



Cardiopatía isquémica, un enfoque en la población femenina

Ischemic heart disease, a focus on the female population




¹ Dra. Kristel Piedra Ugarte

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0009-0004-6690-0025>

² Dra. Tatiana Yazmín Leiva Segura

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-5938-6492>

³ Dra. Rosa Angélica Mora Garro

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0009-0002-7565-1636>

Recibido
14/04/2023

Corregido
16/05/2023

Aceptado
20/05/2023

RESUMEN

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de mortalidad a nivel mundial en mujeres, sin embargo, hay un desconocimiento de esta realidad. La evidencia emergente respalda que la cardiopatía isquémica difiere entre ambos sexos. A pesar de esto, las mujeres han sido subrepresentadas en las investigaciones científicas y los resultados masculinos se extrapolan, sin considerar las diferencias existentes en los factores de riesgo, anatomía coronaria, fisiopatología, clínica y diagnóstico. Las mujeres tienen un fenotipo único de cardiopatía isquémica, donde aproximadamente el 60% de las pacientes femeninas que presentan síntomas y signos sugestivos de isquemia no presentan lesiones coronarias obstructivas, tienen una mayor prevalencia de enfermedad microvascular en comparación con los hombres, presentan menos calcificación de la placa y es más probable que tengan formación de trombos. Dadas estas diferencias fisiopatológicas, los estudios diagnósticos idealmente deben evaluar todo el espectro de la cardiopatía isquémica. Por lo anterior, resulta esencial el conocimiento de las variantes presentes en la población femenina, para guiar la atención médica y que esto promueva mejores resultados clínicos en las mujeres con ECV.

PALABRAS CLAVE: isquemia miocárdica; mujeres; factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.

ABSTRACT

Cardiovascular disease (CVD) is the main cause of mortality worldwide in women, however, there is a lack of knowledge of this reality, since most of the prevention programs in women have been directed towards breast, cervical and ovaries cancer. Emerging evidence supports that ischemic heart disease differs between the sexes. Despite this, women have been



underrepresented in scientific research and the results for men are extrapolated, without considering the existing differences in risk factors, coronary anatomy, pathophysiology, symptoms, and diagnosis. Women have a unique ischemic heart disease phenotype, where approximately 60% of female patients presenting with symptoms and signs suggestive of ischemia do not have obstructive coronary lesions, have a higher prevalence of microvascular disease compared to men, have less calcification of plaque and are more likely to have formation of thrombus. Given these pathophysiological differences, diagnostic studies should ideally assess the full spectrum of ischemic heart disease. Therefore, knowledge of the variants present in the female population is essential to guide medical care and this could promote better clinical outcomes in women with CVD.

KEYWORDS: myocardial ischemia; women; cardiovascular risk factors.

¹ Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: [MED18098](#). Correo: kristel.piedraugarte@gmail.com

² Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: [MED18098](#). Correo: tatianaleivasegura@gmail.com

³ Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: [MED18089](#). Correo: rosamoragarro@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de mortalidad a nivel mundial, tanto en hombres como en mujeres (1).

La “Guía de práctica clínica de la Sociedad Interamericana de Cardiología sobre prevención primaria de enfermedad cardiovascular en la mujer” menciona que, tanto en el personal de salud como en la población en general, hay un desconocimiento de esta realidad, ya que la mayoría de los programas de prevención en la mujer se han dirigido hacia el cáncer de mama, cérvix y ovarios; por ende, desconocen que su principal problema de salud es la enfermedad cardiovascular (2).

En Costa Rica, en el año 2019, la principal causa de muerte en las mujeres fue la cardiopatía isquémica (41.3 muertes por cada 100 000 habitantes), mientras que el cáncer de mama fue la octava causa de mortalidad (15.18 muertes por cada 100 000 habitantes). Esto indica que por cada mujer que fallece por cáncer de mama, fallecen aproximadamente 2.7 mujeres por cardiopatía isquémica (3).

Por otra parte, hay carencia de datos específicos sobre mujeres (2,4). Hasta la fecha, a pesar de las directrices de importantes organizaciones como National Institutes of Health (NIH) de Estados Unidos sobre la inclusión de mujeres en los ensayos, las mujeres han estado subrepresentadas en la investigación y los ensayos sobre ECV, a menudo representando menos de un tercio de los pacientes incluidos en los estudios. Debido a esto, los resultados masculinos se extrapolan a las mujeres, sin considerar las diferencias existentes (4,5).

Considerando lo anterior, el presente artículo ofrece una contextualización de la situación a nivel mundial, una revisión sobre los factores de riesgo, anatomía coronaria, fisiopatología, presentación clínica y estudios diagnósticos de la cardiopatía isquémica en las mujeres, como herramienta que guíe la atención médica y repercuta en mejores resultados clínicos (4,5).

MÉTODO

El presente texto corresponde a una revisión bibliográfica descriptiva. Su elaboración implicó la búsqueda de publicaciones de alto

valor médico-científico en reconocidas bases de datos como ClinicalKey, ScienceDirect y PubMed. Los criterios de inclusión para recopilar la información fueron: i) textos publicados entre los años 2018-2023; ii) publicaciones en idioma inglés y español; iii) literatura publicada en artículos originales, reportes de casos, revisiones bibliográficas, cartas al editor, revisiones sistemáticas o metaanálisis; y iv) literatura afín a las palabras clave: “isquemia miocárdica”, “mujeres” y “factores de riesgo de enfermedad cardiovascular”. Como criterios de exclusión se establecieron: i) publicaciones previas al año 2018; y ii) textos en idiomas distintos al inglés y el español. Adicionalmente, se incluyó la “Guía de práctica clínica de la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC) sobre prevención primaria de enfermedad cardiovascular en la mujer” publicada en el 2022, realizada por un panel de expertos, la cual es el primer conjunto de directrices basadas en evidencia para la prevención de la ECV en mujeres adultas latinoamericanas. En total, se seleccionaron 15 publicaciones que cumplieron con dichos criterios, y se procedió a la lectura y al análisis de estas.

CONTEXTO DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN LA POBLACIÓN FEMENINA A NIVEL MUNDIAL

En los últimos reportes, se ha observado disminución en las muertes por ECV; sin embargo, la reducción en la mortalidad de las mujeres (principalmente en la población < 55 años) es menor en comparación con el drástico descenso en los hombres (1,2). La causa de esto es multifactorial, y es de suma relevancia que sea de conocimiento del personal de salud (4).

Lastimosamente, la disparidad mencionada se ve agravada desde la formación de los médicos, ya que casi el 70% de los estudiantes de posgrado reportan que en su formación tuvieron una discusión insuficiente de los conceptos médicos basados en el sexo (5).

Con respecto a la prevención primaria y secundaria, en un estudio realizado en Estados Unidos, solo el 21% de las mujeres informó haber hablado con sus médicos sobre su riesgo cardiovascular, y estas tasas fueron aún más bajas entre las mujeres hispanas (4,6). También se reporta que las mujeres jóvenes (de 35 a 54 años) tienen un 37% menos de probabilidades de que se les receten los medicamentos recomendados por las guías (4).

Con respecto al diagnóstico, las mujeres experimentan un retraso prehospitalario de 30 minutos desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso a un hospital, en comparación con los hombres. Además, las mujeres tienen una menor propensión a lograr que el tiempo puerta-balón sea ≤ 90 minutos (4). Aunado a esto, un estudio realizado en dos hospitales en Canadá reportó que incluso cuando las mujeres tienen dolor torácico y niveles de troponina cardíaca > percentil 99, es menos probable que se les diagnostique un infarto agudo de miocardio (IAM) (7).

También se reporta que las mujeres tienen menos probabilidades que los hombres de ser derivadas para revascularización por IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST), debido a que se han reportado mayores complicaciones periprocedimiento. Las posibles razones del mayor riesgo de complicaciones son: edad avanzada, presentación tardía o más grave, área de superficie corporal o dimensiones coronarias más pequeñas y mayor riesgo de hemorragia (4). En el momento del alta, se

reporta que es mucho menos probable que las mujeres sean referidas, se inscriban y participen en rehabilitación cardíaca (4). Más allá de las diferencias mencionadas, los roles de género tienen una fuerte influencia en la salud de las mujeres. Las mujeres experimentan una mayor demanda de responsabilidades de cuidado familiar, lo que a su vez se asocia con estrés crónico y limitaciones de tiempo para el cuidado personal, lo que repercute en su salud (4). Además, la evidencia reporta que las mujeres tienen mayor prevalencia de depresión y menor apoyo familiar y emocional que los hombres posteriores a un IAM (9).

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES (FRCV)

Factores de riesgo tradicionales

Los factores de riesgo tradicionales de la enfermedad cardiovascular, tanto en hombres como mujeres, son edad avanzada, tabaquismo, hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad, sedentarismo, diabetes mellitus y antecedentes familiares de ECV, enfatizando en si hay historia familiar de enfermedad cardíaca prematura (definida por un evento de ECV en familiares de primer grado antes de los 65 años en mujeres y antes de los 55 años en hombres) (1,5).

Algunos de estos factores son predictores más fuertes en las mujeres. El riesgo que confieren la dislipidemia y la obesidad parece similar entre los sexos, pero el tabaquismo y la diabetes parecen significativamente más peligrosos para las mujeres que para los hombres (1,5). En el caso de la diabetes mellitus, aunque la prevalencia es similar en mujeres y hombres, existe evidencia sólida de un

mayor riesgo de cardiopatía isquémica entre las mujeres diabéticas comparado con el de los hombres (entre un 40-50% más riesgo). Por otro lado, fumar confiere un aumento del 25% en el riesgo relativo ajustado de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE, por sus siglas en inglés) en mujeres versus hombres. La causa de estas diferencias no está del todo clara (5).

La menopausia (ya sea natural o inducida quirúrgicamente) marca una transición biológica cardiovascular importante, con un riesgo de ECV significativamente mayor, igualando el riesgo de los hombres ≥ 45 años (4). Esto se debe al papel de las hormonas sexuales endógenas. Los niveles más altos de andrógenos y estrógenos bajos conllevan un riesgo elevado de eventos cardiovasculares en las mujeres. Esta situación hormonal se presenta en la menopausia y también se ha documentado en fumadores (11). Lo anterior se explica debido a que los estrógenos promueven la vasodilatación mediante el aumento de las concentraciones plasmáticas del óxido nítrico y pueden inhibir el sistema renina angiotensina al reducir la transcripción de la enzima convertidora de angiotensina. Además, tienen efectos favorables sobre los lípidos y pueden reducir la presión arterial al aumentar el efecto vasodilatador y modular la función autonómica. También se cree que el estrógeno regula marcadores inflamatorios específicos y citocinas. Por el contrario, la testosterona puede inducir vasoconstricción y aumento de la agregación plaquetaria a través del aumento del tromboxano (11).

Factores de riesgo no tradicionales

Adicionalmente, existen varios factores de riesgo cardiovasculares no tradicionales únicos en las mujeres, como la menopausia

precoz, diabetes gestacional, hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia, eclampsia y enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide, que subrayan el papel patológico de la inflamación en la aterosclerosis (4,5).

Otros factores de riesgo emergentes son la depresión, el estrés y tratamientos oncológicos cardiotoxicos, como en pacientes con antecedentes de cáncer de mama (2,6). Asimismo, enfermedades asociadas con la desregulación de las hormonas sexuales, como el síndrome de ovario poliquístico, aumentan el riesgo cardiovascular (12).

Por otra parte, cabe destacar que, en comparación con los hombres, las mujeres suelen presentarse con tasas más altas de comorbilidades iniciales, que incluyen no solo la edad avanzada, sino también hipertensión, diabetes mellitus, obesidad, insuficiencia renal crónica, enfermedad vascular periférica, miocardiopatía inducida por estrés, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide (5).

EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Es importante realizar una historia clínica completa, que incluya antecedentes familiares de ECV prematura, antecedentes personales de eventos cardiovasculares, antecedentes ginecológicos y obstétricos, así como una evaluación exhaustiva de los FRCV tradicionales, únicos y emergentes. El examen físico debe ser completo, incluyendo medidas antropométricas y una medición de la presión arterial, además del examen cardiovascular habitual (2).

En segundo lugar, se debe establecer el riesgo cardiovascular. Las herramientas tradicionales de puntaje de riesgo y las evaluaciones médicas a menudo subestiman el riesgo en las mujeres (13).

En el caso de la calculadora de riesgo propuesto por el ACC/AHA (*ASCVD Risk Estimator*) a 10 años, es menos fiable para las mujeres porque no identifica a las pacientes de alto riesgo menores de 40 años y no considera la potencia de los factores de riesgo específicos del sexo (6). Además, se debe considerar que no incluye población latina y no es extrapolable a población que no sea caucásica o afroamericana (2).

Por otro lado, la OMS desarrolló un modelo de predicción de riesgo para eventos fatales y no fatales (IAM y ACV), adaptado para países de ingresos bajos y medios. Cuenta con modelos específicos por sexo y es el actualmente recomendado (2).

Otra opción, como se enfatiza en las guías de dolor torácico recientemente publicadas, es la probabilidad pretest propuesta por Juárez-Orozco *et al.* (1). Esta consiste en una herramienta tabular codificada por colores en la que se muestra las probabilidades previas a la prueba de enfermedad arterial coronaria obstructiva según edad, sexo y síntomas. También muestra los grupos en los que las pruebas no invasivas son más beneficiosas (probabilidad previa a la prueba >15%). Para realizar esta herramienta, agruparon las estimaciones de la prevalencia significativa de la enfermedad arterial coronaria de tres estudios a gran escala (13).

Se recomienda siempre informarle a la paciente el riesgo, para que proceda en consecuencia y para ayudar con la concientización de la problemática, así como lograr una mejor adherencia al tratamiento (2).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Hay diferencias en la presentación de la cardiopatía isquémica en mujeres en comparación con los hombres. Un bajo porcentaje de las mujeres presentan los síntomas clásicos de dolor torácico (31% vs 42% en hombres) y presentan con poca frecuencia diaforesis. El cuadro clínico en mujeres se caracteriza más comúnmente por disnea, debilidad, dolor en un brazo o en la mandíbula, dolor epigástrico, palpitaciones, mareos o pérdida del apetito (4,6).

Se reporta que 1 de cada 5 mujeres relacionan los síntomas con ansiedad o estrés en lugar de alertarse por un infarto agudo al miocardio (14).

FISIOPATOLOGÍA

Diferencias en la anatomía coronaria

Las mujeres tienen arterias coronarias epicárdicas más pequeñas que los hombres, incluso después de ajustar por edad, índice de masa corporal, área de superficie corporal y masa ventricular izquierda (1,5).

Con respecto al flujo sanguíneo coronario, estudios de imágenes por tomografía por emisión de positrones (PET) han demostrado que, en comparación con los hombres, las mujeres tienen un flujo sanguíneo coronario más alto tanto en reposo como en condiciones de hiperemia, y el tono vasomotor es más bajo en las arterias coronarias de las mujeres que en los hombres, lo que podría estar relacionado con los efectos de las hormonas sexuales (1,5).

Fenotipo de cardiopatía isquémica

Las mujeres tienen un fenotipo único de cardiopatía isquémica, ya que casi el 60%

de las mujeres que presentan síntomas y signos sugestivos de isquemia presentan un IAM con arterias coronarias sin lesiones obstructivas (MINOCA, por sus siglas en inglés). MINOCA se define como un IAM (según la cuarta definición universal) sin arterias coronarias obstructivas y sin un diagnóstico diferencial específico, que requiere excluir miocarditis y cardiomiopatía de Takotsubo. Tiene múltiples causas, que incluyen aterosclerosis con remodelación coronaria, espasmo de la arteria coronaria, microrruptura o erosión de la placa, embolia coronaria y microtrombosis, entre otras (1,4,12,14). También puede ser inducido por la disección espontánea de la arteria coronaria, entidad que se debe sospechar en pacientes jóvenes, particularmente en el periparto, que presentan síndrome coronario agudo (SCA) y no tienen factores de riesgo conocidos (6).

Con respecto al vasoespasma coronario, los mecanismos incluyen hiperreactividad del músculo liso vascular y disfunción endotelial con estímulos vasoconstrictores superpuestos como cocaína, nicotina, metanfetaminas, así como ciertos agentes quimioterapéuticos como 5-fluorouracilo y paclitaxel o reacciones alérgicas (12-15).

A pesar de que las pacientes femeninas usualmente no presentan obstrucciones significativas, su pronóstico no es necesariamente favorable (5).

Una hipótesis que trata de responder esto indica que, dado que en las mujeres hay un mayor flujo sanguíneo coronario en arterias coronarias más pequeñas, puede haber un cizallamiento endotelial significativamente mayor junto con los mediadores inflamatorios a lo largo de la vida, lo que podría generar el desarrollo de enfermedad coronaria en pacientes susceptibles con más contribución de la disfunción

vasomotora de las coronarias que de la obstrucción focal (1,5).

Este fenómeno puede ser especialmente importante en las mujeres premenopáusicas, ya que el estrés de cizallamiento podría afectar la liberación de mediadores endoteliales, como el óxido nítrico y prostaglandinas (5).

Otra diferencia fisiopatológica es que las mujeres presentan una mayor prevalencia de enfermedad microvascular en comparación con los hombres, lo que puede explicar en parte por qué los modelos de riesgo actuales para detectar la enfermedad arterial coronaria obstructiva (EAC) pueden no funcionar bien en mujeres (1,4). También, las mujeres presentan con más frecuencia erosión de la placa durante un SCA (en comparación con la ruptura de la placa en los hombres), menos núcleo necrótico y menos calcificación de la placa, y es más probable que tengan formación de trombos (1,4,12).

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

Posterior a la determinación del riesgo, se debe decidir sobre la necesidad y la elección de pruebas diagnósticas (4).

Se recomienda idealmente que los estudios diagnósticos evalúen todo el espectro de la cardiopatía isquémica e incluyan la evaluación con prueba de esfuerzo, tomografía computarizada coronaria para poder visualizar placas no obstructivas, la realización de una tomografía por emisión de positrones, y resonancia magnética para evaluar la presencia de enfermedad microvascular (4).

Prueba de esfuerzo

En mujeres con riesgo pretest bajo y con ECG normal en reposo que pueden hacer ejercicio, es razonable iniciar con una

prueba de ejercicio en cinta rodante, ya que proporciona información valiosa sobre respuesta hemodinámica al ejercicio y la asociación de la angina con el ejercicio (1).

Sin embargo, hay menos probabilidades de tener pruebas de esfuerzo positivas en comparación con los hombres, dado que un gran porcentaje de mujeres no tienen estenosis significativas. Esto podría dificultar el diagnóstico, lo que subraya la necesidad de no detenerse en el proceso diagnóstico y ampliar con estudios de imágenes que evalúen los mecanismos fisiopatológicos no obstructivos (4).

También, se podría considerar la prueba de esfuerzo farmacológica. En una comparación directa de la prueba de esfuerzo con dobutamina versus con ejercicio para la detección en mujeres, la prueba con dobutamina mostró una mayor precisión con una sensibilidad del 70.4% frente al 53.7% respectivamente, y una especificidad del 94.6% frente al 73.6% para la detección de >50% de estenosis arterial coronaria (1).

Angiografía coronaria

Otro estudio con alta precisión es la angiografía coronaria; sin embargo, estudios han demostrado una menor sensibilidad en mujeres en los segmentos coronarios distales y ramas laterales. Es probable que se deba al tamaño epicárdico más pequeño, lo que afecte la especificidad diagnóstica (1,5).

Sin embargo, la angiografía coronaria por tomografía computarizada en mujeres tiene el valor agregado que permite la detección y la evaluación de las características de las placas ateroscleróticas en comparación con la prueba de estrés, lo que ofrece una oportunidad para hacer recomendaciones

para la prevención e iniciar la terapia adecuada en las mujeres (1).

Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT)

La SPECT MPI proporciona una predicción más sensible y específica de la presencia de enfermedad isquémica, pero tiene una serie de desafíos específicos en las mujeres. Las mujeres tienen un corazón de menor tamaño que los hombres, lo que puede resultar en una menor sensibilidad para detectar enfermedad arterial coronaria causada por la baja resolución de las cámaras gamma convencionales. Además, la atenuación mamaria o altos índices de masa corporal pueden dar lugar a estudios falsos positivos. El valor pronóstico de un SPECT MPI normal entre las mujeres es excelente, con una supervivencia libre de eventos del 99% y similar a la de los hombres en un gran metaanálisis (1).

Otros estudios

- **Ecocardiograma.** Las imágenes de estrés con ecocardiografía también pueden ser razonables, particularmente en mujeres jóvenes, ya que proporcionan información sobre las anomalías del movimiento de la pared y evalúan la función ventricular sin exponer a la paciente a la radiación (1).
- **Score de calcio.** El score de calcio coronario se ha convertido en uno de los predictores de la aterosclerosis subclínica, y se ha demostrado que estratifica el riesgo de manera efectiva en las mujeres, en particular aquellas con una puntuación de riesgo intermedia (6).

Tanto en la población general como en el personal de salud existe un desconocimiento con respecto a lo prevalente que es la enfermedad cardiovascular en las mujeres. Esto se traduce en fallo en la estratificación de riesgo cardiovascular, en la prevención primaria y secundaria, retrasos en el diagnóstico, menos probabilidades de ser derivadas para revascularización por IAMCEST, menor referencia y participación en programas de rehabilitación cardíaca, y mayor depresión posterior a un IAM influenciado por factores sociales (4-6).

Se deben desarrollar más herramientas de predicción de riesgos que se adapten a las mujeres, en las que se considere el riesgo diferencial de los factores de riesgo tradicionales y los factores de riesgo emergentes, como la menopausia temprana, trastornos hipertensivos en el embarazo, tratamientos oncológicos cardiopáticos, síndrome de ovario poliquístico, estrés, depresión y trastornos autoinmunes (4,6,12).

La cardiopatía isquémica en las mujeres tiene un fenotipo único, ya que un gran porcentaje de las mujeres no tienen estenosis significativas, presentan mayor enfermedad microvascular, fenómenos de vasoespasmos, menos calcificación de la placa y es más probable que tengan formación de trombos. Sin embargo, a pesar de que las pacientes femeninas usualmente no presentan obstrucciones significativas, su pronóstico no es necesariamente favorable (5).

Dada la fisiopatología, el estudio diagnóstico debe evaluar todo el espectro de la cardiopatía isquémica, incluyendo idealmente la evaluación con prueba de esfuerzo, tomografía computarizada coronaria para poder visualizar placas no obstructivas, y la realización de una

CONCLUSIONES

tomografía por emisión de positrones y resonancia magnética para evaluar la presencia de enfermedad microvascular (4). Las mujeres tienen barreras para buscar atención, incluidas las limitaciones de tiempo, las responsabilidades del cuidador principal y el estrés psicosocial, que podrían solucionarse adoptando modos alternativos de prestación de servicios de salud, como la telemedicina para mejorar la prevención primaria (4). Además, es imperativo realizar más investigaciones sobre el tema, para tener más datos específicos sobre mujeres y dejar de extrapolar los resultados de la población masculina (4,5).

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Rodriguez PF, Rrapo E, Bourque JM, Morsy M, Taylor AM, Villines TC, Kramer CM, Salerno M. Cardiovascular Imaging for Ischemic Heart Disease in Women: Time for a Paradigm Shift. *J Am Coll Cardiol Img* [Internet]. 2022 [citado el 24 marzo 2023];15(8):1488–1501. DOI: 10.1016/j.jcmg.2022.01.006. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35331658/>
2. Sueldo MA, Mendonça-Rivera MA, Sánchez-Zambrano MB, Zilberman J, Múnera-Echeverri AG, Paniagua M, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Interamericana de Cardiología sobre prevención primaria de enfermedad cardiovascular en la mujer. *Arch Cardiol Mex* [Internet]. 2022 [citado el 24 marzo 2023];92(Supl). Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1405-99402022000600001&script=sci_arttext
3. World Health Organization. Global Health Estimates: Top 10 causes of death in Costa Rica for females aged all ages. World Health Organization [Internet]. 2019 [citado el 24 marzo 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>
4. Aggarwal NR, Patel HN, Mehta LS, Lundberg GP, Lewis SJ, Mendelson MA, Wood MJ, Volgman AS, Mieres JH. Sex Differences in Ischemic Heart Disease Advances, Obstacles, and Next Steps. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet]. 2018 [citado el 28 marzo 2023];11(8). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004437>
5. Taqueti VR. Sex Differences in the Coronary System. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2018 [citado el 05 abril 2023];1065:257–278. DOI: 10.1007/978-3-319-77932-4_17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30051390/>
6. Nussbaum SS, Henry S, Mei C, Daugherty SL, Mehran R, Poppas A. Sex-Specific Considerations in the Presentation, Diagnosis, and Management of Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2022 [citado el 08 abril 2023];79:1398–1406. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.11.065. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35393022/>
7. Humphries KH, Lee MK, Izadnegahdar M, et al. Sex differences in diagnoses, treatment, and out-comes for emergency department patients with chest pain and elevated cardiac troponin. *Acad Emerg Med* [Internet]. 2018 [citado el 08 abril 2023];25(4):413–424. DOI: 10.1111/acem.13371. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29274187/>
8. Jabagi H, Tran DT, Hessian R, Glineur D, Rubens FD. Impact of gender on arterial revascularization strategies for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2018 [citado el 08 abril 2023];105:62–68. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.06.054. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28965620/>
9. Langabeer JR, Henry TD, Fowler R, Champagne-Langabeer T, Kim J, Jacobs AK. Sex-Based Differences in Discharge Disposition and Outcomes for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Within a Regional Network. *J Womens Health*

- [Internet]. 2018 [citado el 08 abril 2023];27(8):1001-1006. DOI: 10.1089/jwh.2017.6553. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29319393/>
10. Eindhoven DC, Hilt AD, Zwaan TC, Schaliq MJ, Willem CJ. Age and gender differences in medical adherence after myocardial infarction: Women do not receive optimal treatment – The Netherlands claims database. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2018 [citado el 08 abril 2023];25(2):181-189. DOI: 10.1177/2047487317744363. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29164916/>
11. Zhao D, Guallar E, Ouyang P, Subramanya V, Vaidya D, Ndumele CE, et al. Endogenous Sex Hormones and Incident Cardiovascular Disease in Postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol*. [Internet]. 2018 [citado el 08 abril 2023];71(22):2555-2566. DOI: [10.1016/j.jacc.2018.01.083](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29852978/). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29852978/>
12. Mikail N, Rossi A, Bengs S, Haider A, Stähli BE, Portman A, et al. Imaging of heart disease in women: review and case presentation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2022 [citado el 10 abril 2023];50(1):130-159. DOI: 10.1007/s00259-022-05914-6. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-022-05914-6>
13. Gulati M, Levy P, Mukherjee, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/ SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 2021 [citado el 10 abril 2023];144(22):e368–e454. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001029. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34709879>
14. Minissian MB, Mehta PJ, Hayes SN, Park K, Wei J, Bairey CN, Cho L, et al. Ischemic Heart Disease in Young Women. *JACC Review Topic of the Week*. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2022 [citado el 10 abril 2023];80:1014–1022. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.01.057. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36049799/>
15. Wenger NK. The Feminine Face of Ischemic Heart Disease Challenges and Opportunities. *J Am Coll Cardiol*. [Internet]. 2019 [citado el 10 abril 2023];73(6):694-697. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109718394622?via%3Dihub>