⁸ y WISDOM (Women's International Study of long Duration Oestrogen after Menopause)²⁹ mostraron que el tratamiento de mujeres postmenopáusicas mayores con una mezcla hormonas derivadas de la orina de caballo llamadas estrógeno conjugado equino (CEEs), que contenían estrógenos, progestágenos, andrógenos y acetato de medroxiprogesterona (MPA), aumentaba el riesgo de eventos cardiovasculares²⁷.

En estudio WISDOM²⁹ revela que aquellas mujeres en tratamiento con terapia combinada (estrógenos y progesterona) presentaron más angina inestable e infarto de miocardio no fatal respecto a aquellas mujeres tratadas con placebo (ratio de padecer enfermedad cardiovascular por cada 10.000 mujeres-año tratadas con terapia combinada: 26.9 (IC 95% 12.8-56.4) versus placebo: 0 eventos, con un riesgo relativo (RR) no significativo ($p=0.016$)), y también presentaron más tromboembolismos venosos (RR 7.36 (IC 95% 2.2-24.6)). La terapia combinada parece ejercer un efecto protector sobre la enfermedad cerebrovascular respecto al placebo con RR 0.73 (0.37-1.46) no significativo, sobre las fracturas osteoporóticas (RR 0.69 (IC 95% 0.46-1.03) no significativo) y sobre el cáncer (RR 0.88 (IC 95% 0.49-1.56)). El riesgo global de muerte parece estar incrementado en el brazo de terapia hormonal respecto al placebo (RR 1.6 (IC 95% 0.52-4.89)²⁹.

El estudio Women's Health Initiative (WHI)²⁸ que pretendía definir riesgos y beneficios de estrategias que pudieran reducir potencialmente la incidencia de enfermedad cardiovascular, cáncer de mama y colorrectal y fracturas en mujeres posmenopáusicas, se tuvo que detener tras 5.2 años de seguimiento, puesto que los efectos adversos excedían a los beneficios. Los resultados mostrados en RR fueron los siguientes, se halló asociación positiva para enfermedad coronaria: 1.29 (IC 95% 1.02-1.63), cáncer de mama: 1.26 (IC 95% 1.00-1.59), accidente cerebrovascular: 1.41 (IC 95% 1.07-1.85), embolismo pulmonar: 2.13 (IC 95% 1.39-3.25). Y efecto protector para cáncer colorrectal: 0.63 (IC 95% 0.43-0.92), cáncer endometrial: 0.83 (IC 95% 0.47-1.47) y fractura de cadera: 0.66 (IC 95% 0.45-0.98). El RR para el total de enfermedades cardiovasculares: 1.22 (IC 95% 1.09-1.36), para el total de cáncer: 1.03 (IC 95% 0.9-1.17) y para el total de mortalidad: 0.98 (IC 95% 0.82-1.18)²⁸.

Además, el estudio ELITE mostró que el uso de 17B-estradiol de forma temprana en mujeres postmenopáusicas ha mostrado una importante reducción de los eventos cardiovascular relacionados con aterosclerosis³⁰ y el estudio WHI mostró que el inicio a edad más temprana de la terapia con estrógeno equino se asocia con una reducción de eventos cardiovasculares tras 7-8 años¹⁵.

En conclusión, la THS no está indicada en la reducción del riesgo cardiovascular en mujeres posmenopáusicas (indicación IIIc)³¹. Además, los efectos protectores de la terapia hormonal sobre la función vascular dependiente del endotelio disminuyen con la edad¹⁵.

DISFUNCIÓN VASCULAR, ENFERMEDAD ATEROESCLERÓTICA NO OBSTRUCTIVA Y ENFERMEDAD ATEROESCLERÓTICA OBSTRUCTIVA

La fisiopatología de la aterosclerosis en mujeres se caracteriza por diferencias únicas respecto a los hombres, que en estos últimos se presenta como lesiones focales limitantes del flujo en las arterias coronarias epicárdicas¹⁴. La aterosclerosis es frecuentemente menos extensa, y los eventos agudos son más frecuentemente debidos a la erosión de la placa de ateroma en lugar de a la rotura de esta³². Además, estructuralmente las arterias coronarias presentan un calibre menor en mujeres respecto a hombres y sin embargo, tanto hombres como mujeres tienen similar lesión de la placa, excentricidad y depósitos de calcio en sus placas ateroscleróticas³³.

La pérdida de estrógenos tras la menopausia lleva a un rápido acúmulo de FRCV (HTA, dislipemia y alteraciones del metabolismo de la glucosa). Estos FRCV propagan cambios inflamatorios en la pared vascular, que son amplificados por enfermedades crónicas concomitantes que afectan predominantemente a mujeres, como la artritis reumatoide o el lupus eritematoso¹⁴.

Las células endoteliales actúan como importantes reguladores de la homeostasis vascular y están críticamente involucradas en la aterogénesis. Condiciones proinflamatorias como la dislipemia, hipertrigliceridemia, hipertensión y fumar actúan como desencadenantes de un aumento de la expresión endotelial de moléculas de adhesión leucocitaria. El reclutamiento de monocitos y células T hacia el espacio subendotelial inicia una respuesta local inflamatoria. Las citoquinas inflamatorias consecuentemente inducen los monocitos a diferenciarse en macrófagos, quienes digieren moléculas lipídicas y pasan a ser células espumosas, que son las células prototípicas de la lesión aterosclerótica primaria (estría grasa). La producción local de mediadores inflamatorios deteriora aún más las numerosas funciones protectoras de las células endoteliales, en favor de la perpetuación de la inflamación, vasoconstricción/vasoespaso, así como el crecimiento y migración de las células vasculares de músculo liso, que finalmente resulta en progresión de la aterosclerosis¹⁵.

Todo ello produce cambios difusos precoces sobre la circulación coronaria, promoviendo una función coronaria vasomotora anormal (disfunción vascular), caracterizada por cambios perjudiciales sobre el endotelio y la vasoreactividad microvascular, así como un remodelamiento coronario positivo, placa de erosión y embolización¹⁴.

Consecuentemente, estos cambios funcionales y estructurales de la pared arterial podrían llevar a isquemia con enfermedad coronaria no obstructiva (del inglés, INOCA), un síndrome heterogéneo caracterizado por enfermedad coronaria microvascular (CMD). La enfermedad coronaria obstructiva, fenotipo que típicamente se observa en hombres a una edad inferior respecto a mujeres, probablemente no se desarrolle en mujeres hasta 20 años tras la menopausia¹⁴.

En conclusión, el proceso patológico de isquemia cardíaca en la mujer suele comenzar con cambios vasomotores perjudiciales que conducen a enfermedad coronaria microvascular clínica antes de lesiones ateroscleróticas limitantes del flujo, que se desarrollaran con posterioridad. Por tanto, la detección de ateroma obstructivo en mujeres por angiografía coronaria no debería considerarse como único patrón para el diagnóstico de cardiopatía isquémica y la enfermedad epicárdica y microvascular deberían ser consideradas cuando seleccionamos un test diagnóstico¹⁴.

REVISIÓN EN LAS DIFERENCIAS DE LOS SÍNTOMAS DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

ANGINA Y OTRAS FORMAS CLÍNICAS

La angina de pecho es una sensación de malestar torácico, generalmente en forma de dolor torácico, típicamente, causada por una deficiencia relativa de aporte de oxígeno al miocardio (isquemia) y que generalmente ocurre tras una actividad o estrés fisiológico. Actualmente, muchos médicos aún consideran que alteraciones en las arterias coronarias epicárdicas por angiografía coronaria es condición necesaria para el diagnóstico de angina. Sin embargo, las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología del 2019³¹ ha revisado la nomenclatura de los síndromes coronarios crónicos, en parte debido a la importancia de los pacientes con signos y síntomas de isquemia sin enfermedad coronaria obstructiva (INOCA), cuyos principales representantes son la angina microvascular y la angina vasoespástica³⁴.

Por tanto, angina no es sinónimo de isquemia por enfermedad coronaria limitante del flujo, y la anatomía y fisiología coronaria no deberían ser consideradas de forma aislada, sino integradas en el contexto del paciente³⁴.

El estudio WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) constató que alrededor de 2/3 de mujeres con angina tenían enfermedad coronaria no obstructiva (INOCA) y la mayoría de ellas tenían alteraciones funcionales en la microcirculación coronaria, además de una importante disminución de la calidad de vida relacionada con la salud³⁵.

De hecho, las mujeres tienen más enfermedad coronaria no obstructiva y alteraciones funcionales de la microcirculación coronaria que causan cardiopatía isquémica, que son frecuentemente pasadas por alto, y por lo tanto, infratratadas^{36,37}.

Estratificando análisis de angina por sexo, se mostró que no difería significativamente en cuanto a la edad de los participantes ($p=0,12$). Un exceso de angina en mujeres fue encontrado en países con ratio de mortalidad por IAM en mujeres de entre 1-1764.4 por cada 100.000, con alguna evidencia de que este exceso derivaba en una mortalidad por IAM aumentada. En el meta-análisis de *Hemingway H et al*, basado en alrededor de 25.000 casos de angina en hombres y mujeres de 31 países, se encontró que las mujeres tenían una prevalencia ligeramente superior de angina estable que los hombres, con unos ratios por sexo agrupados de 1.20. El ratio por sexo de angina contrasta con el exceso en hombres de IAM, todavía inexplicado y objeto de futuros estudios³⁸.

Cabe destacar que la disnea fue informada en alrededor de tres cuartos de las presentaciones de angina sin diferencias significativas por sexos³⁹.

PAPEL DEL ESTRÉS SOBRE LA ISQUEMIA CORONARIA

Está bien establecido que el estrés emocional, el enfado y el estado de ánimo deprimido junto a otros factores psicosociales pueden desencadenar un infarto de miocardio seguido de una muerte cardíaca en individuos susceptibles⁴⁰. Se ha demostrado que la isquemia miocárdica inducida por estrés mental (MSIMI) ocurre en una importante proporción de pacientes con enfermedad coronaria estable y evidencia de isquemia inducida por ejercicio (de 18% a 67% o más)⁴¹, y datos limitados sugieren que la MSIMI está asociada con un incremento del doble de riesgo de muerte posterior o eventos cardiovasculares adversos⁴².

El estrés mental puede contribuir a producir y exacerbar la angina de pecho^{43,44}. De forma consistente con investigaciones previas, el "Mental Stress Ischemia Prognosis

Study (MIPS)” mostró que algunos pacientes desarrollaban isquemia con estrés mental, pero no con ejercicio o estrés farmacológico^{45,46}.

La depresión está asociada con el dolor de pecho, siendo independiente de la gravedad de la enfermedad coronaria obstructiva, y en mujeres, pero no en hombres, la frecuencia de la angina (en el último mes) se asocia con más MSIMI⁴⁷, siendo un importante marcador pronóstico con un incremento estimado del doble de mortalidad (aunque no está consistentemente relacionado con la severidad de la enfermedad coronaria obstructiva)^{48,49}.

El estrés mental se asocia con un aumento significativo de la resistencia vascular periférica, y por tanto, un cambio en la función del ventrículo izquierdo podría reflejar un aumento de la poscarga antes que una verdadera isquemia miocárdica⁴². Sin embargo, se cree que las técnicas de imagen de perfusión miocárdica son más precisas para la detección de MSIMI⁴⁸.

En el “Meta-analysis of mental stress” se encontraron 5 estudios prospectivos (con una muestra de menos de 200 pacientes y menos de 50 eventos de resultado cumplieron los criterios de inclusión), objetivándose que los mecanismos precisos de asociación entre MSIMI y eventos adversos no están claros. Una posibilidad sería que el estrés mental cause vasoconstricción coronaria y un aumento de la frecuencia cardíaca y/o presión sanguínea, resultando en un inadecuado aporte de oxígeno miocárdico⁴⁸. Además, el estrés mental puede inducir una inestabilidad eléctrica cardíaca, manifestada como un aumento de la alternancia de ondas T y otras medidas de repolarización cardíaca anormal que son predictores de arritmias cardíacas y muerte cardíaca posterior⁴⁹.

ESPECTRO DE LA ISQUEMIA CORONARIA. ISQUEMIA SIN LESIONES CORONARIAS OBSTRUCTIVAS

Al igual que los hombres, las mujeres pueden presentar tanto el síndrome coronario crónico (SCC) como el síndrome coronario agudo (SCA). En ambos contextos clínicos, el espectro de enfermedad coronaria en angiotomografía computarizada (angioTC) puede abarcar desde lesiones obstructivas hasta lesiones no obstructivas⁵⁰.

Las mujeres con SCC son más propensas a tener enfermedad coronaria no obstructiva, y esta es más prevalente en mujeres que en hombres⁵¹. Sin embargo, en ambos sexos, la mayoría de pacientes con SCA tenían enfermedad coronaria obstructiva, que está asociada con un aumento de la mortalidad y eventos cardíacos adversos mayores respecto a aquellos con SCA y infarto agudo de miocardio sin lesiones coronarias obstructivas (MINOCA)⁵².

La paradoja es que la cardiopatía isquémica en mujeres se debe a que las mujeres tienen menos enfermedad coronaria obstructiva “anatómica” a pesar de tener mayores tasas de isquemia miocárdica y mortalidad en comparación a los hombres⁵³. El estudio WISE, realizado sobre mujeres con enfermedad coronaria estable sintomática, demostró que el 57% de mujeres con síntomas y signos de isquemia tenían enfermedad coronaria no obstructiva en angiografía⁵⁴, definida como una estenosis <50% del diámetro de todos los principales vasos epicárdicos y es al menos dos veces más prevalente en mujeres que en hombres⁵⁵. La fisiopatología sugiere un proceso más destacado de erosión de la placa y disfunción microvascular en mujeres que en hombres⁵⁶.

El estudio PROMISE, que estudia diferencias por sexo de resultados de técnicas diagnósticas no invasivas y el consiguiente manejo clínico sobre una muestra de 4720 mujeres y 4246 hombres aleatorizada para angioTC y prueba de estrés, concluyó que menos mujeres que hombres tenían lesiones coronarias obstructivas (40,8% vs 60,9%,

$p < 0.001$)⁵⁷. Asimismo, las mujeres tienen más disfunción vascular e isquemia con enfermedad coronaria no obstructiva causada por enfermedad microvascular⁵⁸.

Entre los pacientes con enfermedad coronaria obstructiva, existe una mayor mortalidad en mujeres que en los hombres (3.9% vs 2.4%, $p < 0.001$), mientras que no se han reportado diferencias en mortalidad por sexo en la enfermedad coronaria no obstructiva (1.1% vs 1%, $p = 0.84$)⁵⁹.

ANÁLISIS DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO EN LAS MUJERES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

DIAGNÓSTICO

La angina es el síntoma presentado con mayor frecuencia en CI estable tanto en hombres como mujeres, pero las mujeres presentan más frecuentemente angina atípica. Mientras que la angina típica se caracteriza por dolor retroesternal causado por esfuerzo que cede con reposo o nitroglicerina, la angina atípica tiene una presentación más diversa de síntomas con dolor o molestias no solo en el pecho, sino también en brazos, mandíbula, cuello, y área interescapular⁶⁰. Estos síntomas no necesariamente ocurren con el esfuerzo, pero pueden aumentar tras el esfuerzo o ser desencadenados por estrés mental o incluso durante el reposo. Los síntomas pueden permanecer de forma intermitente durante muchas horas, y la presentación atípica incluye más síntomas inespecíficos como ansiedad, fatiga, dispepsia y náuseas⁶⁰.

Un estudio de *Jespersen J et al*⁶¹ mostró que entre los pacientes sospechosos de angina de pecho estable a los que se les realizó una angiografía coronaria, casi dos-tercios de las mujeres y un-tercio de los hombres tenían enfermedad coronaria no obstructiva (que engloba la enfermedad coronaria no obstructiva difusa y aquellos pacientes con arterias coronarias normales). Además, se comprobó que tanto la presencia de arterias coronarias normales como la enfermedad coronaria no obstructiva difusa estaban asociadas con un riesgo futuro significativamente aumentado de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE), así como muerte por todas las causas, en comparación a la población normal sin CI, incluso tras haber ajustado por FRCV tradicionales⁶¹. La enfermedad coronaria no obstructiva también se asoció con una disminución de la calidad de vida, visitas a consulta más frecuentes y mayores costes sanitarios^{34,35,62}.

Los resultados aportados por el estudio de *Daly et al* muestran que existe una utilización menor de procedimientos diagnósticos y terapéuticos en mujeres que en hombres de forma sistemática, incluso aunque ambos grupos hayan recibido un diagnóstico de angina por parte de un cardiólogo, y las mujeres tenían una clase superior de angina. Como manejo inicial, las mujeres tenían menos probabilidades de recibir antiagregantes y estatinas (pese a ratios similares de hiperlipidemia) y de ser derivadas para la evaluación adicional con electrocardiograma (ECG) de esfuerzo (73% de las mujeres y 78% de los hombres) y angiografía coronaria (31% de las mujeres y 49% de los hombres)⁶. El ECG de esfuerzo, utilizando un umbral de anormalidad de mayor o igual a 1 mm de depresión del segmento ST, tiene una menor precisión diagnóstica (sensibilidad y especificidad para obstrucción coronaria significativa de entre el 60 y 70%) en mujeres comparadas con hombres (cuya sensibilidad y especificidad es de alrededor del 80%)⁶³⁻⁶⁶. A continuación, en la [figura 2](#)⁶⁷, se muestra un algoritmo para la elección de técnicas no invasivas en mujeres propuesto por la Sociedad Americana de Cardiología Nuclear.

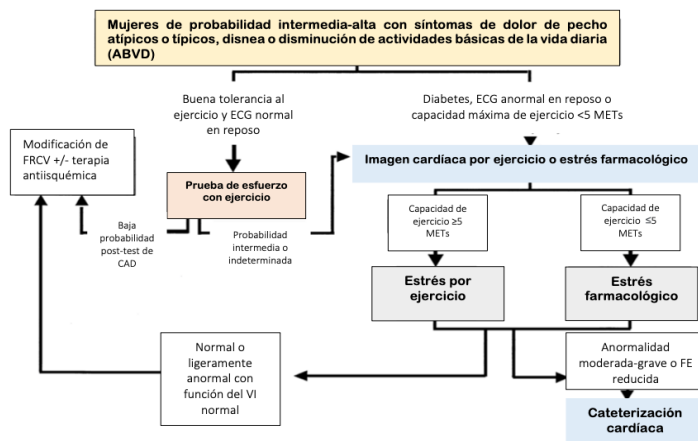


Figura 2. American Society of Nuclear Cardiology consensus statement: Task Force on Women and Coronary Artery Disease--the role of myocardial perfusion imaging in the clinical evaluation of coronary artery disease in women⁶⁷. Modificado de la cita n°67.

Partiendo de mujeres con una probabilidad intermedia-alta con síntomas de angina atípica o típica, disnea o con una reducción de las actividades diarias o calidad de vida, aquellas con buena tolerancia al ejercicio y ECG normal en reposo son candidatas a prueba de esfuerzo con ejercicio, y las que presenten diabetes, ECG anormal en reposo o una capacidad máxima de ejercicio menor a 5 unidades de medida del índice metabólico (METs) serán sometidas a técnicas de imagen cardíaca de esfuerzo o estrés farmacológico^{67,68}.

Aquellas que se sometan a la prueba de esfuerzo con ejercicio, si presentan una baja probabilidad de enfermedad arterial coronaria (CAD) post-test la terapéutica irá dirigida a la modificación de factores de riesgo pudiendo añadir anticoagulantes. En cambio, si presentan una probabilidad post-test intermedia o indeterminada serán sometidas a técnicas de imagen cardíaca de esfuerzo o estrés farmacológico^{67,68}.

Por otro lado, aquellas que no son candidatas a la prueba de esfuerzo con ejercicio, si tienen menor o igual a 5 METs serán sometidas a técnicas de imagen cardíaca de esfuerzo, y aquellas con menos de 5 METs, a técnicas de imagen de estrés farmacológico. Si el resultado es normal o ligeramente anormal con función normal del ventrículo izquierdo se modificarán factores de riesgo, pudiendo añadir anticoagulantes. En cambio, si el resultado es anormal de moderado a grave o fracción de eyección reducida se procederá a cateterización cardíaca^{67,68}.

El menor uso de técnicas diagnósticas no invasivas de manera inicial se podría traducir en un retraso de diagnóstico, retraso de inicio de intervenciones terapéuticas, y finalmente, peores resultados^{67,68}.

Se ha demostrado que los test diagnósticos no invasivos de CAD en mujeres suponen un reto debido a las limitaciones de la baja disponibilidad actual de dichos test, así como la menor prevalencia y gravedad de la CAD en mujeres. El ECG de esfuerzo tiene similar valor predictivo negativo en mujeres y hombres, pero presenta un valor predictivo positivo significativamente menor en mujeres. Por tanto, a aquellas mujeres con un ECG de esfuerzo positivo se les debería realizar una prueba de imagen debido a su bajo valor predictivo positivo⁶⁹. Además, el menor rendimiento físico de las mujeres en el momento de la realización de la prueba comparado con el de los hombres limita aún más el valor de la prueba en muchos casos⁷⁰.

A diferencia de las pruebas de estrés con ejercicio, los estudios de imágenes de estrés son muy precisos para la detección de enfermedad coronaria en mujeres, y el estrés farmacológico se puede usar en aquellas mujeres que no pueden hacer ejercicio⁷¹. Existen muchos test diagnósticos que describen indirectamente la función coronaria microvascular usando técnicas de imagen no invasivas, como la tomografía por emisión de positrones (PET)⁷².

Los test diagnósticos convencionales que se centran en identificar enfermedad obstructiva no funcionan tan bien en las mujeres como en los hombres. La evidencia indirecta sugiere que la evaluación de riesgo pronóstico podría funcionar relativamente mejor en las mujeres que la evaluación diagnóstica de enfermedad coronaria obstructiva. La evaluación de la prevalencia y mecanismo de la disfunción microvascular en mujeres con dolor de pecho podría ser la base del diagnóstico precoz⁷². En el estudio multinacional CONFIRM de Cheng V et al de pacientes sometidos a angiografía coronaria, se concluyó que la determinación de la probabilidad pretest de enfermedad coronaria angiográficamente significativa basada en probabilidades de referencia de guías de práctica clínica (método de Diamond-Forrester, CASS y Pryor) están limitadas por la sobreestimación de la prevalencia actual observada de la enfermedad⁷³. La actualización de las estimaciones de probabilidad pre-test de CAD en poblaciones similares a las del estudio CONFIRM podría identificar un gran porcentaje de pacientes con probabilidad intermedia o baja en los que no estaría justificada la realización de pruebas adicionales⁷³.

Prueba diagnóstica sugerida para una mujer con cardiopatía isquémica estable

Se propone un algoritmo diagnóstico para mujeres con cardiopatía isquémica estable (dolor de pecho y/o parte superior del cuerpo, disnea y/o excesiva fatiga al esfuerzo). Las pruebas de imagen para enfermedad obstructiva coronaria aparecen en color naranja, y aquellas para cardiopatía isquémica sin obstrucción coronaria aparecen en morado⁷⁴.

Ante una mujer con dolor de pecho (sospecha de cardiopatía isquémica estable), calcularemos el riesgo estimado de CI. Si es bajo, la paciente será sometida a un ECG de esfuerzo. Si el riesgo es intermedio, podemos plantear pruebas funcionales (ecografía de estrés, tomografía computarizada por emisión de fotón único con imagen de perfusión miocárdica-SPECT-MPI- de estrés, tomografía por emisión de positrones con imagen de perfusión miocárdica-PET-MPI- de estrés y resonancia magnética-RMN- de estrés) o pruebas anatómicas (angioTC); y en caso de que encontremos isquemia regional reversible o enfermedad coronaria realizaremos una angiografía coronaria. En cambio, si no encontramos ni isquemia regional reversible ni enfermedad coronaria optaremos por pruebas orientadas a enfermedad no obstructiva, como PET-MPI de estrés, RMN de estrés o eco-Doppler de estrés, que en caso de ser negativas, deberemos considerar dolor de pecho de etiología no cardíaca. Si el riesgo de CI es alto, realizaremos directamente la angiografía coronaria, que en caso de encontrar enfermedad epicárdica obstructiva pautaremos tratamiento médico óptimo y consideraremos la revascularización coronaria, pero si no hayamos enfermedad epicárdica obstructiva realizaremos un test coronario vasomotor con adenosina/acetilcolina (Ach)/nitroglicerina (NTG) y valoraremos disfunción coronaria microvascular y vasoespasmo, y como tratamiento podemos modificar los factores de riesgo y aplicar terapia antianginosa (ver [figura 3](#))⁷⁴.

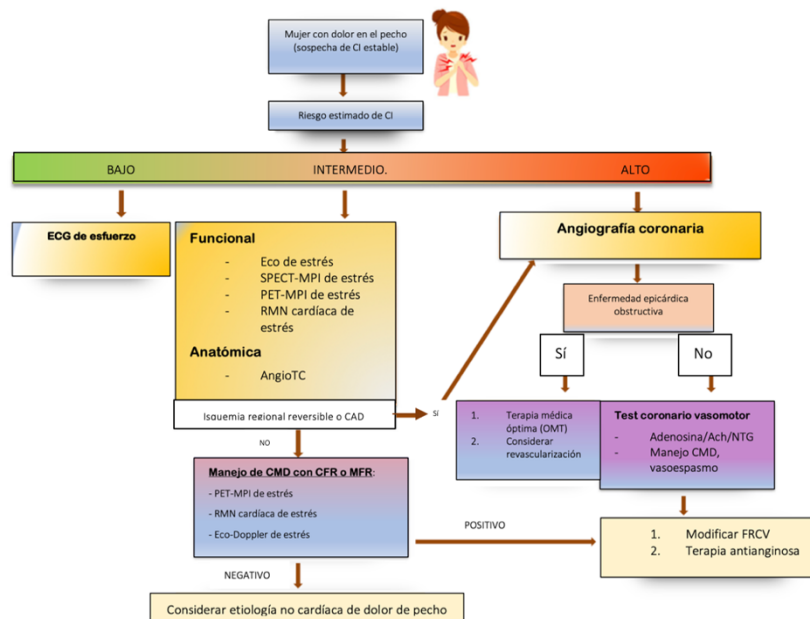


Figura 3. State of the Art in Noninvasive Imaging of Ischemic Heart Disease and Coronary Microvascular Dysfunction in Women: Indications, Performance, and Limitations⁷⁴. Modificado de la cita n°74.

CI: cardiopatía isquémica, ECG: electrocardiograma, ECO: ecografía, SPECT: tomografía por emisión de positrones, MPI: imagen de perfusión miocárdica, RMN: resonancia magnética, AngioTC: angiotomografía computarizada, CMD: disfunción coronaria microvascular, OMT: terapia médica óptima, CFR: reserva de flujo coronario, MFR: reserva de flujo miocárdico, Ach: acetilcolina, NTG: nitroglicerina.

TRATAMIENTO

El hecho de que las mujeres con enfermedad coronaria experimenten una peor respuesta al tratamiento comparadas con los hombres⁷⁵⁻⁷⁸, a pesar de tener en cuenta la edad y las condiciones concomitantes, indican diferencias en cuanto a la fisiopatología de la aterosclerosis y/o un peor desempeño de los algoritmos diagnósticos y estrategias de manejo¹⁴. Las mujeres tienden a ser tratadas menos agresivamente que los hombres y tienen mayores tasas de complicación tras la cirugía de revascularización coronaria y un mayor riesgo de mortalidad, sobre todo en pacientes ancianas¹.

Las mujeres con síndrome coronario agudo (SCA) son menos propensas a ser tratadas con la terapia médica recomendada por las guías de práctica clínica, siendo menos probable que se sometan a procedimientos intervencionistas, y más probable que haya retraso en la reperfusión^{79,80}. Las guías de práctica clínica apoyan la idea de que el manejo del SCA debería ser el mismo en hombres y mujeres, y que los procedimientos intervencionistas son la estrategia de reperfusión preferida^{57,80}.

El manejo del IAM debería ser con intervencionismo coronario percutáneo (ICP) en la mayoría de los pacientes, y a igual que los hombres, las mujeres tienen mejores resultados con el manejo temprano, propiciando una disminución de la mortalidad y la recurrencia del infarto de miocardio y/o eventos isquémicos⁸⁰.

Las diferencias derivadas del sexo en el tratamiento son típicamente vistas en mujeres con MINOCA, quienes son menos propensas a ser tratadas con fármacos de prevención secundaria de infarto de miocardio⁸¹. Estas diferencias por sexo son más pronunciadas en mujeres de menos de 55 años, quienes son menos propensas a recibir una terapia médica apropiada tras un síndrome coronario agudo⁸².

REVASCULARIZACIÓN EN MUJERES CON ENFERMEDAD CORONARIA OBSTRUCTIVA

La revascularización coronaria de estenosis obstructivas limitantes del flujo mejora la calidad de vida y los síntomas de estos pacientes. Al mismo tiempo, la terapia médica óptima (betabloqueantes con o sin calcioantagonistas como tratamiento antiisquémico de primera línea para control de frecuencia cardíaca y síntomas^{83,84}) continúa siendo la piedra angular en el manejo^{1,82}.

El estudio ISCHEMIA⁸⁵ es un ensayo respaldado por el National Heart, Lung, and Blood institute, diseñado para comparar una estrategia de tratamiento inicial invasiva frente a otra conservadora para el manejo de pacientes con CI estable con isquemia moderada o grave en pruebas de estrés⁸⁵. En pacientes estables sin fallo cardíaco o fallo ventricular izquierdo importante (<35%, que fue un criterio de exclusión del estudio ISCHEMIA) no encontró diferencias por sexo en resultados cardiovasculares cuando la isquemia miocárdica fue tratada con revascularización coronaria o terapia médica⁸⁶. Sin embargo, en la enfermedad coronaria estable, hay evidencia acumulada para el manejo específico por sexo de los síndromes coronarios crónicos, ya que los hombres presentan más frecuentemente rotura de placa de una capa fina de fibroateroma, mientras que en las mujeres observamos con mayor frecuencia erosiones de placa y otras causas de infarto de miocardio con arterias coronarias no obstruidas⁸⁷.

En aquellos pacientes sometidos a ICP con implantación de stents liberadores de fármacos, el sexo no es un predictor independiente de eventos cardiovasculares adversos mayores⁸⁷. De hecho, los stents liberadores de fármacos de segunda y tercera generación son igual de efectivos en la mejora de los resultados en mujeres y hombres con similares tasas de revascularización del vaso diana durante el seguimiento⁸⁸. Además, el uso del acceso radial de rutina puede eliminar las complicaciones derivadas del acceso femoral, que ocurren más frecuentemente en mujeres que en hombres⁸⁹. Respecto a la cirugía de revascularización coronaria, las mujeres tienen más revascularización incompleta, complicaciones de sangrado y más mortalidad hospitalaria y a largo plazo en comparación a los hombres^{90,91}.

RETO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL MANEJO DE INOCA

El pronóstico de pacientes con angina, en quienes no hay una enfermedad coronaria obstructiva significativa, no es necesariamente benigno^{61,92,93}. De hecho, pacientes con INOCA tienen un elevado riesgo para eventos cardiovasculares similares a aquellos con una única enfermedad coronaria^{61,93}, y parece que tienen mayor riesgo de IAM con enfermedad coronaria no obstructiva y fallo cardíaco con fracción de eyección preservada (desarrollada más tarde en la vida)⁹⁴. La calidad de vida de estas personas va en detrimento significativamente y requieren el uso repetido de recursos del sistema sanitario para diagnóstico, cateterización cardíaca y terapia⁶².

Los mecanismos que contribuyen a INOCA son multifactoriales, pero están relacionados principalmente con el empeoramiento de la regulación del flujo coronario de sangre debido a un remodelado microvascular, disfunción endotelial, empeoramiento de la vasodilatación microvascular, y/o espasmo, que es conocido con disfunción coronaria microvascular (CMD)^{62,94}. Por lo tanto, una evaluación detallada del riesgo cardiovascular podría ser una importante clave para el diagnóstico⁹⁴.

El tratamiento del INOCA continúa sin estar bien definido, sin embargo, hay cierta concordancia en administrar como tratamiento médico ácido acetilsalicílico, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y estatina⁶². Las guías de la ACC/AHA sobre el manejo de angina estable pueden ser extrapoladas para usar antiagregantes como la aspirina en pacientes con evidencia de isquemia y enfermedad coronaria no obstructiva⁹⁵.

DIFERENCIAS DE SEXO EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Históricamente, enfermedad coronaria (CHD) y enfermedad arterial coronaria (CAD), han sido términos empleados para describir una estenosis coronaria obstructiva. Sin embargo, en las últimas dos décadas ha adquirido relevancia el término de cardiopatía isquémica (CI), ya que no todos los pacientes con angina e isquemia tienen estenosis epicárdica obstructiva⁹⁶.

Aunque la terapia médica óptima es una pieza clave para el manejo de los síndromes coronarios crónicos^{31,97}, existen diferencias por sexo que explican las reacciones adversas a fármacos que más frecuentemente se observan en mujeres comparadas con hombres^{98,99}.

Hay diversas diferencias por sexo conocidas sobre muchos fármacos cardiovasculares en farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y excreción) y farmacodinámica (relación entre la concentración de fármaco y la respuesta clínica en el lugar de acción), sin embargo, el conocimiento sobre la seguridad y eficacia es limitado debido a que las mujeres están infrarrepresentadas en los ensayos clínicos^{98,99}.

La toma de dosis equivalentes de aspirina, betabloqueantes o estatinas produce niveles más altos en plasma de mujeres, en parte debido a un menor volumen de distribución y a un menor aclaramiento comparado con hombres^{98,99}. Con respecto a la farmacodinámica, la aspirina inhibe de forma más potente la agregación plaquetaria¹⁰⁰ y los betabloqueantes reducen de forma más eficaz la angina inducida por ejercicio en hombres. Esto se explica porque los estrógenos, entre otras muchas cosas, inhiben directamente la agregación plaquetaria¹⁰¹, provocando que la reactividad plaquetaria reducida en mujeres pre-menopáusicas se haya relacionado con la presencia de receptores de estrógenos en la superficie plaquetaria¹⁰².

Las mujeres tratadas con fármacos antiagregantes experimentan más complicaciones de sangrado que los hombres, probablemente porque suelen ser más mayores, tienen peor función renal y más comorbilidades⁹⁸. Cuando la aspirina se usa en prevención secundaria, presenta una mayor reducción absoluta del riesgo de eventos cardiovasculares mayores sin un aumento significativo de ictus hemorrágico⁹⁸, siendo esta reducción similar en mujeres y hombres¹⁰⁰.

En un gran meta-análisis de 27 ensayos (47.000 mujeres) de la terapia con estatinas, se producía una reducción proporcional de los eventos vasculares por cada 1.0 mmol/L (38,7 mg/dL) de colesterol LDL que disminuía de manera similar en hombres y mujeres, e igualmente, reducciones proporcionales en eventos coronarios, revascularización e ictus que no diferían por sexo¹⁰³.

Sin embargo, el sexo femenino es un factor de riesgo establecido para síntomas musculares asociados a estatinas y nueva aparición de diabetes⁹⁸. Los ensayos clínicos no hallaron diferencias clínicas mayores en cuanto a resultados en mujeres y hombres con el uso de IECAS, betabloqueantes, calcioantagonistas o inhibidores de la PCSK9, aunque como ya se ha comentado anteriormente, las mujeres suelen estar infrarrepresentadas⁹⁸.

Tamargo J et al propusieron sugerencias para mejorar en el conocimiento de las diferencias basadas en el género del efecto de los fármacos cardiovasculares que recojo en la [figura 4](#)⁹⁸.

1. Aumentar el número de mujeres reclutadas en todas las fases de ensayos clínicos.
2. Cuando se diseñen y analicen los resultados de ensayos clínicos, los criterios de valoración cardiovasculares relacionados con el género deben incluir resultados importantes para las mujeres.
3. Las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas específicas por género no han sido investigadas para muchos fármacos cardiovasculares y la relevancia clínica de muchas diferencias basadas en el género continúa sin ser probada.
4. Difundir los resultados de las diferencias significativas de género en cuanto a la eficacia/seguridad de los fármacos cardiovasculares.
5. Las diferencias por género en posología, eficacia y seguridad de fármacos cardiovasculares son el primer paso para un diseño más seguro y efectivo de tratamientos personalizados.

Figura 4. *Gender differences in the effects of cardiovascular drugs*⁹⁸. Sugerencias para mejorar el conocimiento de las diferencias basadas en el género del efecto de los fármacos cardiovasculares. Modificado de la cita n°98.

En un estudio transversal descriptivo de *Kim C et al*¹⁰⁴, se trató de conocer la influencia de diferentes variables (edad, género, educación, estado civil...) en la gravedad de la CAD y en el MetS Score. Para ello, se incluyeron 108 participantes (tras haber excluido a aquellos con información incompleta) para el análisis de 10 variables (6 variables de componentes del comportamiento, 2 variables de personalidad tipo-D, y 2 variables predictivas del pronóstico de CAD). La edad media fue de 62.8 ± 10.5 años, y el 48.1% eran mujeres.

Las variables predictivas de pronóstico evaluadas fueron el MetS Score (en cuya identificación se empleó la escala NCEP-ATP III¹⁰⁵, de 0 a 5, de modo que a mayor puntuación, mayor gravedad de la MetS Score) y la gravedad de CAD (empleando ultrasonografía intravascular analizada independientemente por un radiólogo y un cardiólogo para caracterizar la extensión y grado de estenosis, tomando como punto de corte de estenosis significativa una oclusión mayor al 50% del diámetro interno de la arteria coronaria, y otorgando 1 punto por una estenosis significativa en 1 vaso, 2 puntos en 2 vasos y 3 puntos en 3 vasos). Los resultados se muestran en la [figura 5](#)¹⁰⁴.

El estudio concluyó que diferentes variables conductuales y psicológicas, concretamente la realización de actividad física/control del peso, hábitos dietéticos y la inhibición social (que se ha relacionado con peores hábitos dietéticos, baja adherencia a las pautas de prevención de recurrencia¹⁰⁶) son predictores pronósticos de CAD¹⁰⁴.

Características	Categorías		N (%)	MetS Score	P valor	Gravedad de CAD	P valor
Edad (años)	40-49		13 (12%)	3.15 ± 1.46	0.21	0.54 ± 1.66	9.66
	50-59		24 (22.2%)	2.79 ± 1.53	(0.887)	1.13 ± 1.04	(0.022)
	60-69		39 (36.1%)	2.95 ± 1.34		1.41 ± 0.99	
	≥70		32 (29.6%)	2.88 ± 1.24		1.44 ± 0.98	
Género	Hombres		56 (51.9%)	2.93 ± 1.33	0.09	1.34 ± 0.98	-1.11
	Mujeres		52 (48.1%)	2.90 ± 1.33	(0.925)	1.15 ± 1.02	(0.269)
Educación	Inferior o igual a elemental		26 (24.1%)	2.77 ± 1.31	0.32	1.5 ± 1.07	0.02
	Intermedia		18 (16.7%)	3.17 ± 1.51	(0.810)	1.44 ± 0.1	(0.880)
	Alta		54 (50%)	2.89 ± 1.34		1.09 ± 0.96	
	Mayor o igual a universitaria		10 (9.3%)	3.00 ± 1.41		1.10 ± 0.74	
Estado civil	Soltero		3 (2.8%)	4.33 ± 0.58	1.86	1.00 ± 0.01	-0.32
	Casado		105 (97.2%)	2.88 ± 1.35	(0.066)	1.26 ± 1.01	(0.746)
Estado económico	Bajo		19 (17.6%)	3.47 ± 1.39	2.01	1.63 ± 1.12	4.14
	Moderado		58 (53.7%)	2.78 ± 1.26	(0.139)	1.28 ± 1.0	(0.126)
	Alto		31 (28.7%)	2.84 ± 1.46		0.97 ± 0.75	
Estado subjetivo de salud	Bueno		26 (24.1%)	2.42 ± 1.47	5.79	0.96 ± 0.99	4.28
	Moderado		24 (22.2%)	2.50 ± 1.18	(0.004)	1.13 ± 0.80	(0.118)
	Malo		58 (53.8%)	3.31 ± 1.26		1.43 ± 1.05	
Historia de fumador	No fumador		49 (45.4%)	3.06 ± 1.35	0.51	1.29 ± 1.04	1.90
	Fumador pasado		26 (24.1%)	2.81 ± 1.30	(0.603)	1.04 ± 0.99	(0.386)
	Fumador actual		33 (30.6%)	2.79 ± 1.43		1.36 ± 0.93	
Historia familiar de CAD	Sí		90 (83.3%)	2.94 ± 1.34	0.48	1.23 ± 0.96	-0.49
	No		18 (16.7%)	2.78 ± 1.44	(0.636)	1.33 ± 1.03	(0.625)
Tipo de CAD	Angina de pecho		22 (20.4%)	2.86 ± 1.49	-0.21	0.68 ± 0.72	-2.99
	Síndrome coronario agudo		86 (79.6%)	2.93 ± 1.33	(0.838)	1.4 ± 1.01	(0.003)
Toma de fármacos	Antihipertensivos	Sí	51 (47.2%)	2.67 ± 1.37	-1.84	0.90 ± 0.83	-3.39
		No	57 (52.8%)	3.14 ± 1.32	0.69	1.56 ± 1.04	(0.001)
	Antidiabéticos	Sí	79 (73.1%)	2.62 ± 1.29	-4.01	1.20 ± 0.97	-0.72
		No	29 (26.9%)	3.72 ± 1.19	(<0.001)	1.38 ± 1.08	(0.470)
	Antihiperlipidémicos	Sí	101 (93.5%)	2.81 ± 1.32	-3.18	1.20 ± 0.98	-1.94
		No	7 (6.5%)	4.43 ± 0.79	(0.002)	2.00 ± 1.00	(0.052)

Figura 5. Canonical Correlation between Behavioral-Psychological Variables and Predictors of Coronary Artery Disease Prognosis¹⁰⁴. Modificado de la cita nº 104.

ALGORITMO TERAPÉUTICO

En la **figura 6**¹⁴ está representado un algoritmo propuesto por Meyer et al¹⁴ para el manejo diagnóstico y terapéutico de pacientes con angina sin enfermedad coronaria obstructiva.

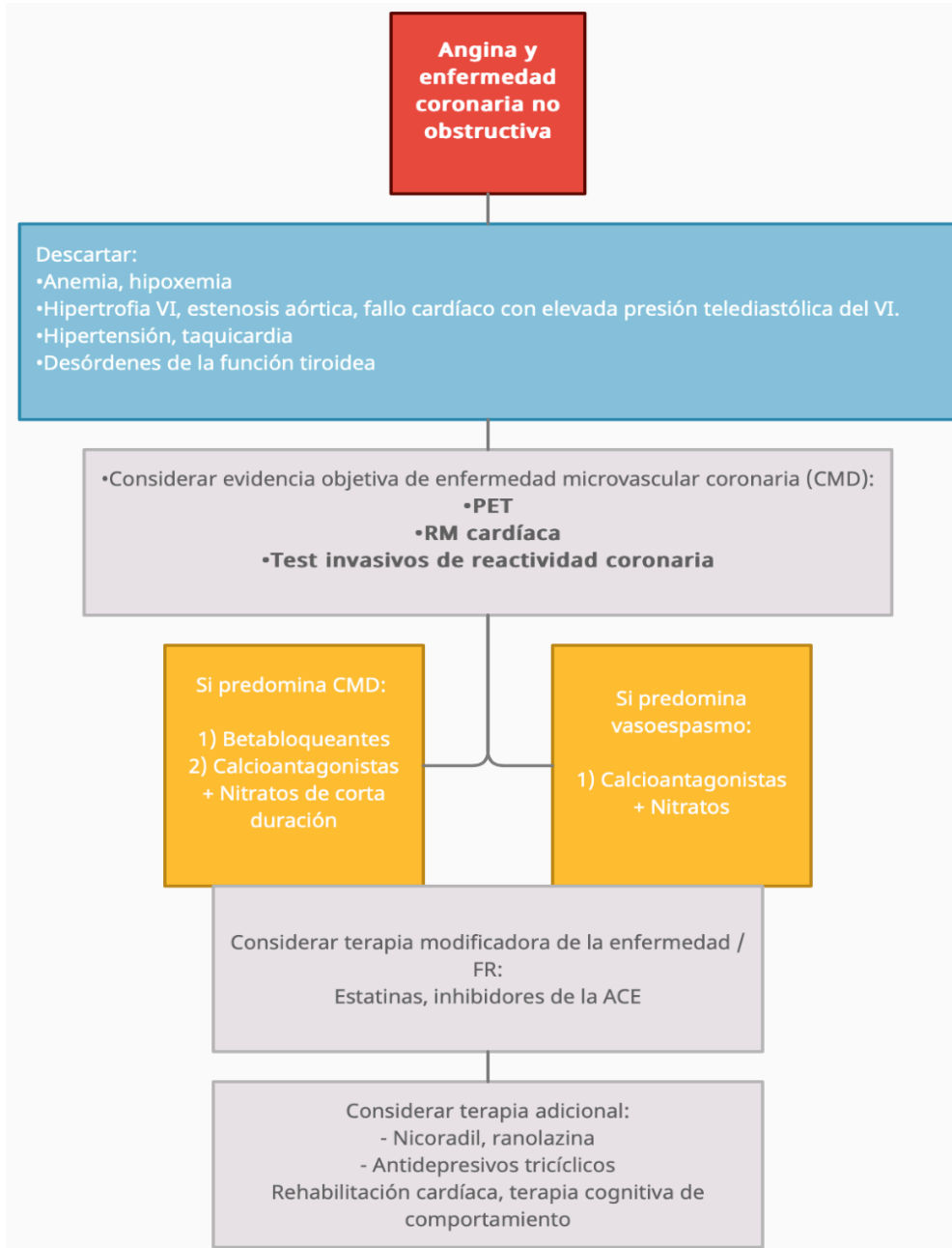


Figura 6. *Chronic Coronary Syndromes in Women: Challenges in Diagnosis and Management*¹⁴. Modificado de la cita nº14.

VI: ventrículo izquierdo, PET: tomografía por emisión de positrones, RM: resonancia magnética, CMD: enfermedad coronaria microvascular, FR: factor de riesgo, ACE: enzima convertidora de angiotensina.

CONCLUSIONES

Las enfermedades cardiovasculares y la enfermedad coronaria están entre las principales causas de morbilidad y mortalidad en mujeres. Existen factores de riesgo cardiovasculares específicos en la mujer cuya implicación en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares está bien estudiada, por lo que se podrían realizar nuevos avances en prevención primaria. Además, es sabido que debido al efecto protector de los estrógenos, las mujeres tardan más años en desarrollar enfermedad coronaria obstructiva, asociando mayor comorbilidad. Entre las mujeres que ya han desarrollado enfermedad coronaria obstructiva en España, existe una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares mal controlados, pese a seguir un tratamiento médico óptimo, y por tanto, se deberían desarrollar políticas sanitarias para realizar una mejoría en prevención secundaria.

En los últimos años, se han centrado grandes esfuerzos en entender las características diferenciales de los síndromes coronarios crónicos en la mujer, pero todavía queda mucho por investigar en este campo, a fin de que se traduzca en nuevos métodos diagnósticos y terapéuticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Neumann FJ, Sechtem U, Banning AP, Bonaros N, Bueno H, Bugiardini R, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Vol. 41, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2020. p. 407–77.
2. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2022 Feb 22;145(8).
3. Eizagaechearria NM, Pedreira Pérez M, Ramos PM, García AA. Current topics (2005) in clinical cardiology: Cardiovascular disease in women. *Revista Espanola de Cardiologia*. 2006;59(SUPPL.1):99–104.
4. Gámez JM, Masmiquel L, Ripoll T, Barrios V, Anguita M. Diabetes mellitus and cardiovascular clinical characteristics of Spanish women with stable ischaemic heart disease: Data from the SIRENA study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2017 Jan;123:82–6.
5. Gámez JM, Ripoll T, Barrios V, Anguita M, Pedreira M, Madariaga I. Perfil clínico de la mujer con cardiopatía isquémica estable en España. Son necesarios más esfuerzos en prevención secundaria. Estudio SIRENA. *Revista Clínica Espanola*. 2016 Jan 1;216(1):1–7.
6. Daly C, Clemens F, Lopez Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, et al. Gender Differences in the Management and Clinical Outcome of Stable Angina. *Circulation*. 2006 Jan 31;113(4):490–8.
7. Steg PG, Greenlaw N, Tardif JC, Tendera M, Ford I, Kääb S, et al. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *European Heart Journal*. 2012 Nov 1;33(22):2831–40.
8. Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, Mähönen M, Cepaitis Z, Kuulasmaa K, et al. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *The Lancet*. 2000 Feb;355(9205):688–700.
9. Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiology of ischaemic heart disease in Spain: estimation of the number of cases and trends from 1997 to 2005. *Rev Esp Cardiol* 2002 Apr;55(4):337-46.
10. Álvarez-León EE, Elosua R, Zamora A, Aldasoro E, Galcerá J, Vanaclocha H, et al. Recursos hospitalarios y letalidad por infarto de miocardio. Estudio IBERICA. *Revista Española de Cardiología*. 2004 Jun;57(6):514–23.
11. Sanz G. El estudio PRIAMHO. *Revista Española de Cardiología*. 1999 Jan;52(10):776–7.
12. de SÁ EL, LÓPEZ-SENDÓN J, ANGUERA I, BETHENCOURT A, BOSCH X. Prognostic Value of Clinical Variables at Presentation in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *Medicine*. 2002 Nov;81(6):434–42.
13. Bosch X, López de Sá E, López Sendón J, Aboal J, Miranda-Guardiola F, Bethencourt A, et al. Perfil clínico, pronóstico y variabilidad en el tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Datos del registro PEPA. *Revista Española de Cardiología*. 2003 Apr;56(4):346–53.
14. Meyer MR. Chronic Coronary Syndromes in Women: Challenges in Diagnosis and Management. Vol. 96, *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Ltd; 2021. p. 1058–70.
15. Meyer MR, Barton M. Estrogens and Coronary Artery Disease: New Clinical Perspectives. In: *Advances*

- in Pharmacology. Academic Press Inc.; 2016. p. 307–60.
16. Freaney PM, Khan SS, Lloyd-Jones DM, Stone NJ. The Role of Sex-Specific Risk Factors in the Risk Assessment of Atherosclerotic Cardiovascular Disease for Primary Prevention in Women. Vol. 22, Current Atherosclerosis Reports. Springer; 2020.
 17. Canoy D, Beral V, Balkwill A, Wright FL, Kroll ME, Reeves GK, et al. Age at menarche and risks of coronary heart and other vascular diseases in a large UK cohort. *Circulation*. 2015 Jan 20;131(3):237–44.
 18. Bertone-Johnson ER, Whitcomb BW, Rich-Edwards JW, Hankinson SE, Manson JE. Premenstrual Syndrome and Subsequent Risk of Hypertension in a Prospective Study. *Am J Epidemiol*. 2015 Dec 15;182(12):1000–9.
 19. Tobias DK, Stuart JJ, Li S, Chavarro J, Rimm EB, Rich-Edwards J, et al. Association of History of Gestational Diabetes With Long-term Cardiovascular Disease Risk in a Large Prospective Cohort of US Women. *JAMA Intern Med*. 2017;177(12):1735–42.
 20. Catov JM, Newman AB, Roberts JM, Sutton-Tyrrell KC, Kelsey SF, Harris T, et al. Association between infant birth weight and maternal cardiovascular risk factors in the health, aging, and body composition study. *Ann Epidemiol*. 2007 Jan;17(1):36–43.
 21. Kessous R, Shoham-Vardi I, Pariente G, Holberg G, Sheiner E. An association between preterm delivery and long-term maternal cardiovascular morbidity. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Oct;209(4):368.e1-8.
 22. Ngo AD, Chen JS, Figtree G, Morris JM, Roberts CL. Preterm birth and future risk of maternal cardiovascular disease – is the association independent of smoking during pregnancy? *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2015 Dec 4;15(1):144.
 23. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SAA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Apr 14;291(14):1701–12.
 24. Meyer MR, Barton M. ER , ER , and gpER: novel aspects of oestrogen receptor signalling in atherosclerosis. *Cardiovascular Research*. 2009 Sep 1;83(4):605–10.
 25. Berger JS. Sex Differences in Mortality Following Acute Coronary Syndromes. *JAMA*. 2009 Aug 26;302(8):874.
 26. Torres Jiménez AP, María J, Rincón T. Climaterio y menopausia Climacteric and menopause. Vol. 61. 2018.
 27. Hulley S. Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women. *JAMA*. 1998 Aug 19;280(7):605.
 28. Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women’s Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2002 Jul 17;288(3):321–33.
 29. Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, Ford D, Martin J, Meredith SK, et al. Main morbidities recorded in the women’s international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ*. 2007 Aug 4;335(7613):239.
 30. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, Shoupe D, Budoff MJ, Hwang-Levine J, et al. Vascular Effects of

- Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *New England Journal of Medicine*. 2016 Mar 31;374(13):1221–31.
31. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020 Jan 14;41(3):407–77.
 32. Vaccarino V. Ischemic Heart Disease in Women. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2010 Mar;3(2):111–5.
 33. Kornowski R, Lansky AJ, Mintz GS, Kent , Kenneth M., Pichard AD, Satler LF, et al. Comparison of Men Versus Women in Cross-Sectional Area Luminal Narrowing, Quantity of Plaque, Presence of Calcium in Plaque, and Lumen Location in Coronary Arteries by Intravascular Ultrasound in Patients with Stable Angina Pectoris. *The American Journal of Cardiology*. 1997 Jun;79(12):1601–5.
 34. Ford TJ, Berry C. Angina: contemporary diagnosis and management. Vol. 106, *Heart* (British Cardiac Society). NLM (Medline); 2020. p. 387–98.
 35. Olson M. Symptoms, myocardial ischaemia and quality of life in women: Results from the NHLBI-sponsored WISE Study. *European Heart Journal*. 2003 Aug;24(16):1506–14.
 36. Ford TJ, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S, et al. Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Dec;72(23):2841–55.
 37. SCOT-HEART investigators, David Newby, Michelle Williams, Amanda Hunter, Tania Pawade, Anoop Shah, et al. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *The Lancet*. 2015 Jun;385(9985):2383–91.
 38. Hemingway H, Langenberg C, Damant J, Frost C, Pyörälä K, Barrett-Connor E. Prevalence of Angina in Women Versus Men. *Circulation*. 2008 Mar 25;117(12):1526–36.
 39. Kreamsoulas C, Shannon HS, Giacomini M, Velianou JL, Anand SS. Reconstructing Angina: Cardiac Symptoms Are the Same in Women and Men. *JAMA Internal Medicine*. 2013 May 13;173(9):829.
 40. Strike PC, Magid K, Whitehead DL, Brydon L, Bhattacharyya MR, Steptoe A. Pathophysiological processes underlying emotional triggering of acute cardiac events. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Mar 14;103(11):4322–7.
 41. Burg MM, Vashist A, Soufer R. Mental stress ischemia: present status and future goals. *J Nucl Cardiol*. 12(5):523–9.
 42. Wei J, Rooks C, Ramadan R, Shah AJ, Bremner JD, Quyyumi AA, et al. Meta-analysis of mental stress-induced myocardial ischemia and subsequent cardiac events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2014 Jul 15;114(2):187–92.
 43. Hayek SS, Ko YA, Awad M, del Mar Soto A, Ahmed H, Patel K, et al. Depression and chest pain in patients with coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*. 2017 Mar;230:420–6.
 44. Arnold S v., Spertus JA, Ciechanowski PS, Soine LA, Jordan-Keith K, Caldwell JH, et al. Psychosocial Modulators of Angina Response to Myocardial Ischemia. *Circulation*. 2009 Jul 14;120(2):126–33.
 45. Ramachandrani S, Fillingim RB, McGorray SP, Schmalfuss CM, Cooper GR, Schofield RS, et al. Mental stress provokes ischemia in coronary artery disease subjects without exercise- or adenosine-induced ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Mar 7;47(5):987–91.

46. Akinboboye O, Krantz DS, Kop WJ, Schwartz SD, Levine J, del Negro A, et al. Comparison of mental stress-induced myocardial ischemia in coronary artery disease patients with versus without left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol.* 2005 Feb 1;95(3):322–6.
47. Pimple P, Hammadah M, Wilmot K, Ramadan R, al Mheid I, Levantsevych O, et al. Chest Pain and Mental Stress–Induced Myocardial Ischemia: Sex Differences. *The American Journal of Medicine.* 2018 May;131(5):540–547.e1.
48. Krantz DS, Burg MM. Current perspective on mental stress-induced myocardial ischemia. *Psychosom Med.* 2014 Apr;76(3):168–70.
49. Kop WJ, Krantz DS, Nearing BD, Gottdiener JS, Quigley JF, O’Callahan M, et al. Effects of acute mental stress and exercise on T-wave alternans in patients with implantable cardioverter defibrillators and controls. *Circulation.* 2004 Apr 20;109(15):1864–9.
50. 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. *Journal of Clinical Medicine.* 2021 Oct 12;10(20):4664.
51. Shufelt CL. Statin therapy in midlife women. *Menopause.* 2021 Sep;28(9):1067–9.
52. Stehli J, Martin C, Brennan A, Dinh DT, Lefkovits J, Zaman S. Sex Differences Persist in Time to Presentation, Revascularization, and Mortality in Myocardial Infarction Treated With Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc.* 2019 May 21;8(10).
53. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron H v., Krumholz HM. Sex-Based Differences in Early Mortality after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine.* 1999 Jul 22;341(4):217–25.
54. Barsky L, Merz CNB, Wei J, Shufelt C, Handberg E, Pepine C, et al. Even “WISE-R?”-an Update on the NHLBI-Sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation. *Curr Atheroscler Rep.* 2020;22(8):35.
55. Norris CM, Yip CYY, Nerenberg KA, Clavel M, Pacheco C, Foulds HJA, et al. State of the Science in Women’s Cardiovascular Disease: A Canadian Perspective on the Influence of Sex and Gender. *J Am Heart Assoc.* 2020 Feb 18;9(4).
56. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prevalence of Coronary Microvascular Dysfunction Among Patients With Chest Pain and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2015 Sep;8(11):1445–53.
57. Pagidipati NJ, Coles A, Hemal K, Lee KL, Dolor RJ, Pellikka PA, et al. Sex differences in management and outcomes of patients with stable symptoms suggestive of coronary artery disease: Insights from the PROMISE trial. *American Heart Journal.* 2019 Feb;208:28–36.
58. Sidik NP, McEntegart M, Roditi G, Ford TJ, McDermott M, Morrow A, et al. Rationale and design of the British Heart Foundation (BHF) Coronary Microvascular Function and CT Coronary Angiogram (CorCTCA) study. *American Heart Journal.* 2020 Mar;221:48–59.
59. Smilowitz NR, Mahajan AM, Roe MT, Hellkamp AS, Chiswell K, Gulati M, et al. Mortality of Myocardial Infarction by Sex, Age, and Obstructive Coronary Artery Disease Status in the ACTION Registry–GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry–Get With the Guidelines). *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes.* 2017 Dec;10(12).

60. Wenger NK. Clinical presentation of CAD and myocardial ischemia in women. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2016 Oct 10;23(5):976–85.
61. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *European Heart Journal*. 2012 Mar 2;33(6):734–44.
62. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, Fleg JL, Camici PG, Chilian WM, et al. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA). *Circulation*. 2017 Mar 14;135(11):1075–92.
63. Grady D, Chaput L, Kristof M. Results of systematic review of research on diagnosis and treatment of coronary heart disease in women. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2003 May;(80):1–4.
64. Grady D, Chaput L, Kristof M. Diagnosis and treatment of coronary heart disease in women: systematic reviews of evidence on selected topics. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2003 May;(81):1–4.
65. Hlatky MA, Pryor DB, Harrell FE, Califf RM, Mark DB, Rosati RA. Factors affecting sensitivity and specificity of exercise electrocardiography. *The American Journal of Medicine*. 1984 Jul;77(1):64–71.
66. Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *The American Journal of Cardiology*. 1999 Mar;83(5):660–6.
67. Mieres J. A report of the American Society of Nuclear Cardiology Task Force on Women and Heart Disease (writing group on perfusion imaging in women). *Journal of Nuclear Cardiology*. 2003 Jan;10(1):95–101.
68. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, et al. Insights From the NHLBI-Sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Feb;47(3):S4–20.
69. Chamsi-Pasha MA, Kurrelmeyer KM. Noninvasive Evaluation of Symptomatic Women with Suspected Coronary Artery Disease. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2017 Oct 1;13(4):193.
70. Roger VL, Jacobsen SJ, Pellikka PA, Miller TD, Bailey KR, Gersh BJ. Gender differences in use of stress testing and coronary heart disease mortality: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Aug;32(2):345–52.
71. Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, Budoff MJ, Flamm SD, Hundley WG, et al. Role of Noninvasive Testing in the Clinical Evaluation of Women With Suspected Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2005 Feb 8;111(5):682–96.
72. Campisi R. Noninvasive assessment of coronary microvascular function in women at risk for ischaemic heart disease. *International Journal of Clinical Practice*. 2007 Oct 23;62(2):300–7.
73. Cheng VY, Berman DS, Rozanski A, Dunning AM, Achenbach S, Al-Mallah M, et al. Performance of the traditional age, sex, and angina typicality-based approach for estimating pretest probability of angiographically significant coronary artery disease in patients undergoing coronary computed tomographic angiography: results from the multinational coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry (CONFIRM). *Circulation*. 2011 Nov 29;124(22):2423–32, 1–8.
74. Koilpillai P, Aggarwal NR, Mulvagh SL. State of the Art in Noninvasive Imaging of Ischemic Heart Disease and Coronary Microvascular Dysfunction in Women: Indications,

- Performance, and Limitations. *Current Atherosclerosis Reports*. 2020 Dec 3;22(12):73.
75. EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group, Vera Regitz-Zagrosek, Sabine Oertelt-Prigione, Eva Prescott, Flavia Franconi, Eva Gerds, et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *European Heart Journal*. 2016 Jan 1;37(1):24–34.
 76. Berger JS. Sex Differences in Mortality Following Acute Coronary Syndromes. *JAMA*. 2009 Aug 26;302(8):874.
 77. Ubrich R, Barthel P, Haller B, Hnatkova K, Huster KM, Steger A, et al. Sex differences in long-term mortality among acute myocardial infarction patients: Results from the ISAR-RISK and ART studies. *PLOS ONE*. 2017 Oct 20;12(10):e0186783.
 78. McSweeney JC, Rosenfeld AG, Abel WM, Braun LT, Burke LE, Daugherty SL, et al. Preventing and Experiencing Ischemic Heart Disease as a Woman: State of the Science. *Circulation*. 2016 Mar 29;133(13):1302–31.
 79. DeFilippis EM, Collins BL, Singh A, Biery DW, Fatima A, Qamar A, et al. Women who experience a myocardial infarction at a young age have worse outcomes compared with men: the Mass General Brigham YOUNG-MI registry. *European Heart Journal*. 2020 Nov 7;41(42):4127–37.
 80. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN, et al. Acute Myocardial Infarction in Women. *Circulation*. 2016 Mar;133(9):916–47.
 81. Patel MR, Chen AY, Peterson ED, Newby LK, Pollack C v., Brindis RG, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and insignificant coronary artery disease: Results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) initiative. *American Heart Journal*. 2006 Oct;152(4):641–7.
 82. Smolina K, Ball L, Humphries KH, Khan N, Morgan SG. Sex Disparities in Post-Acute Myocardial Infarction Pharmacologic Treatment Initiation and Adherence. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2015 Nov;8(6):586–92.
 83. Davies RF, Habibi H, Klinke WP, Dessain P, Nadeau C, Phaneuf DC, et al. Effect of amlodipine, atenolol and their combination on myocardial ischemia during treadmill exercise and ambulatory monitoring. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Mar;25(3):619–25.
 84. Shu DF, Dong BR, Lin XF, Wu TX, Liu GJ. Long-term beta blockers for stable angina: systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2012 Jun;19(3):330–41.
 85. ISCHEMIA Trial Research Group, Maron DJ, Hochman JS, O'Brien SM, Reynolds HR, Boden WE, et al. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: Rationale and design. *Am Heart J*. 2018;201:124–35.
 86. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020 Apr 9;382(15):1395–407.
 87. Baldassarre LA, Raman S v., Min JK, Mieres JH, Gulati M, Wenger NK, et al. Noninvasive Imaging to Evaluate Women With Stable Ischemic Heart Disease. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2016 Apr;9(4):421–35.
 88. Stefanini GG, Kalesan B, Pilgrim T, Räber L, Onuma Y, Silber S, et al. Impact of Sex on Clinical and Angiographic Outcomes Among Patients Undergoing Revascularization With Drug-

- Eluting Stents. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2012 Mar;5(3):301–10.
89. Chacko Y, Parikh R v., Tremmel JA. Vascular Access-Related Complications in Women: Temporal Trends, Emerging Data, and the Current State of Interventional Cardiology Practice. *Current Atherosclerosis Reports*. 2018 Aug 8;20(8):41.
 90. Johnston A, Mesana TG, Lee DS, Eddeen AB, Sun LY. Sex Differences in Long-Term Survival After Major Cardiac Surgery: A Population-Based Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2019 Sep 3;8(17).
 91. Swaminathan R v., Feldman DN, Pashun RA, Patil RK, Shah T, Geleris JD, et al. Gender Differences in In-Hospital Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting. *The American Journal of Cardiology*. 2016 Aug;118(3):362–8.
 92. Kenkre TS, Malhotra P, Johnson BD, Handberg EM, Thompson D v., Marroquin OC, et al. Ten-Year Mortality in the WISE Study (Women's Ischemia Syndrome Evaluation). *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2017 Dec;10(12).
 93. Maddox TM, Stanislowski MA, Grunwald GK, Bradley SM, Ho PM, Tsai TT, et al. Nonobstructive Coronary Artery Disease and Risk of Myocardial Infarction. *JAMA*. 2014 Nov 5;312(17):1754.
 94. Taqueti VR, di Carli MF. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Nov;72(21):2625–41.
 95. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JG, Fletcher BJ, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS Focused Update of the Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *Circulation*. 2014 Nov 4;130(19):1749–67.
 96. Mehta PK, Bess C, Elias-Smale S, Vaccarino V, Quyyumi A, Pepine CJ, et al. Gender in cardiovascular medicine: chest pain and coronary artery disease. *European Heart Journal*. 2019 Dec 14;40(47):3819–26.
 97. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *Circulation*. 2012 Dec 18;126(25).
 98. Tamargo J, Rosano G, Walther T, Duarte J, Niessner A, Kaski J, et al. Gender differences in the effects of cardiovascular drugs. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2017 Jul 1;3(3):163–82.
 99. Rosano GMC, Lewis B, Agewall S, Wassmann S, Vitale C, Schmidt H, et al. Gender differences in the effect of cardiovascular drugs: a position document of the Working Group on Pharmacology and Drug Therapy of the ESC: Figure 1. *European Heart Journal*. 2015 Oct 21;36(40):2677–80.
 100. Patti G, de Caterina R, Abbate R, Andreotti F, Biasucci LM, Calabrò P, et al. Platelet function and long-term antiplatelet therapy in women: is there a gender-specificity? A 'state-of-the-art' paper. *European Heart Journal*. 2014 Sep 1;35(33):2213–23.
 101. Caulin-Glaser T, García-Cardeña G, Sarrel P, Sessa WC, Bender JR. 17 β -Estradiol Regulation of Human Endothelial Cell Basal Nitric Oxide Release, Independent of Cytosolic Ca²⁺ Mobilization. *Circulation Research*. 1997 Nov;81(5):885–92.
 102. Sowers MR, Matthews KA, Jannausch M, Randolph JF, McConnell D, Sutton-Tyrrell K, et al. Hemostatic Factors and Estrogen during the Menopausal Transition. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005 Nov;90(11):5942–8.
 103. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Jordan Fulcher, Rachel O'Connell, Merryn

- Voysey, Jonathan Emberson, Lisa Blackwell, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *The Lancet*. 2015 Apr;385(9976):1397–405.
104. Kim CH, Noh IK, Ryu JM, Bae EJ, Cho HJ, Kim MS. Canonical Correlation between Behavioral-Psychological Variables and Predictors of Coronary Artery Disease Prognosis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020 Mar 2;17(5):1608.
 105. Scott M Grundy, James I Cleeman, Stephen R Daniels, Karen A Donato, Robert H Eckel, Barry A Franklin, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Critical Pathways in Cardiology: A Journal of Evidence-Based Medicine [Internet]*. 2005 Dec;4(4):198–203. Available from: <http://journals.lww.com/00132577-200512000-00018>
 106. Patterson R, McNamara E, Tainio M, de Sá TH, Smith AD, Sharp SJ, et al. Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis. *European Journal of Epidemiology*. 2018 Sep 28;33(9):811–29.