Enfermedades cardiovasculares en la mujer (II)

Cardiopatía isquémica en la mujer: presentación clínica, pruebas diagnósticas y tratamiento de los síndromes coronarios agudos

Magda Heras

Servicio de Cardiología. Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona. España.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en la mujer. La cardiopatía isquémica, debido al efecto protector de los estrógenos, suele aparecer en la posmenopausia y, por lo tanto, bastante más tarde que en los varones.

Las mujeres con síndrome coronario agudo presentan dolor típico en la misma proporción que los varones; sin embargo, la presencia de dolor atípico, que suele acompañarse de una menor incidencia de lesiones coronarias, es más frecuente en la mujer; en este contexto se discute la sensibilidad y la especificidad de las pruebas no invasivas para el diagnóstico de la cardiopatía isquémica.

Se describen las características clínicas, el tratamiento y el pronóstico de los síndromes coronarios agudos en las mujeres, y se resalta la importancia de la edad y la gravedad de la presentación clínica en la elevada mortalidad del infarto agudo de miocardio en mujeres.

Palabras clave: *Angina. Infarto de miocardio. Mujeres.*

Ischemic Heart Disease in Women: Clinical Presentation, Non-Invasive Testing and Management of Acute Coronary Syndromes

Cardiovascular disease is the leading cause of death in women. Because of the protective effects of estrogens, ischemic heart disease occurs predominantly in the postmenopausal period and, therefore, much later than in men. The proportion of women with acute coronary syndromes who present with typical chest pain is the same as in men. Nevertheless, atypical chest pain, which is usually associated with a lower likelihood of significant coronary disease, occurs more frequently in women. It is within this context that the sensitivity and specificity of the non-invasive tests used for diagnosing ischemic heart disease are reviewed. In addition, the clinical characteristics, treatment and prognosis of acute coronary syndromes in women are described, while highlighting the contributions made by age and disease severity at presentation to the higher short-term mortality observed in female patients after acute myocardial infarction.

Key words: *Angina. Myocardial infarction. Women.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

EPIDEMIOLOGÍA

La cardiopatía isquémica en la mujer se presenta habitualmente en la posmenopausia y, por lo tanto, al menos una década más tarde que en el varón. A pesar de que la causa más importante de mortalidad en la mujer son las enfermedades cardiovasculares, un porcentaje importante de éstas desconoce esta realidad. En una encuesta realizada en Estados Unidos, una gran mayoría de mujeres de entre 25 y 44 años creía que el cáncer de mama era la principal causa de muerte entre ellas[1]. En general, la sociedad considera que esta enfermedad es un problema de salud que afecta fundamentalmente a los varones.

En concreto, en el año 1998, las enfermedades cardiovasculares causaron el 37% de todas las muertes en España, y correspondieron al 34% de las muertes en varones y al 43% en mujeres[2]. La afección del territorio vascular difiere también en relación con el sexo. De todas las muertes cardiovasculares en varones, el 37% fueron secundarias a cardiopatía isquémica y el 26% a enfermedad cerebrovascular, el 25% a causa de otras enfermedades cardiovasculares y el 12% se debió a insuficiencia cardiaca. Por el contrario, en las mujeres, la enfermedad cerebrovascular fue la causa del 31% de las muertes, seguida de la cardiopatía isquémica en el 24% de los casos, secundaria a otras enferme-

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

Este trabajo ha sido financiado en parte por la RED HERACLES G03/045 del Instituto de Salud Carlos III.

Correspondencia: Dra. M. Heras.
Servicio de Cardiología. Hospital Clínic. IDIBAPS.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: mheras@clinic.ub.es

TABLA 1. **Estimación del número de infartos y de los casos mortales a los 28 días, según la edad y el sexo**

	IAM, n				Casos mortales a los 28 días, n		
	25-74 años	≥ 75 años	Total	IC del 95%	25-74 años	≥ 75 años	Total
Varones	28.415	17.270	45.685	44.060-47.309	10.719	12.786	23.505
Mujeres	6.811	15.999	22.809	21.663-23.955	3.075	12.120	15.195

Marrugat et al[3].

dades cardiovasculares en el 26% y a insuficiencia cardiaca en el 19%. El 61% de las muertes por cardiopatía isquémica en mujeres son debidas a infarto agudo de miocardio. En la tabla 1 se muestra la estimación del número de casos de infarto agudo de miocardio total y mortal en varones y mujeres para el año 2002 en España, según la edad de los pacientes. Se observa que los varones presentan un mayor número de infartos en el grupo de edad de 25-74 años, mientras que el 70% de los casos en mujeres ocurre en el grupo de edad > 75 años, con una mortalidad total a los 28 días en este grupo de edad del 76%, sin diferencias aparentes entre ambos sexos[3].

Datos recientes de la Organización Mundial de la Salud demuestran que la mortalidad cardiovascular en general y la secundaria a cardiopatía isquémica se han reducido de forma casi lineal, aproximadamente un 2% al año, en los países europeos occidentales desde el año 1970 al 2000 en los pacientes de 45-74 años (fig. 1). En España, entre los años 1970 y 1975 se registró un incremento de la mortalidad por cardiopatía isquémica, tanto en varones como en mujeres; sin embargo, en los últimos 25 años se ha documentado una reducción global del 33% en los varones y del 47% en las mujeres, altamente significativa, que se corresponde con unos cambios anuales ajustados por edad del –0,75% para los varones y el –1,22% para las mujeres ($p < 0,0001$ para ambos sexos)[4]. Este mejor pronóstico se relaciona con cambios en la dieta, el estilo de vida y los nuevos tratamientos cardiovasculares.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

A pesar de la importancia del problema de salud que supone la cardiopatía isquémica en la mujer, el conocimiento de las características específicas de la presentación clínica, el tratamiento y el pronóstico está poco estudiado, debido en gran parte a la insuficiente presencia de mujeres en los ensayos clínicos. Se las suele excluir por estar en edad fértil o en una edad avanzada, momento en que aumenta la prevalencia en la mujer, y por las enfermedades concomitantes asociadas con la vejez.

En las mujeres, la cardiopatía isquémica se presenta sobre todo como angina de pecho, mientras que en el varón lo hace en forma de infarto agudo de miocardio y muerte súbita. En el estudio de Framingham se observó que la presentación inicial de la cardiopatía is-

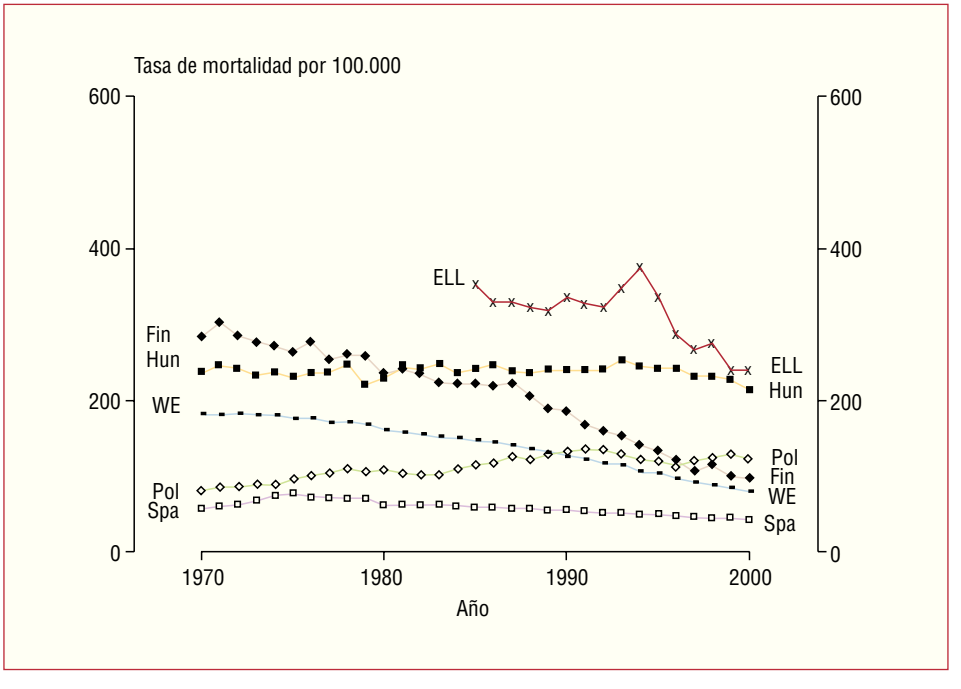

Figura 1. Tendencias de la mortalidad por cardiopatía isquémica en 1970-2000 para mujeres con edades entre 45 y 74 años. Austria, Bélgica, Dinamarca, Inglaterra y Gales, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Irlanda, Italia, Países Bajos, Noruega, Portugal, Escocia, España, Suiza, Suecia.
WE: Europa del Este; Fin: Finlandia; Hun: Hungría; Pol: Polonia; Spa: España; ELL: Estonia, Letonia, Lituania.
Tomada de Kesteloot et al[4].

química era angina de pecho en el 65% de las mujeres y en el 35% de los varones, mientras que el infarto o la muerte súbita eran la primera manifestación en el 37% de las mujeres y el 63% de los varones[5]. Estos datos son similares a los obtenidos recientemente en el registro SAMII del Reino Unido, que incluyó consecutivamente a 6 mujeres y 6 varones en cada hospital, ingresados por esta enfermedad. En una muestra de más de 1.000 pacientes < 70 años, un 42% presentaba infarto agudo de miocardio, con una proporción significativamente mayor de varones que de mujeres (el 45 frente al 38%; p = 0,02)[6]. También el estudio GUSTO IIB, en el que se incluyó un 30% de mujeres, demostró que la presentación con elevación del segmento ST era significativamente inferior en las mujeres en comparación con los varones (el 27,2 frente al 37%; p < 0,001)[7].

No obstante, la sintomatología clínica del infarto agudo de miocardio o angina inestable es similar a la de los varones, ya que una gran proporción de mujeres (70%) refiere dolor torácico, sin diferencias en relación con los varones; también es similar el porcentaje de varones y mujeres diagnosticados de síndrome coronario agudo sin dolor torácico. Sin embargo, las mujeres, después de ajustar por la edad y la diabetes, presentan con más frecuencia náuseas, vómitos e indigestión, y también refieren más a menudo dolor en el centro de la espalda y en la mandíbula. Las mujeres premenopáusicas suelen presentar con mayor frecuencia síntomas atípicos que las posmenopáusicas, mientras que las mujeres de edad avanzada pueden referir disnea súbita y presentar menos dolor en los brazos y menor sudación profusa; estas últimas dos características son también aplicables a los varones mayores[8-11].

Datos del estudio CASS realizado hace casi 30 años demostraron que la angina con características típicas de dolor isquémico coronario en mujeres (retroesternal, durante el ejercicio y que se alivia con el reposo o la nitroglicerina) se asociaba con lesiones coronarias significativas en más del 80% de éstas; sin embargo, cuando la angina era atípica, solamente se demostraron lesiones coronarias en el 40% de las mujeres, en comparación con más del 70% de los varones con síntomas atípicos[12].

Angina atípica

Recientemente, el NHLBI esponsorizó el estudio WISE en mujeres (Women's Ischemia Syndrome Evaluation), realizado en 4 centros americanos con el siguiente triple objetivo: *a)* optimizar la evaluación de los síntomas y las pruebas diagnósticas de enfermedad isquémica coronaria; *b)* explorar los mecanismos de los síntomas y la isquemia miocárdica en ausencia de estenosis de las arterias coronarias epicárdicas, y *c)* evaluar la influencia de las hormonas reproductivas en los síntomas y en la respuesta a las pruebas diagnósticas[13]. Los datos obtenidos de este estudio han permitido conocer que, al contrario de lo que indican los datos del estudio CASS, un 65% de mujeres con lesiones ateroscleróticas coronarias no presenta angina típica. Además, muchos de los síntomas de las mujeres sin lesiones coronarias significativas pueden ser debidos a isquemia microvascular o pueden aparecer en el contexto de una vasoconstricción coronaria[14]. En 2 estudios realizados en nuestro centro demostramos que mujeres con angina, isquemia miocárdica y coronarias angiográficamente normales tenían respuestas vasoconstrictoras a la acetilcolina intracoronaria que mejoraban tras la administración de estradiol percutáneo; en otro grupo de mujeres comprobamos que la vasoconstricción coronaria se asociaba también con respuestas anormales en la arteria humeral que eran reversibles con estradiol[15,16]. Investigadores del estudio WISE han descrito respuestas limitadas del flujo coronario microvascular en respuesta a la administración intracoronaria de vasodilatadores; sin embargo, la relevancia de estos hallazgos en relación con los síntomas de dolor torácico que se presentan en la vida diaria está todavía por determinar[17]. Tampoco está clara la correlación entre las anormalidades del flujo epicárdico estudiado en el laboratorio de hemodinámica y la isquemia miocárdica analizada con pruebas de esfuerzo convencionales[18]. Con la disponibilidad de nuevas técnicas de imagen mucho más sofisticadas, como la resonancia magnética y la resonancia magnética espectral, se ha determinado que las mujeres con dolor torácico sin lesiones coronarias tenían cambios importantes en los fosfatos de alta energía durante una prueba de esfuerzo isométrica *(hand-grip)* en relación con las mujeres control[19]. En otro estudio que incluyó a mujeres y varones con dolor torácico y coronarias angiográficamente normales, la resonancia magnética detectó un menor incremento del flujo subendocárdico en relación con el epicárdico tras la estimulación con adenosina en comparación con el de los sujetos normales[20]. Queda también pendiente de determinar la importancia que pueda tener en el síndrome X (dolor torácico y coronarias angiográficamente normales) la alteración de la activación cortical por señales aferentes viscerales que causen percepción anormal de dolor durante el esfuerzo, con o sin isquemia[21].

En resumen, la angina vasospástica, la angina microvascular y las anormalidades en la reserva coronaria son más prevalentes en la mujer, se suelen presentan en forma de dolor torácico atípico y tienen un mejor pronóstico que la aterosclerosis coronaria[22].

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN LA EVALUACIÓN DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Las mujeres, al igual que los varones, con síntomas de cardiopatía isquémica deben ser estudiadas para

confirmar el diagnóstico y la extensión de ésta. La estratificación del riesgo se basa en la combinación de una serie de parámetros de la historia clínica, especialmente la presencia de factores de riesgo clásicos, del análisis de los síntomas, de las pruebas de isquemia y de otros datos de laboratorio que se discuten a continuación.

Pruebas diagnósticas no invasivas

La prueba de esfuerzo sigue siendo la prueba fundamental del estudio diagnóstico no invasivo de isquemia miocárdica, aunque para la interpretación adecuada se debe tener siempre presente la probabilidad pretest de cardiopatía isquémica en mujeres, sobre todo en las más jóvenes o las de mediana edad, en las que se puede obtener un resultado falsamente positivo. Inicialmente se debe realizar una estimación preliminar del riesgo de cada mujer en particular de tener cardiopatía isquémica según datos de la historia clínica (factores de riesgo), con especial énfasis en las características del dolor coronario, según se muestra en la tabla 2[23]. El riesgo puede calcularse utilizando cualquiera de los *scores* de riesgo disponibles actualmente. En mujeres sintomáticas se recomienda realizar estudios diagnósticos no invasivos con prueba de esfuerzo, asociada cuando sea necesario con imagen, en las que tengan una probabilidad pretest intermedia y alta de presentar cardiopatía isquémica. Las guías del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) manifiestan que la prueba de esfuerzo está indicada en mujeres con una probabilidad pretest intermedia (síntomas y factores de riesgo), un electrocardiograma (ECG) basal normal y capaces de realizar un ejercicio físico máximo. Sin embargo, en el metaanálisis de Kwok et al[24], en el que se incluyó a 3.721 mujeres, se demostró que la prueba de esfuerzo en mujeres tenía una menor sensibilidad (el 61 frente al 72%) y también una menor especificidad (el 70 frente al 77%) en comparación con la mediana obtenida en un grupo de casi 2.000 varones. Otros parámetros de la prueba de esfuerzo que determinan el pronóstico a corto y largo plazo en las mujeres son la capacidad de ejercicio máxima y la recuperación de la frecuencia cardiaca[25,26]; estos parámetros, junto con otros *scores* como el DUKE *treadmill score*, no se han incorporado todavía a las guías del ACC/AHA, pero seguramente aumentarían la precisión diagnóstica de los cambios del segmento ST durante el esfuerzo en las mujeres.

TABLA 2. **Probabilidad pretest de cardiopatía isquémica por edad y síntomas en la mujer**

Edad, años	Típico/angina definitiva	Atípico/angina probable	Dolor torácico Sin angina	Asintomática
30-39	Intermedia	Muy baja	Muy baja	Muy baja
40-49	Intermedia	Baja	Muy baja	Muy baja
50-59	Intermedia	Intermedia	Baja	Muy baja
60-69	Alta	Intermedia	Intermedia	Baja
> 70	Alta	Intermedia	Intermedia	Baja

Tomada de Mieres et al[23].

Ecocardiografía de esfuerzo

La ecocardiografía proporciona una información muy valiosa sobre la función ventricular sistólica y diastólica, el funcionamiento de las válvulas cardiacas y la isquemia miocárdica. El esfuerzo se puede realizar con una cinta rodante o con una bicicleta ergométrica; se suele utilizar dobutamina para la ecocardiografía de esfuerzo farmacológica, ya que parece proporcionar una mejor sensibilidad que el dipiridamol o la adenosina, especialmente en enfermedades de un solo vaso. Hay datos provenientes de más de 1.000 mujeres estudiadas con sospecha de enfermedad coronaria que demuestran que la ecocardiografía de esfuerzo tiene una sensibilidad del 81%, que llega al 89% en casos de enfermedad multivaso, y una especificidad del 86%; no parece que haya diferencias en cuanto a la sensibilidad y la especificidad entre varones y mujeres para esta técnica de imagen. Esta prueba tiene una buena relación coste-eficacia especialmente en mujeres con un riesgo intermedio de tener cardiopatía isquémica, ya que seleccionaría mejor que la simple prueba de esfuerzo a las mujeres con isquemia severa en las que debería realizarse una coronariografía[27].

En un estudio reciente se ha comprobado que las mujeres con una ecocardiografía con dobutamina positiva tienen un riesgo de muerte a los 5 años que es 10 veces superior que el de las mujeres con una prueba negativa[28].

Prueba de esfuerzo con isótopos

El estudio de la perfusión miocárdica con tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) utiliza una técnica nuclear que permite visualizar los defectos de perfusión globales y regionales, la función ventricular y los volúmenes ventriculares. No obstante, esta técnica tiene algunas limitaciones en mujeres debido a la atenuación de las mamas, que puede generar falsos positivos, y a los corazones de pequeño tamaño que con frecuencia tienen las mujeres[29]. Sin embargo, estos problemas descritos con el ^{201}Tl se pueden obviar utilizando ^{99m}Tc-sestamibi, que aumenta la calidad de la imagen. En un estudio de 163 pacientes en el que se ha utilizado este isótopo se describieron una sensibilidad y una especificidad del 87 y el 91% en mujeres y del 88 y el 91% en varones, respectivamente[30]. También se ha descrito una sensibilidad y una especificidad > 85% en pruebas de esfuerzo farmacológicas con ^{99m}Tc-sestamibi[31]. Datos

provenientes de más de 5.000 mujeres estudiadas revelan un aumento significativo del riesgo de eventos cardiacos en presencia de estudios de perfusión anormales; la supervivencia a los 3 años es del 99% en mujeres sin defectos de perfusión y se reduce al 85% en estudios con isquemia que afectan a los territorios de 3 vasos coronarios[32].

Independientemente de la prueba de detección de isquemia utilizada, las mujeres, al igual que los varones, deben ser referidas para coronariografía cuando esté indicado.

Hay diversos ejemplos publicados sobre la infrautilización de coronariografía en mujeres con clara indicación para ésta. Las mujeres incluidas en el estudio SAVE que habían tenido angina de pecho antes del infarto de miocardio fueron significativamente menos estudiadas con angiografía coronaria que los varones (el 15,4 frente al 27,3%; $p > 0,001$), y también una menor proporción recibió revascularización (el 5,9 frente al 12,7%) antes del infarto agudo de miocardio[33]. Los resultados de una encuesta también demostraron que las mujeres, especialmente las de raza negra, tenían una menor probabilidad de ser referidas para coronariografía que los varones[34].

Otras modalidades de imagen

La coronariografía con tomografía computarizada (TC) detecta y cuantifica la cantidad de calcio en las arterias coronarias, que es un marcador de enfermedad arteriosclerótica. En un estudio que incluyó a 539 mujeres que iban a ser cateterizadas, ninguna de las 220 con coronarias angiográficamente normales presentaba calcio en las arterias coronarias, con un valor predictivo negativo del 100%, mientras que las que tenían un índice de calcio entre 100 y 400 tenían una prevalencia mayor de lesiones obstructivas[35]. Otro estudio demostró que las mujeres con mayores índices de calcio tenían una mayor mortalidad a los 5 años[36].

Hay todavía pocos datos en mujeres sobre el valor del índice de calcio añadido a los factores de riesgo clásicos para la estratificación del riesgo en mujeres asintomáticas. Hasta que estos estudios no estén disponibles, la evaluación del calcio coronario con TC debería reservarse para mujeres con riesgo intermedio de cardiopatía isquémica[23].

La resonancia magnética tiene múltiples posibilidades de imagen y permite visualizar tanto las arterias coronarias como su flujo, así como evaluar la perfusión miocárdica y la contractilidad segmentaria y global ventricular, y determinar la necrosis miocárdica. Hay todavía poca experiencia clínica, aunque los datos iniciales permiten afirmar que la resonancia con dobutamina es quizá mejor que la ecocardiografía con dobutamina para la determinación cuantitativa de las lesiones coronarias. Esta técnica, al igual que la ecocardiografía, no depende de las radiaciones ionizante, aspecto que sería importante tener en cuenta si estuviera disponible en todos los hospitales, aunque en la actualidad todavía es prematuro hacer recomendaciones en cuanto a su uso para la estratificación del riesgo[23].

Otra técnica no invasiva que tiene una importante relación con el pronóstico cardiovascular es el índice íntima-media de la arteria carótida, medida mediante ecografía en modo B. Sin embargo, esta técnica todavía presenta problemas en la estandarización de las medidas y la ausencia de datos poblacionales[23], por lo que de momento no parece añadir nada a la estratificación del riesgo en mujeres asintomáticas.

En resumen, en la figura 2 se muestra el algoritmo para la evaluación de las mujeres con síntomas mediante la prueba de esfuerzo y otras técnicas de imagen.

Datos electrocardiográficos, analíticos y de ejercicio físico en la estratificación del riesgo

El estudio WISE ha proporcionado información importante sobre el valor predictivo independiente del ECG en reposo para identificar a las mujeres con lesiones coronarias. De las 850 mujeres con ECG basal en las que se realizó una angiografía coronaria para el estudio del dolor torácico, se documentó que un 39% tenía lesiones significativas de uno o más vasos; además, un 13% tenía ondas Q en dos o más derivaciones consecutivas, incluido un 7% sin historia previa de infarto. Cuando se realizó un análisis ajustado, se demostró que las ondas Q en la cara inferior y la inversión de las ondas T predecían de forma independiente la presencia de lesiones coronarias. Si se consideraban los resultados de las pruebas de perfusión con isótopos, las ondas T negativas en el ECG basal añadía valor predictivo independiente. Estos parámetros deberían incorporarse en futuros algoritmos para diagnóstico de la cardiopatía isquémica en la mujer[37]. Otros parámetros electrocardiográficos medidos con poca frecuencia, como el ángulo QRS-T y el intervarlo QT ajustado por la edad y el sexo, fueron predictivos de eventos cardiovasculares en las mujeres participantes en el estudio WISE[38].

Este mismo estudio ha demostrado que una mejor condición física, en las mujeres en las que se realizó un cateterismo cardiaco por sospecha de isquemia, se asociaba de manera independiente con menos factores de riesgo coronario, menos enfermedad coronaria y menos eventos cardiovasculares; sin embargo, las medidas de obesidad (índice de masa corporal, circunferencia de la cintura, índice cintura-cadera, o índice cintura-altura) no tenían ninguna asociación independiente con los eventos durante el seguimiento[39].

El estudio WISE también ha identificado la insuficiencia renal ligera (creatinina sérica, 1,2-1,9 mg/dl) como un predictor independiente de enfermedad coro-

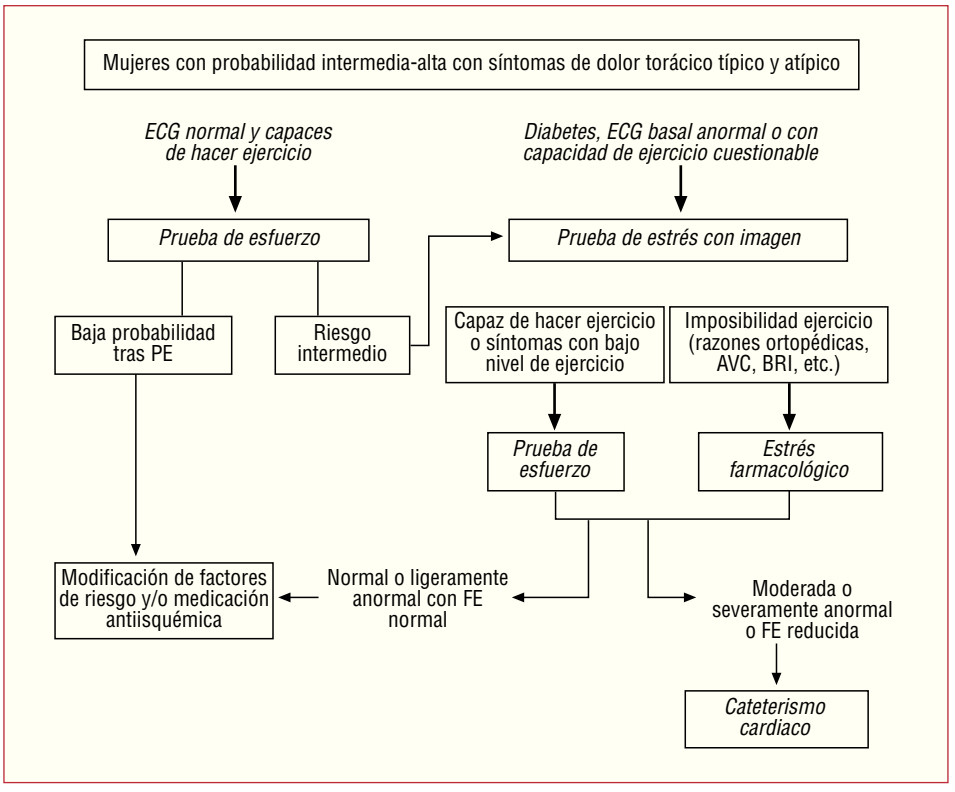

Figura 2. Algoritmo para la evaluación de mujeres sintomáticas con la prueba de esfuerzo eléctrica o la imagen cardiaca.
AVC: accidente vascular cerebral; BRI: bloqueo de rama izquierda; ECG: electrocardiograma; FE: fracción de eyección; PE: prueba de esfuerzo.
Tomada de Mieres JH, et al[23].

naria significativa[40], y la anemia, definida como una hemoglobina < 12 g/dl, como un factor predictor de eventos cardiovasculares adversos durante un seguimiento de 3,3 años[41]. Este mismo estudio ha confirmado que los marcadores inflamatorios predicen el riesgo cardiovascular en mujeres, y que la inflamación puede actuar no sólo favoreciendo la aterogénesis, sino también desestabilizando las placas vulnerables[42].

TRATAMIENTO DE LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

Características clínicas

Hay diferencias importantes en las características clínicas de las mujeres con síndrome coronario agudo en comparación con los varones. En el estudio GUSTO IIB, las mujeres eran significativamente mayores que los varones, había una mayor proporción de diabéticas, hipertensas y con un colesterol más elevado, y un mayor porcentaje había tenido angina previa, insuficiencia cardiaca y enfermedad cerebrovascular. Sin embargo, había menos fumadoras, tenían menor incidencia de enfermedad vascular periférica y menos antecedentes de infarto de miocardio. En el momento del evento agudo tenían una mayor frecuencia cardiaca, una presión arterial más elevada y una peor clase de Killip[7]. En el registro DESCARTES, realizado en el año 2002 por la Sección de Cardiopatía Isquémica de la Sociedad Española de Cardiología, se incluyó a 1.877 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, 630 de los cuales eran mujeres (34%)[43]. La población femenina en comparación con la masculina era significativamente mayor (69,8 frente a 65,5 años), había un mayor porcentaje de hipertensas, diabéticas y diabéticas dependientes de la insulina y con antecedentes de insuficiencia cardiaca, aunque presentaban una menor incidencia de enfermedad vascular periférica, infarto de miocardio y revascularización coronaria previa; al igual que en el estudio GUSTO IIB, en el momento del ingreso, las mujeres estaban más hipertensas y taquicárdicas (datos no publicados). El registro multicéntrico PRIAMHO II, realizado en el año 2000 en un total de 6.105 pacientes con infarto agudo de miocardio, con 1.568 mujeres (25,3%), muestra datos prácticamente idénticos, con una mayor frecuencia de infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST o bloqueo de rama izquierda, y con peor clase de Killip en el momento del ingreso[44]. Por tanto, los datos clínicos obtenidos recientemente en España son idénticos a los publicados en estudios multinacionales hace más de una década, con lo que podemos concluir que este patrón está bien definido y no ha variado sustancialmente con el tiempo. Sin embargo, debido a una proporción actual de fumadoras similar o mayor que la de varones, es probable que dentro de unos años se avance la presentación clínica de los síndromes coronarios agudos en mujeres que lleven fumando más de 20 años, y que pueda acompañarse de arteriosclerosis acelerada en otros territorios vasculares.

Otro parámetro muy importante es el retraso en acudir al hospital. En general, las mujeres suelen consultar más tarde y con mayor frecuencia acuden al médico de cabecera antes de ir al hospital[6,45]; esta conducta suele tener graves consecuencias en mujeres con elevación del segmento ST, ya que la terapia de reperfusión se retrasa y se reducen las posibilidades de salvar el miocardio en riesgo.

Reperfusión

Datos sin ajustar muestran que el tratamiento que reciben las mujeres con síndrome coronario agudo con elevación del ST en España es diferente del administrado en varones. En concreto, en el registro PRIAMHO II se observó una menor utilización de reperfusión en mujeres (el 43 frente al 51%; p < 0,0001), aunque una vez ajustado por las características clínicas, la gravedad del cuadro y la localización del infarto, la importancia del sexo no era estadísticamente significativa[44]. Resultados muy similares han sido publicados por el grupo de Israel en el que, después de ajustar por las covariables, la diferencia en la administración de fibrinolíticos en mujeres desapareció[46]. Sin embargo, el registro británico realizado en la misma época que el PRIAMHO II no demostró diferencias absolutas en la administración de tratamiento fibrinolítico entre varones y mujeres (el 77 frente al 82%)[6].

De acuerdo con las guías de práctica clínica, se debería considerar la angioplastia primaria como la opción preferida de reperfusión por la importante evidencia de su beneficio en mujeres, ya que con este tratamiento se evita la hemorragia cerebral del tratamiento fibrinolítico, más común en éstas, y la reducción del riesgo relativo, similar entre ambos sexos, se traduce en un mayor beneficio absoluto debido a una presentación más grave del infarto agudo de miocardio en la mujer[47,48].

Tratamiento antitrombótico

Los fármacos antitrombóticos tienen un papel fundamental en el tratamiento de la cardiopatía isquémica, tanto en fase aguda como en prevención secundaria. Cuando se examina la prescripción de aspirina, clopidogrel y bloqueadores de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa se comprueba que las mujeres suelen recibirlos en menor proporción. En concreto, la aspirina se administró con menor frecuencia en mujeres en el registro de Israel, aunque esta diferencia desapareció al ajustar por la edad[46]. De modo similar, en el registro PRIAMHO II había un menor porcentaje de mujeres que de varones tratados con aspirina (el 70,5 frente al 76,4%; p < 0,001), clopidogrel (el 11,9 frente al 14,4%, p = 0,016) e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (el 10,6 frente al 13,1%; p = 0,011), a pesar de que había una mayor proporción de mujeres con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST[44]. La infrautilización de los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa se ha documentado también en el registro CRUSADE, que incluyó a 35.875 mujeres de diversos hospitales americanos (el 41% de la población)[49]; además, también recibían menos aspirina al alta. En el registro DESCARTES también se comprobó que las mujeres recibieron menos aspirina que los varones (el 85,2 frente al 88,8%, p = 0,025), pero no hubo diferencias en la administración de tienopiridinas o inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa; al igual que en el registro CRUSADE, el porcentaje de mujeres dadas de alta con aspirina y clopidogrel fue significativamente inferior que el de varones (datos no publicados).

Estos resultados de la práctica diaria contrastan con la evidencia de que estos fármacos son eficaces en ambos sexos y su utilización está recomendada por las guías de práctica clínica, especialmente en mujeres que reciben revascularización coronaria percutánea. En concreto, el beneficio del clopidogrel añadido a la aspirina durante 1 año, después de una angioplastia coronaria en mujeres, produce una reducción del riesgo similar a la observada en varones[50]. También en el contexto de la revascularización coronaria percutánea, el abciximab es igual de eficaz en varones que en mujeres[51]; sin embargo, la administración de eptifibatida y tirofibán debe reservarse para las mujeres en las que se va a realizar un intervencionismo percutáneo en el curso de un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST o en aquellas incluidas en grupos de alto riesgo, especialmente con troponinas elevadas o diabéticas. En ausencia de estas indicaciones, no deben administrarse estos fármacos, ya que incluso pueden tener consecuencias adversas en la mujer[52,53].

La heparina no fraccionada y las heparinas de bajo peso molecular son igual de eficaces en ambos sexos. Cabe recordar que la heparina no fraccionada debe ajustarse al peso (especialmente en mujeres pequeñas) y seguir la dosificación de las guías cuando se asocia con tratamiento fibrinolítico. Las heparinas de bajo peso molecular tienen ventajas claras sobre la heparina no fraccionada, pero cuando se administran a personas ancianas, como es el caso de muchas mujeres con síndromes coronarios agudos, deben tenerse en cuenta la función renal y los bajos pesos para evitar una sobredosificación. La evidencia disponible hasta ahora sobre la utilización de la bivalirudina en la revascularización percutánea apunta a una mayor reducción del sangrado, y menor en mujeres, en comparación con la heparina no fraccionada[54].

Otros tratamientos

También se ha descrito menos utilización de bloqueadores beta en mujeres en el contexto de los síndromes coronarios agudos en los registros españoles PRIAMHO II[44] (el 44,1 frente al 52,4%; p < 0,001) y DES-

CARTES (el 64,8 frente al 58,6%; p = 0,006) y en el estudio CURE (el 79,6 frente al 77%; p < 0,01)[55], y también son menos administrados como prevención secundaria.

Aunque las estatinas han demostrado ser igual de eficaces en varones que en mujeres, tanto en la fase aguda como en la prevención secundaria, su utilización en la práctica clínica es inadecuada, como muestran los resultados de los registros CRUSADE[49], PRIAMHO II[44] y DESCARTES en que, de nuevo, fueron administradas en menor proporción en mujeres, aunque la proporción de pacientes dislipémicos era similar en ambos sexos. Otro problema añadido al tratamiento con estatinas, que se manifiesta en diversos estudios con mujeres, es no sólo que reciban el fármaco en la fase aguda, sino que alcancen el objetivo de mantener el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad < 100 mg/dl, cosa que se consigue en una proporción reducida de mujeres[56].

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) fueron utilizados en mayor proporción en mujeres en los registros PRIAMHO II[44] y DESCARTES, probablemente porque había una mayor proporción de hipertensos y diabéticos que eran mujeres.

Pruebas diagnósticas durante el síndrome coronario agudo

En todos los estudios y registros de síndromes coronarios agudos, la utilización de la coronariografía es significativamente inferior en las mujeres que en los varones. En el estudio GUSTO IIB se realizó una coronariografía al 53% de las mujeres en comparación con el 59,3% de los varones, y se observó que la incidencia de coronarias sin lesiones significativas era aproximadamente el doble en mujeres que en varones[7], con independencia de que presentaran un infarto con elevación del segmento ST, sin elevación del segmento ST o angina inestable. No obstante, en esta última categoría, el porcentaje absoluto de coronarias normales era muy superior que en las otras dos previas, en ambos sexos. En el registro DESCARTES[43] se realizó un cateterismo cardiaco en el 41,4% de los pacientes; de los 1.234 varones participantes, el 45,6% fue cateterizado, en comparación con el 33,2% de las mujeres participantes (p < 0,000). Sin embargo, al igual que en el estudio GUSTO IIB, un mayor porcentaje de mujeres no tenía lesiones coronarias significativas en comparación con los varones (el 29,4 frente al 12,3%; p < 0,001). Datos recientemente publicados del estudio CURE también muestran una menor utilización de procedimientos invasivos en mujeres que en varones (el 47,6 frente al 60,5%; p = 0,0001), lo que no se tradujo en un aumento de la mortalidad, el reinfarto o el accidente cerebrovascular, pero sí que acarreó una mayor incidencia de angina refractaria en las mujeres y la necesidad de reingreso por angina durante el seguimiento[55]. Aunque se podría argumentar que se cateteriza menos a las mujeres por la menor incidencia de lesiones coronarias, esto no es estrictamente cierto, ya que en este mismo estudio, cuando se estratificó a la población según el TIMI *risk score*, las mujeres que estaban en el grupo de riesgo alto fueron significativamente menos cateterizadas que los varones (el 38,1 frente al 45,5%; p < 0,001) y en este grupo de alto riesgo, el porcentaje de varones y mujeres con lesiones no significativas era similar (el 59,6 frente al 60,8%; p = 0,68).

Estos resultados refuerzan la necesidad de estratificar a los pacientes según el riesgo y administrar el tratamiento y las técnicas diagnósticas adecuadas a la gravedad del cuadro clínico, independientemente del sexo del paciente.

Intervencionismo coronario percutáneo

Lansky et al[52,57] han analizado los resultados de la mortalidad hospitalaria y a largo plazo en varones y mujeres que reciben intervenciones coronarias percutáneas electivas; el peor pronóstico en la fase aguda para las mujeres parece deberse a una acumulación de factores, como edad avanzada, menor superficie corporal y otras comorbilidades. No parece que haya diferencias en cuanto a mortalidad a largo plazo. No obstante, las mujeres tienen entre 1,5 y 4 veces más probabilidad de tener complicaciones en el acceso vascular; en este contexto, la importancia de la dosificación de la heparina ya se ha discutido previamente. El aumento de la incidencia de reestenosis y la necesidad de nueva revascularización en mujeres está en relación directa con factores de confusión, como son la mayor incidencia de diabetes en mujeres o las arterias de menor calibre en relación con una menor superficie corporal[57]. Los *stents* recubiertos de fármacos han reducido la reestenosis, la necesidad de nueva revascularización y los eventos mayores cardiovasculares de manera similar en varones y mujeres[52].

En pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y alto riesgo se ha demostrado que una estrategia inicial invasiva asociada con la utilización de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa confiere un mejor pronóstico, y así se recoge en las guías de práctica clínica. Sin embargo, es interesante remarcar que el estudio FRISC II no demostró en las mujeres ninguna diferencia en cuanto a muerte o reinfarto al año para la estrategia invasiva (media de 7 días) en comparación con el tratamiento conservador con beneficio (el 12,4 frente al 10,5%)[58]. Al contrario, el estudio TACTICS-TIMI 18, en que todos los pacientes recibieron tirofibán y un 34% de la población eran mujeres, demostró una reducción significativa de la mortalidad y reinfarto en mujeres, así como reducciones significativas de muerte, reinfarto y rehospitaliza-

ción en mujeres de alto riesgo[59]. Así pues, hay datos suficientes para recomendar la estrategia invasiva inicial asociada con tratamiento con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en mujeres con síndrome coronario agudo de alto riesgo.

Pronóstico en el síndrome coronario agudo

El estudio GUSTO IIB describió que las mujeres tienen un mayor porcentaje de complicaciones durante el ingreso y una mortalidad mayor a los 30 días (el 6 frente al 4%; p < 0,001), pero sin diferencias en el porcentaje de reinfartos a los 30 días. Este estudio también demostró que había una interacción entre mortalidad y presentación del síndrome coronario agudo; así, las mujeres que presentaban infarto con elevación del segmento ST, después de ajustar por otras covariables, tenían un incremento de la mortalidad en relación con los varones (*odds ratio* [OR] = 1,27; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,98-1,63; p = 0,07). Sin embargo, las que presentaron angina inestable tenían un mejor pronóstico (OR = 0,65; IC del 95%, 0,49-0,87; p = 0,003); además, tenían menos reinfartos durante el seguimiento y, como se ha comentado previamente, también tenían menos incidencia de lesiones coronarias[7]. El registro CRUSADE también determinó que las mujeres con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST tenían una mortalidad cruda hospitalaria mayor que los varones (el 5,6 frente al 4,3%), con un mayor porcentaje de reinfartos (el 4 frente al 3,5%) e insuficiencia cardiaca (el 12,1 frente al 8,8%), aunque estas diferencias desaparecían al ajustarse[49].

La mortalidad aguda del infarto con elevación del segmento ST es mayor en mujeres que en varones, incluso después de ajustar por la edad y la comorbilidad, y es probablemente debido a una mayor gravedad de la enfermedad; estos resultados descritos por varios grupos de investigadores[60] han sido también obtenidos en varios registros españoles, como el REGICOR[61], el RESCATE[45] y el PRIAMHO II[44], y no se han modificado en esta última década.

CONCLUSIONES

La cardiopatía isquémica de la mujer tiene características específicas, algunas de las cuales están todavía mal identificadas. En las mujeres se realizan menos estudios invasivos, suelen estar menos diagnosticadas y reciben menos tratamiento, tanto farmacológico como intervencionista. Son necesarios más estudios que demuestren el beneficio de las diferentes terapias y estrategias de tratamiento en la población femenina.

AGRADECIMIENTO

La autora quiere agradecer el excelente trabajo de secretaría de la Sra. Cristina Siles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mosca L, Jones WK, King KB, Ouyang P, Redberg RF, Hill MN. Awareness, perception, and knowledge of heart disease risk and prevention among women in the United States. American Heart Association Women's Heart Disease and Stroke Campaign Task Force. Arch Fam Med. 2000;9:506-15.
2. De la Mata I, López-Bescós L, Heras M, Banegas JR, Marrugat J, Villar F, et al. Resultados y comentarios. En: Ministerio de Sanidad y Consumo y Sociedad Española de Cardiología, editores. Cardiopatía isquémica en España. Análisis de la situación 2001. Madrid: Aula Médica; 2001. p. 35-91.
3. Marrugat J, Elosúa R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. Rev Esp Cardiol. 2002;55:337-46.
4. Kesteloot H, Sans S, Kromhout D. Dynamics of cardiovascular and all-cause mortality in Western and Eastern Europe between 1970 and 2000. Eur Heart J. 2006;27:107-13.
5. Kannel WB. The Framingham Study: historical insight on the impact of cardiovascular risk factors in men versus women. J Gend Specif Med. 2002;5:27-37.
6. Bowker TJ, Turner RM, Wood DA, Roberts TL, Curzen N, Gandhi M, et al. A national Survey of Acute Myocardial Infarction and Ischaemia (SAMII) in the UK: characteristics, management and in-hospital outcome in women compared to men in patients under 70 years. Eur Heart J. 2000;21:1458-63.
7. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Werf F, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. N Engl J Med. 1999;341:226-32.
8. Methot J, Hamelin BA, Bogaty P, Arsenault M, Plante S, Poirier P. Does hormonal status influence the clinical presentation of acute coronary syndromes in women? J Womens Health (Larchmt). 2004;13:695-702.
9. Goldberg R, Goff D, Cooper L, Luepker R, Zapka J, Bittner V, et al. Age and sex differences in presentation of symptoms among patients with acute coronary disease: the REACT Trial. Rapid Early Action for Coronary Treatment. Coron Artery Dis. 2000; 11:399-407.
10. Kyker KA, Limacher MC. Gender differences in the presentation and symptoms of coronary artery disease. Curr Womens Health Rep. 2002;2:115-9.
11. Milner KA, Funk M, Richards S, Wilmes RM, Vaccarino V, Krumholz HM. Gender differences in symptom presentation associated with coronary heart disease. Am J Cardiol. 1999;84:396-9.
12. Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K, Rogers WJ, Tyras DH, Berger R, et al. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS). Circulation. 1981;64: 360-7.
13. Merz CN, Kelsey SF, Pepine CJ, Reichek N, Reis SE, Rogers WJ, et al. The Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: protocol design, methodology and feasibility report. J Am Coll Cardiol. 1999;33:1453-61.
14. Pepine CJ, Balaban RS, Bonow RO, Diamond GA, Johnson BD, Johnson PA, et al; National Heart, Lung and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation. Women's Ischemic Syndrome Evaluation: current status and future research directions: report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop: October 2-4, 2002: Section 1: diagnosis of stable ischemia and ischemic heart disease. Circulation. 2004;109:e44-6.
15. Roque M, Heras M, Roig E, Masotti M, Rigol M, Betriu A, et al. Short-term effects of transdermal estrogen replacement therapy on coronary vascular reactivity in postmenopausal women with angina pectoris and normal results on coronary angiograms. J Am Coll Cardiol. 1998;31:139-43.
16. Sitges M, Heras M, Roig E, Duran M, Masotti M, Zurbano MJ, et al. Acute and mid-term combined hormone replacement therapy

improves endothelial function in post-menopausal women with angina and angiographically normal coronary arteries. Eur Heart J. 2001;22:2116-24.
17. Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, Kelsey SF, Sharaf BL, Reichek N, et al; WISE Investigators. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. Am Heart J. 2001;141:735-41.
18. Redberg RF, Cannon RO 3rd, Bairey Merz N, Lerman A, Reis SE, Sheps DS; National Heart, Lung and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation. Women's Ischemic Syndrome Evaluation: current status and future research directions: report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop: October 2-4, 2002: Section 2: stable ischemia: pathophysiology and gender differences. Circulation. 2004;109:e47-9.
19. Buchthal SD, Den Hollander JA, Merz CN, Rogers WJ, Pepine CJ, Reichek N, et al. Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms. N Engl J Med. 2000;342:829-35.
20. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, Grothues F, Firmin DN, Collins P, et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. N Engl J Med. 2002;346:1948-53.
21. Rosen SD, Paulesu E, Frith CD, Frackowiak RS, Davies GJ, Jones T, et al. Central nervous pathways mediating angina pectoris. Lancet. 1994;344:147-50.
22. Sweitzer NK, Douglas PS. Cardiovascular disease in women. En: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editores. Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1951-64.
23. Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, Budoff MJ, Flamm SD, Hundley WG, et al; Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: consensus statement from the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association. Circulation. 2005;111:682-96.
24. Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. Am J Cardiol. 1999;83:660-6.
25. Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, Lauderdale DS, Thisted RA, Wicklund RH, et al. Exercise capacity and the risk of death in women: the St James Women Take Heart Project. Circulation. 2003;108:1554-9.
26. Mora S, Redberg RF, Cui Y, Whiteman MK, Flaws JA, Sharrett AR, et al. Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all-cause death in asymptomatic women: a 20-year follow-up of the lipid research clinics prevalence study. JAMA. 2003;290: 1600-7.
27. Picano E. Stress echocardiography: a historical perspective. Am J Med. 2003;114:126-30.
28. Shaw LJ, Vasey C, Sawada S, Rimmerman C, Marwick TH. Impact of gender on risk stratification by exercise and dobutamine stress echocardiography: long-term mortality in 4234 women and 6898 men. Eur Heart J. 2005;26:447-56.
29. Mieres JH, Shaw LJ, Hendel RC, Miller DD, Bonow RO, Berman DS, et al; Writing Group on Perfusion Imaging in Women. American Society of Nuclear Cardiology consensus statement: Task Force on Women and Coronary Artery Disease–the role of myocardial perfusion imaging in the clinical evaluation of coronary artery disease in women [correction]. J Nucl Cardiol. 2003; 10:95-101.
30. Santana-Boado C, Candell-Riera J, Castell-Conesa J, Aguade-Bruix S, García-Burillo A, Canela T, et al. Diagnostic accuracy of technetium-99m-MIBI myocardial SPECT in women and men. J Nucl Med. 1998;39:751-5.
31. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, et al; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Society for Nuclear Cardiology. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). Circulation. 2003;108:1404-18.
32. Marwick TH, Shaw LJ, Lauer MS, Kesler K, Hachamovitch R, Heller GV, et al. The noninvasive prediction of cardiac mortality in men and women with known or suspected coronary artery disease. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. Am J Med. 1999;106:172-8.
33. Steingart RM, Packer M, Hamm P, Coglianese ME, Gersh B, Geltman EM, et al. Sex differences in the management of coronary artery disease. Survival and Ventricular Enlargement Investigators. N Engl J Med. 1991;325:226-30.
34. Schulman KA, Berlin JA, Harless W, Kerner JF, Sistrunk S, Gersh BJ, et al. The effect of race and sex on physicians' recommendations for cardiac catheterization. N Engl J Med. 1999;340: 618-26.
35. Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, et al. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. J Am Coll Cardiol. 2001;37:451-7.
36. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Gender-based differences in the prognostic value of coronary calcification. J Womens Health (Larchmt). 2004;13:273-83.
37. Holubkov R, Pepine CJ, Rickens C, Reichek N, Rogers WJ, Sharaf BL, et al; Women's Ischemia Syndrome Evaluation Investigators. Electrocardiogram abnormalities predict angiographic coronary artery disease in women with chest pain: results from the NHLBI WISE Study. Clin Cardiol. 2002;25:553-8.
38. Triola B, Olson MB, Reis SE, Rautaharju P, Merz CN, Kelsey SF, et al. Electrocardiographic predictors of cardiovascular outcome in women: the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. J Am Coll Cardiol. 2005;46:51-6.
39. Wessel TR, Arant CB, Olson MB, Johnson BD, Reis SE, Sharaf BL, et al. Relationship of physical fitness vs body mass index with coronary artery disease and cardiovascular events in women. JAMA. 2004;292:1179-87.
40. Reis SE, Olson MB, Fried L, Reeser V, Mankad S, Pepine CJ, et al. Mild renal insufficiency is associated with angiographic coronary artery disease in women. Circulation. 2002;105:2826-9.
41. Arant CB, Wessel TR, Olson MB, Bairey Merz CN, Sopko G, Rogers WJ, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study. Hemoglobin level is an independent predictor for adverse cardiovascular outcomes in women undergoing evaluation for chest pain: results from the National Heart, Lung, and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study. J Am Coll Cardiol. 2004;43:2009-14.
42. Kip KE, Marroquin OC, Shaw LJ, Arant CB, Wessel TR, Olson MB, et al. Global inflammation predicts cardiovascular risk in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. Am Heart J. 2005;150:900-6.
43. Bueno H, Bardají A, Fernández-Ortiz A, Marrugat J, Martí H, Heras M, en nombre de los investigadores del Estudio DESCARTES. Manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en España. Estudio DESCARTES (Descripción del Estado de los Síndromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal Español). Rev Esp Cardiol. 2005;58:244-52.
44. Reina A, Colmenero M, Aguayo de Hoyos E, Arós F, Martí H, Claramonte R, et al, on behalf of the PRIAMHO II investigators. Gender differences in management and outcome of patients with acute myocardial infarction. Int J Cardiol. En prensa.
45. Marrugat J, Sala J, Masia R, Pavesi M, Sanz G, Valle V, et al. Mortality differences between men and women following first

myocardial infarction. RESCATE Investigators. Recursos Empleados en el Sindrome Coronario Agudo y Tiempo de Espera. JAMA. 1998;280:1405-9.
46. Gottlieb S, Harpaz D, Shotan A, Boyko V, Leor J, Cohen M, et al. Sex differences in management and outcome after acute myocardial infarction in the 1990s: A prospective observational community-based study. Israeli Thrombolytic Survey Group. Circulation. 2000;102:2484-90.
47. Tamis-Holland JE, Palazzo A, Stebbins AL, Slater JN, Boland J, Ellis SG, et al; GUSTO II-B Angioplasty Substudy Investigators. Benefits of direct angioplasty for women and men with acute myocardial infarction: results of the Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes Angioplasty (GUSTO II-B) Angioplasty Substudy. Am Heart J. 2004; 147:133-9.
48. Mehilli J, Kastrati A, Dirschinger J, Pache J, Seyfarth M, Blasini R, et al. Sex-based analysis of outcome in patients with acute myocardial infarction treated predominantly with percutaneous coronary intervention. JAMA 2002;287:210-5.
49. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, Peterson ED, Trynosky K, Diercks DB, et al; CRUSADE Investigators. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: large-scale observations from the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. J Am Coll Cardiol. 2005;45:832-7.
50. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet. 2001;358:527-33.
51. Cho L, Topol EJ, Balog C, Foody JM, Booth JE, Cabot C, et al. Clinical benefit of glycoprotein IIb/IIIa blockade with abciximab is independent of gender: pooled analysis from EPIC, EPILOG and EPISTENT trials. Evaluation of 7E3 for the Prevention of Ischemic Complications. Evaluation in Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty to Improve Long-Term Outcome with Abciximab GP IIb/IIIa blockade. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stent. J Am Coll Cardiol. 2000;36:381-6.
52. Lansky AJ, Hochman JS, Ward PA, Mintz GS, Fabunmi R, Berger PB, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Percutaneous coronary intervention and adjunctive pharmacotherapy in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation. 2005;111:940-53.
53. Redberg RF. Gender, race, and cardiac care: why the differences? J Am Coll Cardiol. 2005;46:1852-4.
54. Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, Feit F, Bittl JA, Jackman JD, et al; REPLACE-2 Investigators. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. JAMA. 2004;292:696-703.
55. Anand SS, Xie CC, Mehta S, Franzosi MG, Joyner C, Chrolavicius S, et al; CURE Investigators. Differences in the management and prognosis of women and men who suffer from acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol. 2005;46:1845-51.
56. Bittner V. Perspectives on dyslipidemia and coronary heart disease in women. J Am Coll Cardiol. 2005;46:1628-35.
57. Lansky AJ. Outcomes of percutaneous and surgical revascularization in women. Prog Cardiovasc Dis. 2004;46:305-19.
58. Lagerqvist B, Safstrom K, Stahle E, Wallentin L, Swahn E; FRISC II Study Group Investigators. Is early invasive treatment of unstable coronary artery disease equally effective for both women and men? FRISC II Study Group Investigators. J Am Coll Cardiol. 2001;38:41-8.
59. Glaser R, Herrmann HC, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, Cannon CP, et al. Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndromes. JAMA. 2002;288:3124-9.
60. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. N Engl J Med. 1999;341:217-25.
61. Marrugat J, Anto JM, Sala J, Masia R. Influence of gender in acute and long-term cardiac mortality after a first myocardial infarction. REGICOR Investigators. J Clin Epidemiol. 1994;47:111-8.