



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Enfermedad cardiovascular:
cuando el sexo importa**

**Cardiovascular disease: when
sex matters**

Autor/a: Nagore Bazaga Rodas

Director/es: Prof. Dra. M.A. Hurlé González

Codirectora: Dra. Raquel García López

Santander, junio de 2022

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVOS	5
METODOLOGÍA	5
ESTADO ACTUAL DEL TEMA	6
1. DIFERENCIAS FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS ASOCIADAS AL SEXO	6
2. DIFERENCIAS EN LOS MECANISMO DE ACCIÓN Y USO CLÍNICO EN LOS FÁRMACOS ANTITROMBÓTICOS EN FUNCIÓN DEL SEXO	7
2.1. ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS	7
2.1.1 ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO (AAS)	8
2.1.2 INHIBIDORES DE LA GLICOPROTEÍNA II B/ III A.....	9
2.1.3 INHIBIDORES DE P2Y12	11
2.2. ANTICOAGULANTES	13
2.2.1 HEPARINA NO FRACCIONADA.....	14
2.2.2 HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR	14
2.2.3 BIVALIRUDINA.....	15
2.2.4 ANTICOAGULANTES ORALES.....	16
2.2.4.1 FÁRMACOS ANTIVITAMINA K	17
2.2.4.2 NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS (DOAC).....	18
3. LA IMPORTANCIA DE LA PRESENCIA DE MUJERES EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS	20
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	23
BIBLIOGRAFÍA	24
AGRADECIMIENTOS	34

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte tanto en mujeres como en hombres en el mundo occidental. Los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados son la base para determinar los tratamientos más adecuados para cada patología. Sin embargo, históricamente ha existido una predominancia de hombres de mediana edad en estos estudios. La menor presencia de las mujeres en los ensayos clínicos no solo conlleva a que disminuya la representatividad de la población sino que desemboca en que ambos sexos sean tratados por igual, obviando las posibles diferencias en la respuesta al tratamiento de las mujeres y generando más reacciones adversas en ellas. Esta revisión resume la evidencia existente respecto a las diferencias de género en la eficacia y seguridad de los tratamientos antitrombóticos en la enfermedad cardiovascular y pone de manifiesto la necesidad de una mayor inclusión de mujeres en la investigación clínica.

Palabras clave: Género, sexo, enfermedad cardiovascular, antitrombóticos, ensayos clínicos.

ABSTRACT

Cardiovascular disease is the leading cause of death in both women and men in the occidental world. The treatment is based on the results of randomized clinical trials, in which middle-aged men have historically predominated. The lower presence of women in these studies not only reduces the representativeness of the population but also ignores the possible differences in response to treatment in women which is reflected in more adverse reactions compared to men. This review summarizes the existing evidence regarding gender differences in the efficacy and safety of antithrombotic treatments for cardiovascular disease and highlights the need for greater inclusion of women in clinical research.

Key words: Gender, sex, cardiovascular disease, antithrombotic, clinical trials.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) están definidas por la Organización Mundial de la Salud como “el conjunto de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos” y agrupan una serie de enfermedades, como la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria del corazón, la insuficiencia cardiaca, la angina de pecho, la enfermedad reumática del corazón, el infarto agudo de miocardio y algunos defectos cardiovasculares congénitos, que afectan a 17.5 millones de personas a nivel mundial. Según la Federación Mundial del Corazón cada año mueren alrededor de 8.6 millones de mujeres en todo el mundo a causa de enfermedades cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares. En la mayoría de los países occidentales la mortalidad a causa de enfermedades cardiovasculares ha disminuido en los últimos años, gracias a los avances en investigación y la aparición de nuevas terapias de tratamiento. Sin embargo, este descenso de morbi-mortalidad ha sido inferior en las mujeres, y sus causas y consecuencias son el objetivo de estudio de esta revisión.

Los términos sexo y género difieren en muchos aspectos. El género es una construcción social y se refiere a las tareas, funciones y características sociales asignadas a hombres y mujeres, mientras que el sexo se asigna al nacer y se refiere a los aspectos biológicos subyacentes de ser hombre o mujer. Para facilitar la comprensión, la mayoría de autores se refieren a ellos indistintamente, por lo que en este trabajo se actuará de forma semejante.

Como se ha comentado, las enfermedades cardiovasculares se han situado como la principal causa de muerte en mujeres, hecho que contrasta con la visión clásica de que están más protegidas contra la enfermedad cardiovascular. Es cierto que las mujeres en edad fértil tienen menor riesgo de eventos cardiacos, pero esta protección desaparece en la menopausia. Así, a medida que aumenta la esperanza de vida, y lo hace mayormente en mujeres, se eleva la tasa de incidencia de ECV.

A pesar de estos datos, históricamente, los ensayos clínicos aleatorizados que han establecido las guías de actuación contra la ECV han estado mayoritariamente compuestos por varones de mediana edad. De esta manera ambos sexos reciben las mismas pautas de tratamiento, obviando las diferencias específicas de género a nivel epidemiológico, biológico y clínico de las mujeres y poniendo en riesgo su salud.

En el momento en el que suceden los eventos cardiovasculares, las mujeres suelen tener menor peso corporal, edad más avanzada, peor función renal y mayor incidencia de comorbilidades (hipertensión arterial o diabetes) que los hombres. Todo ello sumado a la igualdad de tratamiento en ambos sexos desemboca en peores resultados cardiovasculares y mayor riesgo de sobredosis y reacciones adversas en mujeres.

Actualmente, la terapia antitrombótica es la piedra angular para la prevención y el tratamiento de la trombosis arterial, los trastornos tromboembólicos venosos y las complicaciones de la fibrilación auricular. Así, esta revisión analizará las diferencias de género en el manejo de los tratamientos antiplaquetarios y anticoagulantes poniendo

el foco en su eficacia y en la prevalencia de eventos hemorrágicos entre hombres y mujeres.

Por otro lado, a pesar de los esfuerzos de estos últimos años para desarrollar medidas que favorezcan la inclusión de más pacientes femeninas en los ensayos clínicos, sigue existiendo una evidente subrepresentación de este género en la investigación. Por ello es de vital importancia profundizar en el estudio de las razones que expliquen esta infrarepresentación y llevar a cabo acciones y recomendaciones para acabar con ella.

OBJETIVOS

Este trabajo tiene como objetivo evaluar las posibles diferencias de género en la respuesta al tratamiento antitrombótico en enfermedades cardiovasculares y analizar cuáles son los principales grupos de fármacos que presentan diferencias. Así mismo, se evalúa la presencia de mujeres en los ensayos clínicos cardiovasculares y se ofrecen una serie de recomendaciones para mejorar la inclusión de estas pacientes en la investigación.

METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo se utilizaron las bases de datos de Medline a través de PubMed. Se procedió a revisar artículos científicos de tipo revisión bibliográfica y experimentales específicamente estratificados por sexos, relacionados con los temas abordados en este trabajo a través del uso de descriptores como: *enfermedad cardiovascular, sexo, género, mujeres, antiplaquetarios, anticoagulantes, ensayo clínico*.

ESTADO ACTUAL DEL TEMA

1. DIFERENCIAS FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS ASOCIADAS AL SEXO

Las diferencias en la farmacocinética basadas en el sexo pueden ser debidas a los siguientes aspectos: composición corporal, la absorción del fármaco, la distribución en plasma y tejidos, el metabolismo de las enzimas y la excreción del fármaco ^{1,2-16} (Figura 1). Por ejemplo, se ha descrito que la secreción de ácido gástrico es más baja y los tiempos de tránsito gastrointestinal son más lentos en las mujeres, pese a que el metabolismo intestinal no varía según el sexo. ⁵⁻⁹ Los fármacos diseñados para ser absorbidos en el duodeno (por ejemplo la aspirina con cubierta entérica) pueden mostrar una absorción reducida/retrasada en las mujeres ¹⁷.

La distribución del fármaco depende de la composición corporal, el volumen plasmático, el flujo sanguíneo de los órganos y la unión a proteínas tisulares y plasmáticas ^{5-8,11,12}. Las mujeres tienen mayor porcentaje de grasa corporal y presentan un menor peso corporal acompañado de un menor volumen de plasma, tamaño de los órganos y flujo sanguíneo. Esto explica que las mujeres tengan mayor volumen de distribución (Vd) y efectos más prolongados de los fármacos lipofílicos en contraste con un menor Vd de los fármacos hidrofílicos, con efectos más intensos, en comparación con los hombres ^{5-8,11,12}. Por lo tanto, los fármacos que requieren dosis altas pueden presentar más riesgo de reacciones adversas en mujeres que en hombres. ^{14,16}

La eliminación del fármaco del organismo se produce mediante dos procesos: biotransformación y excreción. El aclaramiento hepático depende del gasto cardíaco y del flujo sanguíneo hepático, que son más bajos en las mujeres, así como de la actividad enzimática en la degradación de fármacos, que puede presentar diferencias en función del sexo. Por otro lado, el aclaramiento renal glomerular (TFG) y de la secreción y reabsorción tubular. Numerosos estudios han descrito que la TFG es más baja en las mujeres presentando una eliminación de los fármacos más lenta ^{2,7,8,13,18}.

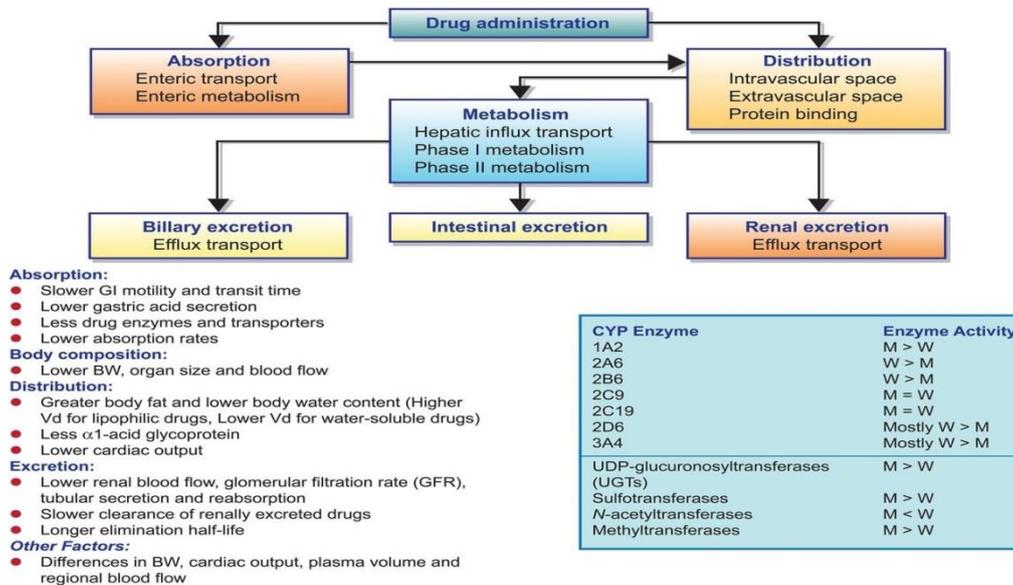


Figura 1: Diferencias de género en la absorción, distribución y excreción de fármacos responsables de las diferencias de género en las acciones farmacocinéticas farmacodinámicas.⁴⁰ (Imagen modificada de: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv161>)

En cuanto a la farmacodinamia, las diferencias asociadas al sexo no se han estudiado tan extensamente como a lo que farmacocinética se refiere, y pueden ser difíciles de cuantificar ya que las mujeres a menudo están subrepresentadas en los ensayos y estas diferencias pueden ser parcialmente moduladas por las hormonas sexuales¹⁹.

2. DIFERENCIAS EN LOS MECANISMO DE ACCIÓN Y USO CLÍNICO EN LOS FÁRMACOS ANTITROMBÓTICOS EN FUNCIÓN DEL SEXO

2.1. ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

Introducción.

La aterosclerosis es un proceso multifactorial en el que, junto con procesos inflamatorios, participan la disfunción endotelial, la lesión tisular y los mecanismos de trombosis. Todos estos procesos contribuyen a la progresión de las placas ateroscleróticas haciéndolas más vulnerables y susceptibles a la rotura.

Las plaquetas juegan un papel central en la fisiopatología de la trombosis coronaria y, por ello, en los últimos años los esfuerzos se han centrado en la búsqueda de fármacos capaces de bloquear o inhibir sus mecanismos de acción de manera eficaz. Sin embargo, el uso de cualquier fármaco antitrombótico se asocia a un incremento del riesgo hemorrágico, que condiciona un incremento de la morbimortalidad sobre todo

en los pacientes con comorbilidades que han sufrido un infarto de miocardio o que son sometidos a intervencionismo coronario y que precisan terapia antiagregante dual. Esto hace que sea muy importante conocer las características de los diferentes fármacos antiplaquetarios para elegir el mejor para cada paciente y situación.

No está del todo claro si el género influye o no en la actividad plaquetaria. Algunos informes han destacado que las mujeres tienen mayor reactividad plaquetaria,^{20,21,22} pero en otros no se han confirmado estos resultados.^{23,24} Otras investigaciones²⁵ han observado una mayor adhesión plaquetaria en los hombres y mayor activación y agregación plaquetaria en las mujeres.²⁶⁻²⁸

Así mismo, se ha documentado que existe una mayor activación de los receptores de glicoproteína (GP) IIb/IIIa en mujeres que en hombres^{21,25,26,29}, lo que daría lugar a una mayor actividad protrombótica. Aun así, las mujeres presentan tiempos de sangrado más prolongados que los hombres^{30,31}.

Por lo tanto, es necesario tener precaución al interpretar los datos sobre las diferencias de género en la función plaquetaria, dada la posibilidad de sesgo de selección, artefactos de laboratorio y heterogeneidad de los estudios. En general, los datos disponibles parecen sugerir mayor adhesión plaquetaria y tiempos de sangrado más cortos en los hombres y mayor reactividad plaquetaria en las mujeres.²⁰

2.1.1 ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO (AAS)

Mecanismo de acción.

El AAS es un antiagregante plaquetario que pertenece a la familia de los inhibidores de la ciclooxigenasa plaquetaria. Actúa impidiendo la conversión de ácido araquidónico en prostaglandina G₂/H₂ y la conversión de ésta en Tromboxano A₂, que es un potente inductor de la agregación de las plaquetas y la vasoconstricción.

La ciclooxigenasa existe en forma de dos isoenzimas: la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2). Estas isoenzimas están codificadas por genes diferentes y presentan una localización y funcionalidad celular distintas (la COX-1 está presente sobre todo en el retículo endoplásmico, mientras que la COX-2 se encuentra en la membrana nuclear). La COX-1 se expresa en casi todos los tejidos y es responsable de la síntesis de prostaglandinas en respuesta a estímulos hormonales. La COX-2 se expresa sólo en el cerebro, los riñones, los órganos reproductores y algunos tumores.

Las diferencias sexuales en farmacocinética de la aspirina se conocen desde hace mucho tiempo. Su biodisponibilidad es mayor en mujeres que en varones, ya que las mujeres presentan un aclaramiento más lento y una prolongación significativa de su vida media. Estas diferencias se pueden deber a que los hombres presentan una mayor actividad de degradación a través de la conjugación con glicina y ácido glucurónico.^{32,33-35} Sin embargo, si las mujeres toman anticonceptivos orales esta diferencia desaparece ya que estos fármacos estimulan la degradación de AAS.³⁵

En estudios *in vitro*, la aspirina genera mayor inhibición de la agregación plaquetaria en hombres, mientras que en las mujeres se desarrolla lo que se llama “resistencia a la

aspirina".^{32, 36-38} Por lo tanto, la inhibición de la agregación plaquetaria con aspirina en mujeres puede ser insuficiente, por lo que se deberían utilizar dosis de mantenimiento más elevadas o plantearse el uso de antiplaquetarios alternativos.

Uso clínico.

El uso clínico del AAS como agente antiplaquetario data de los años 70 siendo el primer fármaco antiplaquetario empleado en clínica. El tratamiento con AAS ha demostrado un beneficio clínico en pacientes con infarto de miocardio (IM) reciente o antiguo, angina inestable, infarto cerebral, ataques isquémicos transitorios cerebrales, y en individuos clasificados como de alto riesgo para episodios trombóticos, entre los que se incluyen los sometidos a intervencionismo coronario o bypass aortocoronario.

En **prevención primaria**, las actuales guías de práctica clínica recomiendan su uso en pacientes con alto riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares (CV) en 10 años, (apoyándose en escalas de estimación de riesgo validadas) que tengan bajo riesgo de hemorragia. Sin embargo un reciente meta-análisis (específico por sexos de 6 ensayos de prevención primaria con 51 342 mujeres) ha puesto de manifiesto que el uso de AAS en sujetos sin enfermedad CV no se asocia a una reducción de la mortalidad y por contrapartida, condiciona un mayor riesgo de hemorragias mayores, incluyendo el hemorragia intracraneal (HIC).³⁹

Específicamente desde el punto de vista de género, se ha demostrado que el uso de aspirina reduce principalmente el riesgo de IM en varones y de ictus en mujeres, pero eleva el riesgo de accidentes hemorrágicos graves en ambos sexos, por lo que su uso en estos casos es controvertido y requiere individualización.³⁹ En base a la falta de un beneficio clínico neto, las actuales guías clínicas de prevención CV deberán reconsiderar el uso rutinario del AAS para la prevención primaria de eventos CV.¹

En **prevención secundaria**, por otro lado, los beneficios del AAS en la enfermedad cardiovascular (IM, ictus, muerte cardiovascular) están bien documentados y superan sustancialmente los riesgos de hemorragia, independientemente de edad y sexo.^{1,40}

2.1.2 INHIBIDORES DE LA GLICOPROTEÍNA II B/ III A

Mecanismo de acción.

El mecanismo de acción de este grupo farmacológico es la unión selectiva a los receptores plaquetarios de la GP IIb/IIIa impidiendo la agregación de las plaquetas y la formación del coágulo. Sin embargo, la estructura molecular y alguna de sus características farmacológicas hacen que estos fármacos presenten diferencias entre sí. A continuación se describen los tres más característicos de este grupo.⁴¹

El **Abciximab** es un anticuerpo monoclonal quimérico de origen murino, llamado c7E3 Fab, que actúa ocupando los lugares de unión utilizados por el fibrinógeno en el receptor plaquetario y provoca una rápida inhibición de la agregación plaquetaria.

Eptifibatide es un pequeño péptido cíclico de 7 aminoácidos no inmunogénico, con capacidad de bloquear la GP IIb/IIIa de forma reversible. Presenta la secuencia de

aminoácidos lisina/glicina/aspartato (KGD) supuestamente más específica para la unión a la GP IIb/IIIa que la secuencia RGD (arginina/glicina/aspartato) utilizada por abciximab y tirofiban.

Tirofiban es una pequeña molécula derivada de tirosina no inmunogénica y no peptídica, que inhibe de forma competitiva y reversible la unión del fibrinógeno al receptor de GP IIb/IIIa. Su unión al receptor se realiza a través de la secuencia peptídica RGD.⁴²

Uso clínico.

Los inhibidores de la GP IIb/IIIa (IGP) han demostrado eficacia tanto en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) sin elevación del segmento ST (SCASEST) de alto riesgo manejados con intervención coronaria percutánea (ICP) precoz como en pacientes con SCA con elevación del ST (SCACEST) manejados con angioplastia primaria.⁴²

En cuanto a las diferencias asociadas al sexo, el tratamiento con IGP IIb/IIIa está asociado con mayor incidencia de hemorragia en ambos sexos. Sin embargo, las mujeres son significativamente más propensas a recibir dosis excesivas de IGP IIb/IIIa. En un estudio del año 2006 (que reclutó 32 601 pacientes con SCASEST en 400 hospitales), la proporción de hemorragias atribuibles al exceso de dosis fue 5 veces mayor en mujeres que en hombres (25,0% frente a 4,4%). En estudios posteriores a la comercialización, el 48% de las muertes prematuras asociadas al consumo de IGP IIb/IIIa también se produjeron en mujeres, y la mayoría de esas muertes (80%) se atribuyeron a hemorragias.⁴³

Un estudio que evaluó la protección relativa contra la disfunción microvascular post-ICP y la isquemia post-ICP entre los agentes antiplaquetarios en el infarto de miocardio (PROTECT-TIMI-30) sugirió que el exceso de dosis se debe a principalmente a una mala eliminación del fármaco asociada a insuficiencia renal. Una posible explicación es que la metodología actual utilizada para estimar la función renal parece ser inadecuada en las mujeres, lo que da como resultado un exceso de dosificación de manera involuntaria.⁴⁴

De esta manera, los pacientes que estén en tratamiento con IGP IIb/IIIa y tengan una función renal disminuida tendrán más riesgo de presentar hemorragia. En relación a ello, el aclaramiento medio de creatinina en las mujeres tratadas con IGP IIb/IIIa fue 20 puntos inferior a la de los hombres,⁴³ por lo que el riesgo atribuible es mucho mayor en mujeres, que tienen más probabilidades de que se pase por alto su insuficiencia renal.⁴⁴ Este hecho puede deberse a que actualmente la dosificación se basa en el aclaramiento de creatinina estimado mediante la **fórmula de Cockcroft-Gault**. Esta fórmula utiliza las variables de edad, peso corporal (en kilogramos) y creatinina sérica (en micromoles por litro) con un ajuste estándar a la baja del 15 % para las mujeres debido a una masa muscular teóricamente más baja. Curiosamente, esta fórmula se obtuvo originalmente de las medidas tomadas de un grupo de 249 hombres de raza blanca. Al compararla con una medida directa de la tasa de filtración glomerular se descubrió que sobrestimaba la TFG en personas con función renal normal, que carecía de precisión para predecir con exactitud la TFG y que cuando se aplicó en una

población con un amplio espectro de función renal, resultó en que solo el 67,6 % de los pacientes se clasificaron adecuadamente.⁴⁵

En conclusión, la estimación rutinaria del aclaramiento de creatinina mediante la fórmula de Cockcroft-Gault puede ser la causante del exceso de dosis observado en las mujeres en tratamiento con IGP IIb/IIIa y por ello es de suma importancia el ajuste de dosis y la valoración adecuada de la función renal en este tipo de pacientes.

2.1.3 INHIBIDORES DE P2Y12

Mecanismo de acción.

El **clopidogrel** y el **prasugrel** son profármacos derivados de la tienopiridina y uno de sus metabolitos es un inhibidor de la agregación plaquetaria. Se metabolizan a través del CYP450 e inhiben selectivamente e irreversiblemente la unión del difosfato de adenosina (ADP) al receptor plaquetario P2Y12 y la activación posterior del complejo GP IIb-IIIa mediada por ADP, inhibiendo así la agregación plaquetaria.

Ticagrelor pertenece a una nueva clase de fármacos antiagregantes, los derivados del ciclopentil-triazolo-pirimidina. No se trata por tanto de una tienopiridina ni de un profármaco. En su unión al receptor P2Y12 no compite con ADP, hecho que sugiere que la zona de unión al receptor es distinta a la del ADP. Esta unión es reversible.

Cangrelor es un análogo de adenosin trifosfato que produce una inhibición reversible del receptor.

Uso clínico.

Las guías actuales para el manejo de pacientes con enfermedad arterial coronaria recomiendan el uso de terapia dual antiplaquetaria (TDA), que consiste en una combinación de un inhibidor de P2Y12 y aspirina, para reducir la trombosis coronaria y la mortalidad en pacientes con SCA o sometidos a ICP. Aunque la TDA es efectiva para disminuir las complicaciones trombóticas en estos pacientes, aumenta el riesgo de complicaciones hemorrágicas. Por lo tanto, es necesaria una evaluación del riesgo trombótico versus el hemorrágico antes de pautarla.

Un estudio en pacientes con SCA (que incluye 6 ensayos clínicos con 43 990 pacientes de los cuales 13 030 eran mujeres) comparó la TDA de alta potencia (prasugrel/ticagrelor + AAS) versus clopidogrel (inhibidor de P2Y12 de baja intensidad) + AAS. Estableció que la eficacia y la seguridad de ambas terapias son similares en ambos sexos.⁴⁶

El clopidogrel ha demostrado su eficacia en distintos escenarios de protección cardiovascular, tanto en monoterapia como formando parte de la TDA. En análisis agrupados específicos por sexo, encontramos que el clopidogrel confiere beneficios tanto a mujeres como a hombres, reduciendo en igual medida la incidencia de eventos cardiovasculares. Sin embargo su uso aumenta el riesgo de hemorragia, y no está del todo claro si este hecho está influenciado por el sexo ya que la información que existe al respecto es inespecífica.

Un estudio publicado en el 2020 (meta-análisis que incluyó todos los ensayos clínicos ciegos aleatorizados que comparaban clopidogrel con placebo hasta la fecha, con un total de 79.613 pacientes, de los cuales el 30% eran mujeres) observó que la adición de clopidogrel + AAS resultó en un aumento del 43% del riesgo de hemorragia en mujeres y 21% en hombres. En los pacientes con SCA, los casos de hemorragia severa se distribuyeron de la siguiente manera: 0,5% en mujeres y 0,14% en hombres. De esta forma, este estudio observó un aumento del riesgo de hemorragia en las mujeres en comparación con los hombres, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos.⁴⁷

Cabe destacar otro estudio que resalta las diferencias a la hora de prescribir TDA en hombres y mujeres con SCA, siendo más frecuente su prescripción en varones. Además, se suele optar con más frecuencia por clopidogrel (de baja intensidad) para las mujeres y por prasugrel, (alta potencia) más eficaz, para los hombres. La razón para esta diferencia en el tratamiento puede deberse a la preocupación de un mayor riesgo de hemorragia en las mujeres. Con respecto a las formas de hemorragia leves, se observó que los hematomas en el sitio de acceso ocurren con más frecuencia en mujeres que en hombres (22% versus 5,8%, respectivamente; $P < 0,0001$). Sin embargo, no se observó un mayor riesgo de hemorragia grave en las mujeres. Por lo tanto, es necesaria más investigación sobre las estrategias para reducir los hematomas en el sitio de acceso, especialmente en mujeres, pero no está justificado tratarlas de manera diferente o menos agresiva en lo que se refiere a TDA en función del riesgo de hemorragia.⁴⁶

Este estudio además puso de manifiesto que, en los 2 años posteriores a la ICP, tanto la interrupción de la TDA recomendada por el médico como la no recomendada (debido al incumplimiento del paciente) fueron más comunes en mujeres que en hombres (59,1% versus 55,9%, respectivamente; $P = 0,007$). Entre las razones que se postularon para explicar este hecho destacaron las obligaciones familiares, un nivel socioeconómico más bajo, un menor nivel educativo, falta de apoyo social o el miedo a reacciones adversas.⁴⁸ El impacto fue similar en ambos sexos, asociado significativamente a eventos isquémicos y hemorrágicos. Por lo tanto, es necesario seguir un tratamiento antiplaquetario adecuado y constante para prevenir eventos cardiovasculares a largo plazo en ambos sexos.

En otro ensayo realizado en el año 2021 (análisis del ISAR-REACT 5 incluyó a 956 mujeres y 3062 hombres con SCA a los que se les asignó al azar prasugrel o ticagrelor) se comparó la eficacia y seguridad del prasugrel frente al ticagrelor. Los varones a los que se administró prasugrel presentaron una reducción significativa de eventos isquémicos (muerte, IM o ictus) en comparación con ticagrelor, mientras que las mujeres no mostraron diferencias entre ambos tratamientos.⁴⁹ Entre las posibles razones que podrían explicar por qué el prasugrel no mostró superioridad sobre el ticagrelor en el subgrupo de mujeres con SCA se encuentran:

(I) **Menor tamaño muestral**, ya que el subgrupo de mujeres suponía sólo el 24% de la población total del ensayo. Un tamaño de muestra más pequeño inevitablemente da como resultado una menor precisión y mayor tasa de error.

(II) **Mayor porcentaje de pacientes femeninos** frente a masculinos **tratados de forma conservadora**. Estudios anteriores sobre la cardiopatía isquémica demostraron que las mujeres son más frecuentemente diagnosticadas de patologías que requieren tratamientos más conservadores, como por ejemplo disfunción microvascular, mientras que los hombres son diagnosticados de patologías cuyos tratamientos son más agresivos, como la arteriopatía coronaria obstructiva. Así, el número de pacientes que recibieron ICP y posteriormente el alta con la medicación del estudio fue significativamente mayor en los hombres que en las mujeres. Esta diferencia derivó a que el porcentaje de mujeres a estudio fuera menor que el porcentaje de hombres. Además, este estudio mostró que las mujeres fumadoras podrían tener un menor riesgo de hemorragia con ticagrelor frente a prasugrel. Este resultado también debe interpretarse con cautela debido a la posibilidad de ser por azar, aunque se ha informado de una menor reactividad plaquetaria en los fumadores en comparación con los no fumadores bajo tratamiento con este fármaco.

Por lo tanto, las mujeres, en comparación con los hombres, pueden no obtener el mismo beneficio cardioprotector de la terapia dual antiplaquetaria, aunque las razones de esta posible diferencia para el uso de prasugrel en función del sexo (si es que realmente existe) siguen sin estar claras.

En conclusión, en estos estudios sobre el síndrome coronario agudo, se observó una tendencia a un mayor riesgo de hemorragia en mujeres que recibieron clopidogrel + AAS frente a hombres y una diferencia de género en prescripción de la TDA, a pesar de demostrarse que el riesgo de hemorragia grave es equivalente en ambos sexos. Además, las mujeres presentaron mayores tasas de interrupción de la terapia antiplaquetaria. Por último, el prasugrel fue más eficaz reduciendo los eventos isquémicos que el ticagrelor en varones, mientras que en mujeres no se demostraron diferencias entre ambos fármacos.

2.2.ANTICOAGULANTES

Introducción.

La hemostasia ocurre como parte de un equilibrio estrechamente regulado entre la formación y la descomposición de un coágulo. La formación de coágulos se desarrolla a través de una interacción de dos procesos independientes: hemostasia primaria y secundaria.

Los antiagregantes plaquetarios actúan sobre la hemostasia primaria, impidiendo la adhesión o la agregación de las plaquetas. Por el contrario, los anticoagulantes actúan sobre la hemostasia secundaria en la cascada de coagulación, inhibiendo la formación de trombina y por lo tanto de fibrina.

Hemostasia Primaria: Cuando se expone el endotelio vascular dañado, las plaquetas se unen a él mediante el factor de von Willebrand (vWF) y entre ellas mediante el

complejo de GP IIb/IIIa. Luego, las plaquetas se activan y liberan sustancias que atraen, activan y facilitan la agregación de otras plaquetas.

Hemostasia Secundaria: Esta fase implica la generación de fibrina como resultado de la activación de la cascada de la coagulación. Existen dos vías para iniciar la cascada: la vía del factor tisular (anteriormente denominada vía extrínseca) y la vía de activación por contacto (anteriormente vía intrínseca). La vía del factor tisular se activa cuando una lesión en el vaso sanguíneo permite que el factor VII (FVII) entre en contacto con el factor tisular. El complejo FVII-factor tisular activa la vía común que conduce a la formación de trombina. La vía de activación por contacto se inicia cuando se expone el colágeno de la membrana basal de un vaso sanguíneo provocando la activación secuencial de factores que activan la vía común que culmina en la formación de fibrina. La fibrina actúa fortaleciendo el tapón plaquetario primario.

2.2.1 HEPARINA NO FRACCIONADA

Mecanismo de acción.

La heparina es un mucopolisacárido altamente sulfatado presente en un gran número de tejidos, como pulmón, hígado e intestino. Su efecto está mediado por su interacción con la antitrombina, inhibiendo así proteínas relacionadas con la coagulación (en mayor medida el factor IXa y la protrombina)

La heparina no fraccionada (HNF), mediante la inactivación indirecta de la trombina y del factor Xa, previene la formación de fibrina e inhibe la activación plaquetaria. La unión del complejo heparina-antitrombina es reversible, por lo que la molécula de heparina puede ser reutilizada varias veces.

Uso clínico.

Sus usos clínicos son el tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV), tromboembolismo pulmonar (TEP), tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio, hemodiálisis e insuficiencia arterial aguda de extremidades. En pacientes de alto riesgo de sangrado, son de elección las HNF frente a las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), dado que permiten una mayor rapidez en la reversión de la anticoagulación.⁵⁰

2.2.2 HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR

Mecanismo de acción.

Las HBPM se sintetizan a partir de la despolimerización de las heparinas no fraccionadas. Actúan potenciando el efecto de la antitrombina y ejercen un efecto más específico frente al factor Xa que las HNF. En función del método usado para su síntesis, las HBPM varían en su peso molecular. Según este peso, sus propiedades son ligeramente diferentes, por lo que las diferentes HBPM no se consideran intercambiables entre sí.

La **enoxaparina** es una HBPM que difiere sustancialmente HNF en sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. Algunas de ellas son una mayor proporción de actividad anti-Xa y anti-IIa, una liberación más constante del inhibidor de la vía del factor tisular, interacciones más débiles con las plaquetas y una menor inhibición de la formación ósea. Estas propiedades significan que la enoxaparina proporciona un efecto anticoagulante más fiable sin necesidad de monitorización de laboratorio y una administración diaria.⁵¹

Uso clínico.

Por sus características farmacológicas las HBPM se pueden emplear en el medio ambulatorio de forma segura. Están indicadas en casos de tromboembolismo venoso, tanto en la prevención primaria como secundaria, en el tratamiento de prevención de la coagulación en el circuito extracorpóreo en hemodiálisis y en el tratamiento del SCA.⁵⁰

Un ensayo clínico internacional realizado en 2007 y estratificado por sexo con 15 696 hombres y 4783 mujeres (en el que se administró enoxaparina o HNF aleatoriamente a pacientes con IM) demostró que, en comparación con HNF, la enoxaparina redujo la mortalidad y el IM recurrente a los 30 días con una reducción del riesgo absoluto del 2,9% y una reducción del riesgo relativo del 16%. Por otro lado, las hemorragias graves fueron más frecuentes en las mujeres que recibieron enoxaparina en comparación con las que recibieron HNF (2,3% versus 1,4%; P = 0,022). Sin embargo, incluyendo ajustes de dosis de enoxaparina por edad y disfunción renal, las hemorragias graves a los 30 días fueron similares en ambos sexos.⁵²

2.2.3 BIVALIRUDINA

Mecanismo de acción.

La bivalirudina es un análogo sintético de la hirudina que se une de forma reversible a la trombina. Pertenece a un grupo de anticoagulantes que actúan como inhibidores directos de la trombina.

Uso clínico.

La bivalirudina es utilizada actualmente en el síndrome coronario agudo y es una alternativa a la heparina en los pacientes que van a ser sometidos a una ICP o a la estrategia de heparina combinada con IGP en el SCASEST.⁵³

Un estudio estratificado por sexos llevado a cabo en 2019 comparó la eficacia y seguridad de la bivalirudina con respecto a la HNF, observando una diferencia de respuesta al tratamiento durante la ICP. La incidencia de muerte o infarto de miocardio no difirió significativamente entre sexos para ambos tratamientos. Sin embargo en las mujeres que recibieron bivalirudina se observó un menor riesgo de complicaciones hemorrágicas (BARC 2, de sus siglas en inglés "Bleeding Academic Research Consortium" y hemorragias en sitios de acceso) frente a las que recibieron HNF.⁵⁴

Cabe destacar que una dosis excesiva de HNF en mujeres puede haber contribuido a la mayor incidencia de hemorragias observada con este tratamiento. Se trataba de un grupo de mujeres de edad avanzada, por lo que presentaban peor función renal y tenían más probabilidades de tener anemia. Por lo tanto, se esperaría que la dosis de HNF ajustada al peso fuera significativamente más alta. La HNF tiene una farmacodinámica impredecible por lo que se deben considerar dosis más bajas de HNF en ancianos, mujeres y pacientes con insuficiencia renal para lograr un efecto anticoagulante óptimo. En comparación, la bivalirudina tiene propiedades farmacodinámicas predecibles, por lo que la sobredosis de bivalirudina es poco frecuente.

Como se ha dicho, la incidencia de muerte o infarto de miocardio no difirió significativamente entre bivalirudina y HNF en ambos sexos, aunque sí se observó una tendencia a menor riesgo de trombosis del stent en hombres asignados a bivalirudina que a HNF, sin diferencia significativa en mujeres.

Aunque la HNF sigue siendo el anticoagulante de primera elección durante la ICP en ambos sexos, este análisis pone de manifiesto que la bivalirudina debe considerarse como una buena alternativa a la HNF en mujeres para reducir el riesgo de hemorragia.

Un estudio internacional realizado en 2009 (que incluyó 13.819 pacientes con SCASEST de riesgo moderado o alto, de los cuales 30,1 % eran mujeres), administró de manera aleatoria a sus pacientes uno de los siguientes regímenes antitrombóticos: heparina más un IGP, bivalirudina más un IGP, o bivalirudina en monoterapia. Se observó un mayor riesgo de hemorragia grave en mujeres que recibieron heparina más IGP en comparación con las que recibieron bivalirudina en monoterapia. Concretamente, se determinó que los factores que predecían de forma independiente las hemorragias graves fueron el tratamiento con heparina más IGP en comparación con la monoterapia con bivalirudina (OR 1,95; IC del 95%: 1,56 a 2,44; p 0,0001) y el sexo femenino (OR 1,92; IC del 95%: 1,61 a 2,29; p 0,0001). Así, las mujeres con SCASEST que recibieron IGP, independientemente de que estuviese combinado con heparina o con bivalirudina, tuvieron tasas más elevadas de efectos adversos a los 30 días en comparación con aquellas tratadas con bivalirudina en monoterapia, debido principalmente a las hemorragias graves.⁵³

De la misma manera, un análisis de subgrupos de mujeres (REPLACE)-2⁵⁵ también observó que el sexo femenino era un factor predictivo de complicaciones hemorrágicas y muerte. El tratamiento con bivalirudina dio lugar a tasas estadísticamente inferiores de hemorragias mayores y menores definidas por protocolo en comparación con la heparina más IGP.

2.2.4 ANTICOAGULANTES ORALES

Introducción.

La terapia anticoagulante oral se recomienda para prevenir, tratar y reducir la recurrencia del tromboembolismo venoso y prevenir el accidente cerebrovascular en personas con fibrilación auricular. Los antagonistas de la vitamina K se recomiendan

para pacientes con válvulas mecánicas y fibrilación auricular valvular mientras que los anticoagulantes orales directos son agentes de primera línea para aquellos con fibrilación auricular no valvular.

La evidencia actual muestra un perfil de riesgo más alto en mujeres que en hombres en relación a los accidentes cerebrovasculares asociados a la fibrilación auricular (FA). Sin embargo, está demostrado que es menos probable que se prescriba anticoagulación oral a las mujeres que a los hombres.⁵⁶

Además, se ha visto que la elección de tratamiento anticoagulante y la adherencia al mismo no solo dependen del riesgo de la paciente sino también del tipo de apoyo en la toma de decisiones. Se ha demostrado que el hecho de que el paciente y el facultativo sanitario coincidan en el género mejora en entendimiento entre ambos y por ello la supervivencia, pero el 88% de los cardiólogos y el 96% de los electrofisiólogos son hombres.⁵⁷ El tiempo y el coste, también pueden afectar la capacidad de tratar la fibrilación auricular de manera eficaz entre las mujeres. Además, las mujeres tienen más probabilidades que los hombres de retrasar la atención debido a barreras logísticas tales como el transporte o el cuidado de personas mayores o hijos, lo que empeoraría la monitorización de tratamientos que requieren seguimiento estrecho.⁵⁸ Una mejor comprensión de estos problemas puede ayudar a identificar oportunidades perdidas para cerrar las brechas de género en la anticoagulación.

Además, en algunas situaciones, las mujeres pueden ser percibidas como más frágiles y como tales, se les pueden recetar dosis más bajas de los mismos medicamentos que a los hombres, restando eficacia.⁵⁹

Aparte de presentar peores resultados en lo que se refiere a la incidencia de accidentes cerebrovasculares, las mujeres tienen también más probabilidades de ser hospitalizadas una vez se les ha diagnosticado FA en comparación con los hombres. Se ha descrito que existe evidencia de retrasos generales en todas las formas de tratamiento de la FA en mujeres, y que las razones pueden ser multifactoriales.⁶⁰

Sin embargo, también encontramos que las mujeres tienen menos probabilidades de sufrir hemorragia intracraneal que los hombres con FA.

A continuación se describen los principales anticoagulantes orales utilizados en la clínica y las posibles diferencias asociadas al sexo.

2.2.4.1 FÁRMACOS ANTIVITAMINA K

Durante más de 60 años los fármacos antagonistas de la vitamina K (AVK) han sido el tratamiento de elección en la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, a pesar de su innegable utilidad, presentan una serie de características que limitan su eficacia.

En primer lugar, presentan un inicio y fin de acción lento, lo que a menudo prolonga la estancia hospitalaria y aumenta los costes. En segundo lugar, presentan una marcada variabilidad dosis-efecto y un rango terapéutico muy estrecho. Como consecuencia, requieren una monitorización estricta y un continuo ajuste de la pauta de

administración. Las frecuentes interacciones alimentarias suponen una dificultad añadida a este manejo.

Mecanismo de acción.

Los fármacos antivitamina K más usados en nuestro medio son acenocumarol y warfarina.

Son fármacos que actúan en el hepatocito inhibiendo la activación de la vitamina K e impidiendo las carboxilaciones necesarias para activar los factores vitamina K dependientes (II, VII, IX, X) y las proteínas C y S, ambas inhibidoras de la coagulación. No tienen actividad anticoagulante *per se*, sino que el efecto aparece con el descenso suficiente de los niveles de dichos factores.

Uso clínico.

Un estudio realizado en 2292 pacientes con FA (791 mujeres y 1501 hombres) sobre las diferencias de acción de la warfarina en función del sexo, mostró una tasa similar de muerte cardiovascular/embolia sistémica en ambos sexos y una menor tasa de hemorragias graves en las mujeres.⁶¹ Además, no hubo diferencias significativas entre sexos en los resultados relativos a la edad (edad <75 y ≥75 años, respectivamente) y a la calidad del control de la anticoagulación (TTR <65% y ≥65%, respectivamente).

Aunque clásicamente se ha observado mayor riesgo de ictus en mujeres con FA, en este estudio no se observaron diferencias significativas en cuanto a ictus entre sexos.

Al igual que en otros ensayos⁶²⁻⁶⁴ las mujeres tratadas con warfarina en este estudio llevaban un peor control del Índice Internacional Normalizado (INR) en comparación con los hombres. Esto podría haber dado lugar a que las mujeres tuvieran una mayor incidencia de ictus/hemorragia, algo que no se observó en este estudio.⁶¹

Cabe destacar la poca información existente sobre las posibles interacciones entre la Terapia Hormonal Sustitutiva (TSH) y anticoncepción oral con el uso de anticoagulantes orales, y por lo tanto muchos autores recomiendan una estricta monitorización del INR en el uso concomitante de ambas terapias.

2.2.4.2 NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS (DOAC)

Mecanismo de acción.

Dabigatrán (DABI) es un inhibidor directo de la trombina. Actúa inhibiendo la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.

El **Ribaroxabán** (RIVA), **Apixabán**, **Edoxabán** son nuevos anticoagulantes orales que inhiben el FXa libre y el integrado en el complejo protrombinasa presente en la membrana celular, así como el incluido en el trombo.

Uso clínico.

Las indicaciones registradas de todos los DOAC son casi idénticas. Dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán están aprobados para reducir el riesgo de ictus y embolia en pacientes con FA no valvular, para la trombosis venosa profunda (TVP) y para la embolia pulmonar. Con la excepción de Edoxabán, también están indicados en la prevención de TEV en pacientes con cirugía de reemplazo de rodilla o cadera. Además, el rivaroxabán, administrado con AAS sola o más clopidogrel, está indicado en la prevención secundaria del SCA.⁶⁵

En ensayos de fase III en pacientes con FA y TEV, el tratamiento con DOAC demostró una pequeña tendencia a una mayor eficacia de los DOAC en mujeres (RR 0,78, IC del 95%: 0,65-0,94) frente a los hombres (RR 0,84, IC del 95%: 0,75-0,94); así como una mayor seguridad en mujeres (RR 0,75, IC del 95%: 0,58-0,97) frente a hombres (RR 0,90, IC del 95%: 0,72-1,12).⁶⁶

Otro meta-análisis de estudios de FA, específicamente dedicado a las diferencias de sexo en el tratamiento con DOAC, resumió que los varones estaban más protegidos frente a los ictus y las embolias sistémicas, y que las mujeres estaban más protegidas frente a las hemorragias graves.⁶⁷

Los autores de un tercer metaanálisis analizaron las tasas de ictus/embolia sistémica y de hemorragia en cohortes de warfarina y DOAC, comparando ambos sexos. Las mujeres con FA que tomaban warfarina tenían un riesgo residual de ictus/embolia sistémica en comparación con los hombres (OR 1,28, 1,11-1,47), pero no se observaron diferencias de género en el riesgo de ictus con DOAC (OR 1,15; IC del 95%: 0,97-1,35). En cuanto a las hemorragias graves, éstas fueron menos frecuentes en las mujeres con FA que tomaban DOAC en comparación con los hombres, pero fueron similares entre ambos sexos en pacientes que tomaban warfarina.⁶⁸

En el caso del TEV, un metanálisis no demostró diferencias significativas entre sexos en la incidencia de TEV recurrente en los pacientes medicados con DOAC. Sin embargo, los hombres tuvieron una menor incidencia de hemorragias graves (7,9% frente a 5,3%, respectivamente; RR 0,635, IC 95% 0,54-0,74; $p < 0,001$) en comparación con mujeres.⁶⁹

En un metaanálisis dedicado a estudiar las diferencias asociadas al sexo en el tratamiento con DOAC que incluyó un total de 13 estudios (>100.000 pacientes), se demostró una eficacia y seguridad relativas similares en hombres y mujeres tratadas con DOAC para la FA o la TEV aguda. Sin embargo, en el tratamiento prolongado del TEV (los DOAC se compararon con placebo), se observó una tendencia al aumento de hemorragias en varones (RR 4,97; IC del 95%: 1,06-23,41) en comparación con mujeres (RR 1,33, IC del 95%: 0,63-2,83), lo que indica un mayor beneficio clínico neto para las mujeres en esta indicación.⁷⁰

Un análisis de la base de datos clínica de Hong Kong de pacientes (4,972 hombres y 4,834 mujeres) tratados con warfarina o DOAC expuso que el uso de DOAC se asoció a un menor riesgo de hemorragia intracraneal (HR 0,16; IC del 95%: 0,06-0,40) y mortalidad (HR 0,55; IC del 95%: 0,39-0,77) en mujeres, mientras que los riesgos de

ictus /embolismo sistémico o hemorragia gastrointestinal con los DOAC frente a los AVK fueron comparables en ambos sexos.⁷¹

En conjunto, los resultados disponibles indican pequeñas diferencias entre hombres y mujeres tratados con DOAC. En la FA, las mujeres tratadas con DOAC pueden esperar una eficacia global similar, pero menos hemorragias graves o HIC en comparación con los hombres. Por otra parte, en la TEV aguda parece aumentar el riesgo de hemorragia en las mujeres, lo que probablemente se deba a una hemorragia menstrual abundante en una cohorte de pacientes que son considerablemente más jóvenes que los pacientes con FA.⁷²

Un estudio de pacientes de edad avanzada (65 734 hombres y 81 135 mujeres) con FA de Estados Unidos comparó RIVA, DABI y warfarina. En los hombres, RIVA se asoció con menor riesgo de infarto de miocardio en comparación con DABI o warfarina, mientras que fue similar en mujeres indistintamente del anticoagulante administrado. En ambos sexos, RIVA y DABI se asociaron con un menor riesgo de ingresos por insuficiencia cardíaca y mortalidad en comparación con el uso de warfarina.⁷³

3. LA IMPORTANCIA DE LA PRESENCIA DE MUJERES EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en hombres y mujeres en todo el mundo. Aunque ha habido avances significativos en la reducción de la morbilidad y mortalidad relacionadas con las ECV en ambos sexos, las terapias actuales dirigidas por las guías se basan en datos que incluyen predominantemente a pacientes masculinos. Por lo tanto, en el manejo de las enfermedades cardiovasculares, las pacientes femeninas están siendo tratadas actualmente de igual manera que los hombres, por lo que puede que se no estén tratando adecuadamente sus necesidades de salud cardiovascular.⁷⁴

La inadecuada representación de las mujeres en los ensayos clínicos cardiovasculares tiene importantes implicaciones. La traslación de los resultados de la investigación a la práctica clínica sólo es eficaz en poblaciones que están adecuadamente representadas. Por ello es de suma importancia plantearse el porqué de esta infrarepresentación femenina en este ámbito, ya que el problema no parece residir en las diferencias puramente biológicas entre sexos (respecto a la farmacocinética o farmacodinamia por ejemplo).⁷⁷

Al intentar explicar el continuo fracaso de los investigadores a la hora de reclutar mujeres, se proponen diversas teorías.

Obstáculos para la inscripción de mujeres en ensayos clínicos cardiovasculares

El hecho de que las mujeres están menos representadas en los ensayos de prevención secundaria en comparación con los de prevención primaria, podría tener varias explicaciones posibles: en primer lugar, las mujeres de mayor riesgo estarían menos dispuestas a participar en los ensayos. A su vez, los médicos podrían tener prejuicios a la hora de seleccionarlas para su inclusión, o que haya otras razones sociales o médicas que dificulten su participación. De hecho, estudios anteriores mostraron que las mujeres que perciben un mayor riesgo de daño o que son menos conscientes de los factores de riesgo cardiovascular estaban menos dispuestas a participar en ensayos.⁷⁵

El riesgo cardíaco en mujeres es posible que sea subestimado, lo que hace que se reduzcan las derivaciones cardiovasculares a atención especializada: las bajas tasas de derivación a cardiólogos y programas de especialidad para una atención más exhaustiva hacen que menos mujeres sean tratadas por los especialistas que reclutan para los ensayos clínicos.⁷⁵

Los protocolos de reclutamiento y los criterios tradicionales de exclusión para la participación en ensayos clínicos cardiovasculares pueden contribuir también a la falta de participación de las mujeres. Por ejemplo, un posible problema es la diferencia en la edad de inicio de la ECV en las mujeres. Dado que el inicio de la ECV se retrasa en las mujeres (en comparación con los hombres), los estudios que excluyen a los participantes de edad avanzada afectarían de forma desproporcionada a las mujeres. Además, las mujeres embarazadas y en edad fértil suelen ser excluidas de la investigación clínica por ser una población vulnerable, lo que da lugar no sólo a un número reducido de mujeres elegibles, sino a una falta de datos sobre el impacto de ciertos medicamentos en las pacientes embarazadas.⁷⁶

Otros posibles obstáculos para el reclutamiento de mujeres son el miedo y la desconfianza hacia la investigación, la falta de conocimientos, la interferencia con las responsabilidades laborales o familiares y los costes financieros. Además, las mujeres más frecuentemente aludieron problemas de transporte como una razón para rechazar la participación en el ensayo. Por esta razón, una posición socioeconómica alta se asoció con una mayor disposición a participar entre las mujeres. Este hecho indica que potencialmente las mujeres con menor poder adquisitivo sean invisibles o que estén aún menos representadas, lo que se suma a la persistente disparidad e inequidad.⁷⁴

Recomendaciones para mejorar la representación de las mujeres en los ensayos clínicos

Sería recomendable dirigir el enfoque de la investigación científica, tanto pre-clínica como clínica, hacia una mayor inclusión de ambos sexos, mediante un enfoque a múltiples niveles.

En primer lugar, es imprescindible el papel que ejercen en este sentido las revistas científicas y los medios de comunicación. Sería aconsejable que todas las revistas

científicas exigieran a los autores que abordasen las diferencias de sexo y género para publicar estudios cardiovasculares. Por ejemplo, el consorcio ATVB (the Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology en inglés) ha establecido recientemente una guía donde exige la inclusión de ambos sexos en el estudio de patologías cardiovasculares en modelos animales.⁷⁷

Además, es necesaria más investigación y de mayor calibre para determinar el porqué de que las mujeres estén menos representadas en los ensayos clínicos, ya que los pocos estudios realizados hasta ahora respecto a este hecho son todos cohortes relativamente pequeñas basadas en encuestas, por lo que no está claro si los resultados obtenidos de ellas representan la realidad de la población que accede a los ensayos clínicos.

Otra forma de aumentar la tasa de participación de las mujeres es garantizar un equipo de investigación diverso que potencie presencia de mujeres en este ámbito. La inclusión de mujeres en todos los estratos, tanto en la dirección del estudio como en la propia investigación permitirá alcanzar una mayor equidad y por lo tanto un mayor número de participantes femeninas. Así, un grupo formado por investigadores de ambos sexos será capaz de comprender mejor a las diversas poblaciones de participantes y, por lo tanto, adaptar la investigación a sus necesidades. Además, también es importante que los propios pacientes tengan voz en el diseño del ensayo clínico, pues pueden dar su punto de vista y ayudar a solucionar problemas que en otro caso supondrían la no inclusión de población, especialmente mujeres, en el ensayo clínico. Por último, mejorar el acceso a los centros donde se realizan los ensayos clínicos y proporcionar ayuda en el cuidado de niños en ese lugar o facilitar el transporte, puede ayudar a las mujeres a que se enrolen en ellos

En relación a la educación, es necesario diseñar e implementar una educación sensible a la diversidad de género para preparar a los estudiantes de medicina, residentes e investigadores sobre la importancia de integrar la perspectiva de género en sus estudios e investigaciones futuras. La incorporación de estos conceptos en las primeras etapas de la educación médica ejercerá un efecto dominó en el futuro.

En conclusión, es necesario establecer la igualdad de género en medicina y en la investigación clínica y pre-clínica. Es probable que los factores detrás de la infrarrepresentación de las mujeres difieran según el país, la región, la cultura y los sistemas de atención médica. Al implementar los marcos adecuados para el diseño de ensayos, incluir a más mujeres en el liderazgo de los comités de ensayos clínicos e invitar a las pacientes a participar en la discusión del diseño, los investigadores tendrán más probabilidades de superar algunas de las barreras mencionadas anteriormente. En el futuro, se espera que los pacientes ya no sean vistos como un medio para completar un ensayo, sino como socios iguales en la investigación participativa. Tal participación no solo ayudará a mejorar el reclutamiento y la retención de pacientes en los ensayos, sino que, lo que es más importante, ayudará a lograr un conocimiento más relevante para la sociedad relacionado con mujeres y hombres. Por ello, es de suma importancia continuar luchando por una mayor equidad en salud que comience con una mejor representación de las mujeres en nuestros estudios científicos.⁷⁴

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en ambos sexos en los países desarrollados. La respuesta al tratamiento farmacológico puede diferir entre mujeres y hombres debido a las diferencias en la composición corporal, las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de algunos medicamentos, las fluctuaciones en los niveles de hormonas sexuales o la administración de anticonceptivos orales o de terapia hormonal sustitutiva. Además, las mujeres presentan una mayor incidencia de reacciones adversas debidas a medicamentos, principalmente en forma de hemorragia severa, probablemente como resultado de la administración de dosis fijas, no adaptadas al peso corporal, desembocando en niveles plasmáticos más altos y en una posible sobredosificación en comparación con los hombres. La identificación de las diferencias asociadas al sexo en la dosificación, eficacia y seguridad de los fármacos cardiovasculares es un primer paso esencial para personalizar el tratamiento.

La terapia antitrombótica, concretamente los fármacos antiagregantes y anticoagulantes, es el pilar fundamental para la prevención y tratamiento de la trombosis arterial y venosa y de las complicaciones de la fibrilación auricular.

Respecto a los antiagregantes plaquetarios, esta revisión se enfoca en la aspirina, los IGP 2B/3A y los inhibidores de P2Y12.

Las diferencias farmacocinéticas de la aspirina son ampliamente conocidas. La biodisponibilidad de este fármaco es mayor en mujeres, debido a un aclaramiento más lento y mayor vida media, mientras que en varones experimenta mayor degradación. Además, en mujeres existe el fenómeno conocido como “resistencia a la aspirina”, lo que pone de manifiesto la necesidad de una vigilancia más exhaustiva al pautar esta terapia. En cuanto a su eficacia, está demostrada en la prevención secundaria cardiovascular, pero sin embargo no está clara en relación a la prevención primaria, pudiendo elevar el riesgo de hemorragia en ambos sexos.

La función renal de las mujeres suele sobreestimarse, lo que conlleva una deficiente identificación de insuficiencia renal para este sexo. De esta manera, se ha observado que las mujeres tratadas con inhibidores de la glicoproteína 2B/3A reciben con frecuencia dosis excesivas que no tienen en cuenta su disfunción renal, elevando el riesgo de hemorragia y mortalidad femenina por este hecho.

En cuanto a los inhibidores de P2Y12, se han analizado diversos estudios referentes al síndrome coronario agudo. El prasugrel y ticagrelor, sumados a la aspirina, forman parte de la terapia dual antiplaquetaria de alta potencia, mientras que el clopidogrel junto a la aspirina componen una terapia dual antiplaquetaria de menor intensidad. A pesar de demostrarse que el riesgo de hemorragia grave es similar en ambos sexos, las mujeres reciben con menor frecuencia TDA que los hombres, y si lo hacen, reciben una TDA de menor intensidad (clopidogrel+AAS) frente a los pacientes masculinos, que son tratados más frecuentemente con la TDA de alta potencia. También se observó una mayor reducción de eventos isquémicos con prasugrel frente a ticagrelor en varones,

algo que no se demostró en mujeres. Por último, en relación a la interrupción de este tratamiento antiplaquetario, se encontró que era más habitual en mujeres que en hombres.

Respecto a la terapia anticoagulante, el análisis se centró en la distinción entre la HNF, la heparina de bajo peso molecular, la bivalirudina y la anticoagulación oral.

La enoxaparina disminuye la incidencia de infarto de miocardio y mortalidad en ambos sexos respecto a la terapia con HNF pero aumenta el riesgo de hemorragias graves en mujeres, riesgo que tiende a igualarse al de los varones al ajustar por edad y función renal.

En relación a la bivalirudina, al compararse con la terapia con HNF, la incidencia por sexo de IM y muerte es similar con ambas terapias. Sin embargo, la farmacodinamia impredecible de la HNF conduce con frecuencia a una dosificación excesiva que tiene como consecuencia mayor incidencia de hemorragias en mujeres que reciben esta terapia frente a las que toman bivalirudina. Así mismo, al comparar 3 tipos de tratamientos (bivalirudina + IGP; heparina + IGP y bivalirudina en monoterapia) se demostró que tanto la combinación de heparina con IGP como el sexo femenino constituyen predictores de hemorragia grave.

Los pacientes con FA en tratamiento con antagonistas de la vitamina K presentan una incidencia similar de embolia sistémica, ictus y mortalidad cardiovascular en ambos sexos, con una reducción mayor de las hemorragias severas en mujeres frente a hombres. En contraposición, las mujeres presentaron un peor control del INR en comparación con los hombres.

Por último, el uso de los nuevos anticoagulantes orales está en auge en la actualidad y por ello se han analizado numerosos artículos referentes a ellos. Como conclusiones destacadas, se observa que las mujeres con fibrilación auricular que reciben DOAC tienen menor riesgo de hemorragias graves y menor incidencia de hemorragia intracraneal en comparación con los hombres mientras que en relación al TEV agudo, los DOAC parecen presentar mayor riesgo de hemorragia en mujeres que en hombres. Al realizar una comparación entre warfarina, dabigatrán y rivaroxabán en pacientes con FA, se determinó que el rivaroxabán reducía la tasa de IM principalmente en hombres y que tanto el rivaroxabán como el dabigatrán presentaron menor incidencia de ingresos por insuficiencia cardíaca y menor mortalidad frente al tratamiento con warfarina.

Hay que destacar que en estos estudios el porcentaje medio de participación femenina no llega al 40%, aun teniendo en cuenta que son estudios estratificados por sexo y que tratan diferencias específicas de respuesta a tratamientos entre hombres y mujeres. Esto nos hace pensar que el porcentaje real de mujeres en cualquier otro tipo de ensayo clínico es aún menor.

Establecer las diferencias de género de estos tratamientos solo es posible si al estudiarlos se incluyen un número similar de pacientes femeninas que de varones en los ensayos clínicos aleatorizados. Desgraciadamente, aunque en estos últimos años se está centrando la atención en la importancia de este hecho, la infrarrepresentación de

las mujeres en la investigación clínica sigue siendo una realidad. Por ello es necesario profundizar en el estudio de las razones que impidan a las mujeres acceder a los ensayos e implementar una serie de medidas para alcanzar un porcentaje equitativo entre hombres y mujeres en las futuras investigaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tamargo, J. , Rosano, G. , Walther , Duarte, J. , Niessner, Un. , Kaski, JC. , Ceconi, C. , (...) y Agewall, S . (2017). Gender differences in the effects of cardiovascular drugs. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*, 3 (3), 163–182. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvw042>
2. Jochmann, N., Stangl, K., Garbe, E., Baumann, G., & Stangl, V. (2005). Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *European heart journal*, 26(16), 1585–1595. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi397>
3. Rosano, G. M., Lewis, B., Agewall, S., Wassmann, S., Vitale, C., Schmidt, H., Drexel, H., Patak, A., Torp-Pedersen, C., Kjeldsen, K. P., & Tamargo, J. (2015). Gender differences in the effect of cardiovascular drugs: a position document of the Working Group on Pharmacology and Drug Therapy of the ESC. *European heart journal*, 36(40), 2677–2680. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv161>
4. Kashuba, A. D., & Nafziger, A. N. (1998). Physiological changes during the menstrual cycle and their effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. *Clinical pharmacokinetics*, 34(3), 203–218. <https://doi.org/10.2165/00003088-199834030-00003>
5. Gandhi, M., Aweeka, F., Greenblatt, R. M., & Blaschke, T. F. (2004). Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 44, 499–523. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121453>
6. Harris, R. Z., Benet, L. Z., & Schwartz, J. B. (1995). Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drugs*, 50(2), 222–239. <https://doi.org/10.2165/00003495-199550020-00003>
7. Meibohm, B., Beierle, I., & Derendorf, H. (2002). How important are gender differences in pharmacokinetics?. *Clinical pharmacokinetics*, 41(5), 329–342. <https://doi.org/10.2165/00003088-200241050-00002>
8. Soldin, O. P., Chung, S. H., & Mattison, D. R. (2011). Sex differences in drug disposition. *Journal of biomedicine & biotechnology*, 2011, 187103. <https://doi.org/10.1155/2011/187103>
9. Soldin, O. P., & Mattison, D. R. (2009). Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clinical pharmacokinetics*, 48(3), 143–157. <https://doi.org/10.2165/00003088-200948030-00001>
10. Oertelt-Prigione, S., & Regitz-Zagrosek, V. (2009). Gender aspects in cardiovascular pharmacology. *Journal of cardiovascular translational research*, 2(3), 258-266. <https://doi.org/10.1007/s12265-009-9114-9>

11. Nicolas, J. M., Espie, P., & Molimard, M. (2009). Gender and interindividual variability in pharmacokinetics. *Drug metabolism reviews*, 41(3), 408-421. <https://doi.org/10.1080/10837450902891485>
12. Anderson G. D. (2005). Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? *Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. Journal of women's health* (2002), 14(1), 19–29. <https://doi.org/10.1089/jwh.2005.14.19>
13. Franconi, F., & Campesi, I. (2014). Pharmacogenomics, pharmacokinetics and pharmacodynamics: interaction with biological differences between men and women. *British journal of pharmacology*, 171(3), 580-594. <https://doi.org/10.1111/bph.12362>
14. Stolarz, A. J., & Rusch, N. J. (2018). Gender differences in cardiovascular drugs. Gender differences in the pathogenesis and management of heart disease, 287-302. <https://doi.org/10.1007/s10557-015-6611-8>
15. Freire, A. C., Basit, A. W., Choudhary, R., Piong, C. W., & Merchant, H. A. (2011). Does sex matter? The influence of gender on gastrointestinal physiology and drug delivery. *International journal of pharmaceutics*, 415(1-2), 15–28. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.04.069>
16. Schwartz J. B. (2007). The current state of knowledge on age, sex, and their interactions on clinical pharmacology. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 82(1), 87–96. <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100226>
17. Mojaverian, P., Rocci, M. L., Jr, Conner, D. P., Abrams, W. B., & Vlasses, P. H. (1987). Effect of food on the absorption of enteric-coated aspirin: correlation with gastric residence time. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 41(1), 11–17. <https://doi.org/10.1038/clpt.1987.3>
18. Berg U. B. (2006). Differences in decline in GFR with age between males and females. Reference data on clearances of inulin and PAH in potential kidney donors. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 21(9), 2577–2582. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl227>
19. Spoletini, I., Vitale, C., Malorni, W., & Rosano, G. (2013). Sex differences in drug effects: interaction with sex hormones in adult life. *Sex and gender differences in pharmacology*, 214, 91-105. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-30726-3>
20. Patti ,Giuseppe., De Caterina, Raffaele., Abbate, Rosanna., Andreotti, Felicita., Marzio Biasucci, Luigi., Calabrò, Paolo., (...) y Zimarino, Marco. (2014). Platelet function and long-term antiplatelet therapy in women: is there a gender-specificity? A 'state-of-the-art' paper. *European Heart Journal*, 35 (33), 2213–2223. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu279>
21. Haque, S. F., Matsubayashi, H., Izumi, S., Sugi, T., Arai, T., Kondo, A., & Makino, T.

- (2001). Sex difference in platelet aggregation detected by new aggregometry using light scattering. *Endocrine journal*, 48(1), 33–41. <https://doi.org/10.1507/endocrj.48.33>
22. Zwierzina, W. D., Kunz, F., Kogelnig, R., & Herold, M. (1987). Sex-related differences in platelet aggregation in native whole blood. *Thrombosis research*, 48(2), 161–171. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(87\)90412-9](https://doi.org/10.1016/0049-3848(87)90412-9)
23. Breet, N. J., Sluman, M. A., van Berkel, M. A., van Werkum, J. W., Bouman, H. J., Harmsze, A. M., Kelder, J. C., Zijlstra, F., Hackeng, C. M., & Ten Berg, J. M. (2011). Effect of gender difference on platelet reactivity. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*, 19(11), 451–457. <https://doi.org/10.1007/s12471-011-0189-y>
24. Singla, A., Bliden, K. P., Jeong, Y. H., Abadilla, K., Antonino, M. J., Muse, W. C., Mathew, D. P., Bailon, O., Tantry, U. S., & Gurbel, P. A. (2013). Platelet reactivity and thrombogenicity in postmenopausal women. *Menopause (New York, N.Y.)*, 20(1), 57–63. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31825ebafd>
25. Lawrence, J. B., Leifer, D. W., Moura, G. L., Southern, P., Emery, J. D., Bodenheimer, S. L., & Kramer, W. S. (1995). Sex differences in platelet adherence to subendothelium: relationship to platelet function tests and hematologic variables. *The American journal of the medical sciences*, 309(4), 201–207. <https://doi.org/10.1097/00000441-199504000-00003>
26. Becker, D. M., Segal, J., Vaidya, D., Yanek, L. R., Herrera-Galeano, J. E., Bray, P. F., Moy, T. F., Becker, L. C., & Faraday, N. (2006). Sex differences in platelet reactivity and response to low-dose aspirin therapy. *JAMA*, 295(12), 1420–1427. <https://doi.org/10.1001/jama.295.12.1420>
27. Caulin-Glaser, T., García-Cardena, G., Sarrel, P., Sessa, W. C., & Bender, J. R. (1997). 17 beta-estradiol regulation of human endothelial cell basal nitric oxide release, independent of cytosolic Ca²⁺ mobilization. *Circulation research*, 81(5), 885–892. <https://doi.org/10.1161/01.res.81.5.885>
28. Leng, X. H., Hong, S. Y., Larrucea, S., Zhang, W., Li, T. T., López, J. A., & Bray, P. F. (2004). Platelets of female mice are intrinsically more sensitive to agonists than are platelets of males. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 24(2), 376–381. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000110445.95304.91>
29. Faraday, N., Goldschmidt-Clermont, P. J., & Bray, P. F. (1997). Gender differences in platelet GPIIb-IIIa activation. *Thrombosis and haemostasis*, 77(4), 748–754.
30. Bain, B., & Forster, T. (1980). A sex difference in the bleeding time. *Thrombosis and haemostasis*, 43(2), 131–132.
31. O'BRIEN J. R. (1951). The bleeding time in normal and abnormal subjects. *Journal of clinical pathology*, 4(3), 272–285. <https://doi.org/10.1136/jcp.4.3.272>
32. Becker, D. M., Segal, J., Vaidya, D., Yanek, L. R., Herrera-Galeano, J. E., Bray, P. F., Moy,

- T. F., Becker, L. C., & Faraday, N. (2006). Sex differences in platelet reactivity and response to low-dose aspirin therapy. *JAMA*, *295*(12), 1420–1427. <https://doi.org/10.1001/jama.295.12.1420>
33. Buchanan, M. R., Rischke, J. A., Butt, R., Turpie, A. G., Hirsh, J., & Rosenfeld, J. (1983). The sex-related differences in aspirin pharmacokinetics in rabbits and man and its relationship to antiplatelet effects. *Thrombosis research*, *29*(2), 125–139. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(83\)90134-2](https://doi.org/10.1016/0049-3848(83)90134-2)
34. Ho, P. C., Triggs, E. J., Bourne, D. W., & Heazlewood, V. J. (1985). The effects of age and sex on the disposition of acetylsalicylic acid and its metabolites. *British journal of clinical pharmacology*, *19*(5), 675–684. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1985.tb02695.x>
35. Miners, J. O., Grgurinovich, N., Whitehead, A. G., Robson, R. A., & Birkett, D. J. (1986). Influence of gender and oral contraceptive steroids on the metabolism of salicylic acid and acetylsalicylic acid. *British journal of clinical pharmacology*, *22*(2), 135–142. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1986.tb05240.x>
36. Escolar, G., Bastida, E., Garrido, M., Rodríguez-Gómez, J., Castillo, R., & Ordinas, A. (1986). Sex-related differences in the effects of aspirin on the interaction of platelets with subendothelium. *Thrombosis research*, *44*(6), 837–847. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(86\)90029-0](https://doi.org/10.1016/0049-3848(86)90029-0)
37. Harrison, M. J., & Weisblatt, E. (1983). A sex difference in the effect of aspirin on "spontaneous" platelet aggregation in whole blood. *Thrombosis and haemostasis*, *50*(4), 773–774.
38. Gum, P. A., Kottke-Marchant, K., Poggio, E. D., Gurm, H., Welsh, P. A., Brooks, L., Sapp, S. K., & Topol, E. J. (2001). Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *The American journal of cardiology*, *88*(3), 230–235. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(01\)01631-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(01)01631-9)
39. Berger, J. S., Roncaglioni, M. C., Avanzini, F., Pangrazzi, I., Tognoni, G., & Brown, D. L. (2006). Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, *295*(3), 306–313. <https://doi.org/10.1001/jama.295.3.306>
40. Jochmann, Nicoline. , Stangl, Karl. , Garbe, Edeltraut. , Baumann, Gert. , Stangl, Verena . (2005). Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *European Heart Journal*, *26*(16), 1585–1595. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi397>
41. Hidalgo, Rafael., Almendro, Souto, Juan Carlos., Arribas , Fernando., Gómez Doblas, Juanjo ., García-Moll, Xavier., Lekuona, Iñaki. (2019). Curso trombo. [Trabajo en línea]. Recuperado de: https://titulomasterentrombosis.com/wp-content/uploads/2019/12/05_curso_trombo.pdf
42. Fernández-Ortiz, Antonio., Núñez-Gil, Iván., Ruiz-Mateos, Borja. y Ibáñez, Borja. (2011).

Propiedades de los diferentes inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa: ¿se puede aceptar el efecto de clase? *Rev Esp Cardiol*, 11(A), 3-7. [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(11\)70002-4](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(11)70002-4)

43. Alexander, K. P., Chen, A. Y., Newby, L. K., Schwartz, J. B., Redberg, R. F., Hochman, J. S., Roe, M. T., Gibler, W. B., Ohman, E. M., Peterson, E. D., & CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Investigators. (2006). Sex differences in major bleeding with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: results from the CRUSADE initiative. *Circulation*, 114(13), 1380–1387. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.620815>
44. Leopold, Jane . (2006). Small-Molecule Glycoprotein IIb/IIIa Antagonists and Bleeding Risk in Women: Too Much of a Good Thing? *Circulation*, 114(13), 1344-1346. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.647883>
45. Froissart, M., Rossert, J., Jacquot, C., Paillard, M., & Houillier, P. (2005). Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 16(3), 763–773. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004070549>
46. Schreuder, M. M., Badal, R., Boersma, E., Kavousi, M., Roos-Hesselink, J., Versmissen, J., Visser, L. E., & Roeters van Lennep, J. E. (2020). Efficacy and Safety of High Potent P2Y12 Inhibitors Prasugrel and Ticagrelor in Patients With Coronary Heart Disease Treated With Dual Antiplatelet Therapy: A Sex-Specific Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*, 9(4), e014457. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014457>
47. S. Berger, Jeffrey., L. Bhatt, Deepak., P. Cannon, Christopher., Chen ,Zhengming., Jiang, Lixin., B. Jones, James., (...) y B. Berger ,Peter. (2009). The Relative Efficacy and Safety of Clopidogrel in Women and Men: A Sex-Specific Collaborative Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(21), 1935-1945. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.05.074>.
48. Yu, J., Baber, U., Mastoris, I., Dangas, G., Sartori, S., Steg, P. G., Cohen, D. J., Giustino, G., Chandrasekhar, J., Ariti, C., Witzenbichler, B., Henry, T. D., Kini, A. S., Krucoff, M. W., Gibson, C. M., Chieffo, A., Moliterno, D. J., Colombo, A., Pocock, S., & Mehran, R. (2016). Sex-Based Differences in Cessation of Dual-Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention With Stents. *JACC. Cardiovascular interventions*, 9(14), 1461–1469. [10.1016/j.jcin.2016.04.004](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.04.004)
49. Gewalt, Senta., Lahu, Shqipdona., Ndrepepa, Gjin., Pellegrini, Costanza., Bernlochner, Isabell., Neumann, Franz-Josef., (...) y Mayer, Katharina. (2021). Efficacy and Safety of Ticagrelor Versus Prasugrel in Women and Men with Acute Coronary Syndrome: A Pre-specified, Sex-Specific Analysis of the ISAR-REACT 5 Trial. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, [Publicación en línea]. [10.5551/jat.62776](https://doi.org/10.5551/jat.62776)
50. Moya Rodríguez, R.M., Montero Balosa, M.C.. (2012). Anticoagulantes clásicos. Elsevier: Farmacéuticos de Atención Primaria, 10(2), 50-54. Recuperado del sitio web

de Elsevier: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmaceuticos-atencion-primaria-317-articulo-anticoagulantes-clasicos-X2172376112656193>

51. Fareed, J., Hoppensteadt, D., Walenga, J., Iqbal, O., Ma, Q., Jeske, W., & Sheikh, T. (2003). Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of enoxaparin : implications for clinical practice. *Clinical pharmacokinetics*, 42(12), 1043–1057. <https://doi.org/10.2165/00003088-200342120-00003>
52. Mega, J. L., Morrow, D. A., Ostör, E., Dorobantu, M., Qin, J., Antman, E. M., Braunwald, E. (2007). Outcomes and optimal antithrombotic therapy in women undergoing fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*, 115(22), 2822–2828. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.679548>
53. Lansky, A. J., Mehran, R., Cristea, E., Parise, H., Feit, F., Ohman, E. M., White, H. D., (...) y Stone, G. W. (2009). Impact of gender and antithrombin strategy on early and late clinical outcomes in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (from the ACUITY trial). *The American journal of cardiology*, 103(9), 1196–1203. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.01.030>
54. Venetsanos, D., Sederholm Lawesson, S., Fröbert, O., Omerovic, E., Henareh, L., Robertsson, L., Linder, R., Götberg, (...) y Swahn, E. (2019). Sex-related response to bivalirudin and unfractionated heparin in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: A subgroup analysis of the VALIDATE-SWEDEHEART trial. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*, 8(6), 502–509. <https://doi.org/10.1177/2048872618803760>
55. Chacko, M., Lincoff, A. M., Wolski, K. E., Cohen, D. J., Bittl, J. A., Lansky, A. J., ... & Topol, E. J. (2006). Ischemic and bleeding outcomes in women treated with bivalirudin during percutaneous coronary intervention: A subgroup analysis of the Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events (REPLACE)–2 trial. *American heart journal*, 151(5), 1032-e1. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.01.030>
56. Yong, C. M., Tremmel, J. A., Lansberg, M. G., Fan, J., Askari, M., & Turakhia, M. P. (2020). Sex Differences in Oral Anticoagulation and Outcomes of Stroke and Intracranial Bleeding in Newly Diagnosed Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*, 9(10), e015689. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.015689>
57. Greenwood, B. N., Carnahan, S., & Huang, L. (2018). Patient-physician gender concordance and increased mortality among female heart attack patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(34), 8569–8574. <https://doi.org/10.1073/pnas.1800097115>
58. US Department of Health and Human Services. (2011). Women's health USA 2011. Disponible en mchb.hrsa.gov/whusa10/popchar/pages/109wv.html Accessed December, 12.
59. Avgil Tsadok, M., Jackevicius, C. A., Rahme, E., Humphries, K. H., & Pilote, L. (2015). Sex differences in dabigatran use, safety, and effectiveness in a population-based cohort of

patients with atrial fibrillation. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 8(6), 593-599. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001398>

60. Moseley, A., Doukky, R., Williams, K. A., Jaffer, A. K., & Volgman, A. S. (2017). Indirect Comparison of Novel Oral Anticoagulants in Women with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of women's health (2002)*, 26(3), 214–221. <https://doi.org/10.1089/jwh.2016.5892>
61. Senoo, K., & Lip, G. Y. (2016). Female Sex, Time in Therapeutic Range, and Clinical Outcomes in Atrial Fibrillation Patients Taking Warfarin. *Stroke*, 47(6), 1665–1668. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013173>
62. Pancholy, S. B., Sharma, P. S., Pancholy, D. S., Patel, T. M., Callans, D. J., & Marchlinski, F. E. (2014). Meta-analysis of gender differences in residual stroke risk and major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants. *The American journal of cardiology*, 113(3), 485–490. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.10.035>
63. Vinereanu, D., Stevens, S. R., Alexander, J. H., Al-Khatib, S. M., Avezum, A., Bahit, M. C., Granger, C. B., Lopes, R. D., Halvorsen, S., Hanna, M., Husted, S., Hylek, E. M., Mărgulescu, A. D., Wallentin, L., & Atar, D. (2015). Clinical outcomes in patients with atrial fibrillation according to sex during anticoagulation with apixaban or warfarin: a secondary analysis of a randomized controlled trial. *European heart journal*, 36(46), 3268–3275. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv447>
64. Humphries, K. H., Kerr, C. R., Connolly, S. J., Klein, G., Boone, J. A., Green, M., Sheldon, R., Talajic, M., Dorian, P., & Newman, D. (2001). New-onset atrial fibrillation: sex differences in presentation, treatment, and outcome. *Circulation*, 103(19), 2365–2370. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.19.2365>
65. Schwarb, H., & Tsakiris, D. A. (2016). New Direct Oral Anticoagulants (DOAC) and Their Use Today. *Dentistry journal*, 4(1), 5. <https://doi.org/10.3390/dj4010005>
66. Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Braunwald, E., Hoffman, E. B., Deenadayalu, N., Ezekowitz, M. D., Camm, A. J., Weitz, J. I., Lewis, B. S., Parkhomenko, A., Yamashita, T., & Antman, E. M. (2014). Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet (London, England)*, 383(9921), 955–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)
67. Proietti, M., Cheli, P., Basili, S., Mazurek, M., & Lip, G. Y. (2017). Balancing thromboembolic and bleeding risk with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): A systematic review and meta-analysis on gender differences. *Pharmacological research*, 117, 274–282. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.01.004>
68. Pancholy, S. B., Sharma, P. S., Pancholy, D. S., Patel, T. M., Callans, D. J., & Marchlinski, F. E. (2014). Meta-analysis of gender differences in residual stroke risk and major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with oral

- anticoagulants. *The American journal of cardiology*, 113(3), 485–490. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.10.035>
69. Loffredo, L., Violi, F., & Perri, L. (2016). Sex related differences in patients with acute venous thromboembolism treated with new oral anticoagulants. A meta-analysis of the interventional trials. *International journal of cardiology*, 212, 255–258. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.086>
70. Dentali, F., Sironi, A. P., Gianni, M., Orlandini, F., Guasti, L., Grandi, A. M., Franchini, M., Ageno, W., & Squizzato, A. (2015). Gender Difference in Efficacy and Safety of Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation or Venous Thromboembolism: A Systematic Review and a Meta-Analysis of the Literature. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 41(7), 774–787. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1564042>
71. Law, S., Lau, W., Wong, I., Lip, G., Mok, M. T., Siu, C. W., & Chan, E. W. (2018). Sex-Based Differences in Outcomes of Oral Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(3), 271–282. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.066>
72. Beyer-Westendorf, Jan. (2019). DOACS in women: pros and cons. *Thrombosis research*, 181(1), 19-22. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(19\)30361-5](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(19)30361-5)
73. Palamaner Subash Shantha, G., Mentias, A., Inampudi, C., Kumar, A. A., Chaikriangkrai, K., Bhise, V., (...) y Vaughan Sarrazin, M. S. (2017). Sex-Specific Associations of Oral Anticoagulant Use and Cardiovascular Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*, 6(8), e006381. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006381>
74. Van Diemen, Jeske. , Verdonk, Petra. , Chieffo, Alaide. , Regar, Evelyn. , Mauri, Fina. , (...) y Appelman, Yolande . (2021). The importance of achieving sex- and gender-based equity in clinical trials: a call to action. *European Heart Journal*, 42(31), 2990–2994. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab457>
75. Melloni, Chiara. , S. Berger, Jeffrey. , Y Wang, Tracy. , Gunes , Funda. , Stebbins, Amanda ., (...) y Newby, L Kristin . (2010). Representation of women in randomized clinical trials of cardiovascular disease prevention. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 3, 135–142. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.110.868307>
76. Gruca, T.S., Hottel, W.J., Comstock, J. , Olson, Anna., Rosenthal, Gary E. (2018). Sex and cardiovascular disease status differences in attitudes and willingness to participate in clinical research studies/clinical trials. *Trials*, 19, 300. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2667-7>
77. Robinet, P., Milewicz, DM, Cassis, LA, Leeper, NJ, Lu, HS y Smith, JD (2018). Consideración de las diferencias de sexo en el diseño y presentación de informes de estudios experimentales de patología arterial: declaración del consejo de ATVB. *Arteriosclerosis, trombosis y biología vascular*, 38 (2), 292-303. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309524>

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar me gustaría agradecer a Raquel su ayuda y su paciencia para resolver mis dudas y por su cercanía desde el primer momento.

También agradecer a mis amigas, por haber compartido conmigo estos años de carrera y sin las cuales yo no habría llegado hasta aquí. Gracias por hacerme el camino más fácil y por apoyarme siempre.

Por último y no menos importante, agradecer a mi familia. Gracias por estar orgullosos de mí y por haber sido siempre un ejemplo de lo que me quiero convertir en el futuro.