



UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN CARDIOLOGIA

MINOCA: la relevancia de los factores de riesgo, presentación y diagnóstico temprano en mujeres.

TÍTULO A OBTENER:
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA CLÍNICA
Autora: Dra. Diana Patricia Gaviria Esquivia

TUTORA:
DRA. ANDREA FEDERICO

BUENOS AIRES, ARGENTINA, MAYO DE 2023.

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mis padres, quienes siempre inspiraron en mí la inquietud por el estudio y la creatividad.

A mi esposo quien es el mejor escudo.

Al Dr. Rafael Porcile quien guió mi camino en el aprendizaje de la cardiología

A la Dra. Andrea Federico quien en mis primeros pasos en la UAI me enseñó a valorar metodología de la investigación como una herramienta que abre las puertas del conocimiento.

ÍNDICE

OBJETIVOS.....	5
Objetivo general.....	5
Objetivos específicos.....	5
METODOLOGÍA.....	6
Métodos.....	6
Criterios de inclusión.....	6
Criterios de exclusión.....	6
INTRODUCCIÓN.....	7
MARCO TEÓRICO.....	11
DEFINICIÓN DE MINOCA.....	20
EPIDEMIOLOGÍA, FISIOPATOGENIA Y PREVALENCIA.....	24
PRONÓSTICO.....	26
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR PARA MINOCA EN MUJERES...27	
Hipertensión.....	27
Dislipidemia.....	28
Diabetes.....	29
Obesidad.....	30
Sedentarismo.....	31
Tabaquismo.....	31
Menopausia.....	31
Embarazo.....	32
Anticonceptivos hormonales.....	33
Depresión.....	33
Violencia de género.....	34
ENFOQUE DIAGNÓSTICO.....	34
Estudios invasivos en MINOCA.....	34

Estudios no invasivos en MINOCA.....	37
TRATAMIENTO DE MINOCA.....	41
ANÁLISIS.....	43
CONCLUSIÓN.....	45
BIBLIOGRAFÍA.....	47

OBJETIVOS

Objetivo general:

El objetivo principal es realizar una actualización y revisión bibliográfica de estudios clínicos acerca de Minoca para analizar la relevancia del diagnóstico de esta patología en mujeres. Se pretende con ello generar inquietudes frente este trastorno e interés por su investigación

Objetivos específicos:

- Determinar la incidencia de Minoca en mujeres, así como los factores de riesgo mediante la revisión de estudios clínicos.
- Identificar las formas clínicas más comunes de presentación de Minoca en mujeres.
- Examinar y reconocer las posibilidades de mejora en el enfoque clínico de las mujeres con ECV.
- Analizar la información disponible sobre el tema.

METODOLOGÍA

Se realizará una búsqueda bibliográfica con el fin de actualizar la información disponible acerca de estudios clínicos evalúan la incidencia, factores de riesgo y presentación clínica de Minoca.

Métodos:

Para la localización de los documentos bibliográficos se utilizaron varias fuentes documentales. Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando los descriptores: escritura científica, revisión, revisiones, mapas conceptuales, lectura crítica.

Las revistas elegibles fueron Journal of Women's Health, Women's Health, BMC Women's Health, Women's Health Issues, International Journal of Women's Health y Women and Health. Annals of Internal Medicine, British Medical Journal (BMJ), Journal of the American Medical Association (JAMA), The Lancet y New England Journal of Medicine (NEJM).

Criterios de inclusión:

En una primera etapa se buscó y analizó la información disponible, utilizando bases de datos como Pubmed, Cochrane, Scielo, y Lilacs, filtrando los estudios clínicos por título, resumen y fecha. En una segunda etapa se definieron los estudios clínicos hicieron parte final de esta revisión teniendo en cuenta la calidad de los estudios, que fueran realizados por autores reconocidos con respaldo académico y su publicación en revistas de prestigio y seriedad dentro de la comunidad científica, se analizaron los textos por completo.

Los artículos publicados clasificados como "Artículo", "estudios clínicos " o "Revisión" se consideraron aptos para el análisis.

Criterios de exclusión:

Los editoriales, notas, cartas y artículos de conferencias no fueron elegibles.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de síndrome coronario agudo (SCA) engloba una variedad de presentaciones clínicas, básicamente diferenciadas por hallazgos en el electrocardiograma que se presentan como infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) o SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST). Las manifestaciones clínicas son variadas e incluye paro cardíaco, inestabilidad eléctrica o hemodinámica con shock cardiogénico debido a isquemia en curso o complicaciones mecánicas como insuficiencia mitral grave en pacientes que se mantienen asintomáticos en el momento de la presentación¹. No obstante en los últimos tiempos se ha hecho énfasis en reconocer las disparidades de sexo y género en la presentación, el manejo y los resultados de los síndromes coronarios agudos (SCA), la mayoría de estos datos provienen de América del Norte, Australia y Europa, donde mayormente se han llevado a cabo tales investigaciones.^{2, 3, 4, 5, 6, 7, 8}. En realidad hay pocos informes de disparidades de sexo en ciertas regiones del mundo, particularmente África⁹, donde el enfoque en enfermedades no transmisibles ha sido menor, ya que los recursos se han designado principalmente a enfermedades transmisibles¹⁰. Sin embargo, la enfermedad cardiovascular sigue siendo la principal causa de muerte en las mujeres a nivel mundial¹¹.

El MINOCA (infarto sin enfermedad coronaria obstructiva con estenosis <50%) es un IAM cuya prevalencia es de alrededor del 6%; esta entidad es más frecuente en pacientes jóvenes y de sexo femenino comparada con los infartos con enfermedad coronaria obstructiva aterosclerótica. Esta categoría de IAM se ha incorporado a la 4ta definición universal de infarto. Se trata de un síndrome clínico-angiográfico, dado que el diagnóstico requiere *sine qua non* de una angiografía coronaria y establecer la causa isquémica.¹²

Al hablar de síndromes coronarios clásicos como angina de pecho, isquemia e infarto de miocardio, se da por hecho que se su causa se debe a la presencia de diferentes grados de obstrucción de la luz arterial coronaria provocados por placas ateroescleróticas.

La aterosclerosis como tal es una patología inmunoinflamatoria crónica. Su inicio empieza en ambos sexos desde la infancia, e incluso en la vida intrauterina,¹³ y progresa a través del tiempo, sobre todo en personas con factores de riesgo cardiovascular. Esta enfermedad se potencia en presencia de un medio metabólico específico o inadecuado, como sucede en pacientes con enfermedades como diabetes, HTA, Dislipidemias; las β -lipoproteínas y las proteínas glucosiladas se oxidan transformándose en antigénicas y provocan disfunción endotelial. Este factor facilita el ingreso de estas moléculas en el subendotelio vascular, donde causan una reacción inmunogénica innata con captación de monocitos, que luego mutan a macrófagos, que, asociado a otras células involucradas en este proceso, establecen un núcleo lipídico-inflamatorio. Es entonces cuando las células musculares lisas de la pared arterial, estimuladas por la inflamación, transforma su fenotipo de contráctiles a secretoras y generan colágeno, que rodean el núcleo lipídico-inflamatorio y facilita el depósito de calcio, lo que termina de establecer la génesis de la placa ateromatosa.¹⁴

El infarto agudo del miocardio desde sus inicios fue considerado causado como el resultado de la ulceración o la ruptura de una placa ateromatosa que eventualmente termina en la aparición de un trombo que ocluye la arteria, se sabe que del grado y duración de la obstrucción va a depender en que grado el endotelio resultará lesionado y si al final mantiene o no algún nivel de grado de funcionalidad, incluso puede llegar a cursar de manera asintomática o está el otro extremo donde termina en lesión necrosis incluso la muerte .

Inicialmente en el estudio del IAM el diagnóstico era mayoritariamente electrocardiográfico; el IAM se identificaba por las ondas Q patológicas, la “isquemia” por las alteraciones de las ondas T y la “injuria” por las variaciones del segmento ST.¹⁵ Con el tiempo, la coronariografía abre la posibilidad correlacionar hallazgos anatómicos con sus equivalentes clínicos, y se abrió un abanico de posibilidades diagnósticas hasta antes insospechadas como por ejemplo síndromes coronarios agudos sin enfermedad arterial detectable, aunado al desarrollo de marcadores biológicos y nuevas técnicas de especificidad en imágenes como el

IVUS, OCT , los test de vasoreactividad , Resonancia Magnética entre otras han permitido un enfoque más preciso de la enfermedad coronaria .

El avance de las técnicas diagnósticas ha permitido establecer la importancia de la disfunción microvascular y su implicancia en los síndromes coronarios en pacientes con arterias coronarias que pueden tener o no enfermedad estructural , diagnósticos como Angina microvascular han estado mejor entendidos por la posibilidad de detectar cambios de la microcirculación coronaria y la capacidad vasodilatadora de los vasos epicardicos pudiendo establecer que la disfunción microvascular es la causante de un gran porcentaje de anginas que aparecen luego de un procedimiento de angioplastia revascularización miocárdica , también puede explicar alteraciones cardiológicas como enfermedad de Tako-Tsubo entre otras^{16,17}

Los acrónimos MINOCA, por “Myocardial Infarction with Non-Obstructed Coronary Arteries” (IAM sin obstrucciones coronarias), e INOCA, “Ischemia and Non-Obstructive Coronary Arteries” (isquemia sin obstrucciones coronarias),son de utilización reciente y aparecen para dar explicación a una cantidad de variaciones del síndrome coronario que permiten en la actualidad abrir la posibilidad de más opciones diagnósticas, lo que evidencia que no es requerida una obstrucción significativa de las coronarias para que se produzca un evento coronario.¹⁸ Sin embargo al ser cuadros clínicos habituales en jóvenes y del sexo femenino, estas patologías se clasificaron como de riesgo bajo y de pronóstico benigno¹⁹, lo que en los últimos tiempos ha demostrado ser un error conceptual lamentable.

Es un hecho que aproximadamente un 10% de los pacientes con IAM presentan MINOCA, entre 1% y 14% según las diferentes series.²⁰ El MINOCA es más característico en jóvenes menores de 55 años, con mayor incidencia en mujeres. No en todos los casos está asociado a factores de riesgo cardiovascular y se puede presentar con mínima o ninguna alteración electrocardiográfica. Las manifestaciones clínicas del MINOCA son bastante heterogéneas y no pocas terminan siendo Angina microvascular, síndromes de Tako-Tsubo, embolias de pulmón, miocarditis, miocardiopatías y otras enfermedades con cursan con aumento

de los marcadores enzimáticos miocárdicos. No cursan obstrucciones vasculares o estas no son significativas, pero lo claro es que los pacientes con MINOCA o con INOCA tienen la misma morbimortalidad y supervivencia que aquellos con infarto de miocardio clásico o enfermedad coronaria obstructiva.¹⁹

Es cierto que en los últimos 40 años ha habido una disminución en la mortalidad por enfermedad cardíaca en la población general, posiblemente esto está relacionado a la adherencia en la implementación de las recomendaciones de las guías nacionales para disminuir el riesgo.²¹ Sin embargo no obstante la mejora de las tendencias a nivel global, entre la población general de EE. UU., las tasas de mortalidad por enfermedad cardiovascular en mujeres de 35 a 54 años siguen en ascenso, más que nada impulsadas por la cardiopatía isquémica.²² La carga de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular es desproporcionadamente mayor en mujeres de minorías étnicas y raciales.²³ Las mujeres de raza negra tienen las tasas más altas de obesidad de cualquier grupo racial en los Estados Unidos, superando el 50 %, también como una mayor prevalencia de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular modificables que determinan tasas más altas de diabetes.²¹ Las mujeres en general también tienen una tasa persistente de hipertensión crónica dos veces mayor durante el embarazo factor que por género la diferencian del hombre.²³ Para agravar el problema, la mortalidad por factores de riesgo cardiovascular relacionada con el embarazo en los Estados Unidos está aumentando en comparación con otras naciones desarrolladas.²⁴

Las mujeres jóvenes tienen una mayor mortalidad secundaria a la cardiopatía isquémica en comparación con los hombres de edad comparable y una mortalidad similar a la observada entre las mujeres mayores.²⁵

Es notable la prevalencia de la patología cardiovascular en la mujer y el aumento de la mortalidad razón por la cual es necesario un mayor conocimiento del tema y establecer claridad de la información.

MARCO TEÓRICO

La enfermedad cardiovascular es el factor primordial de mortalidad de las mujeres y fue responsable del 35% del total de muertes en mujeres en el 2019.²⁶ Por décadas las campañas de salud han incentivado la creación de conciencia sobre la magnitud de las enfermedades cardiovasculares en las mujeres. Sin embargo, a pesar del progreso, la conciencia social y cultural, persiste un estancamiento confuso en la reducción general de la carga de enfermedades cardiovasculares para las mujeres. Son necesarias de manera urgente estrategias distintas para abordar las desigualdades en el diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades cardíacas en las mujeres; promover soluciones innovadoras para la detección temprana y la gestión dirigida; para conocer y entender los mecanismos biológicos asociados que contribuyen a las diferencias específicas de sexo en los resultados; y finalmente, disminuir la carga global de enfermedades cardiovasculares

Las variaciones sexuales son las variaciones biológicas y fisiológicas en el sistema cardiovascular que resulta en las diferentes expresiones génicas debido a los cromosomas sexuales. Algunas diferencias sexuales bien documentadas en SCA incluyen que estos factores de riesgo en las mujeres son mayores y tienen más comorbilidades al compararlas con los hombres.^{6, 27, 28}

Reconocer de manera oportuna un SCA es fundamental para el inicio precoz de las terapias y al final impacta sobre los resultados del SCA. Demorar el proceso de reconocimiento de un SCA tanto en pacientes como en proveedores ha generado retrasos en el inicio y los resultados del tratamiento^{29, 30}. Esto es debido en gran manera a la creencia errada de que las mujeres con SCA presentan síntomas "atípicos" según datos retrospectivos.^{31, 32, 33} Sin embargo, existe una gran superposición en los síntomas basados en el sexo. Se han destacado diferencias de sexo en los síntomas del SCA, frecuentemente las mujeres informan tres o más síntomas asociados junto con la molestia en el pecho que experimentan.^{34, 35} Debido a estos hallazgos recientes, las Pautas para el dolor torácico de 2021 de la Asociación Estadounidense del Corazón y el Colegio Estadounidense de

Cardiología plantean una recomendación de Clase 1 de no utilizar más la palabra "atípico" para describir el dolor torácico, además de establecer que los síntomas que lo acompañan son más comunes en mujeres con SCA³⁶. Las mujeres con dolor torácico continúan siendo subdiagnosticadas de SCA y reciben una atención menos oportuna y adecuada. Además, la utilización de la palabra "atípico" para describir el dolor torácico frecuentemente fomenta cuidados menos intensivos. Uno de los objetivos de esta revisión es evidenciar las falencias de atención médica generadas por las brechas de sexo.

Realmente resulta tan marcado el sesgo de género que ya en la década del 90 la Dra. Bernardine Haley describió en la *New England Journal* el "síndrome de Yentl" que hace referencia a la desigualdad con que las mujeres han sido tratadas en las relaciones sociales, los esfuerzos políticos, los negocios, la educación, la investigación y la atención médica.

Yentl, la protagonista y heroína del siglo XIX del cuento de Isaac Bashevis Singer³⁷, tuvo que disfrazarse de hombre para poder asistir a la escuela y estudiar el Talmud. Ser "igual que un hombre" ha sido históricamente un precio que las mujeres han tenido que pagar por la igualdad. Ser diferente de los hombres ha significado ser de segunda clase y menos que iguales durante la mayor parte del tiempo registrado y en la mayor parte del mundo.³⁸

La Dra. Bernardine Healey en su artículo de 1991 hablaba de dos estudios publicados que ofrecían evidencia de la existencia de un sesgo de género en el manejo de la enfermedad coronaria. En uno de los estudios, Ayanian y Epstein³⁹ muestran que en Massachusetts y Maryland las mujeres tenían una probabilidad significativamente menor de someterse a una angiografía coronaria, una angioplastia coronaria transluminal percutánea o una cirugía coronaria cuando eran admitidas en el hospital con un diagnóstico de infarto de miocardio, angina inestable o estable, isquemia crónica enfermedad del corazón o dolor en el pecho. Estas diferencias fueron evidenciables incluso después de que los investigadores tuvieran

en cuenta factores como la edad, la raza, la insuficiencia cardíaca, la diabetes y la situación económica. Steingart et al.⁴⁰ realizaron un ensayo prospectivo de intervención postinfarto para evaluar una hipótesis similar. Determinaron que las mujeres presentaban angina antes del infarto de miocardio con igual frecuencia y con un efecto más debilitante que los hombres, pero las mujeres se sometieron a cateterismo cardíaco con la mitad de frecuencia, nuevamente, luego de que los investigadores controlaron variables como la edad y las patologías asociadas. Es importante destacar que cuando se estudiaron mujeres que habían sido sometidas a cateterismo cardíaco, no hubo diferencias entre los sexos en la probabilidad de cirugía coronaria. De igual manera, una vez que una mujer sufría un infarto de miocardio, tenía las mismas probabilidades que un hombre de someterse a un cateterismo cardíaco y una revascularización. Los dos últimos hallazgos demuestran el síndrome de Yentl en acción. Es decir, una vez que una mujer demostró que era como un hombre, al tener una enfermedad arterial coronaria grave o un infarto de miocardio, entonces recibía el manejo y tratamiento que recibía un hombre.

El artículo de la Dra. Haley lleva décadas, pero, aunque se esperaba que las cosas mejoraran para el enfoque de la salud de las mujeres esto no ha sido así.

El enfoque que históricamente le ha dado la comunidad médica a la salud de la mujer es centrarse en la salud reproductiva, aplicando lo que se ha acuñado como el "enfoque del bikini" a la medicina.⁴¹ Esto limita la visión de la salud de la mujer, si bien estudia aspectos importantes, excluye muchas de las principales causas de mortalidad y morbilidad para las mujeres, Es claro que la mejora de la mortalidad materna e infantil fue un desafío sustancial de salud pública en el siglo 20, la carga mundial de morbilidad ha cambiado significativamente en los últimos años.

Las enfermedades no transmisibles son en la actualidad la causa principal de muerte y discapacidad para las mujeres en la mayor parte de los países, con una alta carga de morbilidad en los países de ingresos bajos y medios.⁴² Las enfermedades cardiovasculares, las neoplasias y las enfermedades respiratorias crónicas fueron

las tres principales causas de muerte en mujeres de todas las edades en 2019⁴³ , Si bien muchas de estas enfermedades no son exclusivas de las mujeres, la evidencia ha dejado claro cada vez más que el sexo y el género tienen un impacto importante en la presentación de la enfermedad, los resultados, las experiencias de atención y la exposición a factores de riesgo.^{41,42,44,45}

Es claro que el estudio de estas enfermedades con enfoque al sexo y el género brinda información esencial que beneficiaría a las mujeres y ayudaría a posicionar estas variables como un problema de salud de la mujer.

Los estudios acerca de la salud de la mujer son una herramienta esencial para abarcar la amplia gama de problemas que afectan a las mujeres en el transcurso de su vida. Un análisis de contenido que fue hecho por Clark et al.⁴⁶ en 2002, determinó que el contenido de salud de la mujer en revistas médicas generales y de salud de la mujer evidenció que ninguna contenía una cobertura sólida de las principales causas de morbilidad y mortalidad en las mujeres

En la revista salud de la mujer Laura Hallan et al en 2020 publicaron el resultado de un análisis cuantitativo sobre el contenido principal de salud de los artículos publicados en seis revistas de salud de la mujer y cinco revistas de medicina general en 2010 y 2020 para categorizar los principales temas del área médica de los artículos publicados y la etapa de vida en estudio. Los hallazgos se compararon con las principales causas de enfermedad en las mujeres según el estudio Global Burden of Disease (GBD).⁴⁷

Este estudio realizó una comparación entre las publicaciones sobre salud de la mujer e los años 2010 y 2020 (Fig. 1). En 2010, las ENT (enfermedades no transmisibles) fueron el tema más común, comprendiendo 39,2% de los temas en la (WHJ) salud de la mujer y 47,6% en (GMJ) medicina general, seguida de la salud reproductiva con 35,9% de los temas en WHJ y 35,8% en GMJ. En 2020, esto se invirtió, y la salud reproductiva tuvo la mayor parte de los temas con 48.6% y 46.8%

comparado con 31.4% y 40.5% para ENT en WHJ y GMJ, respectivamente. Había muy pocos artículos que cubrieran las enfermedades y lesiones transmisibles. Hubo una asociación significativa entre el año de publicación y el área temática cubierta para la WHJ ($p = 0,00002$), pero no para la GMJ ($p = 0,3$).

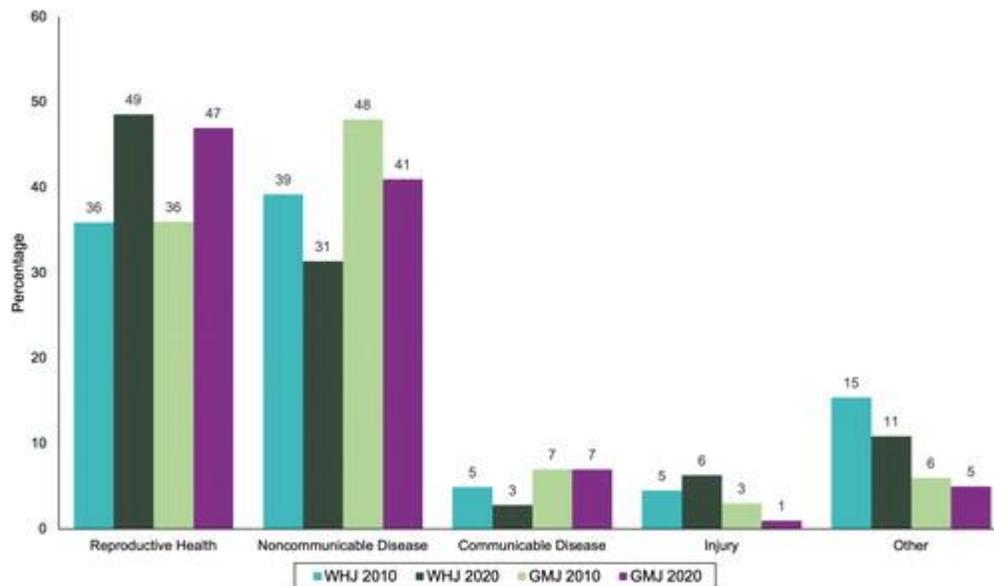


FIG 1 Porcentaje de temas en cada área temática de alto nivel en 2010 y 2020 en los seis WHJ y los cinco GMJ. Laura Hallam, Amy Vassallo, Ana-Catarina Pinho-Gomes, Cheryl Carcel, y Mark Woodward. ¿El contenido de las revistas en el campo de la salud de la mujer representa la carga de morbilidad de las mujeres? Una revisión de las publicaciones en 2010 y 2020. Revista de Salud de la Mujer. Mayo 2022.611-619.

Un análisis específico del área temática de alto nivel por temas individuales evidenció tendencias similares entre 2010 y 2020 (cuadros suplementarios S1 y S2) y, por lo que, se realizó un análisis combinado. Para la WHJ, los temas de salud reproductiva se distribuyeron uniformemente entre obstetricia y ginecología (39,7% y 35,8%, respectivamente), con 24,6% en salud sexual y reproductiva (Fig. 3A). En la GMJ, la obstetricia dominó con 71,4% de los temas y 7,6% fueron sobre salud sexual (Fig. 3B).

Table S1. Proportion of reproductive health topics in each individual topic area by year for both A) women's health journals and B) general medical journals

A) Women's Health Journals			
Year	Obstetrics	Gynaecology	Sexual and Reproductive Health
2010	39.4	36.6	24.0
2020	39.8	35.4	24.8
B) General Medical Journals			
Year	Obstetrics	Gynaecology	Sexual and Reproductive Health
2010	73.1	16.4	10.4
2020	69.2	26.9	3.8

Laura Hallam, Amy Vassallo, Ana-Catarina Pinho-Gomes, Cheryl Carcel, y Mark Woodward. ¿El contenido de las revistas en el campo de la salud de la mujer representa la carga de morbilidad de las mujeres? Una revisión de las publicaciones en 2010 y 2020. Revista de Salud de la Mujer. Mayo 2022. 611-619.

Table S2. Proportion of non-communicable disease topics in each individual topic area by year for both A) women's health journals and B) general medical journals. Individual topic areas with $\leq 3\%$ of topics were combined in 'Other'.

A) Women's Health Journals							
Year	Cancer	Mental Illness and Substance Abuse	Cardiovascular	Musculoskeletal	Urology	Digestive and Nutrition	Other
2010	39.8	16.2	16.8	8.9	3.7	3.7	11.0
2020	41.0	26.5	14.6	3.4	4.9	3.7	6.0
B) General Medical Journals							
Year	Cancer	Neurology	Mental Illness and Substance Abuse	Musculoskeletal	Cardiovascular	Urology	Other
2010	46.1	12.4	7.9	9.0	7.9	6.7	10.1
2020	62.2	4.4	6.7	4.4	6.7	6.7	8.9

Laura Hallam, Amy Vassallo, Ana-Catarina Pinho-Gomes, Cheryl Carcel, y Mark Woodward. ¿El contenido de las revistas en el campo de la salud de la mujer representa la carga de morbilidad de las mujeres? Una revisión de las publicaciones en 2010 y 2020. Revista de Salud de la Mujer. Mayo 2022. 611-619.

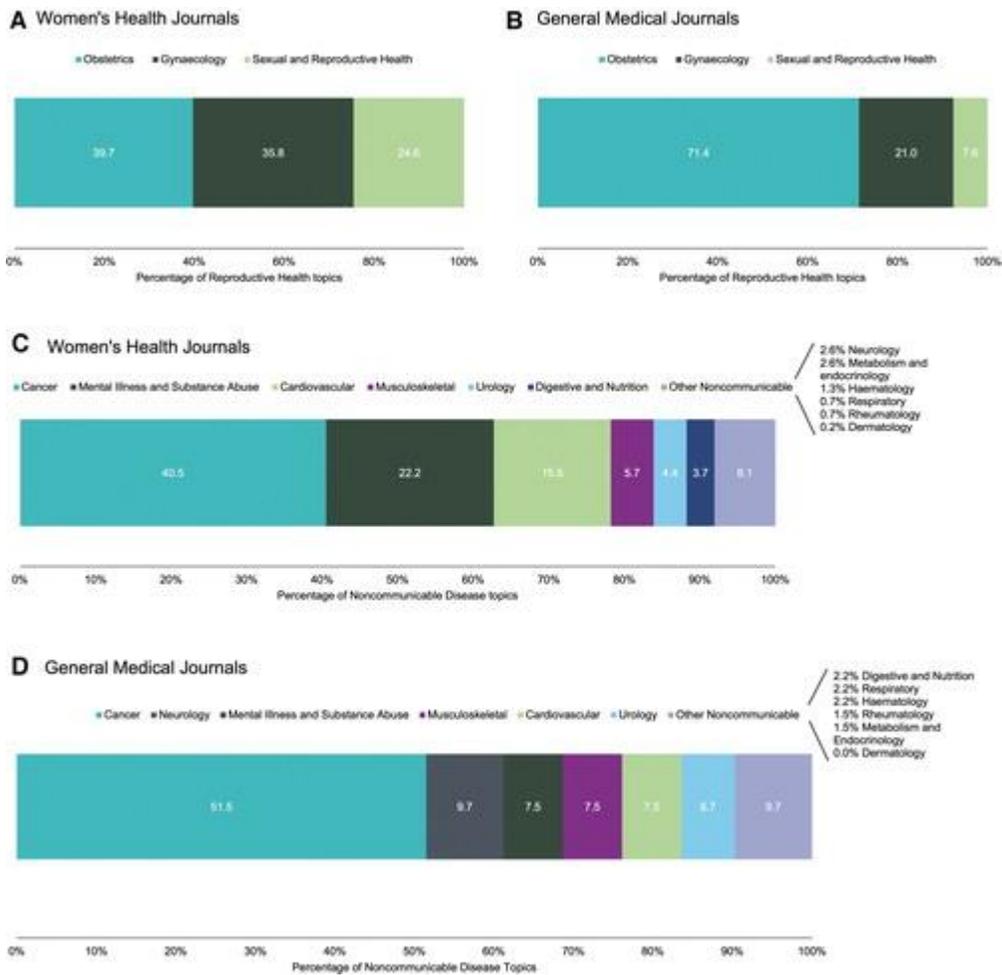
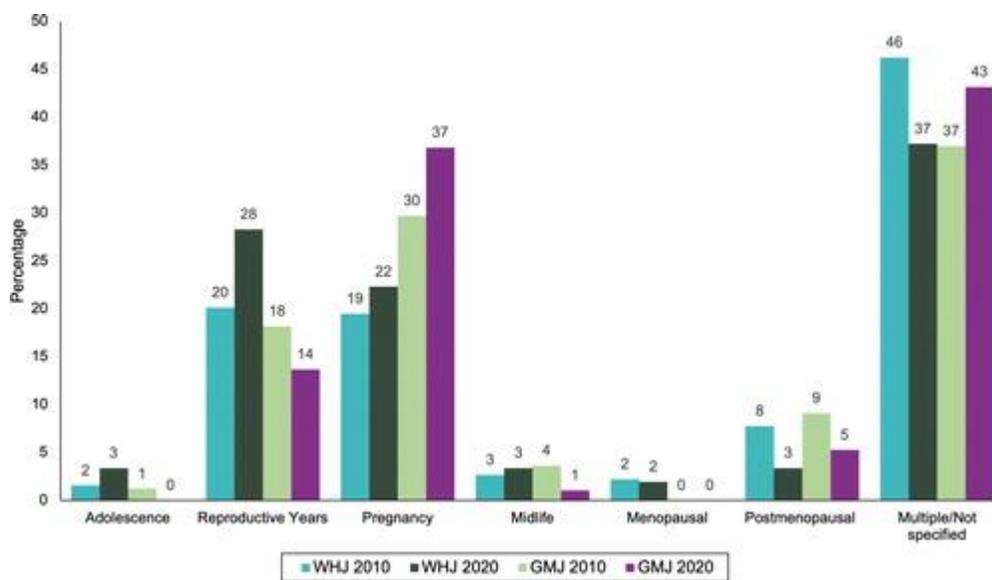


Fig. 3. **(A)** Porcentaje de temas individuales que comprenden el área temática de salud reproductiva en WHJ. **(B)** Porcentaje de temas individuales que comprenden la esfera temática de salud reproductiva en GMJ. **(C)** Porcentaje de temas individuales que comprenden el área temática de ENT en WHJ. **(D)** Porcentaje de temas individuales que comprenden el área temática de ENT en GMJ. Datos de 2010 y 2020 combinados. Los temas se presentan de *izquierda a derecha* en el mismo orden que las leyendas del gráfico. ENT: enfermedades no transmisibles.

Laura Hallam, Amy Vassallo, Ana-Catarina Pinho-Gomes, Cheryl Carcel, y Mark Woodward. ¿El contenido de las revistas en el campo de la salud de la mujer representa la carga de morbilidad de las mujeres? Una revisión de las publicaciones en 2010 y 2020. *Revista de Salud de la Mujer*. Mayo 2022. 611-619.

Los artículos recibieron además una categorización de acuerdo a etapa de vida (Fig. 4). Una gran parte de los artículos en ambos grupos de revistas abarcaron múltiples etapas de la vida o no identificaron ninguna etapa específica de la vida. En la WHJ, el resto de los artículos se enfocaron primordialmente en los años reproductivos (20,1% en 2010 y 28,3% en 2020) y el embarazo (19,5% en 2010 y 22,3% en 2020). Es de destacar que sólo un artículo fue sobre la infancia. Hubo una asociación importante entre el año de publicación y la etapa de vida estudiada para la WHJ ($p = 0,0005$). Para la GMJ, predominó el embarazo (29,7% en 2010 y 36,8% en 2020), mientras que hubo 18,2% y 13,7% en los años reproductivos en 2010 y 2020, respectivamente. Las demás etapas de la vida presentaban menos del 10% de los artículos enfocados en sus poblaciones, y ningún artículo de GMJ en ninguno de los dos años estudiara específicamente a las mujeres en etapa menopáusica.



HIGO. 4. Porcentaje de artículos específicos para cada etapa de la vida en 2010 y 2020 en los seis WHJ y los cinco GMJ, excluyendo tres artículos sobre la infancia.

Laura Hallam, Amy Vassallo, Ana-Catarina Pinho-Gomes, Cheryl Carcel, y Mark Woodward. ¿El contenido de las revistas en el campo de la salud de la mujer representa la carga de morbilidad de las mujeres? Una revisión de las publicaciones en 2010 y 2020. Revista de Salud de la Mujer. Mayo 2022.611-619.

A pesar de los esfuerzos gubernamentales que se realizan por un entendimiento más amplio de la salud de la mujer⁴² y un mayor enfoque en las ENT,⁴⁸ este estudio evidenció que los temas de salud reproductiva abarcan una gran magnitud del contenido de las publicaciones de salud de la mujer, lo que representa el 44% del total de temas de salud de la mujer en 2010 y 2020 combinados en WHJ y el 40% en GMJ. Es destacable que hubo un aumento en la proporción de temas de salud reproductiva de 2010 a 2020, lo que evidencia un mayor enfoque en la salud reproductiva a lo largo del tiempo. Los artículos de GMJ sobre la salud de la mujer tenían un enfoque marcado en la obstetricia, y los temas de ENT eran primordialmente sobre el cáncer, lo que deja claro la de diversidad en el contenido.

Basado en estos resultados está claro que durante los últimos 20 años el cambio en el enfoque sobre la salud de la mujer no ha variado mucho ya que se sigue centrando en la salud reproductiva, se sigue perpetuando la idea que la salud de la mujer es sinónimo de salud reproductiva. Los temas de salud reproductiva también se centraron en el embarazo y los años reproductivos, con una cantidad lamentablemente baja de artículos enfocados en la menopausia, solo el 2% en la WHJ y ninguno en la GMJ.

Hubo escasos artículos enfocados en mujeres de mediana edad y posmenopáusicas, dejando una proporción significativa de mujeres y sus problemas de salud específicos subrepresentados. Es notable que hay un aumento de la esperanza de vida de las mujeres y aunque es generalmente más larga que la de los hombres, las mujeres tienen menos años saludables y altas tasas de discapacidad en la vejez.⁴⁹ Por lo cual, es imprescindible analizar la salud y el bienestar de las mujeres a lo largo de la vida y estudiar el impacto de las patologías prevalentes en la vejez, que pueden afectar de manera importante a las mujeres.

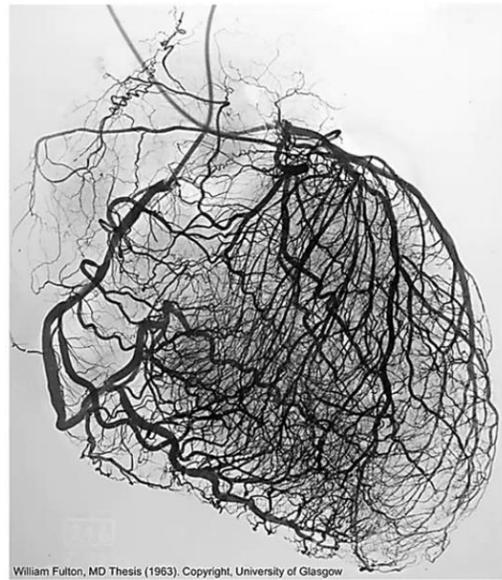
Siendo las enfermedades cardiovasculares la causa mortalidad principal en las mujeres es fundamental esclarecer la manera de abordar su diagnóstico temprano y tratamiento esta revisión busca dar luces sobre la presentación de la patología MINOCA en mujeres.

DEFINICIÓN DE MINOCA

El MINOCA (infarto sin enfermedad coronaria obstructiva con estenosis <50%) es un IAM cuya prevalencia es de alrededor del 6%; esta entidad es más frecuente en pacientes jóvenes y de sexo femenino comparada con los infartos con enfermedad coronaria obstructiva aterosclerótica. Esta categoría de IAM se ha incorporado a la 4ta definición universal de infarto. Se trata de un síndrome clínico-angiográfico, dado que el diagnóstico requiere sine qua non de una angiografía coronaria y establecer la causa isquémica.⁵⁰

Imagen del
Dr William Fulton in 1963.

Solo alrededor del 10% del
árbol coronario es
observado en la angiografía
coronaria convencional



La angina pectoris, descrita por primera vez por William Heberden en el Royal College of Physicians, Londres, en 1768, es un dolor de pecho de origen cardíaco. A pesar de ser un síntoma, la angina de pecho es un diagnóstico basado en la enfermedad (Clasificación Internacional de Enfermedades, I20).

Más de un tercio de los pacientes sintomáticos no tienen enfermedad coronaria obstructiva.

La Sociedad Europea de Cardiología (ESC), el Colegio Americano de Cardiología (ACC) y la Asociación Americana del Corazón (AHA) utilizaron las troponinas para redefinir al IAM utilizando un enfoque clínico y bioquímico, por lo cual aquellos pacientes que presentan elevación y descenso de troponinas con al menos un valor por encima del límite superior normal en el contexto de isquemia miocárdica deben clasificarse como IAM.

La definición universal de infarto fue publicada por primera vez en 2000. Esta definición incluye a todos los tipos de IAM, pero debió ser redefinida cuatro veces dada la falta de especificidad de los biomarcadores para poder diferenciar causa isquémica, lesión miocárdica no isquémica o causa no cardíaca. Actualmente se encuentra vigente la 4.a definición de IAM; esta deja claro que además de la cinética de las troponinas, deben asociarse algunos de los siguientes elementos para definir IAM y poder diferenciar la injuria miocárdica de la isquemia miocárdica.⁵¹

- Síntomas (angina, equivalente anginoso).
- Cambios electrocardiográficos (elevación o infradesnivel del segmento ST, cambios en la onda T o nuevas ondas Q).
- Evidencia de imágenes con pérdida de miocardio viable o anomalías regionales de la motilidad.
- Identificación de trombosis coronaria por angiografía o anatomía patológica. Sobre la base de estas características, se ha clasificado el IAM en 5 tipos

Tipo 1

Rotura o erosión de placa con oclusión aterotrombótica (IAMCEST)

Rotura o erosión de placa sin oclusión aterotrombótica (IAMSEST)

Tipo 2

Desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno, pero sin trombosis.

Enfermedad coronaria previa.

Espasmo coronario de arterias epicárdicas o de la microcirculación.

Dissección coronaria no aterosclerótica.

Embolia coronaria.

Los restantes tipos de infartos están relacionados con la muerte súbita, la angioplastia coronaria y la cirugía de revascularización miocárdica.

La 4ta definición de IAM incorpora el acrónimo MINOCA, que representa el infarto agudo de miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva (estenosis <50%)

Criterios para la definición de MINOCA. 4ta definición universal de IAM

Síndrome clínico angiográfico cuya fisiopatología es la isquemia miocárdica

1. Infarto agudo de miocardio

Incremento y descenso de troponinas con al menos un valor por encima del límite superior de referencia del percentil 99, *más al menos uno de los siguientes criterios:*

- a. Síntomas de isquemia miocárdica
- b. Nuevos cambios isquémicos electrocardiográficos
- c. Desarrollo de ondas Q patológicas
- d. Evidencia de imágenes con pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales de la motilidad.
- e. Identificación de trombosis coronaria por angiografía o anatomía patológica.

2. Arterias coronarias epicárdicas no obstructivas:

Definidas como la ausencia de enfermedad coronaria obstructiva ($\geq 50\%$) de cualquier vaso coronario epicárdico.

- Arterias coronarias epicárdicas normales
- Leves irregularidades intraluminales (estenosis <30%)
- Moderadas lesiones coronarias ateroscleróticas (estenosis >30% y <50%)

3. Diagnósticos alternativos de lesión miocárdica descartan MINOCA

- Sepsis, embolia pulmonar, miocarditis, disección aórtica, entre otros.

Para definir en que consiste en el MINOCA se debe entender que es un síndrome clínico angiográfico que se desencadena por diferentes causas, pero cuya fisiopatogénia debe ser la isquemia miocárdica. Es necesario que exista el diagnóstico de infarto agudo de miocardio de acuerdo a la 4ta definición universal y enfermedad coronaria no obstructiva (<50% o coronarias normales). Y debe ser causado por infarto tipo I (rotura o erosión de placa) o tipo II (espasmo, disección coronaria o enfermedad microvascular).

Es necesario tener en cuenta los diagnósticos diferenciales con alteración o daño directo del miocardio, como son las miocarditis o la enfermedad de Takotsubo, que pueden simular un MINOCA. En este sentido, el término MINOCA también puede ser pensado como una clasificación operativa que permite activar los algoritmos para confirmar el infarto o diferenciarlo de una enfermedad propia del miocardio.

Hay que tener en cuenta que cuando pensamos en MINOCA se debe enfocar como un diagnóstico de trabajo que permite una investigación e indica un análisis minucioso para el diagnóstico de MINOCA descartando oclusiones ocultas, disección coronaria o causas no cardíacas.

Es importante destacar que las causales que pueden provocar un MINOCA se extienden a todo el árbol coronario, desde las arterias coronarias epicárdicas hasta la microcirculación inclusive. Esta última tiene la particularidad de representar el 70% de la resistencia vascular miocárdica y no puede observarse en la coronariografía, dado que su calibre es menor que 0,5 mm.

Resumiendo, se pueden considerar las siguientes patologías como causantes de MINOCA:

a) Arterias coronarias epicárdicas

– Accidente aterotrombótico no obstructivo

– Espasmo coronario

- Trombosis in situ
- Embolia coronaria
- Disección coronaria espontánea

b) Microcirculación coronaria

- Espasmo de la microcirculación
- Disfunción microvascular

EPIDEMIOLOGÍA , FISIOPATOGENIA Y PREVALENCIA

Es un hecho que la enfermedad cardiovascular es la causa número uno de mortalidad en el mundo, con una cifra de 17.6 millones de muertes por año en el 2016, cifra la cual se espera que aumente a más de 23.6 millones en el año 2030.⁵² También es un hecho que la enfermedad coronaria es la primera causal de mortalidad en mujeres. Cuando el estudio de los eventos coronarios se evalúa con un método invasivo como el cateterismo cardíaco, se reporta que hasta un 50% de mujeres no presentan lesiones coronarias epicárdicas obstructivas o en todo caso, las lesiones son ínfimas; de este grupo hasta un 60% puede presentar disfunción microvascular. En estos casos el daño se encuentra a nivel de la microcirculación coronaria, y si esto está aunado a isquemia de la microvasculatura, también se puede identificar incremento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores como hospitalización por empeoramiento de la angina, insuficiencia cardíaca, muerte súbita de origen cardíaco e infarto de miocardio.

De Wood afirmó durante la década de 1980 que un estimado del 10% de los pacientes con infarto de miocardio no presentaban enfermedad coronaria obstructiva de arterias epicárdicas que pudiese explicar el evento.⁵³ Pasupathy y col. Determinaron una prevalencia de MINOCA del 6%, con un amplio margen que

va del 1% al 15%.⁵⁴ Esto es a causa de grandes diferencias en las poblaciones de estudio y la heterogeneidad de su definición.

No hay que olvidar que el MINOCA es más común en mujeres que en hombres en la mayoría de los estudios la prevalencia de esta patología en mujeres supera el 50%.⁵⁵

PRONÓSTICO

Frecuentemente se ha considerado a los pacientes con MINOCA con pronóstico benigno. Sin embargo, estudios más amplios a largo plazo han demostrado que el pronóstico no es benigno, con una mayor mortalidad y recurrencia eventos cardiovasculares. Un metaanálisis reciente de 44 estudios evidenció una tasa de mortalidad anual del 2,0%.⁵⁶ Otros estudios han mostrado una elevación del riesgo de un nuevo Evento coronario (en la mayoría un nuevo MINOCA) y de hospitalización por insuficiencia cardíaca e ictus.^{55, 57} El nivel máximo de troponina cardíaca durante el evento MINOCA está asociado con mortalidad a largo plazo.⁵⁸

Se puede definir la etiología de la isquemia en el 57,5% al 85% de los casos; las causas más comunes son los accidentes de placa ateromatosa (rotura 35%, erosión 30% y nódulo cálcico 2,5%) y, en menor porcentaje de pacientes, la disección coronaria espontánea y la trombosis aislada.^{59, 60} La trombosis intracoronaria puede estar relacionada con estados de hipercoagulabilidad (hereditarios o adquiridos), que deben ser sospechados y estudiados.

Las trombofilias hereditarias tienen una presencia notable en la población general y están presentes en el 14% de los pacientes con MINOCA.⁶ Son más frecuentes en mujeres jóvenes y tienen variaciones según la raza y las etnias.⁶³ Como ejemplos tenemos el factor V de Leiden, la elevación del factor de Von Willebrand, la resistencia o la deficiencia de proteína C o de proteína S y el polimorfismo del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI).⁶⁴ Este último ha demostrado aumentar el riesgo de enfermedad coronaria, especialmente la variante homocigota 4G4G (la variante heterocigota es común en la población general).⁶⁵ Los pacientes con trombofilias adquiridas tienen una mayor prevalencia de infarto de miocardio (y de otras trombosis arteriales o venosas) que la población general; el diagnóstico clínico con mayor relevancia fisiopatogénica es el síndrome antifosfolípido.

Es importante anotar que en estudio en el que se realizó prueba de vasorreactividad a los pacientes sin etiología evidenciable, el resultado fue positivo en el 46%; con

un 65% atribuible a espasmo de arterias epicárdicas y un 35% a espasmo de la microvasculatura.⁶¹

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR PARA MINOCA EN MUJERES

El diagnóstico y la intervención terapéutica temprana de los factores de riesgo cardiovascular siguen siendo el pilar fundamental para mejorar la salud cardiovascular de las mujeres y reducir la mortalidad prematura.

Los factores de riesgo como (p. ej., hipertensión, dislipidemia, diabetes, obesidad, dieta inadecuada, sedentarismo y tabaquismo) contribuyen a la cardiopatía isquémica. Sin embargo, muchos otros riesgos determinantes poco estimados, incluidos los factores psicológicos, sociales, económicos y culturales que frecuentemente están influenciados por el género, al parecer inciden en las enfermedades cardiovasculares en las mujeres. La depresión, la violencia de pareja íntima, el nivel socioeconómico y los roles socioculturales influyen de manera significativa a las mujeres en comparación con los hombres y están emergiendo como factores importantes a considerar en el desarrollo y presentación de la enfermedad cardiovascular en las mujeres. La realidad específica de las mujeres puede aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares, como los antecedentes obstétricos y ginecológicos, incluida la hipertensión gestacional, la diabetes gestacional, el parto prematuro, la menopausia prematura entre otros.

Hipertensión

La hipertensión es reconocida como la patología considerada como el factor de mayor riesgo para enfermedades cardiovasculares tanto en morbilidad como en mortalidad

Las mujeres tienen un mayor riesgo de enfermedad coronaria asociado con la prevalencia de hipertensión que los hombres, como lo evidencian los resultados del

estudio INTERHEART⁶² encontró un riesgo relativo (RR) levemente aumentado mayor en mujeres que en hombres para enfermedad coronaria con aumento de la presión arterial sistólica pero no diastólica.

Existen estudios que también encontraron que, con más frecuencia las mujeres hipertensas desarrollan hipertrofia ventricular izquierda que los hombres aunado además a que su respuesta a la terapia antihipertensiva es menor, también desarrollan más que los hombres disfunción diastólica, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, aumento de la rigidez arterial y enfermedad renal crónica .además de mayores efectos secundarios relacionados con la terapia antihipertensiva que los hombres.⁶³

Las características especiales de cada sexo influyen en la patogénesis multifactorial y las consecuencias variables de la hipertensión en las mujeres aún no se entienden bien porque las mujeres tienen diámetros arteriales más pequeños y una mayor rigidez arterial en comparación con los hombres de igual altura y peso.³² El control de la presión arterial alta es de máxima prioridad para reducir la carga de enfermedad cardiovascular en las mujeres.

Dislipidemia

La dislipidemia es un factor de riesgo importante en las mujeres durante la transición a la menopausia, presentan un fuerte aumento en las concentraciones de colesterol total y colesterol LDL en un período de 1 año. Alrededor del período menstrual final, lo que se asoció con un mayor riesgo de placa carotídea en el seguimiento posterior.^{64,65} El estudio INTERHEART determinó que las proporciones de APOB a APOA1, y de colesterol total a colesterol HDL, se asociaron más poderosamente con enfermedad coronaria en mujeres que en hombres, lo que indica que se necesita más investigación para comprender mejor si la dislipidemia confiere un mayor exceso de riesgo en mujeres que en hombres; sin embargo los datos sobre prevención primaria en mujeres son escasos.

En los últimos 5 años, la reducción agresiva del colesterol LDL con inhibidores de PCSK9 ha evidenciado una disminución en eventos isquémicos importantes en hombres y mujeres con enfermedad arterial coronaria establecida.^{66,67} Estudios anteriores han mostrado diferencias de sexo en las concentraciones de PCSK9 circulante,⁶⁸ pero el impacto clínico aún no se ha investigado.

Diabetes

La prevalencia de la diabetes ha incrementado globalmente, asociada al aumento evidente del índice de masa corporal causado por alimentación poco saludable y sedentarismo, en 2014 se publicaron datos de 858507 personas en 64 estudios prospectivos de cohortes realizados en la población, el riesgo de enfermedad coronaria incidente fue mayor en un 44% en mujeres con diabetes que en hombres con la misma patología.⁶⁹ De igual manera, un análisis del Biobanco del Reino Unido⁴⁴ se encontró un 29% más de riesgo de infarto de miocardio asociado con diabetes en mujeres que en hombres. Es importante indicar que, independientemente del estado de la diabetes, cada aumento del 1% en la hemoglobina glucosilada A1c se asoció con un riesgo 18% mayor de enfermedad coronario tanto en mujeres como en hombres.⁷⁰

La diabetes en las mujeres tiene una mortalidad ostensiblemente mayor y prevalencia de eventos cardíacos o cerebrovasculares adversos mayores definidos como muerte, re-infarto o accidente cerebrovascular, que para los hombres con diabetes.⁷¹ No obstante, no es muy claro si el mayor riesgo de los resultados adversos en las mujeres comparado con los hombres están asociados con la propia diabetes o se deben atribuir a diferencias relacionadas con el sexo.

Es tarea fundamental abordar las primeras etapas de la diabetes para prevenir la progresión de la enfermedad y disminuir el riesgo cardiovascular, es necesario una atención especial en mujeres con diabetes gestacional, debido al mayor riesgo de diabetes Tipo 2 y riesgo inminente de enfermedad cardiovascular en el futuro.

Es determinante para la supervivencia y el riesgo cardiovascular la detección temprana de la diabetes Tipo 1, las mujeres a las que se les diagnosticó diabetes Tipo 1 antes de los 10 años tienen el mayor riesgo en comparación con los hombres de edad similar.⁴⁹ Las mujeres con diabetes tipo 1 de inicio antes de los 10 años tuvo un riesgo casi 60 veces mayor de enfermedad coronaria (frente a 17 veces en los hombres) y aproximadamente 90 veces mayor de riesgo de infarto agudo de miocardio (frente a 15 veces en los hombres). Los estudios evidencian que la hiperglucemia afecta la concentración y la actividad de los receptores de estrógeno e inhibe cualquier posible efecto protector sobre la pared vascular, incrementando el estrés oxidativo intensificando la vasoconstricción y la activación plaquetaria.⁷²

Obesidad

La obesidad está íntimamente asociada con la hipertensión y es más frecuente en mujeres que en hombres, en la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de EE.UU.⁷³ Los datos determinaron a la obesidad (índice de masa corporal ≥ 30 kg/m²) como el factor de riesgo modificable de más impacto para la hipertensión y la prehipertensión en mujeres en edad reproductiva. Los datos confirman que un aumento similar en el índice de masa corporal masculino o femenino está asociado con un mayor incremento de la presión arterial sistólica en mujeres que en hombres⁷⁴. Los datos del Framingham Heart Study⁷⁵ destacan que el exceso de riesgo de enfermedad cardiovascular provocado por obesidad era del 64% en mujeres en comparación al 46% en hombres.

Un estudio de Taiwán⁷⁶ encontró que en mujeres asintomáticas, los puntos de corte del índice de masa corporal y la circunferencia de la cintura para identificar enfermedad cardíaca subclínica eran más bajos que los criterios estandarizados por la OMS.⁷⁷ Lo que implica que una gran cantidad de mujeres están siendo subdiagnosticadas y en consecuencia están quedando por fuera incluso de prevención primaria.

Sedentarismo

Está bien establecido que el sedentarismo está asociado con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y que las niñas y las mujeres son más sedentarias que los hombres.⁷⁸ Generalmente los niños tienen más probabilidades que las niñas de ser estimulados a participar en actividades físicas desde una edad temprana, y esta socialización continúa a lo largo de la niñez y la adolescencia.^{68,69} Al envejecer las mujeres disminuyen progresivamente su participación en la actividades físicas recomendada por las guías.⁷⁹

El sedentarismo en las mujeres es más frecuente en países en los que las normas sociales, o las normas religiosas, o ambas, impiden que las mujeres practiquen deportes y actividad física.

Tabaquismo

A nivel mundial, el tabaquismo está aumentando en mujeres más jóvenes (≤ 25 años). Esta tendencia podría representar un daño inminente para las mujeres. Un gran metaanálisis encontró que el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular asociado con el tabaquismo era un 25% mayor en mujeres que en hombres.⁸⁰ Sin embargo el estudio INTERHEART⁸¹ determinó que el riesgo de enfermedad coronaria y patologías cardiovasculares asociado con el tabaquismo era similar tanto para mujeres como para hombres. Lo que es claro es que se requiere más investigación para evaluar una posible interacción entre el sexo y el tabaquismo con respecto a los resultados de la enfermedad cardiovascular.

Menopausia

Aunque el riesgo de enfermedad cardiovascular es menor en mujeres premenopáusicas que en hombres de la misma edad, se incrementa de manera importante después de la menopausia. Las posibilidades de desarrollar síndrome metabólico se incrementaron significativamente cada año en la perimenopausia (OR

[odds ratio] 1.45, 95% IC 1.35–1.56),⁸² y el desarrollo corporal cambió con ganancias aceleradas en masa grasa y pérdidas de masa magra durante la transición a la menopausia.

En medicina se ha determinado que concentraciones más bajas de estrógeno y concentraciones más altas de andrógenos después de la menopausia podrían aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas, un estudio encontró que la menopausia prematura natural y quirúrgica se asociaron con una incidencia mayor de enfermedad de las arterias coronarias, insuficiencia cardíaca, estenosis aórtica, regurgitación mitral, fibrilación auricular, accidente cerebrovascular isquémico, enfermedad arterial periférica y tromboembolismo venoso.⁸³

Embarazo

Muchas enfermedades relacionadas con el embarazo están asociadas con un mayor riesgo cardiovascular, complicaciones como la eclampsia y preeclampsia, la diabetes gestacional o el parto prematuro son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en el futuro.

Pacientes con historia de HTA inducida por el embarazo justifica una evaluación continua del riesgo de enfermedades cardiovasculares, detección de factores de riesgo y provisión de estrategias de prevención de enfermedades cardiovasculares si fuese el caso. Es claro que un historial de complicaciones del embarazo incrementa el riesgo cardiovascular, son necesarias más investigaciones para entender con mayor claridad cómo se deben incorporar estos factores en la predicción del riesgo junto con factores de riesgo bien establecidos.

Anticonceptivos hormonales

Los anticonceptivos hormonales combinados están asociados con un incremento de 12 veces en el riesgo de infarto en mujeres con hipertensión.⁸⁴ Si además si la mujer tiene asociados otros factores de riesgo al uso de la anticoncepción hormonal combinada podría aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular a grado intolerables. Las mujeres mayores de 40 años deben someterse a pruebas de detección de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular adicionales, como tabaquismo, obesidad, diabetes, hipertensión o migraña con aura. Los anticonceptivos orales de progesterona sola, los implantes subdérmicos y los dispositivos intrauterinos liberadores de levonorgestrel son opciones para usar en mujeres con antecedentes o riesgo de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Depresión

La depresión es un factor de riesgo independiente y a largo plazo tanto para la enfermedad arterial coronaria obstructiva⁸⁵ como para la no obstructiva en mujeres.⁸⁶

Un estudio evidenció que las mujeres jóvenes y de mediana edad (de 18 a 55 años de edad) manifiestan estar expuestas a grandes cantidades de estrés en comparación de los hombres durante los primeros 12 meses de recuperación después de un infarto de miocardio.⁸⁷ Desventajas psicosociales (p. ej., desempleo, estrés crónico, apoyo social insuficiente y duelo o viudez) son más comunes en mujeres que en hombres, lo que ayuda a aumentar la depresión y la ansiedad. A pesar de que la depresión es un factor de riesgo bien documentado para la enfermedad cardiovascular, sigue recibiendo atención insuficiente. Se encontró que solo el 3% de los cardiólogos realizan pruebas de detección de depresión⁸⁸, las mujeres que presentan dolor en el pecho a menudo reciben un diagnóstico erróneo de ansiedad.

Es fundamental que los proveedores de atención médica reconozcan la depresión como un factor importante para el riesgo y el pronóstico de la enfermedad cardiovascular, y logren que los pacientes reciban el tratamiento adecuado.¹²³ Manejar la depresión y la ansiedad de manera adecuada y con una intervención de salud mental puede tener un efecto importante en la mejora resultados de salud y la prevención de enfermedades cardiovasculares en las mujeres.

Violencia de género

La violencia de género y violencia intrafamiliar alcanza al 15-71% de las mujeres a lo largo de su vida.⁸⁹ Los análisis indican que la violencia de pareja se asocia con una mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares.⁹⁰ Los mecanismos fisiológicos directos y los efectos indirectos del abuso podrían aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular en las mujeres. El mayor efecto directo del abuso es el estrés crónico, que persiste incluso después de que cesa el abuso y que asociado a la depresión, es un factor de riesgo conocido de enfermedad cardiovascular. La afeción indirecta de la violencia por parte de la pareja incide negativamente sobre la salud mental y la modificación de los comportamientos de salud. Las mujeres que sufren violencia de género tienen una alta probabilidad de ser fumadoras habituales, beber en exceso y no buscar atención médica de rutina.⁹¹

ENFOQUE DIAGNÓSTICO

Sobre el enfoque diagnóstico en MINOCA el consenso de la sociedad argentina de Cardiología 2021 ha dejado una directriz muy útil que citaré a continuación.

Estudios invasivos en MINOCA

Tomografía de coherencia óptica (OCT) y ultrasonido intravascular

La trombosis intravascular es un factor prominente en el desarrollo de los síndromes coronarios agudos (SCA). En algunas oportunidades, hace parte de un proceso dinámico, con oclusiones y reperfusiones espontáneas. Las causas de estas trombosis suelen ser la rotura de placa (RP), la erosión de placa (EP) y la presencia de nódulos calcificados (NC). La RP es la lesión predominante, seguida por la EP, con incidencia variable según se trate de estudios histopatológicos o realizados in vivo con OCT.¹²

Los estudios para la evaluación in vivo de imágenes intravasculares han logrado profundizar los conocimientos relacionados con la fisiopatología de los SCA en general y del MINOCA en particular. El ultrasonido intravascular (IVUS) es el estudio más utilizado actualmente logrando obtener una imagen bidimensional de la arteria, con una penetración de hasta 10mm y una resolución espacial de 100 a 200 micrones, lo cual brinda una buena caracterización de la placa, aunque resulta de limitada utilidad en el diagnóstico del fenotipo de accidente responsable de la trombosis. La histología virtual (tecnologías como IVUS-VH o iMap) emplea el análisis espectral de radiofrecuencia del IVUS creando un mapa tisular de la placa que logra identificar el núcleo necrótico, área fibroadiposa, área fibrosa y calcio.

Aunque la OCT logra una mayor resolución espacial (10 a 20 micrones), su debilidad es que la penetrancia es menor, y requiere del desplazamiento de sangre durante la adquisición. Su mayor resolución la hace el método de elección para la caracterización de placas vulnerables y complicadas en los SCA.

La OCT ha logrado identificar una lesión posiblemente culpable en el 46% de los casos y la combinación de OCT y RMC identificó la causa probable del MINOCA en el 84,5% de los casos. Las técnicas de imagen intravascular (IVUS – OCT) pueden confirmar el diagnóstico en casos dudosos, pero deben realizarse con extrema cautela por la posibilidad de empeorar el traumatismo sobre una pared arterial debilitada.

Pruebas invasivas evocadoras de espasmo coronario

La definición de espasmo coronario tiene una estandarización internacional creada por el grupo COVADIS (Coronary Vasomotion Disorders International Study Group); y se define como una intensa vasoconstricción de una arteria coronaria epicárdica (>90%) que afecta el flujo miocárdico, asociada a angina de pecho y cambios isquémicos transitorios del ECG, que ceden con la utilización de nitratos.²² El espasmo puede estar ocasionado por una hiperreactividad de la pared vascular ante estímulos endógenos, pero también exógenos (cocaína o metanfetaminas), y, actualmente, se considera de causa multifactorial.¹² Un vasoespasmo prolongado en el tiempo puede desencadenar un MINOCA.

Los trastornos en la microcirculación, llamados también disfunción microvascular (DMV), son causa frecuente de MINOCA, tanto por espasmo como por vasodilatación inadecuada, y se pueden poner en evidencia en el laboratorio de hemodinamia con una prueba endotelio-dependiente o endotelio-independiente, de acuerdo con la respuesta a la ACh (liberación de óxido nítrico del endotelio normal) o adenosina (estimulación de receptores A₂ del músculo liso de la pared vascular), respectivamente.¹² Se ha establecido una definición estandarizada de angina microvascular que incluye a pacientes con angina de pecho, arterias coronarias sin obstrucciones y una alteración en el flujo coronario.¹²

La forma más común de estimular la vasodilatación endotelio-dependiente es la infusión de ACh, que, en condiciones normales y con un endotelio sano, produce vasodilatación por la liberación de óxido nítrico a través de receptores muscarínicos. En el momento que existe un daño endotelial o se bloquea el óxido nítrico sintetasa, la arteria reacciona a la ACh con vasoconstricción por estímulo de los receptores muscarínicos del músculo liso, sin antagonismo por la ausencia de óxido nítrico, La inyección IC de ACh es el estándar de oro para diagnosticar la angina variante. Este método se emplea para documentar el espasmo de las arterias coronarias.

Estudios no invasivos en MINOCA

Ecocardiograma y Doppler cardíaco color en la evaluación de MINOCA

La ecocardiografía transtorácica es uno de los estudios que, debido a su amplia disponibilidad, costo relativamente bajo y ausencia de contraindicaciones, puede emplearse en la valoración inicial del paciente con sospecha de SCA en los servicios de emergencia.¹² El objetivo principal del estudio está orientado a la detección de trastornos de motilidad miocárdica (tanto regional como global) de ambos ventrículos que sugieran la presencia de isquemia o necrosis para el diagnóstico diferencial con miocarditis, Takotsubo, cardioembolias y causas no coronarias, entre otras.

También puede emplearse para evidenciar disfunción microvascular permite establecer la posible causa de la isquemia, evaluando en forma integral la circulación coronaria a través de la medición de la reserva coronaria (RC).¹² Esta resulta del cociente entre la velocidad diastólica del flujo coronario durante el apremio en relación con el basal, y se considera normal un valor mayor o igual a 2. Se lleva a cabo con una elevada factibilidad (mayor del 95%) en la porción media/distal de la arteria descendente anterior (DA), dada su proximidad con la pared torácica, y se puede realizar también sobre la arteria descendente posterior (60%) y arteria obtusa marginal (rama de la circunfleja) en aproximadamente un 40% de los pacientes evaluados.

En aquellos pacientes que son altamente sospechoso de vasoespasma coronario como causa de MINOCA, es posible su estudio no invasivo mediante ecocardiografía utilizando diferentes apremios: hiperventilación, hiperventilación combinada con ejercicio e hiperventilación combinada con frío.

Evaluación de la disfunción coronaria microvascular con cámara gamma

Desde la cardiología nuclear, las guías europeas recomiendan la evaluación de la reserva coronaria por tomografía por emisión de positrones (PET), con una indicación clase IIb, nivel de evidencia B, actualmente las guías de uso apropiado

de la sociedad de medicina nuclear de Estados Unidos (SNMMI) recomiendan la evaluación de la microcirculación por PET en pacientes con enfermedad no obstructiva y sintomáticos por dolor precordial.¹² La PET asociado a los trazadores de perfusión (N-13 amonio y Rb-82) logra evaluar la perfusión miocárdica, la función ventricular y la cuantifica el flujo sanguíneo miocárdico (FSM) en mililitros por gramo por minuto. Esta cuantificación absoluta de flujo se logra realizar en forma global, por territorio vascular coronario y por segmento del ventrículo izquierdo.¹² La evaluación del FSM en medio del estrés farmacológico (adenosina, dipiridamol, regadenoson) y en reposo logra el cálculo de la RC ($RC = \text{FSM hiperémico} / \text{FSM reposo}$). La RC es un parámetro que analiza los efectos de la enfermedad coronaria epicárdica, de la enfermedad aterosclerótica difusa y de la disfunción microvascular sobre la perfusión del tejido miocárdico. Se considera RC preservada cuando el valor es mayor de 2,5; cuando es de 2-2,5 se considera como zona gris y cuando es menor de 2 se considera como patológica.¹² Lograr demostrar una disminución de la RC es hoy día una parte del diagnóstico integral de la angina microvascular en pacientes con dolor precordial.¹² La estimulación simpática inducida por el test del frío nos indica, preferentemente, la vasodilatación de la microcirculación endotelio-dependiente.¹² La cuantificación absoluta del FSM en reposo y frío podría ser utilizada para desenmascarar el espasmo microvascular como causa de dolor precordial en pacientes con EC no obstructiva. Un aumento del FSM mayor del 50% ante el frío nos refiere una función endotelial preservada.⁴² Ante la posibilidad de realizar un estudio de cuantificación del FSM absoluto y calcular RC o medir respuesta del FSM al frío, recomendamos realizar estos estudios a aquellos pacientes con sospecha de disfunción microvascular como causa de MINOCA, o que presenten dolor precordial persistente, a pesar del tratamiento médico óptimo.¹²

Resonancia magnética y angiotomografía coronaria

La Resonancia magnética cardiaca logra una aproximación diagnóstica en pacientes con diagnóstico presuntivo de MINOCA, en el 70% de los casos, aunque cabe destacar que el paciente con MINOCA que presenta una RMC normal tiene un buen pronóstico alejado.¹² La RMC permite analizar alteraciones de la motilidad en

las secuencias cines, identificar edema miocárdico en las secuencias ponderadas en T2 y la presencia de inflamación y fibrosis en el miocardio a través de la secuencia de tardío (RT). Las imágenes de T1 mapping ayudan a evaluar injuria y fibrosis difusa, y las imágenes de T2 mapping son más precisas para la cuantificación del edema que las secuencias tradicionales de T2.¹² La secuencia ponderada en T2 es conveniente efectuarla de forma temprana, dentro de las 2 semanas del inicio de los síntomas, antes que la injuria miocárdica resuelva o revierta, con el objetivo de aumentar la especificidad diagnóstica, fundamentalmente en la miocarditis y el síndrome de Takotsubo.¹² La presencia de realce tardío y sus distintos patrones de distribución a nivel miocárdico ayudan a mejorar la especificidad diagnóstica de la RMC.

La angiotomografía coronaria es útil cuando existen dudas sobre la presencia de aterosclerosis o disección de las arterias coronarias, y ayuda a para valorar la extensión y caracterizar las lesiones coronarias en pacientes con MINOCA.³ Logra además la evaluación de la reserva de flujo fraccional (FFR) de manera no invasiva por angiotomografía coronaria.¹² Los hallazgos de la angiotomografía podrían seleccionar a pacientes aptos para técnicas invasivas como la OCT o el IVUS y definir la naturaleza del MINOCA.¹²

La miocarditis se presenta en un 27-33% en los pacientes con sospecha diagnóstica de MINOCA.¹² Los criterios de Lake Louise modificados para el diagnóstico de miocarditis con la adición de las secuencias de T1 y T2 mapping hace importante la utilización de la resonancia magnética, con una sensibilidad y especificidad superior al 90%.¹² En las secuencias ponderadas en T2 y T2 mapping, el edema puede ser localizado o difuso. El edema difuso puede no ser discernible visualmente, por lo que la recomendación sería la realización del análisis cuantitativo de la intensidad de señal del músculo cardíaco y el esquelético, tomando como patológico un valor mayor de 1,9 de la razón entre ambos o mediante secuencia de T2 mapping.¹² Se recomienda realizar las secuencias de T2 edema de manera temprana, dentro de las 2 semanas, con el objetivo de aumentar el rédito diagnóstico, ya que la presencia de edema es un fenómeno que desaparece con la resolución del cuadro. El realce

tardío miocárdico se presenta con dos patrones comunes de presentación, intramiocárdico a predominio septal y epicárdico/intramiocárdico, generalmente parcheado a nivel de la pared lateral del ventrículo izquierdo. el subendocardio no está comprometido en pacientes con miocarditis, algo que lo diferencia claramente de la fibrosis característica del infarto de miocardio. Las secuencias de T1 mapping presentan prolongación de la señal del miocardio en las áreas de injuria por miocarditis, Takotsubo El síndrome de Takotsubo representa un 9-11% de los pacientes con diagnóstico inicial de MINOCA.¹² En las secuencias cine, se presenta con la hipocinesia o acinesia de los segmentos medios y apicales acompañada de hiperdinamia de los segmentos basales. Otro signo característico del síndrome de Takotsubo es la ausencia de defectos de perfusión en reposo y realce tardío, las miocardiopatías en ocasiones se manifiestan como MINOCA, entre ellas se encuentran la miocardiopatía dilatada y la miocardiopatía hipertrófica. La RMC colaboraría en el diagnóstico diferencial en estas entidades, principalmente a través de la evaluación morfológica y la presencia de realce tardío.

TRATAMIENTO DE MINOCA

Tabla 5. Recomendaciones para la realización de estudios y tratamiento en pacientes con sospecha o confirmación de estados de hipercoagulabilidad

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Ante la sospecha de un estado de hipercoagulabilidad, referir al paciente a un especialista en hematología para su estudio e indicación de tratamiento anticoagulante y otro específico, cuando corresponda.	I	C
– El estudio de los factores procoagulantes debe realizarse al menos 12 semanas luego del evento agudo y debe incluir al menos los 3 test asociados con el síndrome antifosfolípido y el polimorfismo del PAI. (70)	I	B
– En los pacientes con sospecha de trombosis coronaria espontánea, se debería indicar doble antiagregación plaquetaria (AAS + inhibidores P2Y12), desde la fase aguda hasta completar los estudios de trombofilias.	Ila	C
– En pacientes con síndrome antifosfolípido, debe iniciarse anticoagulación con antagonistas de la vitamina K. (69)	I	B
– No está indicada la utilización de anticoagulantes directos. (69)	III	B

Consenso de MINOCA: Infarto Agudo de Miocardio sin Enfermedad Coronaria Obstructiva. Consenso para el Diagnóstico y Tratamiento de MINOCA, Grupo de Trabajo Argentino Multidisciplinario de la SAC December 2021 Revista Argentina de Cardiología 89(6):560-579

Tabla 6. Tratamiento de MINOCA (trombosis en apartado específico)

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Sospecha o evidencia de accidentes de placa o erosión: comenzar con antiagregantes, de acuerdo con las guías nacionales de síndromes coronarios agudos. (75,76)	I	C
– Estatinas a dosis intensiva en todos los pacientes con MINOCA.(77)	I	B
– En los casos de evidencia o alta sospecha de vasoespasmos de arterias coronarias epicárdicas o espasmo microvascular, se recomienda el uso de bloqueantes cálcicos (diltiazem, verapamilo) y nitratos (endovenosos y orales). (93-97)	I	B
– En los casos de evidencia o alta sospecha de disfunción microvascular, se recomienda el uso de betabloqueantes (nebivolol), bloqueantes cálcicos, estatinas y IECA y ARA II, salvo contraindicaciones o intolerancia.	Ila	C
– En pacientes con disfunción microvascular que no responden a las recomendaciones previas, se recomienda tratamiento con trimetazidina o ranolazina.	Ila	C
– En los casos de disección coronaria espontánea, se recomiendan los betabloqueantes, junto con la aspirina.	Ila	C

MINOCA: infarto de miocardio con arterias coronarias no obstructivas. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II

Consenso de MINOCA: Infarto Agudo de Miocardio sin Enfermedad Coronaria Obstructiva. Consenso para el Diagnóstico y Tratamiento de MINOCA, Grupo de Trabajo Argentino Multidisciplinario de la SAC December 2021 Revista Argentina de Cardiología 89(6):560-579

Finalmente esta revisión logra abarcar los puntos más importantes de la patología MINOCA y sus manifestaciones específicas en las mujeres.

ANÁLISIS

Queda claro según esta revisión que el acceso a un diagnóstico cardiovascular en las mujeres es más limitado que en los hombres, Cultural, económicamente y en términos de prestación de atención médica, se presentan notables diferencias a nivel mundial. En países de altos ingresos, se han realizado investigaciones avanzadas sobre SCA, incluidas las disparidades de sexo en la morfología de la placa por ultrasonido intravascular (IVUS) y el uso de terapias de revascularización avanzadas. Sin embargo, en entornos con recursos limitados, los datos todavía se limitan a problemas a un nivel más básico, como el acceso a la atención, los retrasos en la presentación, el sesgo en la terapia médica dirigida por guías y diversos factores socioeconómicos y geoculturales que aumentan estas diferencias. Incluso cuando se tienen datos sobre las diferencias de sexo, el alcance y las causas de estas diferencias en algunas partes del mundo son poco conocidos.

Sigue aumentando las tendencias alarmantes adicionales, como el aumento de infarto agudo de miocardio en mujeres más jóvenes, se han documentado en la última década. En conclusión la enfermedad cardiovascular en mujeres aún permanece siendo subreconocida, subdiagnosticada y subtratada a nivel mundial.

Innumerables factores contribuyen a la inequidad entre hombres y mujeres en la detección y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. Las mujeres han estado subrepresentadas o excluidas de los ensayos clínicos cardiovasculares, lo que ha disminuido la capacidad de establecer la seguridad y la eficacia de las terapias para las mujeres, el potencial para identificar diferencias específicas de sexo en resultados relevantes y el desarrollo de estudios específicos de sexo. Estrategias que podrían llevar a mejores recomendaciones de las guías para la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. Si bien es cierto que ha aumentado la conciencia general sobre las enfermedades cardiovasculares en las mujeres, la mayoría de los profesionales de la salud y los pacientes todavía tienden a subestimar el riesgo cardiovascular en las mujeres.

Los factores socioculturales, políticos, la discriminación de género, el contexto económico tiende a generar una disparidad en el acceso a la salud que perjudica más a mujeres que a hombres limitando el acceso de las mujeres a una atención médica óptima en general y a la atención de enfermedades cardiovasculares en particular.

CONCLUSIÓN

Se deben implementar por parte de la comunidad médica estrategias que logren modificar los factores que contribuyen a la enfermedad cardiovascular, como también para identificar los mecanismos biológicos específicos del sexo de la enfermedad cardiovascular en las mujeres. Se requieren soluciones que logren la detección temprana y el manejo específico, asociado al desarrollo de evidencia que logre respaldar las terapias e intervenciones específicas del sexo. Los gobiernos, los promotores de salud, los médicos, los investigadores y la comunidad deben trabajar juntos para exigir la disponibilidad de datos oportunos que sean específicos del sexo y de la enfermedad, logrando una reducción en la mortalidad por enfermedades cardiovasculares como la principal causa de muerte en las mujeres a nivel mundial.

Es adecuado realizar algunas recomendaciones específicas que ayuden a solucionar esta brecha.

- Aumentar la equidad en la participación de las mujeres en estudios y ensayos clínicos, dándole vital importancia a las variables de sexo y género en el diseño, análisis y registro de la información de la investigación.
- Aumentar la financiación de campañas de educación en salud cardiovascular de las mujeres a la comunidad en general ya que ayudaría a que las mismas mujeres logren reconocer los síntomas y los factores de riesgo que la haga acudir tempranamente a una consulta de salud.
- Capacitar a los profesionales de salud sobre los síntomas y factores de riesgo cardiovascular y su presentación específica en las mujeres.
- Crear políticas gubernamentales que permitan el fácil acceso de las mujeres a la información y servicios de salud
- Ejecutar estrategias de educación temprana para crear conciencia sobre la salud cardiovascular en niñas y adolescentes

- Implementar programas de vida sana, alimentación y deportes en las mujeres en todas las etapas de la vida
- Incentivar a los profesionales de salud a brindar información a la mujer en el consultorio interviniendo factores de riesgo cardiovascular asociados con menopausia, planificación familiar y embarazo

El MINOCA sigue siendo entre las enfermedades cardiovasculares uno de los diagnósticos que con frecuencia hacen vulnerables a las mujeres en cuanto a la atención médica ya que frecuentemente es subdiagnosticado en ocasiones minimizando los síntomas que frecuentemente son confundidos con depresión o histeria. Entender la evolución y fisiopatología del MINOCA en las mujeres se contribuye a que las mujeres logren una mejor atención y un acceso oportuno al tratamiento, impactando en la reducción de la mortalidad, ese fue el objetivo de esta revisión lo que me permite realizar una hipótesis final que contribuya a estimular la inquietud de estudios posteriores.

*Implementar una nueva definición sintomática del dolor torácico en mujeres
logrará una identificación más rápida de eventos coronarios y disminuirá la
mortalidad cardiovascular en las mujeres.*

Esta hipótesis la planteo para generar inquietud sobre nuevas posibilidades de estudios e investigación en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Collet JP, Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt DL, Dendale P., Dorobantu M., Edvardsen T., Folliguet T., et al. Guía ESC 2020 para el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes que se presentan sin elevación persistente del segmento ST El grupo de trabajo para el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes que se presentan sin elevación persistente del segmento ST de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) Eur . Corazón J. 2021; 42 :1289–1367.
2. Jneid H., Fonarow GC, Cannon CP, Hernandez AF, Palacios IF, Maree AO, Maree AO, Wells Q., Bozkurt B., Labresh KA, et al. Diferencias de sexo en la atención médica y muerte prematura tras infarto agudo de miocardio. Circulación. 2008; 118 :2803–2810.
3. Matetic A., Shamkhani W., Rashid M., Volgman AS, Van Spall HGC, Coutinho T., Mehta LS, Sharma G., Parwani P., Mohamed MO, et al. Tendencias de las diferencias de sexo en los resultados clínicos después del infarto de miocardio en los Estados Unidos. CJC Abierto. 2021; 3 :S19–S27.
4. Rashid M., Curzen N., Kinnaird T., Lawson CA, Myint PK, Kontopantelis E., Mohamed MO, Shoaib A., Gale CP, Timmis A., et al. Riesgo de referencia, momento de la estrategia invasiva y cumplimiento de las pautas en NSTEMI: análisis nacional del MINAP. En t. J. Cardiol. 2020; 301 :7–13.
5. Worrall-Carter L., McEvedy S., Wilson A., Rahman MA Diferencias de género en la presentación, intervención coronaria y resultados de 28 985 pacientes con síndrome coronario agudo en Victoria, Australia. Problemas de salud de la mujer. 2016; 26 :14–20.
6. Ten Haaf ME, Bax M., ten Berg JM, Brouwer J., van't Hof AW, van der Schaaf RJ, Stella PR, Tjon Joe Gin RM, Tonino PA, de Vries AG, et al. Diferencias sexuales en características y resultados en pacientes con síndrome coronario agudo en los Países Bajos. Neth. Corazón J. 2019; 27 :263–271.

- 7.** Cenko E., Yoon J., Kedev S., Stankovic G., Vasiljevic Z., Krljanac G., Kalpak O., Ricci B., Milicic D., Manfrini O., et al. Diferencias de sexo en los resultados después de STEMI: modificación del efecto por estrategia de tratamiento y edad. *Pasante JAMA. Medicina.* 2018; 178 :632–639.
- 8.** Poon S., Goodman SG, Yan RT, Bugiardini R., Bierman AS, Eagle KA, Johnston N., Huynh T., Grondin FR, Schenck-Gustafsson K., et al. Cerrar la brecha de género: conocimientos de un análisis contemporáneo de las diferencias relacionadas con el sexo en el tratamiento y los resultados de los pacientes con síndromes coronarios agudos. *Soy. Corazón J.* 2012; 163 :66–73.
- 9.** Yao H., Ekou A., Niamkey T., Gan SH, Kouamé I., Afassinou Y., Ehouman E., Touré C., Zeller M., Cottin Y., et al. Síndromes coronarios agudos en el África subsahariana: una revisión sistemática de 10 años. *Mermelada. Asociación del corazón* 2022.
- 10.** Yuyun MF, Sliwa K., Kengne AP, Mocumbi AO, Bukhman G. Enfermedades cardiovasculares en África subsahariana en comparación con países de altos ingresos: una perspectiva epidemiológica. *globo Corazón.* 2020; 15:15
- 11.** Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, et al. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2366–73.
- 12.** REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA / VOL 89 N° 6 / DICIEMBRE 2021. SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA Consenso de MINOCA Infarto Agudo de Miocardio sin Enfermedad Coronaria Obstructiva (Consenso para el Diagnóstico y Tratamiento de MINOCA, Grupo de Trabajo Argentino Multidisciplinario de la SAC)
- 13.** Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, Postiglione A, Witztum JL, Palumbo G, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1997;100:2680-90.

- 14.** Esper RJ, Nordaby RA, Vilariño JO, Paragano A, Cacharrón JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: A comprehensive appraisal. *Cardiovascular Diabetology* 2006;5:4.
- 15.** Libby P, Folco E, Esper RJ. Inmunidad, Inflamación y Ateroesclerosis. En: Esper RJ, Vilariño JO (Eds): *Progresos en Aterotrombosis*. Buenos Aires, Ediciones Médicas del Sur, 2011, p: 21-48
- 16.** Esper RJ, García Guiñazú CA, Bereziuk E, Ingino CA: *Electrocardiografía*. Buenos Aires, Editorial La Agenda, 1977
- 17.** Kaski JC, Crea F, Gersch BJ, Camici PJ. Reappraisal of ischemic heart disease. Fundamental role of coronary microvascular dysfunction in the pathogenesis of angina pectoris. *Circulation* 2018;138:1463-80.
- 18.** Beltrame JF. Assessing patients with myocardial infarction and non-obstructed coronary arteries (MINOCA). *J Intern Med* 2013;273:182-5.
- 19.** Ciliberti G, Coiro S, Tritto I, Benedetti M, Ambrosio G. Predictors of poor clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction and non-obstructed coronary arteries (MINOCA). *Int J Cardiol* 2018;267:41-5.
- 20.** Tamis-Holland JE, Jneid H. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): It's time to face reality. *J Am Med Assoc* 2018.
- 21.** Benjamín EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Estadísticas de enfermedades cardíacas y accidentes cerebrovasculares: actualización de 2019: un informe de la American Heart Association . *circulación* _ 2019; 139 :e56–e528.
- 22.** Vaughan AS, Schieb L, Casper M. Tendencias históricas y recientes en las tasas de mortalidad por enfermedad coronaria a nivel de condado por raza, género y grupo de edad, Estados Unidos, 1979–2017 . *PLoS Uno* . 2020; 15 :e0235839.

- 23.** Ananth CV, Duzyj CM, Yadava S, Schwebel M, Tita ATN, Joseph KS. Cambios en la prevalencia de hipertensión crónica en el embarazo, Estados Unidos, 1970 a 2010 . *Hipertensión* . 2019; 74 :1089–1095.
- 24.** Petersen EE, Davis NL, Goodman D, et al. Signos vitales: muertes relacionadas con el embarazo, Estados Unidos, 2011–2015 y estrategias para la prevención, 13 estados, 2013–2017 . *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* . 2019; 68 :423–429.
- 25.** Esper RJ, Nordaby RA, Vilariño JO, Paragano A, Cacharrón JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: A comprehensive appraisal. *Cardiovascular Diabetology* 2006;5:4.
- 26.** Red Colaborativa de la Carga Global de Morbilidad. Resultados del estudio Global Burden of Disease 2019 (GBD 2019). Seattle, WA, EE. UU.: Institute for Health Metrics and Evaluation, 2020.
- 27.** Regitz-Zagrosek V., Oertelt-Prigione S., Prescott E., Franconi F., Gerds E., Foryst-Ludwig A., Maas AH, Kautzky-Willer A., Knappe-Wegner D., Kintscher U. , et al. Género en enfermedades cardiovasculares: impacto en las manifestaciones clínicas, manejo y resultados. *EUR. Corazón J.* 2016; 37 :24–34.
- 28.** Stähli BE, Gebhard C., Yonekawa K., Gebhard CE, Altwegg LA, Von Eckardstein A., Hersberger M., Novopashenny I., Wolters R., Wischnewsky MB, et al. Diferencias relacionadas con el sexo en pacientes con sospecha de síndromes coronarios agudos: presentación clínica, biomarcadores y diagnóstico. *Cardiología.* 2015; 132 :189–198.
- 29.** Johansson I., Strömberg A., Swahn E. Factores relacionados con los tiempos de demora en pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio. *Corazón Pulmón.* 2004; 33 :291–300.
- 30.** Diercks DB, Owen KP, Kontos MC, Blomkalns A., Chen AY, Miller C., Wibiott S., Peterson ED Diferencias de género en el tiempo hasta la presentación del infarto de miocardio antes y después de una campaña nacional de concientización cardiovascular en mujeres: un análisis temporal de Can Rapid Risk Stratification of Unstable Anginapatient Suppress ADverse Outcomes with Early Implementation

(CRUSADE) y National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network-Get with the Guidelines (NCDR ACTION Registry-GWTG) Am . Corazón J. 2010.

31. Thuresson M., Jarlöv MB, Lindahl B., Svensson L., Zedigh C., Herlitz J. Síntomas y tipo de inicio de los síntomas en el síndrome coronario agudo en relación con la elevación del ST, sexo, edad y antecedentes de diabetes. Soy. Corazón J. 2005; 150 :234–242.

32. Canto JG, Goldberg RJ, Hand MM, Bonow RO, Sopko G., Pepine CJ, Long T. Presentación de síntomas de mujeres con síndromes coronarios agudos: mito frente a realidad. Arco. Interno. Medicina. 2007; 167 :2405–2413.

33. McSweeney JC, Cleves MA, Fischer EP, Rojo MO, Armbya N., Moser DK Fiabilidad de la encuesta McSweeney Acute and Prodromal Myocardial Infarction Symptom Survey entre mujeres blancas y negras. EUR. J. Cardiovasc. enfermeras 2013; 12 :360–367.

34. Wouters LTCM, Zwart DLM, Erkelens DCA, De Groot E., Van Smeden M., Hoes AW, Damoiseaux RAMJ, Rutten FH Análisis estratificados por género de los síntomas asociados con el síndrome coronario agudo en triaje telefónico: un estudio transversal. Abierto BMJ. 2021.

35. Khan NA, Daskalopoulou SS, Karp I., Eisenberg MJ, Pelletier R., Tsadok MA, Dasgupta K., Norris CM, Pilote L., GENESIS PRAXY Team Diferencias sexuales en la presentación de los síntomas del síndrome coronario agudo en pacientes jóvenes. Pasante JAMA. Medicina. 2013.

36. Ferry AV, Anand A., Strachan FE, Mooney L., Stewart SD, Marshall L., Chapman AR, Lee KK, Jones S., Orme K., et al. Presentación de síntomas en hombres y mujeres diagnosticados con infarto de miocardio utilizando criterios específicos de sexo. Mermelada. Asociación del corazón 2019.

37. Yentl the yeshiva boy. In: Singer IB. An Isaac Bashevis Singer reader. New York: Farrar, Straus and Giroux, 1971:135–66.

- 38.** B Healy . 1991 . Mencionado por 797 – The Yentl syndrome. N Engl J Med. 1991 Jul 25;325(4):274-6.
- 39.** Ayanian JZ, Epstein AM. . Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease . N Engl J Med 1991; 325:221–5.
- 40.** Steingart RM, Packer M, Hamm P, et al. . Sex differences in the management of coronary artery disease . N Engl J Med 1991; 325:226–30.
- 41.** Wenger NK. Has recorrido un largo camino, cariño. Circulación 2004;109:558–560.
- 42.** Peters SAE, Woodward M, Jha V, et al. Salud de la mujer: una nueva agenda global. BMJ Glob Health 2016.
- 43.** Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD comparar [Internet]. Seattle, WA: IHME, Universidad de Washington, 2015.
- 44.** Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, et al. Sexo y género: modificadores de la salud, la enfermedad y la medicina. Lancet 2020;396:565–582.
- 45.** Sharma S, Wood MJ. La carga global de enfermedades cardiovasculares en mujeres. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2018;20:81.
- 46.** Clark JP, Feldberg GD, Rochon PA. Representación de la salud de la mujer en revistas médicas generales versus revistas especializadas en salud de la mujer: un análisis de contenido. BMC Womens Health 2002;2:5.
- 47.** Laura Hallam, Amy Vassallo, Ana-Catarina Pinho-Gomes, Cheryl Carcel, y Mark Woodward. ¿El contenido de las revistas en el campo de la salud de la mujer representa la carga de morbilidad de las mujeres? Una revisión de las publicaciones en 2010 y 2020. Revista de Salud de la Mujer. Mayo 2022.611-619.
- 48.** Bonita R, Beaglehole R. Mujeres y ENT: Superar el abandono. Acción sanitaria mundial 2014;7:23742.

49. Murray C, Kyu H, Abate D, et al. Años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD) a nivel mundial, regional y nacional para 359 enfermedades y lesiones y esperanza de vida saludable (HALE) para 195 países y territorios, 1990–2017: Un análisis sistemático para el Estudio de la Carga Mundial de Morbilidad 2017. *Lancet* 2018;392:1859-1922.

50. REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA / VOL 89 N° 6 / DICIEMBRE 2021. SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA Consenso de MINOCA Infarto Agudo de Miocardio sin Enfermedad Coronaria Obstructiva(Consenso para el Diagnóstico y Tratamiento de MINOCA, Grupo de Trabajo Argentino Multidisciplinario de la SAC)

51. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2231-2264.

52. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 At-a-Glance [Internet]. Healthmetrics.heart.org. 2020 [Available from: <https://healthmetrics.heart.org/wp-content/uploads/2019/02/At-A-Glance-Heart-Disease-and-Stroke-Statistics---2019.pdf>].

53. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;303:897-902.

54. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation* 2015;131:861-70.

55. Eggers KM, Hjort M, Baron T, Jernberg T, Nordenskjöld AM, Tornvall P, Lindahl B. Morbidity and cause-specific mortality in first-time myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries.

56. Pelliccia F, Pasceri V, Niccoli G, Tanzilli G, Speciale G, Gaudio C, Crea F, Camici PG. Predictores de mortalidad en infarto de miocardio y arterias coronarias no obstruidas: revisión sistemática y metarregresión. *Am J Med* 2020;133:73-83

- 57.** Nordenskjöld AM, Lagerqvist B, Baron T, Jernberg T, Hadziosmanovic N, Reynolds HR, Tornvall P, Lindahl B. Reinfarto en pacientes con infarto de miocardio con arterias coronarias no obstructivas (MINOCA): hallazgos coronarios y pronóstico. *Am J Med* 2019;132:335-4610.
- 58.** Hjort M, Lindahl B, Baron T, Jernberg T, Tornvall P, Eggers KM. Pronóstico en relación con los niveles de troponina T cardíaca de alta sensibilidad en pacientes con infarto de miocardio y arterias coronarias no obstructivas. *Am Heart J* 2018;200:60-6
- 59.** Gerbaud E, Arabucki F, Nivet H, Barbey C, Cetran L, Chassaing S, et al. OCT and CMR for the Diagnosis of Patients Presenting With MINOCA and Suspected Epicardial Causes. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:2619-31.
- 60.** Reynolds HR, Maehara A, Kwong RY, Sedlak T, Saw J, Smilowitz NR, et al. Coronary Optical Coherence Tomography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging to Determine Underlying Causes of Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries in Women. *Circulation* 2021;143:624-40.
- 61.** Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, Russo M, Gurgoglione F, Camma G, et al. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *Eur Heart J* 2018;39:91-8.
- 62.** Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Efecto de los factores de riesgo potencialmente modificables asociados con el infarto de miocardio en 52 países (estudio INTERHEART): estudio de casos y controles. *Lanceta* 2004; 364: 937–52
- 63.** Wenger NK, Arnold A, Bairey Merz CN, et al. Hipertensión a lo largo del ciclo de vida de una mujer. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 1797–813
- 64.** Matthews KA Crawford SL Chae CU et al. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition?. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 2366-2373

- 65.** Matthews KA, El Khoudary SR, Brooks MM, et al. Lipid changes around the final menstrual period predict carotid subclinical disease in postmenopausal women. *Stroke*. 2017; 48: 70-76
- 66.** Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097–107.
- 67.** Sever P, Gouni-Berthold I, Keech A, et al. LDL-cholesterol lowering with evolocumab, and outcomes according to age and sex in patients in the FOURIER Trial. *Eur J Prev Cardiol* 2020.
- 68.** Zhang Z, Wei TF, Zhao B, et al. sex differences associated with circulating PCSK9 in patients presenting with acute myocardial infarction. *Sci Rep* 2019; 9: 3113.
- 69.** Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858 507 individuals and 28 203 coronary events. *Diabetologia* 2014; 57: 1542–51.
- 70.** Jong M, Woodward M, Peters SAE. Diabetes, glycosylated hemoglobin, and the risk of myocardial infarction in women and men: a prospective cohort study of the UK Biobank. *Diabetes Care* 2020; 43: 2050–59.
- 71.** Roffi M, Radovanovic D, Erne P, Urban P, Windecker S, Eberli FR. Gender-related mortality trends among diabetic patients with ST-segment elevation myocardial infarction: insights from a nationwide registry 1997–2010. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013; 2: 342–49.

- 72.** Dantas AP, Fortes ZB, de Carvalho MH. Vascular disease in diabetic women: why do they miss the female protection? *Exp Diabetes Res* 2012; 2012: 570598
- 73.** Bateman BT, Shaw KM, Kuklina EV, Callaghan WM, Seely EW, Hernández-Díaz S. Hypertension in women of reproductive age in the United States: NHANES 1999–2008. *PLoS One* 2012.
- 74.** Wilsgaard T, Schirmer H, Arnesen E. Impact of body weight on blood pressure with a focus on sex differences: the Tromso Study, 1986–1995. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2847–53.
- 75.** Wilson PWF, D’Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1867–72.
- 76.** Lai YH, Liu ME, Su CH, et al. Obesity-related changes in cardiac structure and function among Asian men and women. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2876–78.
- 77.** WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004; 363: 157–63.
- 78.** Bellettiere J, LaMonte MJ, Evenson KR, et al. Sedentary behavior and cardiovascular disease in older women: the Objective Physical Activity and Cardiovascular Health (OPACH) study. *Circulation* 2019; 139: 1036–46
- 79.** Jefferis BJ, Sartini C, Lee IM, et al. Adherence to physical activity guidelines in older adults, using objectively measured physical activity in a population-based study. *BMC Public Health* 2014; 14: 382.

- 80.** Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet* 2011; 378: 1297–305.
- 81.** Anand SS, Islam S, Rosengren A, et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J* 2008; 29: 932–40.
- 82.** Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrell K. Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1568–75.
- 83.** Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, et al. Association of premature natural and surgical menopause with incident cardiovascular disease. *JAMA* 2019; 322: 2411.
- 84.** Curtis KM, Mohllajee AP, Martins SL, Peterson HB. Combined oral contraceptive use among women with hypertension: a systematic review. *Contraception* 2006; 73: 179–88
- 85.** O'Neil A, Fisher AJ, Kibbey KJ, et al. Depression is a risk factor for incident coronary heart disease in women: an 18-year longitudinal study. *J Affect Disord* 2016; 196: 117–24.
- 86.** Wheeler A, Schrader G, Tucker G, Adams R, Tavella R, Beltrame JF. Prevalence of depression in patients with chest pain and non-obstructive coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2013; 112: 656–59.
- 87.** Xu X, Bao H, Strait KM, et al. Perceived stress after acute myocardial infarction: a comparison between young and middle-aged women versus men. *Psychosom Med* 2017; 79: 50–58.

- 88.** Hare DL, Stewart AGO, Driscoll A, Mathews S, Toukhsati SR. Screening, referral and treatment of depression by Australian cardiologists. *Heart Lung Circ* 2020; 29: 401–04.
- 89.** Garcia-Moreno C, Jansen HAFM, Ellsberg M, Heise L, Watts CH, on behalf of the WHO Multi-country Study on Women’s Health and Domestic Violence against Women Study Team. Prevalence of intimate partner violence: findings from the WHO multi-country study on women’s health and domestic violence. *Lancet* 2006; 368: 1260–69.
- 90.** Scott-Storey KA. Abuse as a gendered risk factor for cardiovascular disease: a conceptual model. *J Cardiovasc Nurs* 2013; 28: E1–
- 91.** Breiding MJ, Black MC, Ryan GW. Chronic disease and health risk behaviors associated with intimate partner violence—18 US states/territories, 2005. *Ann Epidemiol* 2008; 18: 538–44.