

Enfermedades cardiovasculares en la mujer (V)

Insuficiencia cardiaca. ¿Son diferentes las mujeres?

María G. Crespo Leiro y María J. Paniagua Martín

Servicio de Cardiología. Área del Corazón. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña. España.

El síndrome clínico de la insuficiencia cardiaca (IC) es muy frecuente en la mujer y, de hecho, la mayor parte de los pacientes con IC en la población general son mujeres, particularmente mujeres de edad avanzada y con fracción de eyección conservada. La IC en la mujer presenta diferencias con respecto a la del varón en algunos aspectos como epidemiología, etiopatogenia, respuesta al tratamiento y calidad de los cuidados. La incidencia es mayor en varones, aunque la prevalencia en edades avanzadas es mayor en mujeres. El pronóstico parece ser un poco mejor en mujeres, aunque el mecanismo no es del todo conocido. Los ensayos clínicos de IC han incluido un menor número de mujeres que de varones, lo que ha limitado el conocimiento en cuanto a la eficacia del tratamiento de este grupo de pacientes.

Palabras clave: Enfermedad cardiovascular. Insuficiencia cardiaca. Mujer.

Heart Failure. Are Women Different?

The clinical syndrome of heart failure is very common in women. In fact, the majority of heart failure patients in the general population are female, in particular elderly women and women with a preserved ejection fraction. There are differences between heart failure in women and men in terms of epidemiology, pathogenesis, treatment response, and quality of care. The incidence is greater in men, but the prevalence at more advanced ages is higher in women. Prognosis seems to be better in women, although the mechanism responsible is not well understood. Clinical trials of heart failure have included fewer women than men, and this has limited our understanding of the efficacy of heart failure treatment in this group of patients.

Key words: Cardiovascular disease. Heart failure. Woman.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INSUFICIENCIA CARDIACA EN LA MUJER

El síndrome clínico de la insuficiencia cardiaca (IC) tiene una gran prevalencia y elevada mortalidad, aún en nuestra era. La IC en la mujer parece presentar algunas diferencias con respecto al varón en varias áreas: epidemiología, etiología, factores de riesgo, patogenia, respuesta al tratamiento y pronóstico¹. Los mecanismos potenciales que pudieran ser los causantes de estas diferencias observadas pueden entrar en 3 grandes apartados²: 1) alteraciones biológicas intrínsecas, es decir diferencias según el sexo en la manifesta-

ción de la enfermedad, en la respuesta al tratamiento o en la historia natural; 2) variaciones clínicas no cuantificadas, como por ejemplo la presencia de factores de confusión, como la gravedad de la enfermedad o comorbilidad, con una frecuencia diferente entre ambos sexos pero no cuantificada; 3) diferencias en los cuidados, como es el caso de que el grado de la aplicación de las guías clínicas pudiera ser diferente según el sexo. Las implicaciones de que sean unos u otros los mecanismos son grandes, tanto para el abordaje global como individualizado del problema, y definen, además, necesidades de investigación. En este artículo se revisa la información disponible en un intento de aclarar en qué medida y en qué aspectos relevantes la IC puede ser diferente según el sexo.

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios epidemiológicos de IC han sugerido importantes diferencias entre varones y mujeres. Estas diferencias no son uniformes entre estudios y varían dependiendo de múltiples factores que incluyen crite-

Correspondencia: Dra. M.G. Crespo Leiro.
Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo.
Xubias, 84. 15006 A Coruña. España.
Correo electrónico: mcrelei@canalejo.org

rios diagnósticos, entorno y época en que fue realizado el estudio y características de los pacientes.

Se han utilizado diferentes herramientas para aproximarse a la magnitud del problema de la IC y a su distribución en diferentes estratos poblacionales, tanto en nuestro país como en otros. Así, existe información procedente de fuentes de datos que se recogen de manera rutinaria por otros motivos (registro de mortalidad, información procedente de registros de altas hospitalarias, etc.) y otra procedente de estudios específicos, bien de prevalencia o de incidencia. Todas las fuentes aportan información valiosa para enmarcar el problema, pero es también necesario tener presente que, además de las dificultades inherentes a la IC, determinadas fuentes están sujetas, en ocasiones, a limitaciones importantes.

Los estudios de prevalencia de IC, y más aún los de incidencia, son difíciles de realizar. Los datos de que disponemos sobre la incidencia de la IC provienen en general de encuestas de salud gubernamentales³ o de estudios de grandes cohortes, como el estudio Framingham⁴, y con un seguimiento largo. La prevalencia se obtiene en estudios transversales de población. Debido a la dificultad mencionada de estudiar en detalle una muestra grande de la población general (necesario para obtener estimaciones precisas), cuando es posible identificar la población de referencia (denominador) se han utilizado las historias médicas disponibles en los centros de atención primaria para identificar los casos de IC (numerador de la prevalencia). Esta aproximación, que es razonable, tiene, no obstante, el problema de que tiende a subestimar la prevalencia real ya que no todos los enfermos con IC acuden al médico y por esto, generalmente, sólo se contabilizan los casos más graves o en los estadios más avanzados. Otros problemas presentes en estudios que intentan estimar la magnitud del problema son que, en unos casos, se basan en autoinformes⁵ y, en otros, en diagnósticos al alta hospitalaria; en estos últimos la información está basada en eventos (hospitalizaciones) en vez de en pacientes y, por tanto, no refleja la incidencia.

Incidencia

En España no disponemos de estudios de incidencia. En los EE.UU., los estudios de incidencia de IC muestran resultados algo dispares. Según el estudio de Framingham⁴ la incidencia de IC en los EE.UU. entre 1950 y 1999 fue mayor en varones que en mujeres y a lo largo del tiempo la incidencia se modificó muy poco en varones pero disminuyó en las mujeres. La supervivencia mejoró en ambos sexos. En dicho estudio, que contabilizó 1.075 casos de IC (el 51% eran mujeres), se clasificaron los casos de IC de acuerdo con la fecha de comienzo, desde 1950 hasta 1999 divididos en décadas. Las tasas de incidencia anual de IC ajustadas por edad fueron más elevadas en varones que

en mujeres (para la primera década, 1950-1959; varones, 627/100.000 personas-año frente a mujeres, 420/100.000 personas-año), sin cambios significativos en un período de 50 años (en la última década, la incidencia anual ajustada por edad fue de 564/100.000 en varones frente a 327/100.000 en mujeres). Tomando como referencia la década de 1950-1959 y comparándola con las 3 décadas siguientes se apreció que la incidencia de IC en varones no se modificó, mientras que entre las mujeres la incidencia de IC se redujo del 31 al 40%. Sin embargo, en este estudio sólo se incluía la población blanca por lo que pudo haber un cierto sesgo en seleccionar a una población en cierta forma privilegiada por disponer de mejor acceso a medidas preventivas y terapéuticas. El aumento en la utilización de tratamiento antihipertensivo, con la reducción consiguiente en la prevalencia de hipertensión, podría afectar favorablemente a la incidencia de IC en mujeres, más incluso que en varones. En los varones la mayor incidencia de IC podría explicarse por la mayor prevalencia e incidencia de arteriosclerosis e IC.

Sin embargo, en el estudio REACH (Resource Utilization Among Congestive Heart Failure)⁶, también realizado en EE.UU., la incidencia ajustada por edad y sexo se mantuvo estable de 1989 a 1999. La metodología de este estudio fue diferente, ya que se utilizaba datos de un sistema integrado de salud que atiende a más de 5 millones de personas y en el que se incluyó a pacientes con IC, tanto hospitalizados como ambulatorios, de todas las edades y de diversos grupos étnicos, por lo que se contabilizaron casi 30.000 casos de IC. Se apreció una mejoría en la tasa de supervivencia tras el diagnóstico de IC de un 12% en cada década, en ambos sexos.

En un estudio de población del Rochester Epidemiology Project realizado en el condado de Olmsted, Minnesota⁷, entre 1979 y 2000 se identificó, mediante los criterios de Framingham y criterios clínicos, a 4.537 pacientes con IC (el 57% mujeres). La incidencia de IC fue mayor en varones (varones, 378/100.000 frente a mujeres, 289/100.000) y permaneció estable en las 2 décadas en ambos sexos. La supervivencia mejoró con el tiempo (la supervivencia a 5 años ajustada por edad pasó del 43% [1979-1984] al 52% [1996-2000], $p < 0,001$). Sin embargo, aunque la supervivencia fue peor en varones que en mujeres, a largo plazo la mejoría en la supervivencia fue mayor en los varones.

Barker et al⁸, en un estudio de cohortes histórico al comparar la incidencia de IC entre 2 períodos, 1970-1974 y 1990-1994, en mayores de 65 años, apreciaron que cuando se ajustó por edad, la incidencia aumentó un 14% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 2-43), pero este aumento en la incidencia era mayor para personas de edad más avanzada y en varones. Tras un seguimiento de 5 años y ajustado por edad y comorbilidad, el riesgo de mortalidad disminuyó de

un 33% (IC del 95%, 14-48) en varones y un 24% (IC del 95%, 1-43) en mujeres. De acuerdo con este estudio, el aumento en la epidemia de IC en la población de edad avanzada (de 65 o más años) entre 1970 y 1990 se asocia a un aumento en la incidencia y mejoría en la supervivencia; ambos efectos son mayores en varones.

Prevalencia

Los estudios de prevalencia muestran también algunas diferencias. En España, según los datos del estudio PRICE –todavía no publicado– (comunicación personal M. Anguita), la prevalencia de IC en mayores de 45 años es del 7% (IC del 95%, 5,6-8,3) y aumenta con la edad, desde el 1,7% (IC del 95%, 0,1-3,3) en el grupo de 45-54 años al 18,7% (IC del 95%, 13,9-23,4) en mayores de 75 años, sin diferencias globales entre varones y mujeres. En los EE.UU., en un análisis del Cardiovascular Health Study⁹ en 4.842 individuos residentes en una comunidad y con edades comprendidas entre los 66 y los 103 años, la prevalencia de IC fue del 8,8% y aumentaba con la edad, particularmente en las mujeres. Así, en mujeres de 65-69 años era del 6,6% y pasaba al 14% en mujeres mayores de 85 años. En los pacientes con IC las mujeres tenían con mayor frecuencia fracción de eyección (FE) conservada que los varones (el 67 frente al 42%, $p < 0,01$) y además en las mujeres con IC, las pacientes ancianas con IC presentan con mayor frecuencia FE preservada que las cohortes de pacientes más jóvenes¹⁰. Según datos del estudio REACH⁶ antes mencionado, teniendo en cuenta el período 1989-1999, se apreció un incremento secular anual en la prevalencia de IC mayor en mujeres que en varones (1/1.000 para mujeres frente a 0,9/1.000 en varones, $p = 0,001$).

La información proveniente de otras fuentes, como estudios de cohortes en los que se analizó la mortalidad, muestra también resultados heterogéneos con respecto al sexo. Un estudio danés¹¹ analizó si la supervivencia de pacientes hospitalizados por IC era diferente según el sexo en 5.491 pacientes consecutivos (el 40% eran mujeres) ingresados en 34 hospitales entre 1993 y 1996. Existían diferencias según el sexo en el sentido de que las mujeres eran de mayor edad, tenían con menor frecuencia cardiopatía isquémica (CI) y con más frecuencia FE conservada. Al contrario, los varones recibían inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) con mayor frecuencia que las mujeres. Tras un seguimiento de 5-8 años falleció el 72% de varones y mujeres. Tras ajustar por edad, el sexo varón se asoció a un aumento en el riesgo de muerte (riesgo relativo [RR] = 1,25, IC del 95%, 1,17-1,34). Este estudio muestra, por tanto, que en pacientes hospitalizados por IC el sexo varón era un factor independiente de mortalidad a largo plazo. En nuestro país hay estudios longitudinales que han analizado si existen

diferencias pronósticas según el sexo. Varela Román et al¹², en una serie de 1.560 pacientes ingresados por IC en un hospital terciario (38,7% mujeres), demostraron, tras una mediana de seguimiento de 2,3 años, que no hubo diferencias en la supervivencia relacionadas con el sexo. En este estudio las mujeres tenían, con respecto a los varones, mayor edad, mayor proporción de FE conservada y menor proporción de CI. No hubo diferencias en la supervivencia entre subgrupos de FE conservada o deprimida. En otro estudio¹³ español en 1.065 pacientes hospitalizados por IC, cuando la FE era inferior al 30% la supervivencia era mejor en las mujeres, mientras que cuando la FE estaba conservada no se apreciaron diferencias entre sexos. Sin embargo, cuando se habla de IC con FE conservada hay que tener en cuenta que el pronóstico puede ser muy diferente de acuerdo con la etiología de la cardiopatía¹⁴.

En España, según datos de Rodríguez-Artalejo¹⁵, utilizando información global proveniente de fuentes rutinarias (registros de mortalidad), se aprecia que el número de fallecimientos por IC es mayor en las mujeres que en los varones. En el año 2000 la IC fue en los varones la causante del 4% de todas las defunciones y del 10% de los fallecimientos cardiovasculares, mientras que en las mujeres estos valores fueron del 8 y el 18%, respectivamente. La mortalidad por IC descendió paulatinamente en ambos sexos desde 1997 hasta 2004, y se encontró estabilizada en personas de 85 años o más. A pesar del descenso en las tasas de mortalidad, el número total de defunciones por IC aumentó en las mujeres en el período 1980-2000 debido al incremento de tamaño de la población y su envejecimiento progresivo. Sin embargo, estos estudios tienen la limitación de que la codificación de IC como causa de muerte no es del todo precisa (ya que, entre otros aspectos, puede no ser la causa fundamental de muerte y por ello no quedar reflejada).

Hay varios factores que pueden modificar la epidemiología de la IC. El mejor control de los factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), dislipemia, así como del manejo de los síndromes coronarios agudos (trombólisis y angioplastia) por un lado prolongan la vida de los pacientes, pero a la vez posibilitan que con el tiempo desarrollen IC y con ello un aumento en la incidencia y prevalencia de la IC. Por otra parte, el control de los factores de riesgo también ha evitado IC en muchos pacientes, con el efecto opuesto en la prevalencia e incidencia. El envejecimiento de la población y la mejoría en el tratamiento médico (al reducir la mortalidad) aumentan la prevalencia. Finalmente, el mejor conocimiento por parte de los médicos y la disponibilidad de técnicas diagnósticas (en especial las no invasivas), que permiten un diagnóstico más precoz y preciso, pueden haber contribuido a un aumento en la incidencia y prevalencia (espurio en este caso: no hay más sino que se diagnostica más).

En resumen, existen diferencias epidemiológicas con respecto al sexo, pero varían según los estudios. La incidencia parece ser mayor en varones que en mujeres, aunque hay estudios en que no se aprecian diferencias. Con respecto a la tendencia temporal de la incidencia de IC, en las mujeres va disminuyendo, mientras que en los varones no se modifica. La prevalencia aumenta con la edad, en algunos estudios no se ha encontrado diferencias en el sexo, mientras que en otros se comprobó que en edades avanzadas la prevalencia es superior en las mujeres. La supervivencia parece ser peor en los varones, pero la tendencia temporal es que la supervivencia mejore en los varones, mientras que en las mujeres esta mejoría parece ser menor.

ETIOLOGÍA

La etiología de la IC es multifactorial. Las causas más frecuentes en ambos sexos son la CI, HTA, miocardiopatía dilatada idiopática y valvulopatías; sin embargo, el papel relativo de estas enfermedades puede ser diferente según el sexo. La combinación de HTA y CI está presente en muchos pacientes. El riesgo atribuible en la población (RAP)¹⁶ se define por:

$$([\text{RR} - 1] \times P) / ([\text{RR} - 1] \times P + 1) \times 100\%$$

donde P es la proporción de población con el factor de riesgo y RR, riesgo relativo en personas con factor de riesgo frente a personas sin el factor de riesgo. El RAP es una medida de salud pública que, asumiendo la causalidad del factor considerado para la enfermedad de interés, estima de qué proporción de enfermedad existente en la población nos libraríamos si el factor en cuestión desapareciera por completo (qué proporción de casos no aparecerían). Depende no sólo de la intensidad de la relación entre factor y enfermedad (RR), sino también, y muy especialmente, de lo frecuente que es el factor en la población (prevalencia del factor). Es una medida que permite estimar el impacto potencial de determinadas intervenciones pero que hay que tomar con mucha cautela, porque generalmente no considera posibles interacciones entre factores. Según el NHANES I Epidemiologic Follow-up Study¹⁷, la enfermedad coronaria fue la mayor causa de IC en la población general, el RAP en la IC estratificado según sexos mostró diferencias: para los varones el RAP de CI, tabaquismo, HTA, bajo nivel de educación, sobrepeso, valvulopatía y diabetes fue del 67,9, el 15,5, el 9, el 8,7, el 5,6, el 3,2 y el 3%, respectivamente. Las estimaciones correspondientes en mujeres fueron del 55,9, el 21,5, el 12,1, el 9,5, el 9,6, el 1,8 y el 3,1%. Además, la inactividad física se asoció a un RAP del 13,2% en mujeres. En este estudio llama la atención la gran contribución de la CI que, probablemente, no sea reproducible en nuestro país dada la menor prevalencia de CI que en EE.UU.

Hipertensión arterial

El riesgo de IC en relación con la HTA es mayor en mujeres que en varones. Levy et al¹⁸ apreciaron que el riesgo ajustado por edad y otros factores de riesgo de desarrollo de IC en pacientes hipertensos comparado con sujetos normotensos es casi el doble en varones y el triple en mujeres (estimaciones muy superiores, por cierto, a las que ofrece el estudio derivado del NHANES I ya mencionado¹⁷ y que también afectarían al cálculo del RAP). El riesgo de desarrollar IC a lo largo de la vida se estudió en 3.757 varones y 4.472 mujeres participantes del Framingham Heart Study¹⁹ que no tenían basalmente IC y que fueron seguidos desde 1971 hasta 1996. El riesgo global de desarrollar IC fue del 20% en ambos sexos, y el doble si además existía HTA. Considerando únicamente a los pacientes que desarrollaron IC sin un antecedente previo de infarto agudo de miocardio (IAM), el riesgo fue de 1 de cada 9 varones y de 1 de cada 6 mujeres, lo que sugiere que el riesgo atribuible a la HTA es elevado.

Obesidad

La relación entre el índice de masa corporal (IMC) y la incidencia de IC fue analizada por Kenchaiah et al²⁰ en una cohorte de 5.881 participantes (el 55%, mujeres). Tras un seguimiento medio de 14 años hubo 496 casos de IC y tras ajustar por factores de riesgo conocidos se apreció que por cada unidad de incremento del IMC había un aumento del riesgo de IC del 5% para varones y del 7% para mujeres. Los sujetos obesos comparados con los de peso normal tenían el doble de incidencia de IC y la razón de riesgo era superior en mujeres que en varones (2,12 frente a 1,90).

Diabetes

En un estudio²¹ de 2.623 participantes sin IC ni IAM en el que se analizaron la tolerancia a la glucosa y las medidas ecocardiográficas de ventrículo izquierdo se apreció que la masa ventricular y el espesor de la pared aumentaban en relación con la intolerancia a la glucosa y este efecto era más evidente en mujeres que en varones.

Cardiopatía isquémica

La incidencia, la prevalencia y la contribución de la CI a la mortalidad en la población es menor en mujeres que en varones; sin embargo, la reducción en la mortalidad cardiovascular en los últimos 20 años en los EE.UU. es menor en las mujeres¹⁶. En los últimos años la prevalencia de CI ha aumentado en ambos sexos, si bien es menos frecuente en mujeres que en varones, con un rango de 8-74% en mujeres frente a 17-84% en varones, respectivamente¹⁶. El estudio Euro

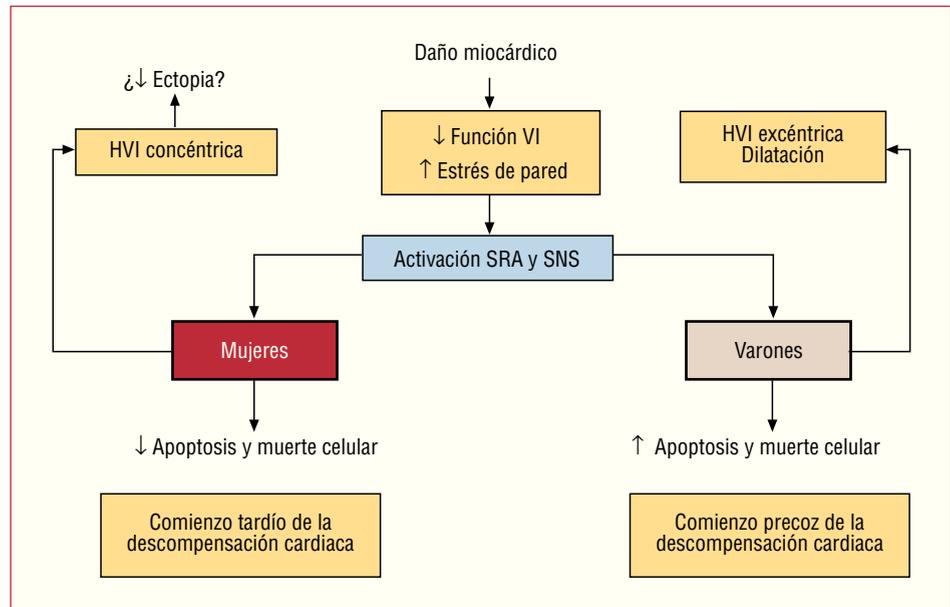


Fig. 1. Una teoría sobre cómo las diferencias en la supervivencia de la insuficiencia cardíaca (IC) en varones y mujeres pudieran estar influidas por diferencias en los mecanismos fisiopatológicos de la IC.

HVI: hipertrofia ventrículo izquierdo; SNS: sistema nervioso simpático; SRS: sistema renina-angiotensina; VI: ventrículo izquierdo. Adaptado de Jessup y Piña²⁵.

Heart Survey of Stable Angina²² examinó el impacto del sexo en el diagnóstico, el tratamiento y la evolución clínica de los pacientes con angina estable. Se incluyó a 3.779 pacientes (el 42% mujeres) de 179 hospitales europeos seguidos durante un año. Se identificó un sesgo importante desfavorable para procedimientos tanto diagnósticos como terapéuticos. A las mujeres se les realizó con menos frecuencia ergometría (*odds ratio* [OR] = 0,81; IC del 95%, 0,69-0,95) o coronariografía (OR = 0,59; IC del 95%, 0,48-0,72), recibieron con menos frecuencia tratamiento antitrombótico o con estatinas, tanto en la valoración inicial (para unas tasas similares de hiperlipidemia entre ambos sexos) como al año de seguimiento, aun cuando se había confirmado el diagnóstico de enfermedad coronaria. Las mujeres con enfermedad coronaria fueron revascularizadas con menor frecuencia que los varones y, finalmente, el riesgo de muerte o infarto de miocardio tras 1 año de seguimiento fue el doble en las mujeres que en los varones (razón de riesgo = 2,09; IC del 95%, 1,13-3,85), incluso tras haber ajustado en el análisis multivariable por edad, disfunción ventricular, severidad de la enfermedad coronaria y diabetes. Hasta qué punto este estudio realizado en Europa es realmente representativo de las prácticas de los cardiólogos europeos se desconoce, aunque investigaciones con menor número de pacientes en EE.UU. y Reino Unido apoyan esta observación²³. Los resultados de este estudio sugieren una sistemática infrautilización de los tratamientos y los procedimientos diagnósticos en mujeres respecto a los varones. Esto puede condicionar que exista una enfermedad más avanzada en el momento del infarto de miocardio, como consecuencia de una menor prevención y un sesgo en relación con el hecho de que únicamente las mujeres con enfermedad coro-

naria más avanzada y/o más sintomática son finalmente diagnosticadas y tratadas²³. Por tanto, un tratamiento inadecuado de la CI en la mujer en el pasado puede ser la causa de una mayor incidencia y prevalencia de IC en la mujer anciana en la actualidad.

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología parece ser diferente. Para conocer mejor la relación entre el sexo y la relación presión/volumen del ventrículo izquierdo, Mendes et al²⁴ estudiaron las características clínicas, FE, volumen y presión telediastólica de ventrículo izquierdo en 1.081 varones y 586 mujeres a los que se les había realizado un cateterismo cardíaco. Las mujeres tenían mayor prevalencia de HTA, diabetes e IC. En el momento de la realización del procedimiento las mujeres tenían una mayor FE del ventrículo izquierdo (FEVI) (el 61 frente al 56% en varones) pero menor prevalencia de enfermedad coronaria de 3 vasos. El índice de volumen telediastólico fue menor en mujeres que en varones a pesar de una presión telediastólica del VI similar. Cuando los pacientes fueron estratificados de acuerdo con la presión telediastólica del VI (PTDVI), las mujeres tenían un menor volumen telediastólico que los varones (74 frente a 86 ml/m²; p = 0,0001) para una PTDVI mayor o igual de 18 mmHg. Los autores sugerían que la respuesta del VI a un estado de sobrecarga de presión, como el que sucede en la HTA, pudiera estar modificada por el sexo. Los efectos diferentes de las hormonas sexuales sobre el miocardio hipertrófico pueden ser los causantes de la mayor incidencia de IC con FE normal en mujeres. En sujetos normales, la masa ventricular izquierda y el tamaño ventricular son menores en mujeres que en varones;

sin embargo, con la edad la masa del VI aumenta en mujeres y disminuye en varones. Además ante un daño y/o sobrecarga de trabajo la masa del VI se hipertrofia de una forma más llamativa que en los varones¹⁶. Jessup y Piña²⁵ sugieren un posible esquema que explica la respuesta fisiopatológica al daño miocárdico (fig. 1) en la que las mujeres desarrollan una mayor hipertrofia concéntrica y una presentación clínica más tardía.

La IC con FE normal es una entidad en aumento, cuya prevalencia aumenta con la edad y es preferentemente una enfermedad de la mujer de edad avanzada²⁶.

El estudio BARI²⁷ mostró que, en comparación con los varones, las mujeres tenían un mejor resultado tras la revascularización coronaria. Hay trabajos²⁸ que sugieren que las hormonas sexuales afectan a la función cardiaca por varios mecanismos (tabla 1). Por ejemplo, los estrógenos ejercerían un factor protector frente a la HTA en parte por reducir la actividad de la renina, por su efecto vasodilatador y por reducir la fibrosis, mientras que la testosterona ejercería el efecto contrario.

Las arritmias ventriculares se interpretan en relación con la dispersión del tejido de conducción a través de un tejido miocárdico no homogéneo que facilita ritmos ventriculares repetitivos. La tasa de muerte súbita entre personas con IC es de 6 a 9 veces superior²⁹ y es más frecuente en varones que en mujeres, casi el doble en algún estudio³⁰. Otros de los factores de riesgo de arritmias en la IC son las alteraciones en el control autonómico cardiaco. En un estudio³¹ que examinó la variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes con IC no isquémica se apreció que las mujeres tenían, en comparación con los varones, una atenuación de la activación simpática y una mayor actividad vagal; se postulaba que esto pudiera ser una ventaja. Los mismos autores en un estudio posterior³² con Holter de 24 h en pacientes ingresados por descompensación de la IC observaron que la prevalencia de extrasistolia ventricular compleja y taquicardia ventricular era mayor en varones que en mujeres. La edad avanzada y el sexo varón eran los factores independientes de riesgo de arritmias ventriculares complejas³³.

TABLA 1. Efectos diferentes de las hormonas sexuales

Lugar	Andrógenos	Estrógenos
Corazón		
Contractilidad	↑	↔
Masa ventrículo izquierdo	↑	↓
Fibrosis	↑	↓
Vasos	Vasoconstricción	Vasodilatación
Músculo esquelético	↑	↓
Riñón		
Glomeruloesclerosis	↑	↓
Renina	↑	↓

Tomado de Lund y Mancini¹⁶.

Las alteraciones musculares en relación con la IC podrían tener diferente magnitud según el sexo. En este sentido, un estudio³⁴ valoró mediante consumo de oxígeno si un programa de rehabilitación cardiaca podría mejorar las alteraciones en las isoformas de las cadenas pesadas de la miosina, la actividad enzimática y la capilaridad (todos factores que contribuyen a la intolerancia al ejercicio de la IC crónica). Se apreció que basalmente estas alteraciones eran mayores en los varones, pero que tras la rehabilitación la mejoría era también mayor en varones que en mujeres.

Otro estudio³⁵ sugirió que en las mujeres el corazón podría estar más protegido para la necrosis y las señales de muerte celular por apoptosis que en los varones. En los corazones explantados de 7 mujeres y 12 varones a los que se les realizó un trasplante cardiaco se apreció que el grado de necrosis y apoptosis de miocitos estaba reducido en los corazones de mujer en comparación con los de varón, y este menor grado de muerte celular se asociaba a una mayor duración de la miocardiopatía, un comienzo más tardío de la descompensación y un mayor intervalo entre la IC y el trasplante. Otro estudio³⁶ en 50 corazones explantados de pacientes que recibían un trasplante cardiaco apreció que mientras en los corazones afectados de miocardiopatía dilatada no existían diferencias de remodelado según el sexo, en los corazones con cardiopatía de origen isquémico el remodelado era más favorable en la mujer, y presentaba una menor hipertrofia. Sin embargo, estos datos, procedentes de estudios pequeños y meramente observacionales, merecen ser tomados con cautela.

TRATAMIENTO

La capacidad para discernir si las mujeres responden de una forma diferente que los varones al tratamiento de la IC está limitada por el reducido número de mujeres incluidas en los ensayos clínicos de IC. El porcentaje de mujeres incluido en los ensayos clínicos en IC se recoge en la tabla 2 y varía entre el 20 y el 40%, con una media del 30%, incluidos los tratamientos farmacológicos³⁷⁻⁵⁴ y no farmacológicos^{51,55}.

El estudio que incluyó a un mayor número de mujeres (40%) fue el A-HeFT⁵⁴, que evaluó el efecto de una combinación de dinitrato de isosorbida e hidralazina frente al tratamiento convencional en pacientes con IC pero exclusivamente en población de raza negra. Esta baja tasa de inclusión de mujeres se debe, en parte, a una mayor proporción de IC con FE preservada en mujeres, por lo que son, por tanto, inelegibles para los ensayos clínicos en IC (la mayoría realizados en pacientes con IC y FE deprimida). Además, en muchos ensayos clínicos son motivos de exclusión la edad avanzada (la IC es más prevalente en las mujeres) y las mujeres en edad de procreación, embarazadas o en situación de lactancia. El estudio SENIORS⁵⁶, que eva-

TABLA 2. Participación de mujeres en ensayos clínicos de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección deprimida

Estudio	N.º de pacientes	N.º de mujeres	Mujeres, %
CONSENSUS-I ³⁷	253	75	30
SOLVD-T ³⁸	2.569	504	23
SOLVD-P ³⁹	4.228	476	31
ELITE-I ⁴⁰	722	240	31
ELITE-II ⁴¹	3.152	966	30
MERIT-HF ⁶²	3.991	451	23
CIBIS-II ⁴³	2.647	515	20
COPERNICUS ⁴⁴	2.287	465	28
BEST4 ⁵	2.708	593	22
Val HeFT ⁴⁶	5.010	1.002	20
RALES ⁴⁷	1.663	446	27
SAVE ⁴⁸	2.231	390	29
TRACE ⁴⁹	1.749	501	22
CHARM ⁵⁰	7.599	243	32
SCD HeFT ⁵¹	2.521	580	23
DIG ⁵²	6.800	1.520	22,4
EPHESUS ⁵³	6.642	1.918	28,8
A-HeFT ⁵⁴	1.050	420	40
CARE-HF ⁵⁵	813	216	26,5

luó el efecto del nebivolol en pacientes ancianos (> 70 años) con IC, tanto con FE conservada como deprimida (el 35% de los pacientes tenía FE > 35%), incluyó a un 37% de mujeres, porcentaje claramente superior al de la mayoría de los estudios precedentes en IC.

A continuación se detalla si existe alguna evidencia que sugiera que el tratamiento farmacológico pudiera tener diferente eficacia según el sexo.

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina

En IC con FE deprimida los IECA han demostrado reducir la hospitalización y mejorar la supervivencia, y en pacientes de alto riesgo prevenir el desarrollo de IC. En el CONSENSUS-I³⁷ los varones tenían una reducción significativa del RR de mortalidad a los 6 meses del 51%, mientras que para las mujeres era del 6% y no significativo.

En los estudios SOLVD, tanto el de tratamiento³⁸ como el de prevención³⁹, el enalapril redujo la mortalidad y las hospitalizaciones en ambos sexos, aunque la reducción fue menor en las mujeres. En los estudios SAVE⁴⁸ y TRACE⁴⁹ la reducción del RR de mortalidad en varones fue del 22 y el 26%, mientras que en mujeres fue una reducción no significativa, del 2 y el 10%, respectivamente. En un metaanálisis⁵⁸ de 12.763 pacientes de 5 ensayos clínicos que estudiaron el efecto de los IECA en pacientes con IC o disfunción ventricular (SAVE, AIRE, TRACE, SOLVD-T y SOLVD-P), los IECA mostraron beneficio frente a placebo en relación con defunción y/o reingresos por IC. Sin embar-

go, diferenciando según sexos, la OR para defunción fue de 0,79 (0,72-0,87) para varones mientras que para mujeres fue de 0,85 (0,71-1,02). Con estos datos podría parecer que existe una menor evidencia del beneficio de los IECA para las mujeres que para los varones. Sin embargo, hay que considerar que muchas mujeres con IC no tienen disfunción sistólica, un requerimiento necesario para la mayoría de los ensayos con IECA. Además, las mujeres no habían sido analizadas de forma prospectiva y separada. Por tanto, si un ensayo revela un beneficio global, no sería apropiado concluir que las mujeres no se benefician ya que este subgrupo podría verse limitado por un menor tamaño muestral. De hecho, en el citado metaanálisis el beneficio del tratamiento era independiente del sexo y de la edad⁵⁸. En el estudio SAVE (captopril en IC y disfunción ventricular post-IAM) un análisis con un modelo proporcional de riesgo mostró que los beneficios del captopril eran independientes de muchas variables y, tras ajustar por el sexo, los beneficios permanecían de forma significativa⁵⁹.

Antagonistas de los receptores de la angiotensina-II

En el estudio ELITE II (captopril frente a losartán) el captopril se asoció a una reducción no significativa de la mortalidad en ambos sexos⁴¹. En el estudio Val-HeFT (valsartán más tratamiento estándar, que incluía con frecuencia un IECA), las mujeres fueron analizadas separadamente y mostraron un beneficio similar, en el objetivo combinado de mortalidad y morbilidad, al de los varones, aunque sin alcanzar significación estadística⁴⁶.

Bloqueadores beta

El estudio americano del carvedilol⁶⁰ fue interrumpido prematuramente tras una reducción dramática en la mortalidad del grupo con carvedilol en ambos sexos; la razón de riesgo fue incluso más beneficiosa para las mujeres que para los varones (0,23; IC del 95%, 0,07-0,69 frente a 0,41; IC del 95%, 0,22-0,8). Un metaanálisis del CIBIS I y CIBIS II⁶¹ mostró un mayor beneficio del bisoprolol comparado con placebo en las mujeres que en los varones (RR = 0,61 frente a 0,71; p < 0,05 en ambos casos). En el estudio MERIT-HF⁶², el 23% de las mujeres incluidas fue el único subgrupo en el que no se demostró un beneficio en la mortalidad. Es necesario señalar que las mujeres en este estudio tenían un 37% menos de riesgo de muerte que los varones tras ajustar por variables que pudieran ser factores de confusión, como CI. Sin embargo, un análisis *post hoc* del estudio MERIT-HF⁶³, que reevaluó el beneficio del metoprolol CR/XL en el subgrupo de mujeres, apreció que el metoprolol era beneficioso en las mujeres, incluidas las que presentaban IC seve-

ra. El tratamiento con metoprolol CR/XL en mujeres produjo un 21% de reducción de riesgo del objetivo primario combinado (mortalidad total/hospitalización por cualquier causa), un 29% de reducción de hospitalizaciones y un 42% de reducción de hospitalizaciones por descompensación de la IC. En este mismo trabajo se realizó un análisis conjunto de 3 ensayos clínicos con bloqueadores beta, MERIT-HF, CIBIS-II, y CO-PERNICUS (metoprolol CR/CX, bisoprolol y carvedilol, respectivamente), que mostró que son beneficiosos en la mortalidad total tanto para varones como para mujeres. La recomendación de las últimas guías de IC (AHA/ACC)⁶⁴ con respecto a los subgrupos infrarrepresentados en los ensayos clínicos es que se deben de asumir los beneficios demostrados en la población global.

Digital

El estudio DIG⁵², el mayor ensayo clínico de digoxina en IC, aleatorizó a 6.800 pacientes con IC y disfunción sistólica en tratamiento con diuréticos e IECA a recibir digoxina (media de 0,25 mg/día) o placebo. Este estudio mostró que a los 37 meses de seguimiento, la mortalidad global era del 35%, sin diferencias entre el grupo placebo y el de digoxina. Hubo una reducción del 12% en la incidencia de fracaso de bomba en el grupo con digoxina que se contrarrestaba con un aumento en la incidencia de muerte arrítmica. Sin embargo, la digoxina redujo la incidencia de hospitalizaciones por IC y el objetivo combinado de muerte u hospitalización por IC. Un análisis *post hoc* de subgrupos⁶⁵, en el que las mujeres y los varones fueron analizados separadamente, mostró que al final de los 5 años, las mujeres en tratamiento con digoxina tenían una mayor mortalidad que aquellas en tratamiento con placebo (el 33,1 frente al 28,9%; diferencia absoluta del 4,2%; IC del 95%, -0,5-8,8), mientras que en varones no existía esta diferencia. Además, en el análisis multivariable la digoxina se asoció a un aumento del riesgo de muerte estadísticamente significativo en las mujeres (razón de riesgo frente a placebo de 1,23; IC del 95%, 1,02-1,47), mientras que este riesgo no se apreció en varones. A pesar de que se trataba de un análisis *post hoc* estos hallazgos provocaron un amplio debate y cierta preocupación en cuanto al riesgo/beneficio de la utilización de digoxina en mujeres⁶⁶⁻⁶⁸, con la impresión de que la toxicidad por digoxina pudo haber sido la causante. La concentración sérica de digoxina era igual o superior a 2 ng/ml en el 2,3% de los varones y en el 3,4% de las mujeres al mes de la aleatorización⁶⁵. La incidencia de arritmias inducidas por digoxina aumenta a medida que aumentan los valores séricos de este fármaco; para un valor de 1,7 ng/ml es de un 10%, mientras que para un valor de 2,5 ng/ml la incidencia es del 50%. Por tanto, la toxicidad por digoxina en el ensayo clínico DIG pudo haber sido la causante del ex-

ceso de muertes en las mujeres, así como de las muertes no atribuibles a la IC. Rahimtoola⁶⁹ recomienda para el uso correcto de digoxina un rango de valores séricos entre 0,7 y 1,1 ng/ml y no exceder de 1,3 ng/ml. Sin embargo, las recomendaciones de las últimas guías de IC de la AHA/ACC⁶⁴ son todavía más restrictivas y establecen el límite superior de la concentración de digoxina en sangre de 1 ng/ml, dada la falta de evidencia de que valores superiores sean beneficiosos y de que incluso pudieran ser perjudiciales.

Hay otros aspectos que sugieren diferencias de sexo con respecto al tratamiento. En el estudio BEST⁴⁵ el bucindolol (bloqueador beta no selectivo y con acción vasodilatadora leve) mostró no ofrecer beneficio con respecto a placebo en pacientes con IC avanzada (NYHA III o IV) y FE reducida (< 35%). Un análisis posterior de este ensayo clínico⁷⁰ para valorar posibles diferencias de sexo, apreció que las mujeres (22% de total de pacientes incluidos) tenían una supervivencia mejor que los varones, aunque sólo cuando la etiología de la cardiopatía era no isquémica. En este estudio las mujeres eran más jóvenes, con mayor frecuencia de raza negra, tenían mayor FE, menor prevalencia de fibrilación auricular, menor concentración de norepinefrina plasmática y menor prevalencia de etiología isquémica. La FE y la etiología isquémica eran los 2 factores con mayor valor pronóstico en ambos sexos; sin embargo, existían diferencias según el sexo en cuanto a la magnitud de estos 2 predictores pronósticos, y ésta era mayor en las mujeres. Estas observaciones apoyan la existencia de diferencias de sexo y de que además el valor predictivo pronóstico de algunas variables puede ser de diferente magnitud según el sexo.

En un análisis retrospectivo del estudio BEST⁷¹ se apreció que en las mujeres mayores de 50 años el tratamiento hormonal sustitutivo se asociaba con una mejoría marcada en la supervivencia, aunque esto sólo se apreciaba cuando la etiología de la IC era no isquémica. Este beneficio sin embargo todavía no está probado en ensayos clínicos.

DIFERENCIAS EN EL CUIDADO

En varios estudios se ha apreciado que las mujeres reciben un cuidado menos óptimo que los varones. Estas diferencias en el cuidado podrían deberse a que, por la limitada inclusión de mujeres en ensayos clínicos, la información en esta población sea menos sólida y los propios clínicos estén menos convencidos de la eficacia de determinadas medidas.

Un estudio⁷² valoró la presencia de sesgo según el sexo del paciente y la especialidad del médico en el tratamiento farmacológico de los pacientes con IC y FE < 45%. Se apreció que, tras ajustar por edad, raza, enfermedad coronaria y FEVI, existía una mayor utilización de tratamiento combinado (IECA, diuréticos

vasodilatadores y digoxina) por parte de los cardiólogos en varones (OR = 2,07; IC del 95%, 1,09-3,95) y una mayor utilización de digoxina por los médicos no cardiólogos en mujeres (OR = 5,5; IC del 95%, 1,4-22,2). Datos de la encuesta EuroHeart Failure Survey Program⁷³, que estudió un total de 11.327 altas o fallecimientos por IC en 115 hospitales de 24 países de la Sociedad Europea de Cardiología, apreció que existían diferencias en cuanto a los métodos diagnósticos según el sexo. Así tan sólo un 41% de las mujeres tenía la determinación de la FEVI, mientras que en los varones era de un 57%.

El Registro ADHERE⁷⁴, que es la mayor base de datos disponible de pacientes hospitalizados por IC aguda descompensada e incluye a más de 100.000 pacientes ingresados por IC en 274 centros de los EE.UU., recogió información sobre las características de los pacientes, los tratamientos y los resultados desde el ingreso hasta el alta hospitalaria. También se evaluaban los indicadores de calidad⁷⁵ para conocer el grado de adecuación y la variabilidad entre los diferentes centros a estos indicadores, de acuerdo con el 4 JCAHO (4 Joint Commission on Accreditation of Health Care Organizations), y se identificó 4 indicadores: 1) recomendaciones al alta, 2) determinación de la FE (bien en el ingreso o prevista al alta), 3) utilización de IECA en pacientes con disfunción de VI, y 4) consejo de abandono del hábito tabáquico. Uno de los aspectos evaluados fue el impacto del sexo en cuanto a datos de la historia clínica, características clínicas y recomendaciones al alta⁷⁶, y supervivencia⁷⁷. Las mujeres constituían el 51% de todos los ingresos hospitalarios, eran de mayor edad que los varones (74,5 frente a 70,1 años) y tenían con mayor frecuencia FE normal (el 51 frente al 28%). Con respecto a la historia clínica, las mujeres tenían con menor frecuencia enfermedad coronaria (el 51 frente al 64%), tabaquismo (el 10 frente al 17%) y dislipidemia (el 32 frente al 37%), pero mayor frecuencia de HTA (el 75 frente al 69%). Con respecto a los 4 indicadores de calidad JCAHO, en 3 de ellos hubo diferencias en cuanto al sexo, con menor adhesión entre las mujeres. Un número significativamente menor de mujeres recibió instrucciones al alta sobre la dieta, el control del peso y las medicaciones (el 30,1 frente al 32,8%), la determinación de la FE (el 81,5 frente al 85,6%) y la prescripción de un IECA cuando estaba indicado (el 72,6 frente al 73,9%). Sin embargo, no hubo diferencias respecto de la estancia hospitalaria ni de la mortalidad hospitalaria entre ambos sexos.

CONCLUSIONES

Aunque muchos médicos consideran la IC una enfermedad principalmente de varones, debido a que los factores de riesgo coronario están más presentes en el varón y a que las mujeres son incluidas con menos fre-

cuencia en los ensayos clínicos de IC, la mayor parte de los pacientes con IC en la población general son mujeres, particularmente mujeres de edad avanzada y FE preservada. La incidencia parece ser mayor en varones, aunque la prevalencia en edades avanzadas es mayor en mujeres. Aunque las mujeres tienen una mejor supervivencia que los varones, el beneficio observado en la mejoría en la supervivencia de la IC en los varones en los últimos años es menos evidente en las mujeres. Además, en algunos estudios se han identificado diferencias en el cuidado, que es menor en las mujeres. Es necesario mejorar el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la IC en ambos sexos y fomentar una mayor inclusión de las mujeres en los ensayos clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Petrie M, Dawson N, Murdoch D, Davie A, McMurray J. Failure of women's hearts. *Circulation*. 1999;99:2334-41.
- Rumsfeld J, Masoudi F. Sex differences: implications for heart failure care. *Eur Heart J*. 2004;25:101-3.
- Gillum R. Heart failure in the United States 1970-1985. *Am Heart J*. 1987;113:1043-5.
- Levy D, Kenchaiah S, Larson M, Benjamin E, Kupka M, Ho K, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:1397-402.
- Ni H. Prevalence of self-reported heart failure among US adults: Results from the 1999 National Health Interview Survey. *Am Heart J*. 2003;146:121-8.
- McCullough P, Philbin E, Spertus J, Kaatz S, Sandberg K, Weaver W. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:60-9.
- Roger V, Weston S, Redfield M, Hellermann-Homan J, Killian J, Yawn B, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA*. 2004;292:344-50.
- Barker W, Mullooly J, Getchell W. Changing incidence and survival for heart failure in a well-defined older population, 1970-1974 and 1990-1994. *Circulation*. 2006;113:799-805.
- Kitzman D, Gardin J, Gottdiener J, Arnold A, Boineau R, Aurigemma G, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > or = 65 years of age. CHS Research Group. *Cardiovascular Health Study*. *Am J Cardiol*. 2001;87:413-9.
- Gottdiener J, Arnold A, Aurigemma G, Polak J, Tracy R, Kitman D, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1628-37.
- Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Burchardt H, Buch P, Seibaek M, Kjoller E, et al. Female sex is associated with a better long-term survival in patients hospitalized with congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2004;25:129-35.
- Varela Roman A, Grigorian Shamagian L, Bandin Dieguez M, Rigueiro Veloso P, González Juanatey J. Influencia del sexo en la mortalidad a largo plazo de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada o deprimida. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1171-80.
- Martinez-Selles M, Garcia Robles J, Prieto L, Dominguez Munoz M, Frades E, Diaz-Castro O, et al. Systolic dysfunction is a predictor of long term mortality in men but not in women with heart failure. *Eur Heart J*. 2003;25:2046-53.
- Hernández G, Anguita M, Ojeda S, Durán C, Rodríguez A, Ruiz M, et al. Insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada.

- Diferencias pronósticas según la etiología. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:346-51.
15. Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas J, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:163-70.
 16. Lund L, Mancini D. Heart failure in women. *Med Clin N Am.* 2004;88:1321-45.
 17. He J, Ogden L, Bazzano L, Vupputuri S, Loria C, Whelton P. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001;161:996-1002.
 18. Levy D, Larson M, Vasan R, Kannel W, Ho K. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA.* 1996;275:1557-62.
 19. Lloyd-Jones D, Larson M, Leip E, Beiser A, D'Agostino R, Kannel W, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2002;106:3068-72.
 20. Kenchaiah S, Evans J, Levy D, Wilson P, Benjamin E, Larson M, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:305-13.
 21. Rutter M, Parise H, Benjamin E, Levy D, Larson M, Meigs J, et al. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003;107:448-54.
 22. Daly C, Clemens F, Lopez Sendon J, Tavazzi L, Boersma E, et al. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation.* 2006;113:490-8.
 23. Vaccarino V. Angina and cardiac care. Are there gender differences, and if so, why? *Circulation.* 2006;113:467-9.
 24. Mendes L, Davidoff R, Cupples L, Ryan T, Jacobs A. Congestive heart failure in patients with coronary artery disease: the gender paradox. *Am Heart J.* 1997;134:207-12.
 25. Jessup M, Piña I. Is it important to examine gender differences in the epidemiology and outcome of severe heart failure? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127:1247-52.
 26. Masoudi F, Havranek E, Smith G, Fish R, Steiner J, Ordin D, et al. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:217-23.
 27. Jacobs A, Kelsey S, Brooks M, Faxon D, Chaitman B, Bittner V, et al. Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization: a report from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation.* 1998;98:1279-85.
 28. Fischer M, Baessler A, Schunkert H. Renin angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res.* 2002;53:672-7.
 29. Stevenson W, Stevenson L. Prevention of sudden death in heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001;12:112-4.
 30. Kannel W, Wilson P, D'Agostino R, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J.* 1998;136:205-12.
 31. Aronson D, Burger A. Gender-related differences in modulation of heart rate in patients with congestive heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2000;11:1071-7.
 32. Aronson D, Burger A. The effect of sex on ventricular arrhythmic events in patients with congestive heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002;25:1206-11.
 33. Burger A, Aronson D. Age and sex as determinants of ventricular arrhythmic events in patients with decompensated congestive heart failure. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2002;7:234-41.
 34. Keteyian S, Duscha B, Brawner C, Green H, Marks C, Schachar F, et al. Differential effects of exercise training in men and women with chronic heart failure. *Am Heart J.* 2003;145:912-8.
 35. Guerra S, Leri A, Wang X, Finato N, Di Loreto C, Beltrami C, et al. Myocyte death in the failing human heart is gender dependent. *Circ Res.* 1999;85:856-66.
 36. Crabbe D, Dipla K, Ambati S, Zafeiridis A, Gaughan J, Houser S, et al. Gender differences in post-infarction hypertrophy in end-stage failing hearts. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:300-6.
 37. The Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316:1429-35.
 38. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325:293-302.
 39. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med.* 1992;327:685-91.
 40. Pitt B, Segal R, Martinez F, Meurers G, Cowley A, Thomas I, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet.* 1997;349:747-52.
 41. Pitt B, Poole-Wilson P, Segal R, Martinez F, Dickstein K, Camm A, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet.* 2000;355:1582-7.
 42. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksbus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA.* 2000;283:1295-302.
 43. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353:9-13.
 44. Packer M, Coats A, Fowler M, Katus H, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344:1651-8.
 45. Investigators. B-BEoST. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344:1659-67.
 46. Cohn J, Tognoni G, Investigators. VHFT. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1667-75.
 47. Pitt B, Zannad F, Remme W, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effects of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341:709-17.
 48. Pfeffer M, Braunwald E, Moye L, Basta L, Brown E, Cuddy T, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med.* 1992;327:669-77.
 49. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen J, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1995;333:1670-6.
 50. Pfeffer M, Swedberg K, Granger C, Held P, McMurray J, Michelson E, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759-66.
 51. Bardy G, Lee K, Mark D, Poole J, Packer D, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:225-37.
 52. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997;336:525-33.
 53. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348:1309-21.
 54. Taylor A, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino RJ, Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med.* 2004;351:2049-57.
 55. Cleland J, Daubert J, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:1539-49.

56. Flather M, Shibata M, Coats A, Van Veldhuisen D, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26:215-25.
57. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316:1429-35.
58. Flather M, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1575-81.
59. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye L. ACE inhibitors after myocardial infarction (reply). *N Engl J Med*. 1993;328:968.
60. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group [see comments]. *N Engl J Med*. 1996;334:1349-55.
61. Leizorovicz A, Lechat P, Cucherat M, Bugnard F. Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis on individual data of two placebo-controlled studies—CIBIS and CIBIS II. Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study. *Am Heart J*. 2002; 143: 301-7.
62. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353: 2001-7.
63. Ghali J, Pina I, Gottlieb S, Deedwania P, Wikstrand J. Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure: analysis of the experience in Metoprolol Extended-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). *Circulation*. 2002;105:1585-91.
64. Hunt S, Abraham W, Chin M, Feldman A, Francis G, Ganiats T, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005;112:154-235.
65. Rathore S, Wang Y, Krumholz H. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:1403-11.
66. Moulias S, Tigoulet F, Meaume S. Digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med*. 2003;348:661-3.
67. Rathore S, Krumholz H. Digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med*. 2003;348:661-3.
68. Eichhorn E, Gheorghiadu M. Digoxin—new perspective on an old drug. *N Engl J Med*. 2002;347:1394-5.
69. Rahimtoola S. Digitalis therapy for patients in clinical heart failure. *Circulation*. 2004;109:2942-6.
70. Ghali J, Krause-Steinrauf H, Adams K, Khan S, Rosenberg Y, Yancy C, et al. Gender differences in advanced heart failure: insights from the BEST study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:2128-34.
71. Lindenfeld J, Ghali J, Krause-Steinrauf H, Khan S, Adams K, Goldman S, et al. Hormone replacement therapy is associated with improved survival in women with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1238-45.
72. Harjai K, Nunez E, Stewart Humphrey J, Turgut T, Shah M, Newman J. Does gender bias exist in the medical management of heart failure? *Int J Cardiol*. 2000;75:65-9.
73. Cleland J, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar J, et al. The EuroHeart Failure survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part I: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*. 2003;24:442-63.
74. Adams KJ, Fonarow G, Emerman C, LeJemtel T, Costanzo M, Abraham W, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005;149:209-16.
75. Fonarow G, Yancy C, Heywood J, ADHERE Scientific Advisory Committee SG, and Investigators. Adherence to heart failure quality-of-care indicators in US hospitals: analysis of the ADHERE Registry. *Arch Intern Med*. 2005;165:1469-77.
76. Galvao M, ADHERE Scientific Advisory Committee (SAC) Investigators C, and Study Group. Reshaping our perception of the typical hospitalized heart failure patient: a gender analysis of data from the ADHERE Heart Failure Registry. *J Cardiovasc Nurs*. 2005;20:442-50.
77. Galvao M, Kalman J, DeMarco T, Fonarow G, Galvin C, Ghali J, et al. Gender differences in in-hospital management and outcomes in patients with decompensated heart failure: analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Card Fail*. 2006;12:100-7.