

Género y riesgo cardiovascular, características de sus variables, revisión técnico científica de un tema de vanguardia

Dres Jorge Andrés Hernández Navas,¹ Juan Sebastián Therán León,² Luis Andrés Dulcey Sarmiento,³ Jaime Alberto Gómez Ayala,⁴ Valentina Ochoa Castellanos,⁵ Valentina Hernández Navas⁶

¹ Facultad de medicina. Médico Interno, Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia.

² Facultad de medicina. Residente de medicina familiar. Universidad de Santander, Bucaramanga.

³ Médico especialista en Medicina Interna. Universidad de Mérida, Venezuela. Fellowship in Angiology and vascular Medicine European Independent Foundation.

⁴ Facultad de medicina. Médico especialista en medicina interna. Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

⁵ Estudiante de pregrado de fonoaudiología, Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia.

⁶ Facultad de odontología. Estudiante de pregrado. Universidad Santo Tomás, Bucaramanga, Colombia.

Resumen

A pesar de un creciente cuerpo de evidencia, las distintas contribuciones del sexo biológico y la dimensión sociocultural del género a las manifestaciones y resultados de la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca siguen siendo desconocidas. Es necesario dilucidar el entrelazamiento de las diferencias basadas en el sexo en los mecanismos genéticos y hormonales con la dimensión compleja del género y sus diferentes componentes y determinantes, que dan como resultado diferentes fenotipos de enfermedades

en mujeres y hombres. El aumento de la conciencia de los efectos del género ha dado lugar a esfuerzos para medir el género en estudios clínicos retrospectivos y prospectivos y el desarrollo de puntajes de género. Sin embargo, los efectos sinérgicos u opuestos del sexo y el género sobre las características cardiovasculares y sobre los mecanismos de la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca aún no se han descrito sistemáticamente. En esta revisión, resumimos la evidencia contemporánea sobre los distintos efectos del sexo y el género, así como de sus interacciones sobre la enfermedad cardiovascular, analizando cómo influyen favorable o desfavorablemente en la patogenia, las manifestaciones clínicas y las respuestas al tratamiento en pacientes con cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca. Aún faltan consideraciones específicas de los factores relacionados con el sexo y el género en la disforia de género o en las interacciones corazón-cerebro y su asociación con la enfermedad cardiovascular.

Correspondencia: Dr. Jorge Andrés Hernández Navas
Correo electrónico: jorgeandreshernandez2017@gmail.com

Palabras claves. Biología cardiovascular, enfermedades cardiovasculares, salud pública.

Gender and Cardiovascular Risk, Characteristics of its Variables, a Technical-scientific Review of a Cutting-edge Topic

Summary

Despite a growing body of evidence, the distinct contributions of biological sex and the sociocultural dimension of gender to the manifestations and outcomes of ischemic heart disease and heart failure remain unknown. There is a need to elucidate the interplay of sex differences in genetic and hormonal mechanisms with the complex dimension of gender and its different components and determinants that result in different disease phenotypes in women and men. Increasing awareness of the impact of gender has led to efforts to measure gender in retrospective and prospective clinical studies and to the development of gender scores. However, the synergistic or opposing effects of sex and gender on cardiovascular characteristics and mechanisms of ischemic heart disease and heart failure have not yet been systematically described. In this review, we summarize the current evidence on the different effects of sex and gender and their interactions on cardiovascular disease, and analyse how they favorably or unfavorably influence the pathogenesis, clinical manifestations and response to treatment in patients with ischemic heart disease or heart failure. Specific considerations of sex and gender-related factors in gender dysphoria or heart-brain interactions and their association with cardiovascular disease are still lacking.

Keywords. Cardiovascular biology, cardiovascular disease, public health.

Abreviaturas

CI: Cardiopatía isquémica.

IC: Insuficiencia cardíaca.

ECV: Enfermedad cardiovascular.

EAC: Enfermedad arterial coronaria.

GWAS: Asociación del genoma completo.

CAD: Enfermedad arterial coronaria, Variables relacionadas con el sexo y el género sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).

MACE: Eventos adversos.

SCA: Síndrome coronario agudo.

CI: Comunicación interauricular.

IC: Insuficiencia cardíaca.

MINOCA: Infarto de miocardio con arterias coronarias no obstructivas.

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, de rango medio (HFmrEF) o conservada (HFpEF).

Introducción

El término “medicina de género” se introdujo por primera vez a fines de la década de 1990.¹ La medicina de género es el estudio de cómo las enfermedades difieren entre hombres y mujeres en términos de prevención, manifestaciones clínicas, enfoques diagnósticos y terapéuticos, pronóstico, efectos psicosociales e interacciones con el sistema de atención médica. La Organización Mundial de la Salud define la medicina de género como el estudio de cómo las diferencias socioculturales (basadas en el género) y biológicas (basadas en el sexo) influyen en la salud de un individuo.^{2,3} Las diferencias biológicas entre hembras y machos comprenden diferencias genéticas y diferencias en el estado hormonal. Por el contrario, el género sociocultural se refiere a normas construidas socialmente que imponen y determinan roles, relaciones y poder posicional para los individuos en una sociedad y un tiempo específicos.⁴ Las diferencias biológicas entre mujeres y hombres fueron el foco de la Organización para el Estudio de las Diferencias Sexuales, fundada en 2006 en los EE.UU. La Sociedad Internacional de Medicina de Género, fundada en 2007 por Vera Regitz-Zagrosek y colegas en Berlín, Alemania, se centró en la integración del sexo biológico y el género sociocultural⁵ sobre la base del concepto de que el sexo y el género existen juntos en un individuo e interactúan estrechamente.⁶ Los fundadores de la Sociedad Internacional para la Medicina de Género utilizaron la medicina de género como sinónimo de medicina sensible al sexo y sensible al género, que comprende aspectos tanto biológicos como socioculturales. Este concepto también es compartido por el proyecto “Gendered Innovations” implementado por Londa Schiebinger en la Universidad de Stanford, EE.UU., así como por la Oficina Canadiense para la Salud de la Mujer.⁷⁻¹⁰ Ambas organizaciones proporcionaron definiciones y contribuyeron sustancialmente a una mejor comprensión de los roles del sexo biológico y el género sociocultural en la salud y la enfermedad. Sin embargo, a pesar de estos esfuerzos y acuerdos, el conocimiento de cómo el sexo biológico y el género sociocultural modifican los fenotipos de las enfermedades aún es limitado. En particular, tenemos una comprensión muy limitada del concepto de que el sexo y el género pueden ejercer efectos opuestos en los resultados de la enfermedad. Este efecto

contrario puede atribuirse, al menos en parte, a la complejidad y multidimensionalidad del sexo y el género, así como a la falta de investigaciones específicas sobre su interacción. De hecho, el sexo y el género se superponen, interactúan, influyen e incluso se oponen de forma dinámica. Sin embargo, la investigación en el campo de la medicina de género ha sido criticada por la falta de definiciones claras de sexo y género y el uso arbitrario de ambos términos, lo que limita su aplicación.¹¹ En esta revisión, nuestro objetivo es proporcionar definiciones claras y ejemplos de mecanismos relacionados con el sexo y el género en la salud y la enfermedad. Además, es importante analizar la contribución de cada una de estas dos dimensiones y sus componentes, para diseccionar los mecanismos y causalidades de las enfermedades, algo fundamental para avanzar en la investigación en medicina de género. Por lo tanto, discutimos los distintos efectos de los mecanismos relacionados con el sexo y el género en la cardiopatía isquémica (CI) y la insuficiencia cardíaca (IC) al describir los mecanismos puramente dependientes del sexo, los efectos del género y su efecto combinado en el manejo de la enfermedad, factores de riesgo y fenotipos. Finalmente, destacamos áreas actualmente inexploradas de interacción entre sexo y género, como la enfermedad cardiovascular (ECV) en personas con disforia de género.

Cuadro 1. Términos comunes utilizados en medicina de género

Sexo biológico

Cualquiera de las dos categorías principales (masculino y femenino) en las que se clasifican los seres humanos y la mayoría de las demás especies en función de sus funciones reproductivas, cromosomas sexuales, hormonas sexuales, gónadas y genitales.

Intersexual

Describe a los individuos que nacen con características sexuales biológicas, incluidos los patrones cromosómicos, las gónadas o los genitales, que no se ajustan a las nociones binarias típicas de cuerpos masculinos o femeninos.

Género

Se refiere a los roles, comportamientos, expresiones e identidades socialmente construidos de niñas, niños, mujeres, hombres y personas de género

diverso. El género no es binario ni fijo. El género tiene cuatro dimensiones.

Roles de género

Normas de comportamiento que una sociedad o cultura designa como típicamente masculinas o femeninas.

Identidad de género

El sentido interno de sí mismo de una persona como mujer, hombre o como un género diverso.

Relaciones de género

Se refieren a cómo interactuamos o somos tratados por personas en el mundo que nos rodea sobre la base de nuestro género adscrito.

Género institucionalizado

Refleja la distribución del poder entre géneros en las instituciones políticas, educativas y sociales de la sociedad.

Cisgénero

Se refiere a las personas cuya identidad de género corresponde al sexo que les fue asignado al nacer.

Disforia de género

El sentimiento de incomodidad o angustia que ocurre cuando la identidad de género difiere del sexo biológico.

Transgénero

Describe a las personas con una identidad de género que no coincide con el sexo que se les asignó al nacer.

Terapia hormonal cruzada o terapia hormonal de afirmación de género

Terapia hormonal que involucra la administración de hormonas sexuales y otros medicamentos hormonales en personas transgénero o de género no conforme con el fin de alinear más estrechamente sus características sexuales secundarias con su identidad de género.

Sexo biológico en ECV

Clasificación del sexo

En la mayoría de los estudios experimentales, el sexo se define mediante un enfoque estático y binario que se basa en genes, hormonas y órga-

nos reproductivos. En los sistemas de cultivo celular, la derivación de células de un organismo femenino o masculino o la presencia de cromosomas sexuales es decisiva para la definición de sexo. En modelos animales, los tres criterios se pueden utilizar para categorizar el sexo según el sistema binario y para excluir animales que no encajan en este sistema. En los seres humanos, sin embargo, la comprensión binaria del sexo biológico (femenino o masculino) es limitada porque los diversos grados de expresión de los genes y las hormonas que causan los fenotipos intersexuales pueden provocar un desacuerdo entre las diferentes categorizaciones (es decir, entre los cromosomas sexuales, las hormonas y los órganos genitales al nacer). Esta limitación condujo a la inclusión de una categoría “diversa” en los certificados de nacimiento alemanes. Por lo general, la categoría “diversa” aún no se ha utilizado en estudios clínicos porque el número de personas intersexuales es bajo (< 1% de la población), la información suele ser difícil de evaluar y la investigación adecuada requeriría estudios específicos. La intersexualidad debe distinguirse claramente de la disforia de género o transgénero.

Por lo tanto, actualmente se mantiene una clasificación binaria del sexo biológico, independiente del género, en la investigación cardiovascular experimental y clínica, aunque la evidencia sólida indica que esta conceptualización es imperfecta y solo puede ser un indicador de una realidad biológica más matizada. Sin embargo, incluir una definición binaria de sexo tiene claras ventajas sobre las investigaciones ciegas al sexo que aún existen.¹² Los futuros enfoques mejorados deberían aspirar a incluir información sobre los modificadores del estado sexual, como las variantes de los cromosomas sexuales en las células, el estado hormonal de las células, los modelos animales o humanos, y las condiciones ambientales.¹³ También se deben hacer esfuerzos para separar los efectos del sexo y el género, por ejemplo, excluyendo los efectos del género cuando se analiza el sexo.

Determinantes genéticos específicos del sexo de los fenotipos cardiovasculares

Los mecanismos genéticos son una vía de enfermedad puramente biológica en las ECV, independientemente del género. Los estudios han destacado el papel del cromosoma X en los efectos específicos del sexo en la ECV humana.^{13,14} Además, utilizando datos del Biobanco del Reino Unido, los investigadores han evaluado el grado en que los antecedentes genéticos contribuyen a

las diferencias específicas de sexo en una gran cantidad de rasgos que están parcialmente asociados con el riesgo de ECV.¹⁵ Aproximadamente el 50% de los rasgos binarios tenían diferencias significativas en la heredabilidad genética entre los sexos, lo que indica la presencia de variantes genéticas y arquitectura genética subyacentes específicas del sexo. La mayoría de los marcadores específicos de sexo se ubicaron en autosomas. Este estudio es un paso importante hacia la inclusión de marcadores genéticos específicos del sexo en la investigación para comprender la susceptibilidad a enfermedades en enfermedades humanas.^{15,16} De acuerdo con estos resultados, se han informado mecanismos genéticos ligados al sexo que podrían influir en la propensión sesgada por el sexo a la enfermedad arterial coronaria (EAC) y la fibrilación auricular.^{17,18} De hecho, un estudio de asociación del genoma completo (GWAS) combinado con metabolómica dirigida identificó una asociación específica del sexo entre la enfermedad arterial coronaria (CAD) y la enzima mitocondrial carbamoyl-fosfato sintetasa 1, lo que sugiere un nuevo objetivo potencial para enfoques de tratamiento específicos del sexo en la CAD.¹⁷ Los mecanismos subyacentes a las diferencias relacionadas con el sexo en la expresión de genes autosómicos no se comprenden por completo, pero podrían explicarse por las diferencias en los niveles de factores de transcripción que resultan de la impronta específica del sexo. En conjunto, estos estudios proporcionan pruebas convincentes de que los mecanismos genéticos resultantes de las diferencias relacionadas con el sexo en los cromosomas conducen a diferencias específicas del sexo en la expresión génica y los fenotipos de ECV.

Esteroides sexuales en ECV

Numerosos estudios han descrito los efectos de las hormonas sexuales en las células cardiovasculares, los órganos y los fenotipos de enfermedades (revisados previamente).¹⁹⁻²¹ Sin embargo, los efectos del entorno físico o socio-cultural, la nutrición o el estrés (es decir, los efectos del género) no siempre fueron excluidos en estos informes. Solo unos pocos estudios que describen los efectos de los esteroides sexuales, como el estradiol y la testosterona, sobre la regulación génica en el tejido adiposo, el transcriptoma hepático y las redes génicas asociadas con la regulación metabólica, inmune y vascular han superado esta limitación al excluir los efectos ambientales.²² Los genes afectados se asociaron con rasgos de enfermedades huma-

nas como CAD, diabetes mellitus y enfermedad inflamatoria intestinal, lo que sugiere que estos rasgos de enfermedades surgen como resultado de mecanismos biológicos. Además, se investigó la asociación entre los niveles de lípidos séricos y los esteroides sexuales en personas transgénero que recibían terapia hormonal cruzada, lo que permitió diferenciar entre los mecanismos relacionados con el sexo y los relacionados con el género.²³ El estudio encontró que las mujeres cisgénero tenían niveles plasmáticos de HDL más altos y niveles plasmáticos de VLDL y LDL más bajos que los hombres cisgénero, que estas diferencias relacionadas con el sexo no eran evidentes en los niños prepúberes y que se produjo un aumento significativo en los niveles de HDL en mujeres trans. Al nacer (hombres asignados) que reciben terapia hormonal cruzada, lo que indica que las hormonas sexuales, y no el género, regulan el metabolismo de los lípidos in vivo.²³ Estos datos respaldan aún más la suposición del control hormonal del metabolismo del colesterol, lo que podría contribuir al dimorfismo sexual observado en el riesgo de ECV después de la menarquia.²³

Interacción específica del sexo de genes y hormonas

La creciente evidencia sugiere que las hormonas sexuales tienen diferentes acciones en las células cardiovasculares de mujeres y hombres. En consecuencia, un estudio ex vivo de muestras de miocardio obtenidas de pacientes con estenosis de la válvula aórtica en el momento de la cirugía demostró que una serie de genes en los cardiomiocitos se regulaban de manera específica según el sexo después del tratamiento con estradiol.²⁴ Por ejemplo, MYLIP aumentó con el tratamiento con estradiol en muestras de corazón y cardiomiocitos de hombres, pero no en muestras de mujeres.²⁴ En fibroblastos cardíacos, el tratamiento con estradiol durante 24 h resultó en una regulación negativa significativa en la expresión de colágeno I y III en ratas hembra, mientras que ambos colágenos aumentaron en fibroblastos cardíacos de ratas macho.²⁵ La regulación del colágeno específica del sexo inducida por estradiol también se detectó en fibroblastos cardíacos humanos, lo que indica que esta regulación se conserva en todas las especies.²⁵ En el mismo estudio, la fosforilación específica del sexo en diferentes serinas del receptor de estrógeno α y el receptor de estrógeno β y la unión de estos receptores a diferentes sitios de los promotores de los genes que codifican el colágeno I y el colágeno III causaron una

diferencia relacionada con el sexo en la respuesta fisiológica al estradiol, lo que respalda aún más el concepto de que las hormonas sexuales ejercen diferentes efectos fisiológicos en el sistema cardiovascular masculino y femenino.

Interacciones entre sexo y género en salud y enfermedad a lo largo del ciclo vital

Los cromosomas sexuales y las hormonas sexuales están activos durante todo el ciclo de vida, comenzando en las células germinales y continuando en el embrión, el feto, el niño, el adulto y el individuo anciano y enfermo. Los factores biológicos interactúan con la dimensión sociocultural del género (incluidos los atributos psicológicos, el entorno físico y social y el estilo de vida) en todas las etapas del curso de la vida.

Para lograr este objetivo, varios investigadores han desarrollado instrumentos para medir influencia del género.^{32,33,35-39} Los índices o puntajes de género incorporan los aspectos multidimensionales del género en una sola variable y, por lo tanto, no pueden cubrir toda la complejidad del género. Sin embargo, en estos puntajes se ha integrado una gran cantidad de atributos socioculturales que caracterizan a mujeres y hombres en las sociedades occidentales, y varios puntajes se han validado y aplicado con éxito en estudios clínicos.^{32,37} La primera puntuación de género utilizada en estudios clínicos sobre ECV incorporó más de 50 variables que representaban el género en una única variable continua, con un rango de 0 (género masculino) a 100 (género femenino).^{32,33} La implementación exitosa de esta puntuación de género en el análisis permitió a los investigadores investigar la influencia del género en los criterios de valoración clínicos en > 1000 pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) en la cohorte GENESIS-PRAXY. El estudio demostró una asociación fuerte e independiente entre el género, los factores de riesgo de ECV y los criterios de valoración clínicos.³³ Los puntajes de género brindan la oportunidad de incluir el género como una variable única y continua en los modelos de regresión logística u otros enfoques estadísticos y, por lo tanto, agregan una dimensión adicional a la clasificación actualmente demasiado simplificada de ser hombre, intersexual o mujer en la investigación clínica.^{37,40,41} Además, la consideración de los efectos individuales relacionados con el género en los puntos finales clínicos permite la identificación de nuevos factores de riesgo de ECV para el diseño de estrategias preventivas individualizadas.³⁹ Hasta la fecha, varios métodos están disponibles (y coexisten) para aplicar de manera

confiable la perspectiva del sexo y el género a los enfoques de investigación prospectivos y retrospectivos.^{35,39,42-44} También existe un acuerdo general de que los individuos masculinos obtienen puntajes más bajos (tienen más características masculinas) en el puntaje de género, mientras que las mujeres obtienen puntajes más altos (tienen más características femeninas), pero ambos sexos tienen rasgos masculinos y femeninos.

Efectos relacionados con el género versus efectos relacionados con el sexo

El estudio GENESIS-PRAXY analizó el efecto de variables relacionadas con el sexo y el género sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) a largo plazo y los eventos adversos mayores (MACE) entre adultos jóvenes con SCA.³⁸ Las mujeres tenían un peor pronóstico en general que los hombres y reportaron peores funciones físicas y mentales. Los factores relacionados con el género, como el puntaje de feminidad, el apoyo social y la responsabilidad del trabajo doméstico, tuvieron una asociación más estrecha con la CVRS que las variables basadas en el sexo.³⁸ En un estudio adicional, los mismos autores demostraron que el sexo biológico femenino reducía el riesgo de MACE en un 50%, mientras que el sexo femenino quintuplicaba el riesgo.³³ La misma puntuación de género, adaptada para el sistema social alemán, se aplicó en el estudio *GendAge* alemán en 1100 personas mayores.⁴⁵ Las diferencias en algunas variables clínicas, como la fuerza de prensión y el síndrome metabólico, se debieron principalmente al sexo biológico, mientras que otras (nivel de presión arterial sistólica, velocidad de la onda del pulso, índice de masa corporal y depresión) podrían atribuirse predominantemente al género. Lo que es más importante, el rendimiento cognitivo se asoció positivamente con el sexo biológico femenino, pero se asoció negativamente con el género femenino: los modelos de regresión múltiple que incluían tanto el género como el sexo como covariables competitivas revelaron un coeficiente de regresión de +2,47 para el sexo biológico y -3,58 para el género para el sexo femenino variable dependiente de rendimiento cognitivo.⁴⁵ Ambos estudios muestran que cada una de estas dos variables influye en los puntos finales clínicos de una manera distinta y, a veces, incluso pueden tener efectos opuestos en los resultados, como se demostró para el rendimiento cognitivo o MACE.

Nuestro grupo aplicó una puntuación de género que se basó en siete elementos socioculturales en la cohorte suiza COGEN de 3000 personas infectadas con SARS-CoV-2.⁴⁶ Encontramos que

los factores biológicos y relacionados con el género contribuyen de manera diferente al curso de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y deberían incluirse en los modelos de predicción de riesgo.⁴⁶ La inclusión de factores relacionados con el género es de especial importancia en la era de la medicina de precisión y la inteligencia artificial porque no lograremos obtener modelos de predicción de riesgo equitativos para todos los individuos sin la consideración de variables relacionadas con el sexo y el género.⁴⁷

En conjunto, estos estudios, realizados en diferentes sociedades, indican que el género depende del entorno sociocultural de la cohorte y de las variables disponibles para definir el género en esa cohorte específica. Evidencia científica sólida indica que las variables o puntajes relacionados con el género nos permiten caracterizar a las personas más allá del sexo biológico e incluso podrían revelar efectos opuestos del género y el sexo biológico en los resultados clínicos.^{32,33,37-39,45} Aunque la discusión sobre el método más óptimo para medir el género aún está en curso, es evidente que el género debe tenerse en cuenta en los estudios clínicos para comprender mejor el desarrollo de enfermedades humanas.

Influencia combinada del sexo y el género en las ECV

Cuidado de la salud cardiovascular

Los sistemas de salud occidentales con frecuencia descuidan los determinantes socioculturales de la salud (DSCS) en las ECV.⁴⁸ Factores socioculturales como el bajo nivel socioeconómico, la educación formal limitada, los niveles de estrés, la baja alfabetización en salud y el acceso limitado a la atención médica de alta calidad, algunos de los cuales están sobrerrepresentados en mujeres y son característicos del género femenino, son factores de confusión importantes cuando se comparan grupos con ECV.⁴⁸ Los bajos niveles de ingresos y apoyo social, así como la falta de diversidad entre los médicos de cardiología y dentro de las cohortes de ensayos clínicos, también contribuyen a las desigualdades en la atención médica de las ECV.⁴⁹ En nuestro estudio, la vejez, el nivel socioeconómico bajo y la escasa alfabetización en salud se correlacionaron con una subestimación del propio riesgo de ECV, así como con malos resultados para las mujeres.⁵⁰ Estos datos enfatizan la importancia de desarrollar conceptos específicos de género en la implementación de DSCS para el manejo del paciente.⁴⁸

Ejemplos de efectos específicos de género en la atención médica de las ECV incluyen retrasos persistentes en el tratamiento observados en mujeres con SCA, así como diagnósticos y tratamientos insuficientes de mujeres con ECV.⁵⁰ Un análisis nacional de 450.000 pacientes con ECV en Suiza demostró que las mujeres tenían menos probabilidades de ser admitidas en una unidad de cuidados intensivos que los hombres de la misma edad, a pesar de tener una enfermedad similar o más grave.⁵⁰ Aunque estas disparidades relacionadas con el género en el cuidado de la salud de las ECV se conocen desde hace décadas, permanecen esencialmente sin cambios en la medicina contemporánea y tienen un efecto desventajoso para las mujeres.⁵⁰ El desarrollo de centros cardíacos específicamente para mujeres podría ayudar a mejorar esta situación, porque estas instituciones podrían implementar conceptos sensibles al género para contrarrestar la desventaja femenina en DSCS en medicina cardiovascular.⁵⁰

Factores de riesgo y prevención

La mayor parte de las manifestaciones y eventos clínicos en pacientes con EAC se debe a la EAC obstructiva, que es causada principalmente por aterosclerosis y representa el 90-95% de los casos clínicos de SCA.⁴⁸⁻⁵⁰ La alta tasa de EAC obstructiva se debe en parte a una mayor acumulación de factores de riesgo ateroescleróticos en hombres que en mujeres.⁴⁵⁻⁵⁰ Además, el sexo masculino es un factor de riesgo cardiovascular más fuerte que el tabaquismo, la diabetes, los niveles elevados de lípidos plasmáticos o la hipertensión arterial.^{49,50} Sin embargo, un plan de manejo preventivo más estricto en hombres que en mujeres desde fines de la década de 1990, que incluye la prescripción de los medicamentos indicados y el control de los factores de riesgo, ha puesto a las mujeres en mayor riesgo de ECV.⁵⁰ Las mujeres aún reciben menos terapia para sus factores de riesgo de ECV que los hombres y su protección cardiovascular es incompleta.⁵⁰ Según varios estudios de prevención a gran escala, los factores de riesgo de ECV, en particular la dislipidemia, no se trataron suficientemente en las mujeres. Más de una década después de la publicación de esos estudios, el control inferior de los niveles de colesterol LDL en las mujeres sigue siendo la principal diferencia relacionada con el sexo en el riesgo de ECV modificable, como se documenta en un estudio de atención primaria transversal a gran escala publicado en 2021. También se han descrito situaciones de infratratamiento de las mujeres en el caso de la diabetes,

en particular para la prevención de ECV. Por lo tanto, los hombres parecen tener un mayor riesgo biológico de ECV, pero las mujeres aún reciben menos terapia para sus factores de riesgo de ECV que los hombres, y la prevención de ECV en las mujeres es incompleta.

Durante los últimos 20 años se han identificado varios factores de riesgo de ECV específicos de las mujeres; sin embargo, aunque algunas de estas variables han sido mencionadas en guías recientes, estos factores de riesgo aún no se han incorporado en las calculadoras de riesgo de ECV más utilizadas. Los factores de riesgo de ECV específicos de la mujer incluyen complicaciones del embarazo, terapia contra el cáncer de mama, enfermedades autoinmunes y reumáticas, depresión y estrés relacionado con el hogar. En varios estudios ha quedado demostrada la relación entre los factores reproductivos y la ECV incidente, incluso en un análisis de 2018 del Biobanco del Reino Unido que muestra que la menarquia temprana, la menopausia temprana, la edad más temprana en el primer embarazo y los antecedentes de aborto espontáneo, muerte fetal o histerectomía estuvieron asociados con un mayor riesgo de ECV más adelante en la vida, cada uno de ellos de forma independiente. Finalmente, el mayor riesgo relativo de ECV en mujeres con diabetes no se aborda adecuadamente en las guías más recientes.

Enfermedad isquémica del corazón

Las particularidades de la CI y la IC en mujeres fueron descritas en 2021 por *The Lancet Women and Cardiovascular Disease Commission*¹¹ y, por tanto, no se revisarán aquí. En cambio, esta sección se enfoca en dilucidar los mecanismos relacionados con el sexo y el género en estas condiciones. La observación de que la cardiopatía isquémica (y su manifestación más conocida, la EAC) se produce de 6 a 8 años antes en los hombres que en las mujeres podría apuntar a factores biológicos que impulsan estas diferencias, como una aterosclerosis más temprana en los hombres debido a diferencias en el metabolismo de los lípidos o en las respuestas inmunitarias. Sin embargo, las diferencias socioculturales entre hombres y mujeres también podrían influir en la epidemiología y manifestación de la EAC, dado que los factores del estilo de vida y el estrés mental son modificadores bien conocidos del riesgo cardiovascular. El infratratamiento y la mayor mortalidad en mujeres con infarto de miocardio con elevación del segmento ST, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST o angina inestable se han descrito repetidamente durante los últimos 20 años.

A pesar de la creciente concienciación sobre las desigualdades de género en el tratamiento de los pacientes con SCA en Europa, un estudio publicado en 2022 que utilizó datos a nivel nacional de cuatro países europeos confirmó que las mujeres todavía reciben las terapias recomendadas por las guías con menos frecuencia que los hombres y tienen una mortalidad más alta, que persiste después del ajuste multivariante para los factores de riesgo cardiovascular conocidos, incluida la edad. Los resultados, incluida la mortalidad, son peores entre las mujeres menores de 50 años, que tienen menos probabilidades de tener SCA que los hombres o las mujeres mayores. Aunque estas disparidades se describieron por primera vez hace 20 años en diferentes regiones geográficas, por lo general no han cambiado a lo largo del tiempo. Podemos argumentar que la falta de conocimiento sobre la fisiopatología específica de la mujer podría contribuir a esta falta de reducción de las disparidades relacionadas con el género, dado que las mujeres tienen con mayor frecuencia SCA por causas no ateroscleróticas, lo que está menos estudiado.

A diferencia de la CAD obstructiva, la CI comprende todas las manifestaciones de la enfermedad que surgen de la isquemia miocárdica tanto en mujeres como en hombres, como la disfunción microvascular (un desajuste entre la oferta y la demanda del miocardio) o la isquemia con arterias coronarias no obstructivas (INOCA) y el infarto de miocardio con arterias coronarias no obstructivas (MINOCA) resultantes de una EAC no obstructiva, que tiene una mayor prevalencia en mujeres que en hombres. Los pacientes con INOCA informan una mala calidad de vida y síntomas recurrentes de angina, requieren ingresos hospitalarios frecuentes e intervenciones de diagnóstico, y son una carga importante para el sistema de atención médica. Aunque la fisiopatología de la INOCA no se comprende completamente, esta condición se asocia con disfunción endotelial reflejada por alteración de la vasodilatación en respuesta a adenosina, acetilcolina y nitroglicerina que afecta principalmente a la microcirculación y, por lo tanto, tiene una base biológica. En mujeres con MINOCA, las imágenes multimodales con tomografía de coherencia óptica coronaria y resonancia magnética cardíaca identificaron posibles mecanismos de MINOCA en el 84,5% de las pacientes, de las cuales el 75,5% tenía isquemia miocárdica y el 24,5% no tenía isquemia, lo que apunta igualmente a una base biológica para esta afección. Cabe destacar que el estrés percibido también podría contribuir al desarrollo de INOCA. De hecho, el estrés mental es un factor de riesgo de ECV mayor en muje-

res que en hombres, particularmente en mujeres más jóvenes, lo que probablemente se relacione con desencadenantes socioculturales.^{40,50} En resumen, la fisiopatología, presentación y manifestación clínica de la CI difieren entre mujeres y hombres.

Como se discutió anteriormente, el género parece ser más importante que el sexo en la predicción de la CVRS o MACE a largo plazo después de un SCA.^{40,50} Curiosamente, el sexo y el género impulsan los resultados en direcciones opuestas: el sexo biológico femenino muestra una tendencia hacia una mejor supervivencia, mientras que el género femenino se ha asociado con resultados adversos.

Además, las mujeres siguen estando en desventaja en el desarrollo de fármacos porque siguen estando gravemente subrepresentadas en los ensayos clínicos de ECV. Por ejemplo, en estudios sobre la reutilización de la colchicina como tratamiento para la EAC, solo < 20% de los participantes eran mujeres y los autores no discutieron el hallazgo de que la reducción del riesgo fue del 33% en los hombres en comparación con el 1% en las mujeres.⁵⁰ Las mujeres también tienen una desventaja en los resultados de la cirugía cardíaca. Un estudio publicado en 2004 mostró que las mujeres con CAD a menudo tienen peores resultados después de la cirugía de injerto de derivación de la arteria coronaria que los hombres, con factores biológicos y socioculturales identificados como causas subyacentes.⁴⁷⁻⁵⁰ La edad, la función física y las complicaciones postoperatorias fueron mediadores clave del exceso de mortalidad de las mujeres después de la cirugía de injerto de derivación de la arteria coronaria.^{45,47,50} Los investigadores concluyeron que la función física autoevaluada debe considerarse más seriamente en la evaluación del riesgo preoperatorio, particularmente en mujeres.⁵⁰ En particular, como se describió anteriormente, los estudios han relacionado el peor resultado en las mujeres después de la cirugía cardíaca con interacciones médico-paciente específicas del sexo.⁵⁰

En conclusión, aunque las mujeres desarrollan EAC obstructiva más tarde que los hombres, la subestimación de la fisiopatología de la CI específica de la mujer, incluidos los componentes biológicos y socioculturales, la falta de reconocimiento temprano y la falta de tratamientos específicos para la mujer aumentan el riesgo de ECV en las mujeres. La mayor mortalidad en mujeres jóvenes con CAD que en hombres jóvenes a pesar de su menor carga de factores de riesgo ateroscleróticos refleja una desventaja de las mujeres basada en aspectos conductuales, de tratamiento

o sociales, independientemente de la ventaja del sexo femenino biológico en el riesgo de ECV.

Insuficiencia cardíaca

La IC se clasifica en IC con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida (HFrEF), de rango medio (HFmrEF) o conservada (HFpEF),⁵⁰ y las distribuciones específicas por sexo de estos fenotipos se han revisado previamente.^{48,50}

Las mujeres sin cardiopatía tienen una FEVI más alta que los hombres, siendo el valor de corte más bajo de la normalidad del 61% en mujeres y del 55% en hombres.^{43,45,47,50} Dado que las directrices actuales de la ESC de 2021 no tienen en cuenta estas diferencias relacionadas con el sexo, las mujeres con una FEVI del 55-61% podrían clasificarse erróneamente en el fenotipo de ICfEp (insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada); ICfEr (insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida); ICfEi (insuficiencia cardíaca con fracción de eyección intermedia).⁴¹⁻⁵⁰ Los corazones de pacientes femeninas con HFpEF son más pequeños y más rígidos que los corazones de pacientes masculinos con HFpEF y desarrollan con mayor frecuencia una remodelación concéntrica.⁴²⁻⁵⁰ En cambio, las mujeres con HFrEF tienen una adaptación más favorable del miocardio a las condiciones de estrés (con menos dilatación ventricular, menos regulación a la baja de los genes codificados mitocondrialmente y menos fibrosis) y tienen un menor riesgo de taquicardia ventricular, muerte súbita cardíaca y fibrilación auricular en comparación con los hombres.⁴³⁻⁵⁰ Por lo tanto, los factores relacionados con el sexo en la fisiopatología de la IC parecen ser más favorables para las mujeres. Sin embargo, las mujeres con IC tenían más probabilidades de tener una CVRS más baja, más síntomas y depresión que los hombres.⁴¹⁻⁵⁰ La base fisiopatológica de esta diferencia relacionada con el género está poco estudiada. No obstante, los resultados clínicos en mujeres con ICfEp o ICfEr siempre han sido mejores en comparación con los de los hombres, incluso antes de que se introdujeran los moduladores neurohormonales más recientes en la terapia de la IC.⁴⁴⁻⁵⁰

Se han observado tendencias a favor de un mejor resultado en mujeres con IC con varios moduladores neurohormonales. Los investigadores de PARAGON-HF demostraron un efecto positivo en los criterios de valoración en mujeres con HFpEF tratadas con sacubitrilo-valsartán, mientras que el compuesto no mejoró los resultados en hombres.⁵⁰ Además, varios estu-

dios retrospectivos que investigaron el efecto de los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides en los puntos finales de IC informaron tendencias hacia una mejor eficacia de este fármaco en mujeres que en hombres, lo que resultó en mejores resultados en mujeres.^{46,50} Desafortunadamente, a pesar de estas observaciones, faltan estudios mecánicos que expliquen estas diferencias relacionadas con el sexo y el género en el tratamiento de la IC. En particular, aunque se ha demostrado que el inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2, empagliflozina, reduce el riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización en pacientes con HFpEF, las mujeres, que predominantemente tienen HFmrEF o HFpEF, todavía tienen menos opciones de tratamiento que los hombres. Además, la creciente evidencia sugiere que las mujeres con HFrEF tienen más probabilidades de experimentar efectos adversos de los medicamentos para la IC (como la digoxina) que los hombres y su riesgo de sufrir una sobredosis con los medicamentos recomendados por las guías, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores β , es mayor que en los hombres.^{47,50} Esto último indica claramente que las estrategias de tratamiento farmacológico en la IC están menos adaptadas a las mujeres que a los hombres.⁵⁰

En cuanto al tratamiento no farmacológico de la IC, las mujeres responden bien a la terapia de resincronización cardíaca, aparentemente mejor que los hombres, pero reciben menos dispositivos de terapia de resincronización cardíaca.^{32,50} Además, aunque el riesgo de una arritmia potencialmente mortal es menor en las mujeres que en los hombres, es posible que las mujeres aún reciban un tratamiento insuficiente con desfibriladores automáticos implantables porque las recomendaciones para la implantación de estos dispositivos se basan principalmente en datos derivados de poblaciones masculinas. Del mismo modo, las mujeres con IC en etapa terminal se someten a un trasplante de corazón con menos frecuencia que los hombres, aunque obtienen beneficios similares del trasplante de corazón. De hecho, los datos de uno de los centros de trasplante de corazón más grandes de Europa indican que solo el 15,5% de los 698 pacientes con miocardiopatía dilatada que se sometieron a un trasplante de corazón entre 1995 y 2008 eran mujeres. En este estudio, las mujeres se clasificaron con mayor frecuencia con IC de clase III-IV de la NYHA y tenían una menor tolerancia al ejercicio, peor función pulmonar y peor función renal que los hombres, pero tenían diabetes con

menos frecuencia. Por lo tanto, las mujeres fueron remitidas con IC más grave, pero con menos contraindicaciones relativas para el trasplante de corazón, como la diabetes. La opción del trasplante cardíaco se planteó con menor intensidad en las mujeres, especialmente en aquellas con comorbilidades.^{44,50} Un informe de 2022 de un centro de trasplante de corazón en el Reino Unido encontró un sesgo de género persistente con respecto a la remisión para el trasplante de corazón y el implante de dispositivos de asistencia ventricular izquierda: las mujeres representaron solo el 32% del total de remisiones y tenían menos probabilidades de recibir un dispositivo de asistencia ventricular izquierda (13%).^{45,50}

En resumen, a pesar de una biología más favorable, los factores relacionados con el género y el tratamiento perjudican los resultados en mujeres con IC en comparación con los hombres. Solo se han realizado unos pocos estudios mecánicos para las clases de IC que afectan predominantemente a las mujeres, como HFpEF. Las diferencias anatómicas y fisiopatológicas entre mujeres y hombres y entre mujeres y hombres, como los diferentes rangos normales de FEVI y las diferencias en la activación neurohormonal o en los perfiles de síntomas no se consideran suficientemente en la investigación contemporánea y las guías actuales. En consecuencia, las estrategias de tratamiento de la insuficiencia cardíaca están menos adaptadas a las mujeres y existe un sesgo persistente de derivación en contra de las mujeres con respecto a los tratamientos avanzados de la insuficiencia cardíaca.

Conclusiones

La evidencia científica indica que los factores relacionados con el sexo y el género interactúan generando diferencias en los resultados de ECV en mujeres y hombres, e incluso podrían tener efectos opuestos en las manifestaciones clínicas y los resultados. La influencia del sexo biológico en las manifestaciones de ECV favorece con frecuencia a las mujeres, como la protección relativa de la EAC obstructiva en mujeres premenopáusicas o la remodelación ventricular izquierda más favorable observada en mujeres con HFrEF en comparación con los hombres. Por el contrario, los factores relacionados con el género, incluida una mayor prevalencia de ansiedad en mujeres con ECV, una asociación más fuerte entre el estrés mental y las manifestaciones de la enfermedad en las mujeres, una comunicación más deficiente con los representantes de atención de la salud, una falta de con-

sideración de los aspectos específicos del sexo y del género en la investigación médica de la fisiopatología, y la subrepresentación de la población femenina en el desarrollo de fármacos, afectan más negativamente a las mujeres que a los hombres. Por lo tanto, se necesitan con urgencia estudios que investiguen la influencia de las diferencias biológicas y socioculturales entre mujeres y hombres en los resultados de ECV, y que también consideren que estas dos variables podrían conducir a los resultados en direcciones opuestas. Una mayor comprensión de estos factores dará como resultado tratamientos optimizados y una mejor atención médica para todos los pacientes.

Financiación. No se recibió financiación para el desarrollo del presente estudio.

Conflictos de intereses. No se declaran conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Legato MJ. Gender-specific physiology: how real is it? How important is it? *Int. J. Fertil. Womens Med.* 1997;42:19-29. [PubMed] [Google Scholar].
2. World Health Organization. Gender and Health. https://www.who.int/health-topics/gendertab=tab_1 (2022).
3. Baggio G, Corsini A, Floreani A, Giannini S, Zagonel V. Gender medicine: a task for the third millennium. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013;51:713-727. DOI: 10.1515/cclm-2012-0849. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
4. Shannon G, *et al.* Gender equality in science, medicine, and global health: where are we at and why does it matter. *Lancet.* 2019;393:560-569. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)33135-0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
5. International Society of Gender Medicine. Aims of the IGM. <http://www.isogem.eu/IGM/Aims-of-IGM/> (2022).
6. Krieger N. Genders, sexes, and health: what are the connections - and why does it matter? *Int. J. Epidemiol.* 2003;32:652-657. DOI: 10.1093/ije/dyg156. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
7. Canadian Institutes of Health Research. Institute of Gender and Health. <https://cihr-irsc.gc.ca/e/8673.html> (2022).
8. Day S, Mason R, Tannenbaum C, Rochon PA. Essential metrics for assessing sex & gender integration in health research proposals involving human participants. *PLoS One.* 2017;12:e0182812. DOI: 10.1371/journal.pone.0182812. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

9. Schiebinger L, Klinge I. Gendered innovation in health and medicine. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018; 1065:643-654. DOI: [10.1007/978-3-319-77932-4_39](#). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
10. Tannenbaum C, Ellis RP, Eyssel F, Zou J, Schiebinger L. Sex and gender analysis improves science and engineering. *Nature*. 2019;575:137-146. DOI: [10.1038/s41586-019-1657-6](#). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
11. Vogel B, *et al.* The Lancet Women and Cardiovascular Disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet*. 2021;397:2385-2438. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00684-X](#). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
12. Ramirez FD, *et al.* Sex bias is increasingly prevalent in preclinical cardiovascular research: implications for translational medicine and health equity for women: a systematic assessment of leading cardiovascular journals over a 10-year period. *Circulation*. 2017;135:625-626. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026668](#). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
13. Ventura-Clapier R, *et al.* Sex in basic research: concepts in the cardiovascular field. *Cardiovasc. Res.* 2017;113:711-724. DOI: [10.1093/cvr/cvx066](#). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
14. König IR, Loley C, Erdmann J, Ziegler A. How to include chromosome X in your genome-wide association study. *Genet. Epidemiol.* 2014;38:97-103. DOI: [10.1002/gepi.21782](#). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
15. Bernabeu E, *et al.* Sex differences in genetic architecture in the UK Biobank. *Nat. Genet.* 2021;53:1283-1289. DOI: [10.1038/s41588-021-00912-0](#). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
16. Barc J, Erdmann J. Sex matters? Sex matters! *Cardiovasc. Res.* 2022;118:e1-e3. DOI: [10.1093/cvr/cvab356](#). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
17. Hartiala JA, *et al.* Genome-wide association study and targeted metabolomics identifies sex-specific association of CPS1 with coronary artery disease. *Nat. Commun.* 2016;7:10558. DOI: [10.1038/ncomms10558](#). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
18. Wren G, Davies W. Sex-linked genetic mechanisms and atrial fibrillation risk. *Eur. J. Med. Genet.* 2022;65:104459. DOI: [10.1016/j.ejmg.2022.104459](#). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
19. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science*. 2005;308:1583-1587. DOI: [10.1126/science.1112062](#). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
20. Regitz-Zagrosek V, Kararigas G. Mechanistic pathways of sex differences in cardiovascular disease. *Physiol. Rev.* 2017;97:1-37. DOI: [10.1152/physrev.00021.2015](#). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
21. Arosio B, *et al.* Sex differences in cardiovascular diseases: a matter of estrogens, ceramides, and sphingosine 1-phosphate. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. DOI: [10.3390/ijms23074009](#). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
22. Blencowe M, *et al.* Relative contributions of sex hormones, sex chromosomes, and gonads to sex differences in tissue gene regulation. *Genome Res.* 2022. DOI: [10.1101/gr.275965.121](#). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
23. Robinson GA, *et al.* Sex hormones drive changes in lipoprotein metabolism. *iScience*. 2021;24:103257. DOI: [10.1016/j.isci.2021.103257](#). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
24. Kararigas G, *et al.* Transcriptome characterization of estrogen-treated human myocardium identifies myosin regulatory light chain interacting protein as a sex-specific element influencing contractile function. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;59:410-417. DOI: [10.1016/j.jacc.2011.09.054](#). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
25. Dworatzek E, *et al.* Sex-specific regulation of collagen I and III expression by 17 β -estradiol in cardiac fibroblasts: role of estrogen receptors. *Cardiovasc. Res.* 2019;115:315-327. DOI: [10.1093/cvr/cvy185](#). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
26. Hartman RJG, *et al.* Intrinsic transcriptomic sex differences in human endothelial cells at birth and in adults are associated with coronary artery disease targets. *Sci. Rep.* 2020;10:12367. DOI: [10.1038/s41598-020-69451-8](#). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
27. Hartman RJG, *et al.* Sex-stratified gene regulatory networks reveal female key driver genes of atherosclerosis involved in smooth muscle cell phenotype switching. *Circulation*. 2021; 143:713-726. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051231](#). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
28. Kararigas G, *et al.* Sex-dependent regulation of fibrosis and inflammation in human left ventricular remodelling under pressure overload. *Eur. J. Heart Fail.* 2014;16:1160-1167. DOI: [10.1002/ehf.171](#). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
29. Shi W, *et al.* Cardiac proteomics reveals sex chromosome-dependent differences between males and females that arise prior to gonad formation. *Dev. Cell.* 2021;56:3019-3034 e3017. DOI: [10.1016/j.devcel.2021.09.022](#). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
30. Phillips SP. Defining and measuring gender: a social determinant of health whose time has come. *Int. J. Equity Health.* 2005;4:11. DOI: [10.1186/1475-2875-4-11](#). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

31. Johnson JL, Greaves L, Repta R. Better science with sex and gender: facilitating the use of a sex and gender-based analysis in health research. *Int. J. Equity Health*. 2009;8:14. DOI: [10.1186/1475-9276-8-14](https://doi.org/10.1186/1475-9276-8-14). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
32. Pelletier R, Ditto B, Pilote L. A composite measure of gender and its association with risk factors in patients with premature acute coronary syndrome. *Psychosom. Med.* 2015;77:517-526. DOI: [10.1097/PSY.000000000000186](https://doi.org/10.1097/PSY.000000000000186). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
33. Pelletier R, *et al.* Sex versus gender-related characteristics: which predicts outcome after acute coronary syndrome in the young? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67:127-135. DOI: [10.1016/j.jacc.2015.10.067](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.067). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
34. Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in health. *Science & society series on sex and science. EMBO Rep.* 2012;13:596-603. DOI: [10.1038/embor.2012.87](https://doi.org/10.1038/embor.2012.87). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
35. Nauman AT, *et al.* Gender score development in the Berlin Aging Study II: a retrospective approach. *Biol. Sex Differ.* 2021;12:15. DOI: [10.1186/s13293-020-00351-2](https://doi.org/10.1186/s13293-020-00351-2). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
36. Smith PM, Koehoorn M. Measuring gender when you don't have a gender measure: constructing a gender index using survey data. *Int. J. Equity Health*. 2016;15:82. DOI: [10.1186/s12939-016-0370-4](https://doi.org/10.1186/s12939-016-0370-4). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
37. Lacasse A, *et al.* Conducting gender-based analysis of existing databases when self-reported gender data are unavailable: the GENDER Index in a working population. *Can. J. Public Health*. 2020;111:155-168. DOI: [10.17269/s41997-019-00277-2](https://doi.org/10.17269/s41997-019-00277-2). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
38. Leung Yinko SS, *et al.* Health-related quality of life in premature acute coronary syndrome: does patient sex or gender really matter? *J. Am. Heart Assoc.* 2014 DOI: [10.1161/JAHA.114.000901](https://doi.org/10.1161/JAHA.114.000901). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
39. Nielsen MW, *et al.* Gender-related variables for health research. *Biol. Sex Differ.* 2021;12:23. DOI: [10.1186/s13293-021-00366-3](https://doi.org/10.1186/s13293-021-00366-3). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
40. Song MK, Lin FC, Ward SE, Fine JP. Composite variables: when and how. *Nurs. Res.* 2013;62:45-49. DOI: [10.1097/NNR.0b013e3182741948](https://doi.org/10.1097/NNR.0b013e3182741948). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
41. Glynn RJ, Schneeweiss S, Stürmer T. Indications for propensity scores and review of their use in pharmacoepidemiology. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2006;98:253-259. DOI: [10.1111/j.1742-7843.2006.pto_293.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2006.pto_293.x). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
42. Azizi Z, *et al.* Sex, gender, and cardiovascular health in Canadian and Austrian populations. *Can. J. Cardiol.* 2021;37:1240-1247. DOI: [10.1016/j.cjca.2021.03.019](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.03.019). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
43. Raparelli V, *et al.* Identification and inclusion of gender factors in retrospective cohort studies: the GOING-FWD framework. *BMJ Glob. Health*. 2021 DOI: [10.1136/bmjgh-2021-005413](https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-005413). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
44. Tadiri CP, *et al.* Methods for prospectively incorporating gender into health sciences research. *J. Clin. Epidemiol.* 2021;129:191-197. DOI: [10.1016/j.jclinepi.2020.08.018](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.08.018). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
45. Pohrt A, *et al.* Differentiating sex and gender among older men and women. *Psychosom. Med.* 2022;84:339-346. DOI: [10.1097/PSY.0000000000001056](https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000001056). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
46. Gebhard CE, *et al.* Sex versus gender-related characteristics: which predicts clinical outcomes of acute COVID-19? *Intensive Care Med.* 2022. DOI: [10.1007/s00134-022-06836-5](https://doi.org/10.1007/s00134-022-06836-5). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
47. Cirillo D, *et al.* Sex and gender differences and biases in artificial intelligence for biomedicine and healthcare. *NPJ Digit. Med.* 2020;3:81. DOI: [10.1038/s41746-020-0288-5](https://doi.org/10.1038/s41746-020-0288-5). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
48. White-Williams C, *et al.* Addressing social determinants of health in the care of patients with heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141:e841-e863. DOI: [10.1161/CIR.0000000000000767](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000767). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
49. Lindley KJ, *et al.* Socioeconomic determinants of health and cardiovascular outcomes in women: JACC review topic of the week. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021;78:1919-1929. DOI: [10.1016/j.jacc.2021.09.011](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.011). [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
50. Oertelt-Prigione S, *et al.* Cardiovascular risk factor distribution and subjective risk estimation in urban women—the BEFRI study: a randomized cross-sectional study. *BMC Med.* 2015;13:52. DOI: [10.1186/s12916-015-0304-9](https://doi.org/10.1186/s12916-015-0304-9). [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].