

Enfermedades cardiovasculares en la mujer (III)

Estrategias de revascularización: importancia del sexo

Rosa A. Hernández Antolín^a y José E. Rodríguez Hernández^b^aUnidad de Hemodinámica. Servicio de Cardiología. Instituto Cardiovascular. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.^bServicio de Cirugía Cardíaca. Instituto Cardiovascular. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

La enfermedad cardiovascular en general y la cardiopatía isquémica en particular constituyen una importante fuente de morbilidad en la mujer. La sintomatología más atípica, la baja percepción del riesgo por parte de las mujeres, la menor precisión diagnóstica de las pruebas no invasivas y la menor utilización de la coronariografía dificultan el diagnóstico de la cardiopatía isquémica en la mujer.

La mujer con cardiopatía isquémica, tanto en el contexto de la angina estable e inestable como del infarto sin onda Q o con elevación del segmento ST, se beneficia tanto como el varón de la revascularización percutánea o quirúrgica, aunque la tasa de complicaciones hemorrágicas y la mortalidad periprocedimiento son algo más elevadas en la mujer; sin embargo, se observa una tendencia hacia una reducción en las diferencias en los últimos años. Tanto los *stents* farmacoactivos como la revascularización arterial sin circulación extracorpórea aportan beneficios similares en varones y mujeres. El estricto control de los factores de riesgo es imprescindible tras cualquier procedimiento de revascularización.

La selección del método de revascularización más adecuado en cada paciente dependerá de la edad, la comorbilidad, el tipo, el número y la localización de las lesiones coronarias, la función ventricular y las preferencias del paciente, entre otros factores. Hoy día, un número considerable de pacientes puede ser revascularizado por ambas técnicas. Por ello es imprescindible la discusión conjunta de casos y la estrecha colaboración de cardiólogos intervencionistas y cirujanos, que lleve a la toma conjunta de decisiones terapéuticas que puedan ser convenientemente evaluadas y modificadas.

Palabras clave: Mujeres. Revascularización percutánea. Revascularización quirúrgica. Síndromes coronarios agudos.

Effect of Sex on Revascularization Strategy

Cardiovascular disease and, in particular, ischemic heart disease are major causes of morbidity and mortality in women. Diagnosis of ischemic heart disease in women is made more difficult by the occurrence of atypical symptoms, a perception that the risk is low, the limited accuracy of non-invasive tests, and underuse of coronary angiography.

Women with ischemic heart disease, with either stable or unstable angina or non-Q wave or ST-elevation myocardial infarction, benefit as much as men from percutaneous or surgical revascularization. However, hemorrhagic complications occur more often in women and periprocedural mortality is slightly higher with both techniques, though the sex difference has tended to decrease in recent years. Moreover, drug-eluting stents, arterial revascularization, and off-pump procedures are equally beneficial to men and women. Nevertheless, strict control of risk factors is essential following any revascularization procedure.

Selecting which of the 2 revascularization procedures is more appropriate depends on the patient's age and comorbid conditions, the number, location and type of coronary lesions, ventricular function, and the patient's preferences, among other factors. Nowadays, a significant number of patients can be revascularized using either technique. Therefore, open discussion of each case and close collaboration between interventional cardiologists and surgeons are essential so that joint decisions about the most appropriate treatment can be made in a consistent manner.

Key words: Women. Percutaneous revascularization. Surgical revascularization. Acute coronary syndromes.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

Correspondencia: Dra. R. Hernández Antolín.
Unidad de Hemodinámica. Instituto Cardiovascular.
Hospital Clínico San Carlos.
Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: rhernandez_antolin@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica es una fuente importante de morbilidad en las mujeres. En Estados Unidos es la primera causa de mortalidad y ocasiona más de 250.000 muertes al año¹. En España, en el año 2002 la cardiopatía isquémica fue la segunda causa

de mortalidad entre las mujeres y el motivo directo de 17.119 muertes (3 veces las producidas por el cáncer de mama), 47.246 hospitalizaciones y > 400.000 estancias hospitalarias². Aunque la mortalidad relacionada con la cardiopatía isquémica es sensiblemente inferior a la de los varones hasta la octava década de la vida, a partir de los 75 años la enfermedad coronaria causa más muertes en mujeres que en varones.

La isquemia coronaria en las mujeres tiene algunas características diferentes de la de los varones en lo referente a la epidemiología, la fisiopatología, las manifestaciones clínicas, el pronóstico y la respuesta terapéutica. La aparición de la enfermedad es más tardía y se asocia con un número mayor de factores de riesgo coronario, en particular la hipertensión y la diabetes. Mientras que en los varones la isquemia coronaria es debida en la mayoría de los casos a lesiones arterioscleróticas obstructivas en las arterias coronarias epicárdicas, en las mujeres hay otros factores que también desempeñan un papel importante en la fisiopatología de la isquemia, como las alteraciones en la autorregulación microvascular, la disfunción endotelial y el aumento del tono coronario epicárdico³⁻⁶. El proyecto WISE patrocinado por la NHLBI ha contribuido de forma sustancial al mejor conocimiento de la cardiopatía isquémica en la mujer⁴⁻⁶.

La sintomatología de la cardiopatía isquémica en la mujer tiende a ser menos típica⁷ y, por razones no bien conocidas, tiende a manifestarse más como angina y menos como infarto agudo de miocardio (IAM) o muerte súbita que en los varones. A pesar de asociarse con una mejor función ventricular, la insuficiencia cardíaca es más prevalente en las mujeres. Las pruebas de detección de isquemia tienen una menor precisión diagnóstica⁸⁻⁹ en la mujer, lo que contribuye a dificultar y/o retrasar el diagnóstico. Por otra parte, la menor prevalencia de la cardiopatía isquémica en las mujeres ha contribuido a la falsa creencia de que se trata de una enfermedad poco frecuente y, por tanto, no precisa ser investigada en la misma medida que en los varones¹⁰.

Una vez establecido el diagnóstico, el pronóstico de la cardiopatía isquémica depende, al igual que en los varones, de la extensión y la severidad de la enfermedad coronaria y del tratamiento establecido. La respuesta terapéutica de las mujeres, tanto al tratamiento farmacológico como a los procedimientos de revascularización, tiene algunas peculiaridades.

El propósito de la presente revisión es analizar las indicaciones actuales de la coronariografía y de los procedimientos de revascularización miocárdica, así como sus resultados en el contexto de diversas situaciones clínicas y de las peculiaridades de la cardiopatía isquémica en la mujer.

DIAGNÓSTICO ANGIOGRÁFICO DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN LA MUJER

La coronariografía, a pesar de sus limitaciones, es la prueba de referencia para el diagnóstico de la cardiopatía isquémica y llave indispensable para cualquier procedimiento de revascularización. En las mujeres se da la doble paradoja de que, por una parte, se infrautiliza¹¹⁻¹⁹ en algunos grupos de pacientes y situaciones clínicas en los que las guías de actuación clínica recomiendan su utilización^{20,21}, y por otra, tras su realización se documenta la ausencia de lesiones obstructivas significativas en un porcentaje significativamente mayor de mujeres que de varones en todos los grupos de edad.

Diversos ensayos y registros han puesto de manifiesto que, en situaciones clínicas similares, en las mujeres la coronariografía se realiza con menor frecuencia que en los varones. Por ejemplo, el EuroHeart Survey¹⁶ recogió información procedente de 197 centros de países europeos que trataron en 2002 a 3.779 pacientes con angina estable, el 43% de los cuales eran mujeres en peor situación clínica que los varones y cuya edad media difería en sólo un año de la de ellos. A las mujeres se les realizaron menos pruebas no invasivas (*odds ratio* [OR] = 0,8; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,69-0,95), coronariografías (OR = 0,59; IC del 95%, 0,48-0,72) y procedimientos de revascularización (OR = 0,38; IC del 95%, 0,52-0,94), a pesar de que tenían un perfil de riesgo peor evidenciado por un mal pronóstico (OR para muerte/infarto al año = 2,07; IC del 95%, 1,16-3,72). Datos procedentes de nuestro país¹⁵ confirman la realización de menos coronariografías en mujeres que ingresan por IAM.

Aunque en los últimos años, el problema de la inequidad en el uso de recursos ha sido tratado en numerosos foros y, de hecho, en determinados centros tiende a desaparecer^{17,18}, se siguen detectando diferencias entre sexos no sólo en la indicación de coronariografía, sino incluso en la indicación de revascularización¹¹⁻¹⁶ una vez documentada la enfermedad coronaria.

En el otro extremo del espectro está el «exceso» de coronariografías realizadas a mujeres en las que no se confirma una enfermedad obstructiva en las arterias coronarias epicárdicas. Sin embargo, es importante recordar que la coronariografía sólo permite estudiar la luz interna de las arterias coronarias (luminograma), pero no es capaz de detectar placas de considerable tamaño que, si se asocian con un remodelado positivo del vaso, no reducen su luz. El remodelado positivo de los vasos parece ser de mayor intensidad en las mujeres y se ha asociado con factores hormonales³. La coronariografía tampoco permite detectar la presencia de placas erosionadas, fenómeno que se ha descrito con mayor frecuencia en mujeres como causa de síndromes coronarios agudos, ni tampoco la disfunción en-

dotelial y las alteraciones funcionales de la autorregulación coronaria macrovascular o microvascular, componentes importantes de la fisiopatología de la isquemia miocárdica en la mujer². En el estudio WISE²² (fig. 1), la tasa de coronarias sin lesiones obstructivas fue del 34%, y el 57% no tenía lesiones > 50%. Sin embargo, el pronóstico de las mujeres con «coronarias normales» y pruebas de isquemia positivas fue peor (persistencia de la sintomatología y la aparición de eventos cardiovasculares) que la observada en mujeres sin evidencia de isquemia, lo que apoya el concepto de que la «ausencia de lesiones coronarias» no necesariamente significa una perfusión coronaria normal en determinadas situaciones fisiológicas.

Como sólo los pacientes con obstrucciones coronarias se benefician de una eventual revascularización, en las mujeres con bajo riesgo de presentar enfermedad coronaria (por la edad, la clínica atípica o la presencia de pocos factores de riesgo) y con pruebas de detección de isquemia positivas o dudosas, la coronariografía no invasiva por tomografía computarizada (TC) multicorte permite identificar correctamente (sensibilidad y especificidad mayores del 90%) a las mujeres «sin lesiones coronarias significativas» no candidatas a revascularización.

REVASCULARIZACIÓN PERCUTÁNEA

Tras la coronariografía, y aunque las guías de actuación clínica no establecen diferencias en las indicaciones^{20,21}, la revascularización coronaria tiende a realizarse con menos frecuencia en las mujeres. Este hecho puede atribuirse a la mayor edad y comorbilidad de las mujeres²³⁻²⁶, al mayor riesgo de los procedimientos de revascularización^{27,28}, o a sesgos de indicación por parte del médico o de aceptación del tratamiento por parte de las pacientes. En la actualidad, una tercera parte de los pacientes de Estados Unidos en los que se realiza angioplastia son mujeres. En España, el porcentaje está entre el 20 y el 25%, con un ligero aumento en los últimos años.

Revascularización electiva

Éxito angiográfico y complicaciones

En los tiempos iniciales de la angioplastia con balón, el sexo femenino se asociaba con una tasa menor de éxito y mayor de complicaciones, incluidos la oclusión aguda, el infarto, la necesidad de cirugía y las hemorragias graves, además de una mayor mortalidad (fig. 2) que duplicaba o triplicaba la observada en varones²⁷. Sin embargo, a medio-largo plazo las diferencias parecían reducirse o desaparecer^{28,29}.

Con las mejoras del material de angioplastia (guías, balones, *stents*) y la generalización del uso del *stent* en la segunda mitad de la década de los noventa, los re-

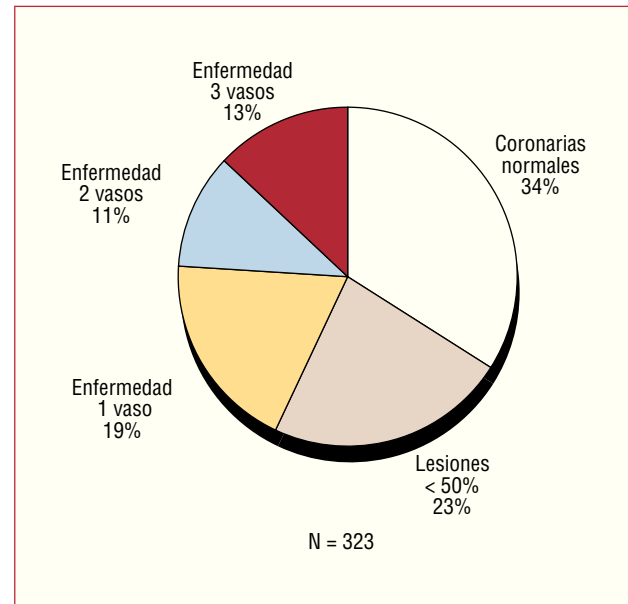


Fig. 1. Hallazgos angiográficos en mujeres remitidas para la realización de una coronariografía con la sospecha de enfermedad coronaria en el estudio WISE. Adaptada de Sharaf, et al²².

sultados de la angioplastia, en cuanto al éxito angiográfico se refiere, mejoraron de forma importante y, en los resultados obtenidos, las diferencias entre sexos se redujeron³⁰⁻³⁵. En la actualidad, el éxito angiográfico depende del tipo de lesión y no del paciente, y es muy alto en caso de lesiones favorables y menor en caso de lesiones más desfavorables, como las oclusiones totales crónicas (> 3 meses) en las que la tasa de éxito ronda el 50%. De las características desfavorables de las lesiones coronarias, la calcificación es más acentuada en varones, mientras que la tortuosidad es mayor en mujeres, lo que puede dificultar el acceso a lesiones en los segmentos medios o distales.

Las complicaciones isquémicas de la angioplastia se deben a la producción de disecciones, u oclusión transitoria o permanente del vaso tratado o los ramos laterales, y tampoco se han descrito diferencias entre sexos. La elevación de los marcadores de daño miocárdico es también similar y tiene el mismo significado pronóstico que en los varones. Tampoco se han descrito diferencias en las tasas de oclusión subaguda ni en la de oclusión tardía en el caso de los *stents* recubiertos de fármacos antiproliferativos. La mortalidad del procedimiento es algo mayor en las mujeres, pero tiende a igualarse cuando se ajusta al mayor perfil de riesgo de la población de mujeres.

Sin embargo, las complicaciones vasculares y hemorrágicas³⁵ (hematomas grandes, hematoma retroperitoneal, pseudoaneurisma, fístula arteriovenosa, necesidad de transfusión y necesidad de cirugía reparadora) siguen siendo más frecuentes en mujeres. Aunque la utilización de heparina ajustada al peso, el uso de introductores de menor calibre, su retirada precoz y la

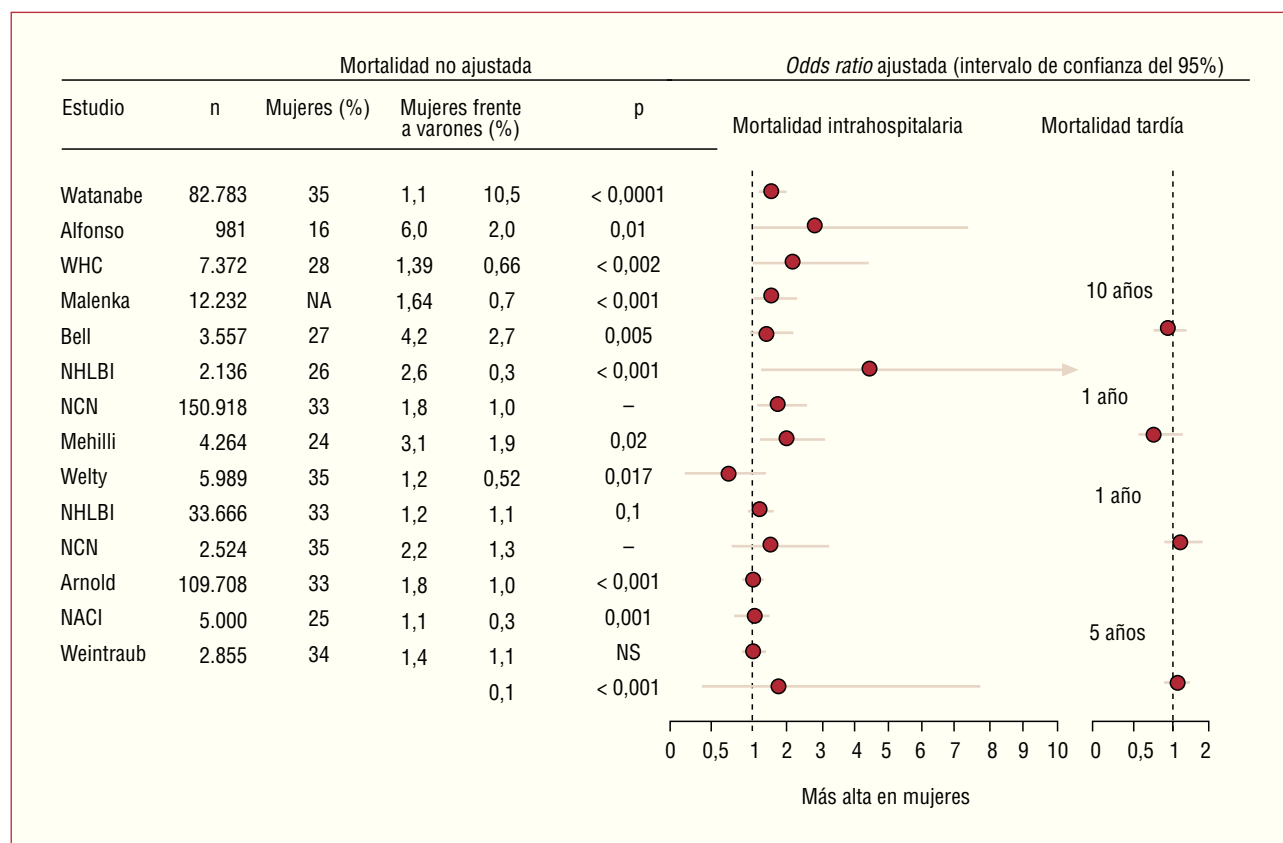


Fig. 2. Mortalidad de la angioplastia coronaria, inmediata y tardía, en función del sexo del paciente en diversas series. Tomada de Lansky, et al³⁵.

utilización de la vía radial tienden a disminuir las complicaciones vasculares, el tratamiento con heparina, doble antiagregación e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa contribuye a aumentarlas. La mayor susceptibilidad de las mujeres a la hemorragia es un fenómeno que no está bien explicado, aunque la menor superficie corporal y la mayor cantidad de grasa en la región inguinal, que dificulta tanto la punción como la compresión, podrían estar implicados.

La insuficiencia renal inducida por contraste es también más frecuente entre las mujeres, en parte por su asociación con la edad avanzada, la diabetes y la hipertensión, pero también como factor independiente³⁶.

Resultados clínicos iniciales

Tras una angioplastia con éxito, la persistencia de la angina es más frecuente en mujeres que en varones³⁷, hecho que ha sido atribuido a la disfunción microvascular o endotelial. También es más frecuente la insuficiencia cardíaca en las mujeres, a pesar de que la función ventricular suele ser mejor, hecho que se ha atribuido a la hipertrofia ventricular, la disfunción diastólica y las arritmias auriculares rápidas, circunstancias todas ellas más habituales en las mujeres.

Resultados a medio plazo. Reestenosis

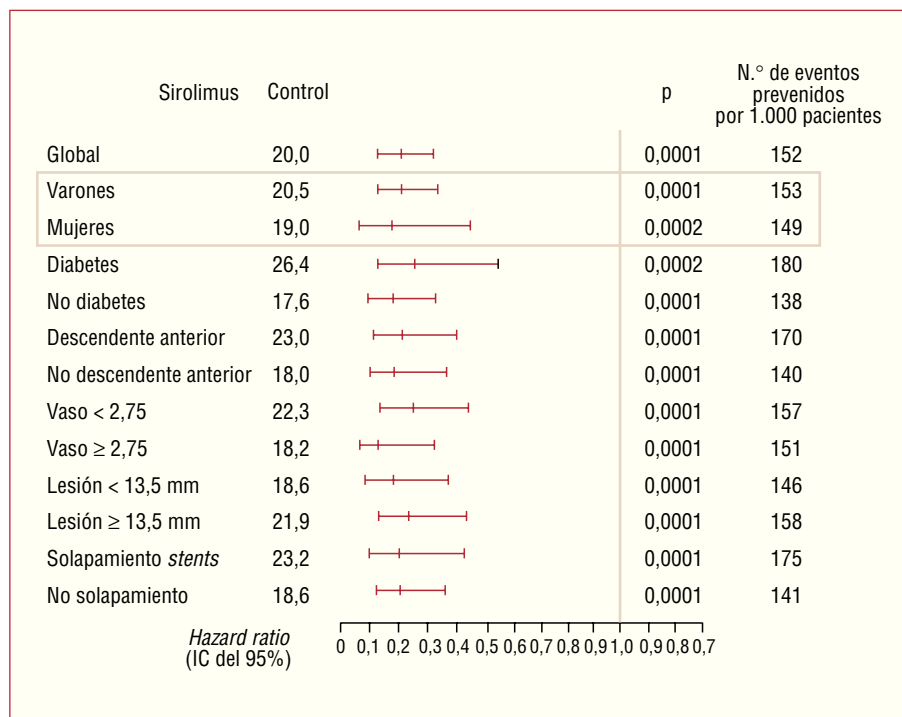
En cuanto a la reestenosis, el sexo no es un condicionante de una mayor tasa de reestenosis con el balón, el *stent* convencional y los *stents* liberadores de fármacos en la mayoría de los estudios y registros. No obstante, la tasa de reestenosis tras la implantación de un *stent* convencional en cifras absolutas tiende a ser mayor en las mujeres³⁸ debido a otras características que favorecen la reestenosis, como el menor tamaño de los vasos o la mayor frecuencia de diabetes. Esta afirmación es también válida para los *stents* recubiertos tanto de paclitaxel³⁹ como de sirolimus^{40,41}. Es importante destacar que, en términos absolutos, el beneficio que aportan los *stents* recubiertos en cuanto a la reducción de la tasa de reestenosis y la necesidad de revascularización repetida³⁹⁻⁴¹ es similar en varones y mujeres (fig. 3).

Revascularización percutánea en los síndromes coronarios agudos

Síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (SCASEST)

Diversos ensayos clínicos, registros y estudios de cohortes realizados en los últimos años en diferentes

Fig. 3. Necesidad de revascularización del vaso tratado al año en pacientes aleatorizados para recibir un *stent* de sirolimus o uno convencional en el estudio Sirius. Tomada de Holmes et al⁴¹.



países han descrito diferencias clínicas entre varones y mujeres con SCASEST⁴²⁻⁴⁷. En general, las mujeres tienen mayor edad, más comorbilidad, menor incidencia de infarto, mejor función ventricular y mayor frecuencia (alrededor del 25%) de arterias coronarias sin lesiones angiográficas significativas.

En el estudio CURE⁴⁷, que incluyó a 4.836 mujeres y 7.726 varones con SCASEST, se evidenció un menor uso de la coronariografía y una tasa mayor de coronarias sin lesiones en las mujeres. Una vez demostrada la enfermedad coronaria, tanto el número de revascularizaciones (fig. 4) como de eventos mayores fue similar en ambos sexos.

Varios estudios aleatorizados⁴⁸⁻⁵² han demostrado que la estrategia invasiva precoz (coronariografía y revascularización) es superior a la conservadora en el tratamiento de los SCASEST. Sin embargo, en las mujeres, el beneficio no es tan evidente y, de hecho, ha habido resultados contradictorios en este sentido.

En el TACTICS-TIMI 18^{50,51} (2.220 pacientes, un 34% mujeres), la estrategia invasiva (tirofibán y coronariografía) demostró beneficio en el objetivo combinado de muerte, infarto o rehospitalización a los 6 meses, tanto en varones (OR = 0,64; IC del 95%, 0,47-0,88) como en mujeres (OR = 0,72; IC del 95%, 0,47-1,11), y se benefició especialmente el subgrupo de mujeres con valores elevados de troponina (OR = 0,47; IC del 95%, 0,26-0,83).

Sin embargo, en el estudio FRISC II⁴⁹ (2.457 pacientes tratados con dalteparina frente a heparina no fraccionada y aleatorizados a estrategia invasiva o conservadora, un 30% mujeres) se observó una reducción

en la incidencia de muerte/infarto al año (el 10 frente al 16%; $p < 0,001$) en los varones asignados a estrategia invasiva, pero no en las mujeres (el 12 frente al 10%; $p = \text{NS}$). Cabe destacar que, en este estudio, el número de pacientes revascularizados quirúrgicamente fue mayor que en otros estudios, y que la mortalidad quirúrgica de las mujeres fue significativamente mayor que la de los varones, lo que influyó en el exceso de mortalidad de las mujeres asignadas a la estrategia invasiva.

En el estudio RITA-3⁵² (1.810 pacientes, aleatorizados a estrategia invasiva o conservadora, un 38% mujeres), la estrategia invasiva redujo el objetivo de muerte/infarto al año en los varones (el 10 frente al 7%), pero no en las mujeres (el 5,1 frente al 8,6%; $p = 0,011$) en las que, de hecho, aumentó de forma significativa.

La razón de las discrepancias observadas podría estar en que la población de mujeres con SCASEST es más heterogénea que la de los varones, con una proporción alta de pacientes de muy bajo riesgo (hasta un 25% sin lesiones coronarias con pocas probabilidades de beneficiarse de una estrategia invasiva), y por otra parte, de una población de mujeres con una mayor morbilidad asociada a la revascularización que los varones. Por tanto, el punto clave es la correcta estratificación de las mujeres con SCASEST. En las de bajo riesgo, la realización de pruebas de detección de isquemia (prueba de esfuerzo, ecocardiografía de estrés) o las nuevas técnicas de imagen permiten seleccionar para coronariografía a las pacientes con una alta probabilidad de precisar revascularización. Por el con-

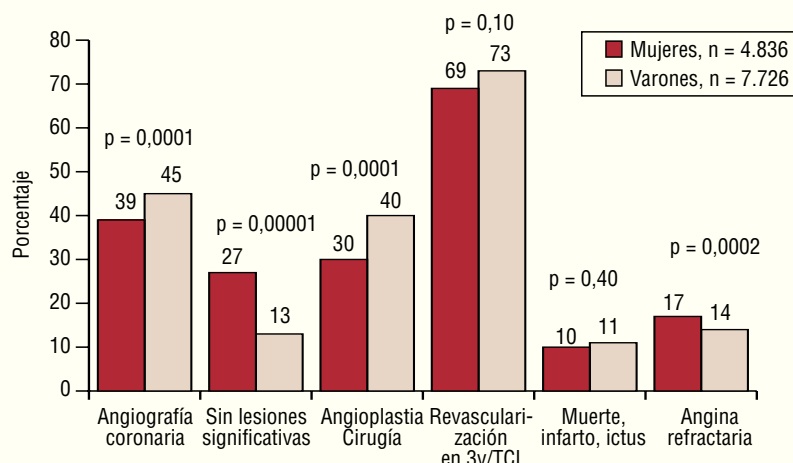


Fig. 4. Procedimientos diagnósticos y terapéuticos realizados en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) en el estudio CURE. Adaptada de Anand et al⁴⁷.

3v: enfermedad de 3 vasos; TCI: enfermedad de tronco coronario izquierdo.

trario, las de alto riesgo se benefician de una estrategia invasiva precoz igual que los varones, y así lo recomiendan las guías^{20,21,53,54}.

Cabe destacar que en todos los estudios y registros, e independientemente del régimen antiplaquetario/antitrombótico utilizado y con o sin intervencionismo coronario asociado, las complicaciones hemorrágicas fueron siempre más frecuentes en mujeres que en varones.

Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

La mortalidad de las mujeres ingresadas en un hospital con el diagnóstico de IAM excede la de los varones hasta los 75 años, para después igualarse. Esta diferencia es especialmente importante en el grupo de mujeres jóvenes, en las que la mortalidad del IAM duplica la de los varones (el 6,1 frente al 2,9%)⁵⁵⁻⁵⁸.

Los trombolíticos supusieron un importante avance en el tratamiento del IAM y demostraron reducir la mortalidad, aunque a expensas de un riesgo de hemorragia cerebral que era mayor en mujeres que en varones⁵⁹. La angioplastia primaria como método de revascularización inicial en el IAM proporciona, en general, resultados angiográficos similares (éxito de dilatación con flujo TIMI 3) en varones y mujeres⁶⁰.

El estudio PAMI⁶¹ (395 pacientes, 107 mujeres) comparó los resultados de la angioplastia con balón frente a la trombolisis en el tratamiento del IAM con elevación del segmento ST. La angioplastia redujo la incidencia de muerte y reinfarcto, tanto en varones como en mujeres. En concreto, la mortalidad de las mujeres tratadas con r-TPA fue mayor que la de las tratadas con angioplastia (el 14 frente al 4%; p = 0,006), diferencia que no se observó en los varones (el 4 frente al 2%; p = 0,46, respectivamente). El benefi-

cio de la angioplastia en las mujeres se debe sobre todo a la reducción de los eventos hemorrágicos cerebrales, complicación más frecuente en mujeres tratadas con fibrinolíticos que en varones (el 5,3 frente al 0,7%; p = 0,037)⁶².

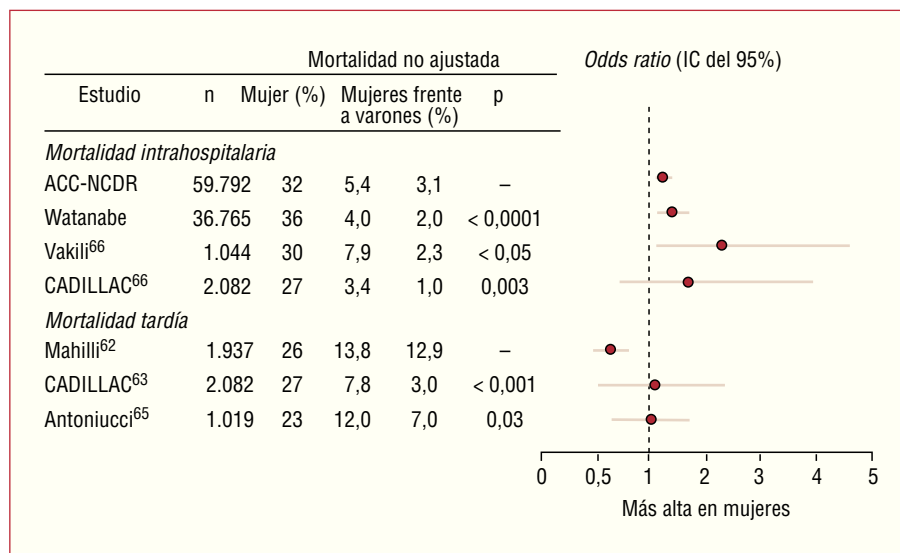
En el estudio GUSTO IIB⁵⁹, la angioplastia primaria redujo la mortalidad (OR = 0,68; IC del 95%, 0,36-1,32) en comparación con la fibrinólisis, tanto en varones como en mujeres, aunque esta reducción no alcanzó significación estadística. En términos de reducción de eventos, la angioplastia evitó más eventos en mujeres que en varones (56 frente a 42 por 1.000 pacientes tratados, respectivamente).

El estudio CADILLAC⁶³ (balón frente a *stent*, abiximab frente a placebo en un diseño 2 × 2, 2.082 pacientes; un 27% mujeres) demostró que el *stent* disminuía la necesidad de nueva revascularización, tanto en varones como en mujeres (fig. 5). Otros estudios⁶⁴⁻⁶⁷ han confirmado la utilidad del *stent* en varones y mujeres con IAM.

Fuera del mundo de los ensayos clínicos y de los centros con alta experiencia parece que hay diferencias entre sexos en la mortalidad del IAM tratado con angioplastia primaria. En el registro de angioplastias primarias realizadas en el estado de Nueva York en 1995⁶⁶, las mujeres tenían un peor perfil, se trataron más tarde y tuvieron mayor mortalidad que los varones (el 7,9 frente al 2,3%; OR = 2,3; IC del 95%, 1,2-4,6; p = 0,016), diferencia que se mantenía tras el ajuste para el mayor perfil de riesgo de las mujeres.

En la actualidad se considera que la angioplastia primaria, si está disponible, es el mejor tratamiento en el IAM con elevación del segmento ST⁶⁷, tanto en varones como en mujeres, aunque para ello se requiera un traslado a otro hospital^{68,69}; se considera una indicación de clase IA si la realiza un equipo experto^{20,21} dentro de la ventana de 90 min desde la presentación.

Fig. 5. Mortalidad intrahospitalaria y tardía en varones y mujeres con infarto agudo de miocardio y elevación del segmento ST tratados con angioplastia primaria en distintos estudios. Tomada de Lansky et al³⁵. ACC-NCDR: American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry.



En caso contrario, la fibrinólisis inmediata es preferible a la angioplastia con un retraso excesivo, tanto en varones como en mujeres. En casos de presentación tardía, más frecuente en mujeres que en varones, la angioplastia primaria es más efectiva que la fibrinólisis, cuya eficacia disminuye de forma importante a partir de las 3-4 h del inicio de los síntomas.

Cuando hay alguna contraindicación para la trombólisis, la angioplastia está indicada (recomendación de clase Ia, nivel de evidencia C), independientemente del retraso, siempre que sea dentro de las 12 h del inicio de los síntomas y persistan el dolor y/o la elevación del segmento ST. La angioplastia de rescate tras una fibrinólisis fallida (recomendación de clase IIa, nivel de evidencia B) es otra indicación recogida en las guías y debe realizarse lo antes posible en pacientes de ambos sexos, sobre todo si se acompaña de inestabilidad hemodinámica (indicación de clase Ia), más frecuente en mujeres. La angioplastia pronóstica (electiva posttrombólisis en las primeras 24 h del infarto, indicación de clase Ia, nivel de evidencia A en las guías europeas) o la indicada por isquemia (indicación de clase Ia, nivel de evidencia B) están igualmente indicadas en ambos sexos.

El shock cardiogénico aparece en el 8-10% de los IAM con elevación del segmento ST, es más frecuente en mujeres⁷⁰ y se asocia con una mortalidad > 50%⁷¹ en ambos sexos. Aunque en la mayor parte de los pacientes es debido a una disfunción ventricular severa, en el 25% de los casos se debe a complicaciones mecánicas (disfunción/rotura papilar y rotura del septo interventricular, ambas más frecuentes en mujeres), taponamiento o infarto ventricular derecho. En el estudio SHOCK (realizado entre 1993 y 1997) se aleatorizó a pacientes en shock cardiogénico a una estrategia invasiva (coronariografía precoz seguida de revascularización percutánea o quirúrgica) y a una

conservadora, y demostró que la estrategia invasiva mejoraba el pronóstico (supervivencia al año del 46 frente al 33%; OR = 0,72; IC del 95%, 0,54-0,95). El registro SHOCK (paralelo al estudio, con 1.190 pacientes, 481 mujeres, elegibles pero no incluidos en el estudio SHOCK) describió el «mundo real» del shock cardiogénico. No se evidenciaron diferencias entre varones y mujeres en cuanto a la localización del infarto, la realización de coronariografía (el 62% en ambos sexos), el número de vasos enfermos, la trombólisis (el 32% en mujeres, el 36% en varones; p = NS) o la angioplastia (el 35 frente al 32%, respectivamente; p = NS). Sin embargo, el balón de contrapulsación se utilizó más en varones (el 55 frente al 48%; p < 0,05) y las mujeres recibieron más transfusiones (el 47 frente al 35%; p = 0,001). Entre los pacientes que recibieron una coronariografía, el número de angioplastias (el 57 frente al 50%; p = NS) y cirugías (el 12 frente al 17%; p = NS) fue similar en mujeres y varones. La mortalidad fue similar en mujeres y varones en la serie general (el 63 frente al 59%), entre los revascularizados (el 44 y el 38%, respectivamente), en los tratados con angioplastia y en los intervenidos quirúrgicamente.

En la actualidad, en el shock cardiogénico las guías recomiendan la realización de coronariografía y revascularización precoz sin distinción de sexo (recomendación de clase Ia, nivel de evidencia A). Si la revascularización es percutánea y el paciente tiene enfermedad multivazo con lesiones críticas, puede estar indicada la angioplastia multivazo, a diferencia de la estrategia habitual de tratar sólo el vaso relacionado con el infarto. Aunque de acuerdo con el estudio SHOCK se ha señalado que la revascularización no estaría indicada en pacientes > 75 años, en casos favorables la angioplastia coronaria es una opción razonable (recomendación de clase IIa, nivel de evidencia B).

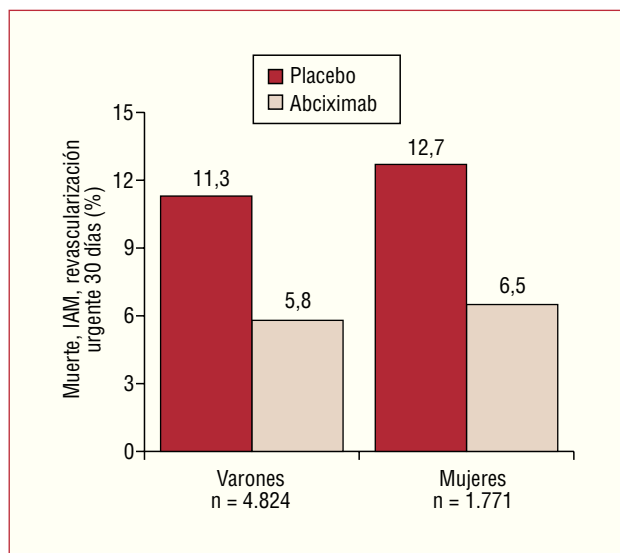


Fig. 6. Efecto del abciximab en pacientes sometidos a angioplastia coronaria. Resultados de los estudios EPIC, EPILOG y EPISTENT. Adaptada de Cho et al⁷⁸.

Tratamiento farmacológico durante el intervencionismo coronario

Antiplaquetarios

– Ácido acetilsalicílico. Al igual que en los varones, la administración de ácido acetilsalicílico, salvo hipersensibilidad o intolerancia, está indicada en todas las mujeres con síndrome coronario agudo (SCA) o angioplastia electiva (160-325 mg/día), y como prevención secundaria (75-162 mg/día), de forma indefinida en todo paciente con cardiopatía isquémica conocida. La administración de ácido acetilsalicílico en prevención primaria no está indicada en varones ni en mujeres.

– Tienopiridinas (ticlopidina, clopidogrel). Están indicadas en los síndromes coronarios agudos o tras angioplastia electiva en combinación con el ácido acetilsalicílico, tanto en varones como en mujeres. Debido a su mejor perfil de seguridad (menos efectos secundarios hematológicos), el clopidogrel ha reemplazado a la ticlopidina. El máximo efecto antiagregante se obtiene tras varios días de administración. Con dosis de carga de 300 mg se obtiene en la mayoría de los pacientes una antiagregación suficiente en 6 h, y con 600 mg, en 2 h. Aunque hay otros factores, como el peso o la superficie corporal, que pueden afectar a la intensidad y a la rapidez en la antiagregación obtenida, no se conoce bien la influencia del sexo en la efectividad de las tienopiridinas.

En la angioplastia electiva^{72,73} con precarga de clopidogrel, la administración de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa no reduce las complicaciones trombóticas, por lo que su administración no parece recomendable, especialmente en mujeres, dado su mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas.

– Inhibidores de los receptores IIb/IIIa de las plaquetas. El abciximab reduce los eventos isquémicos, inmediatos y en el primer año⁷⁴⁻⁷⁷, y la mortalidad en pacientes que reciben angioplastia electiva de alto riesgo y en los que presentan un SCA. Los pacientes de mayor riesgo, incluidos los diabéticos y las mujeres, son los que más se benefician. Tomando conjuntamente los datos del EPIC, el EPILOG y el EPISTENT (6.595 pacientes, un 27% mujeres), el abciximab redujo en las mujeres el objetivo combinado de muerte, infarto o revascularización urgente (fig. 6), con una disminución de la mortalidad al año del 4 al 2,5% ($p = 0,03$)⁷⁸. Las complicaciones hemorrágicas menores fueron más frecuentes en las mujeres tratadas con abciximab (el 6,7 frente al 4,7%; $p = 0,02$).

Con respecto a los otros 2 inhibidores de los receptores IIb/IIIa, el tirofiban y la eptifibatida, ambos son seguros en mujeres, pero han resultado ser menos efectivos que el abciximab cuando se han comparado de forma directa en el contexto del intervencionismo coronario. En el caso de la eptifibatida, la comparación directa se ha realizado sólo con el régimen de bolo único y no se dispone de datos comparativos con el régimen de doble bolo actualmente recomendado.

En el contexto de los SCASEST, la administración de tirofiban o eptifibatida ha demostrado utilidad si se contempla una estrategia invasiva; en caso contrario, tienen poco beneficio clínico, sobre todo en mujeres de bajo riesgo con valores normales de troponina⁷⁹, en las que el beneficio potencial en la reducción de eventos isquémicos es pequeño y la probabilidad de complicaciones hemorrágicas, alta.

En la angioplastia primaria, el abciximab ha proporcionado un beneficio clínico, tanto en varones como en mujeres, por lo que su administración precoz (cuanto antes mejor) está recomendado en las guías^{20,21}. En la angioplastia de rescate tras la trombólisis, el beneficio clínico es menos claro y las complicaciones hemorrágicas, más frecuentes, por lo que no se recomienda su utilización sistemática.

Antitrombóticos

– Heparina no fraccionada. Durante la angioplastia coronaria, la dosis de heparina tanto en varones como en mujeres debe ajustarse al peso (bolo de 60-70 U/kg al inicio). Si el procedimiento se prolonga se puede administrar dosis adicionales para mantener el tiempo de coagulación activado (ACT) en 250-300, retirándose el introductor de forma precoz cuando el ACT baja de 150. Cuando se administran inhibidores IIb/IIIa, la dosis de heparina debe reducirse al 70%, y en el paciente con IAM tratado con trombolíticos no se debe administrar más de 4.000 U de heparina.

– Heparina de bajo peso molecular. Aunque su uso prolongado en las unidades coronarias tiene indudables ventajas, su utilización durante los procedimientos

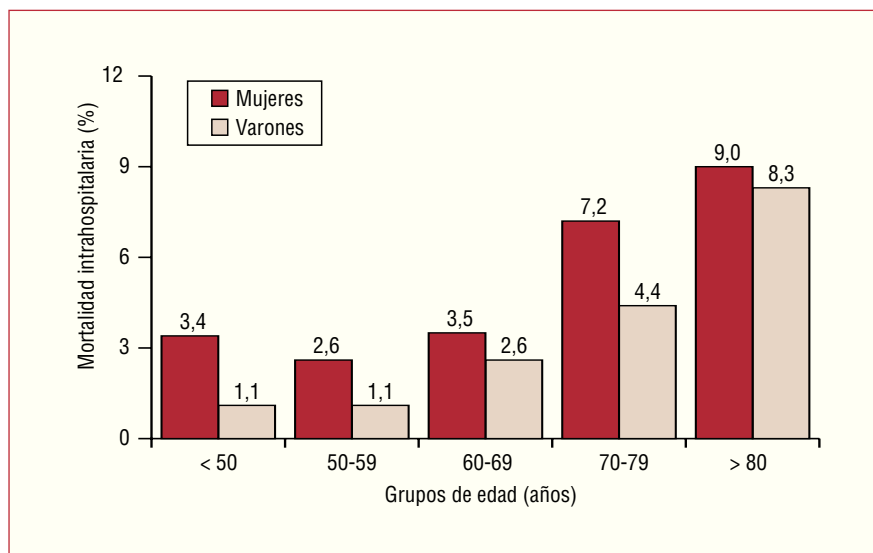


Fig. 7. Mortalidad perioperatoria de la cirugía coronaria en varones y mujeres según grupos de edad. Adaptada de Vaccarino et al⁹².

tos invasivos no supone una ventaja clara sobre la heparina no fraccionada y, de hecho, en mujeres se asocia con más complicaciones hemorrágicas menores que la heparina no fraccionada⁸⁰. En pacientes con SCASEST tratados con heparina de bajo peso molecular, la angioplastia puede realizarse sin heparina adicional si la última dosis ha sido administrada < 6 h antes del inicio del procedimiento. En pacientes con pesos extremos o con insuficiencia renal es importante controlar las concentraciones de antifactor Xa.

– Antitrombinas directas (hirudina, bivalirudina). Tienen una mayor especificidad para la trombina y no producen activación plaquetaria ni trombocitopenia. La bivalirudina ha demostrado disminuir las complicaciones isquémicas en los SCASEST y reducir las hemorrágicas (el 34 frente al 20% con heparina no fraccionada; $p < 0,0001$) en mujeres tratadas con angioplastia⁸¹.

REVASCULARIZACIÓN QUIRÚRGICA

La mortalidad de la cirugía coronaria ha sido consistentemente más alta en las mujeres⁸²⁻⁸⁶ que en los varones. En el registro del American College of Cardiology (334.013 cirugías coronarias realizadas en la década de los noventa; el 28% mujeres), la mortalidad de las mujeres fue del 4,5% frente al 2,6% en los varones ($p < 0,0001$). No obstante, las mujeres tratadas con cirugía cardíaca constituyen una población de mayor riesgo que los varones por la coexistencia de otros factores, como la edad avanzada, la diabetes, la hipertensión, la menor superficie corporal, las arterias coronarias de menor tamaño o la intervención urgente, factores todos ellos con implicaciones en la tasa de mortalidad. De hecho, el sexo femenino es recogido en los dos sistemas de estimación del riesgo quirúrgico utilizados actualmente, el Parsonnet^{87,88} y el Euro-

SCORE⁸⁹, con un peso similar en edad de 75-80 años en el Parsonnet y la fracción de eyección del 30-40% en ambos sistemas.

En los últimos años, la mortalidad operatoria de la cirugía coronaria en varones y mujeres^{90,91}, corregida para la comorbilidad, se ha ido acercando, aunque sigue siendo superior en las mujeres. Esta diferencia es máxima en pacientes < 50 años, donde la mortalidad de las mujeres triplica la de los varones (el 3,4 frente al 1,1%)⁹², y se va reduciendo con la edad hasta desaparecer en las mayores de 80 años (fig. 7). En los últimos años, el perfil de los pacientes de ambos sexos tratados con cirugía coronaria ha empeorado de forma considerable^{90,91}, a pesar de lo cual la mortalidad quirúrgica no ha aumentado en varones ni en mujeres, como consecuencia de las mejoras en la técnica quirúrgica y anestésica y la mejor atención postoperatoria de los pacientes, como reflejan los registros de la American Society of Thoracic Surgeons⁹³ y la Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular⁹⁴. En la actualidad, las mujeres representan entre el 20 y el 30%⁹⁵ de las cirugías coronarias, porcentaje que ha ido aumentando en los últimos años. Las guías de actuación clínica⁹⁶ hacen las mismas recomendaciones para ambos sexos.

Con respecto a la técnica quirúrgica, la revascularización arterial completa, si es técnicamente posible, ofrece las mismas ventajas que en los varones, aunque plantea problemas específicos. La utilización de las 2 mamarias^{97,98}, sobre todo en mujeres diabéticas, se acompaña de un mayor riesgo de infección por isquemia esternal, y la arteria radial puede ser demasiado pequeña para ser utilizada con garantías de permeabilidad. La administración perioperatoria de antagonistas del calcio puede prevenir el espasmo durante la cirugía y en el postoperatorio.

La cirugía coronaria sin utilización de circulación extracorpórea parece beneficiar más a las mujeres⁹⁹⁻¹⁰⁵

y acercar la mortalidad asociada con la cirugía a la de los varones, además de permitir la intervención de mujeres ancianas que antes eran rechazadas por un riesgo quirúrgico excesivo.

En el período postoperatorio es particularmente importante el tratamiento apropiado de la glucemia, el hematocrito, la volemia y el hipotiroidismo clínico o subclínico. La glucemia debe mantenerse (con insulina IV continua) en valores < 150 mg%, ya que ello se asocia con menores mortalidad^{106,107} y morbilidad (menos mediastinitis) en pacientes diabéticos, especialmente en mujeres.

El tratamiento óptimo del hematocrito es particularmente importante en las mujeres con superficie corporal pequeña o anemia previa, sobre todo si se utiliza circulación extracorpórea. Durante la circulación extracorpórea, la hemodilución puede resultar en un hematocrito $< 20\%$, cuando se aconseja mantenerlo $> 22\%$ ¹⁰⁸, para lo que se utilizarán métodos de hemoconcentración, disminución del volumen del circuito o transfusión de hemáties. En los pacientes sin circulación extracorpórea y en el postoperatorio inmediato se aconseja mantener un hematocrito superior al 30% pero inferior al 35% para evitar los problemas reodinámicos¹⁰⁸ asociados con hematocritos altos.

Con respecto al hipotiroidismo, el tratamiento apropiado con hormona tiroidea corrige por completo el exceso de mortalidad¹⁰⁹ que presentan estos pacientes sin tratamiento hormonal adecuado. Otro aspecto importante es el ajuste de los anestésicos y sedantes a la menor superficie corporal de las mujeres.

Las complicaciones postoperatorias¹⁰⁰⁻¹⁰⁴, como el infarto perioperatorio o la necesidad de ventilación prolongada, son similares en ambos sexos. Sin embargo, en las mujeres se observa una mayor frecuencia de fallo cardíaco, bajo gasto, necesidad de fármacos vasoactivos y fallo renal, lo que probablemente refleja la necesidad de realizar un ajuste óptimo de la precarga en relación con la alta prevalencia de cardiopatía hipertensiva y disfunción diastólica entre las mujeres. Otras complicaciones más frecuentes en las mujeres son la fibrilación auricular paroxística y las complicaciones neurológicas¹⁰⁵, cuya mejor prevención es evitar la circulación extracorpórea y utilizar exclusivamente injertos arteriales *in situ*, anastomosando los injertos adicionales a las arterias mamarias.

La mayor frecuencia de infección de la herida quirúrgica, especialmente en las pacientes diabéticas a las que se implantan 1 o 2 arterias mamarias, puede minimizarse con un control adecuado de las glucemias y con la esquetización de la mamaria (separación de la arteria mamaria de su pedículo nervioso-vascular), que ayuda a preservar la vascularización esternal y a prevenir la infección.

Desde el punto de vista médico-farmacológico es importante el control postoperatorio de los factores de riesgo coronario. El control de la diabetes ha de ser

óptimo, ya que se ha demostrado que los diabéticos mal controlados tienen una peor evolución clínica¹⁰⁶. El tratamiento con estatinas debe iniciarse en el postoperatorio inmediato, y mantenerse de forma indefinida. Con respecto a la antiagregación plaquetaria, el tratamiento con ácido acetilsalicílico debe iniciarse de forma precoz. Tras la cirugía se ha recomendado durante unos meses la doble antiagregación con ácido acetilsalicílico y tienopiridinas, sobre todo en pacientes diabéticas, que en la actualidad constituyen la tercera parte de las mujeres revascularizadas quirúrgicamente. La terapia hormonal sustitutiva en pacientes menopáusicas no está indicada debido a que aumenta las complicaciones trombóticas.

La evolución posquirúrgica de las mujeres tratadas con cirugía coronaria tiende a ser más tórpida que en los varones, con una recuperación funcional más lenta¹¹⁰, mayores grados de depresión en los cuestionarios psicológicos, mayor frecuencia de persistencia de la angina¹¹¹ y más reingresos hospitalarios causados por insuficiencia cardíaca, angina, fibrilación auricular, infecciones y enfermedad cerebrovascular¹¹¹⁻¹¹³. Sin embargo, la supervivencia a largo plazo es similar a la de los varones e incluso, en algunas series, es mejor^{114,115}.

ELECCIÓN DEL TIPO DE REVASCULARIZACIÓN

Enfermedad de 1-2 vasos

Una vez establecida la necesidad de revascularización de acuerdo con los datos clínicos y/o las pruebas de detección de isquemia, en general se recomendará la angioplastia a todas las mujeres con enfermedad de 1 o 2 vasos y lesiones apropiadas para la revascularización percutánea^{20,21}. En el caso de lesiones poco favorables para la angioplastia (oclusión crónica, bifurcación) y si hay enfermedad severa de la descendente anterior, se valorará la posibilidad de fracaso/complicación de esta técnica frente al riesgo/complicaciones del tratamiento quirúrgico. Si no hay enfermedad de la descendente anterior, se valorará el tratamiento médico frente a la revascularización incompleta mediante angioplastia coronaria de la lesión más favorable.

Enfermedad multivaso

Hay poca información específica sobre la comparación de la angioplastia y la cirugía en mujeres con enfermedad multivaso.

En el estudio BARI¹¹⁶, 1.829 pacientes (un 27% mujeres) fueron aleatorizados entre 1988 y 1991 para ser tratados con angioplastia con balón o cirugía. El número de vasos tratados con angioplastia fue similar en ambos sexos, pero las mujeres recibieron menos injertos de mamaria (el 72 frente al 85%; $p < 0,05$). La insuficiencia cardíaca y las complicaciones hemorrági-

cas fueron más frecuentes entre las mujeres de ambos grupos de tratamiento, pero no hubo diferencias en la mortalidad entre sexos ni entre grupos de tratamiento (el 12-13% a los 5 años). Tampoco hubo diferencias entre varones y mujeres en cuanto a la revascularización repetida, que fue mucho más frecuente tras angioplastia que tras cirugía en ambos sexos.

En el estudio ARTS¹¹⁷ (1.205 pacientes con enfermedad multivaso aleatorizados para ser tratados con *stent* convencional o cirugía; el 23% mujeres) el sexo no influyó en la mortalidad (el 7-8% para los varones y las mujeres tratados con *stent* o cirugía) ni en la necesidad de revascularización a los 5 años (el 30% en el grupo de angioplastia; el 9% en el grupo quirúrgico). De los pacientes tratados con angioplastia, sólo el 10% requirió cirugía en 5 años, lo que confirma la seguridad del tratamiento percutáneo en pacientes de ambos sexos con una anatomía apropiada. Es importante señalar que tanto en los 2 estudios antes mencionados como en todos los aleatorizados de angioplastia frente a cirugía, los pacientes incluidos representaban < 10% de los elegibles con enfermedad de 3 vasos.

En el registro de revascularización del norte de Nueva Inglaterra¹¹⁸ se evaluaron los resultados de 10.198 intervenciones quirúrgicas y 4.295 angioplastias realizadas entre 1994 y 2001 en pacientes con enfermedad multivaso. En esta serie de pacientes del «mundo real», la supervivencia a largo plazo de los pacientes con enfermedad de 3 vasos y afección de la descendente anterior proximal fue mejor en los revascularizados con cirugía que con angioplastia (OR = 0,60; $p < 0,001$), tanto en varones como en mujeres.

No hay información específica con respecto a la elección del tipo de revascularización en pacientes diabéticos.

Enfermedad de tronco coronario izquierdo

La enfermedad significativa del tronco coronario izquierdo (TCI) no protegido se ha considerado hasta épocas recientes una indicación absoluta de cirugía coronaria. No obstante, durante la década de los noventa se adquirió una experiencia considerable en el tratamiento de pacientes con enfermedad del TCI protegido, en pacientes inoperables o en el seno del IAM. Los resultados iniciales fueron, en general, buenos en pacientes clínicamente estables con anatomía favorable, aunque se documentó una alta tasa de reestenosis y una mortalidad tardía más alta de la esperada.

Con la aparición primero del *stent* y después del *stent* recubierto se publicaron series relativamente amplias (> 100 pacientes) en los que se describían buenos resultados iniciales y tardíos, sin referencias específicas a los resultados en relación con el sexo.

Aunque la enfermedad severa del TCI está considerada una recomendación de clase Ia en las guías de cirugía y como una indicación de clase IIb en las de

angioplastia, lo cierto es que cada vez con mayor frecuencia se realiza angioplastia del tronco, tanto en varones como en mujeres. La enfermedad del TCI ostial no calcificada en mujeres jóvenes sin otras lesiones coronarias es una situación anatómica poco frecuente pero particularmente favorable para angioplastia. Sin embargo, muchos de los pacientes tienen una anatomía menos favorable, con afección del tronco distal, calcificación severa, tortuosidad importante y lesiones adicionales en la descendente anterior o circunfleja, o presentan una disfunción ventricular severa. En muchos de estos casos, la cirugía es la mejor opción.

Como en el caso de la enfermedad multivaso, la discusión conjunta hemodinamistas-cirujanos en cada caso y la evaluación posterior de los resultados de ambas técnicas ayudarán a establecer en cada centro indicaciones consistentes que puedan ser evaluadas y modificadas a la vista de los resultados locales o de la evidencia proporcionada por los ensayos clínicos (SYNTAX).

Pacientes ancianos

El número de mujeres muy ancianas (> 85 años) que precisan revascularización es muy superior al de los varones. En estas mujeres, la morbilidad asociada con la revascularización quirúrgica es considerable, por lo que en la mayor parte de los casos es preferible un tratamiento percutáneo, con menor morbilidad, aunque éste no proporcione una revascularización completa.

Pacientes con cirugía previa

En los pacientes con cirugía previa, sobre todo si tienen una arteria mamaria permeable, el abordaje percutáneo de las lesiones coronarias nativas y/o los puentes es preferible a la reoperación, tanto en varones como en mujeres.

CONCLUSIONES

Aunque en edades tempranas la isquemia coronaria puede ser debida a factores microvasculares y a disfunción endotelial, en la mujer posmenopáusica, la enfermedad aterosclerótica de las arterias coronarias es la causa más frecuente de isquemia coronaria, y sus consecuencias tienen un impacto importante en la morbilidad de la población. La baja percepción de riesgo por parte de las mujeres, la clínica atípica y la menor precisión diagnóstica de las pruebas no invasivas dificultan el diagnóstico de la cardiopatía isquémica en la mujer. La coronariografía se indica en las mujeres con menor frecuencia que en los varones en situaciones en las que las guías de actuación recomiendan su utilización.

Una vez se ha realizado el diagnóstico, y en situaciones clínicas tanto estables como inestables, los procedimientos de revascularización tanto percutánea como quirúrgica son tan eficaces como en los varones, aunque la tasa de algunas complicaciones y la mortalidad asociada con los procedimientos son algo más elevados en las mujeres.

Entre las medidas que pueden contribuir a mejorar la evolución de la cardiopatía isquémica en la mujer se incluyen campañas de información general para alertar a la población del riesgo de enfermedad coronaria y su prevención, sensibilizar a los médicos de este problema e informar de su frecuente presentación atípica con el objeto de favorecer la referencia más temprana de la paciente al especialista. Además, es necesario mejorar el conocimiento de la cardiopatía isquémica en la mujer, así como aplicar nuevas estrategias de tratamiento y evaluar nuevos tratamientos, para todo lo cual es indispensable que las mujeres estén adecuadamente representadas en los ensayos clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics-2005. Update. Dallas: American Heart Association; 2005.
2. Defunciones según la causa de muerte. Instituto Nacional de Estadística [accedido 6 Mar 2006]. Disponible en: <http://www.ine.es/inebase/cgi/um?M=%2Ft15%2Fp417&O=inebase&N=&L=>
3. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005;111:3481-8.
4. Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, Kelsey SF, Sharaf BL, Reichel 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.
5. Shaw LJ, Merz CNB, Pepine CJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, et al, for the WISE Investigators. Insights from the NHLBI-sponsored Women's ischemia syndrome evaluation (Wise Study). Part I: Gender differences in traditional and novel risks factors, symptoms evaluation and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47:S4-20.
6. Merz CNB, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, et al, for the WISE Investigators. Insights from the NHLBI-sponsored Women's ischemia syndrome evaluation (Wise Study). Part II: Gender differences in presentation, diagnostic with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47:S21-9.
7. Patel H, Rosegren A, Ekman I. Symptoms in acute coronary syndromes: does sex make a difference? *Am Heart J*. 2004;148: 27-33.
8. Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. *N Engl J Med*. 1996;334:1311-15.
9. Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, Budoff MJ, Flamm SD, Hundley WG, et al. Role of Non invasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease. Consensus statement from the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology and Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association. *Circulation*. 2005;111:682-96.
10. Mosca L, Mochar Hi, Christian A, Berra K, Taubert K, Mills T, et al. National Study of Women's Awareness, Preventive Action, and Barriers to Cardiovascular Health. *Circulation*. 2006; 113:525-34.
11. Chiriboga DE, Yarzebski J, Goldberg RJ, Chen Z, Gurwitz J, Gore JM, et al. A community-wide perspective of gender differences and temporal trends in the use of diagnostic and revascularization procedures for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1993;71:268-73.
12. Shaw LJ, Miller DD, Romeis JC, Kargl D, Younis LT, Chaitman BR. Gender differences in the noninvasive evaluation and management of patients with suspected coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 1994;120:559-66.
13. Bowling A, Bond M, McKee D, McClay M, Banning AP, Dudley N, et al. Equity in access to exercise tolerance testing, coronary angiography, and coronary artery bypass grafting by age, sex and clinical indications. *Heart*. 2001;85:680-6.
14. Boccia A, Damiani G, D'Errico MM, Farinara E, Gregorio P, Nante N, et al. ARPIC Collaborative Group. Age- and sex-related utilisation of cardiac procedures and interventions: a multicentric study in Italy. *Int J Cardiol*. 2005;101:179-84.
15. Martínez-Sellés M, López-Palop R, Pérez-David E, Bueno H. Influence of age on gender differences in the management of acute inferior or posterior myocardial infarction. *Chest*. 2005; 128:792-7.
16. Daly C, Clemens F, López Sendón JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, et al. On behalf of the EuroHeart Survey investigators. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation*. 2006;113:490-98.
17. Kilaru PK, Kelly RF, Calvin JE, Parrillo JE. Utilization of coronary angiography and revascularization after acute myocardial infarction in men and women risk stratified by the American College of Cardiology/American Heart Association guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:974-9.
18. Roeters van Lennep JE, Zwinderman AH, Roeters van Lennep HW, Westerveld HE, Plokker HW, Voors AA, et al. Gender differences in diagnosis and treatment of coronary artery disease from 1981 to 1997. No evidence for the Yentl syndrome. *Eur Heart J*. 2000;21:911-8.
19. Vaccarino V, Rathore SS, Wenger NK, Frederick PD, Abramson JL, Barron HV, et al. National Registry of Myocardial Infarction Investigators. Sex and racial differences in the management of acute myocardial infarction, 1994 through 2002. *N Engl J Med*. 2005;353:671-82.
20. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, Jacobs AK, Jern MJ, King III SB, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guidelines Update for Percutaneous Coronary Interventions: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:e1-121.
21. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología. Guías de Práctica Clínica sobre Intervención Coronaria Percutánea. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:679-728.
22. Sharaf BL, Pepine CJ, Kerensky RA, Reis SE, Reichel N, Rogers WJ, et al. WISE Study Group. Detailed angiographic analysis of women with suspected ischemic chest pain (pilot phase data from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation [WISE] Study Angiographic Core Laboratory). *Am J Cardiol*. 2001;87:937-4.
23. Malenka DJ, Wennberg DE, Quinton HA, O'Rourke DJ, McGrath PD, Shubrooks SJ, et al. Gender-related changes in the practice and outcomes of percutaneous coronary interventions in Northern New England from 1994 to 1999. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:2092-101.
24. Perers E, Caidahl K, Herlitz J, Karlson BW, Karlsson T, Hartford M. Treatment and short-term outcome in women and men with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2005;103:120-7.
25. Bell MR, Berger PB, Holmes DR Jr, Mullany CJ, Bailey KR, Gersh BJ. Referral for coronary artery revascularization procedures after diagnostic coronary angiography: evidence for gender bias? *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1650-5.

26. Ghali WA, Faris PD, Galbraith PD, Norris CM, Curtis MJ, Saunders LD, et al; for the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. Sex differences in access to coronary revascularization after cardiac catheterization: importance of detailed clinical data. *Ann Intern Med.* 2002;136:723-32.
27. Kelsey SF, James M, Holubkov AL, Holubkov R, Cowley MJ, Detre KM. Results of percutaneous transluminal coronary angioplasty in women: 1985-1986 National Heart, Lung and Blood Institute's Coronary Angioplasty Registry. *Circulation.* 1993; 87:720-7.
28. Perers E, Caidahl K, Herlitz J, Karlson BW, Karlsson T, Hartford M. Treatment and short-term outcome in women and men with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol.* 2005;103:120-7.
29. Jacobs AK, Kelsey SF, Brooks MM, Faxon DP, Chaitman BR, 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.
30. Robertson T, Kennard ED, Mehta S, Popma JJ, Carrozza JP Jr, King SB 3rd, et al. Influence of gender on in-hospital clinical and angiographic outcomes and on one-year follow-up in the New Approaches to Coronary Intervention (NACI) registry. *Am J Cardiol.* 1997;80:K26-39.
31. Mehilli J, Kastrati A, Dirschinger J, Bollwein H, Neumann FJ, Schömig A. Differences in prognostic factors and outcomes between women and men undergoing coronary artery stenting. *JAMA.* 2000;284:1799-805.
32. Aguilar MD, Lázaro P, Fitch K, Luengo S. J. Gender differences in clinical status at time of coronary revascularisation in Spain. *Epidemiol Community Health.* 2002;56:555-9.
33. Alfonso F, Hernández R, Bañuelos C, Fernández-Ortiz A, Escaned J, Sabaté M, et al. Initial results and long-term clinical and angiographic outcome of coronary stenting in women. *Am J Cardiol.* 2000;86:1380-3.
34. Jacobs AK, Johnston JM, Haviland A, Brooks MM, Kelsey SF, Holmes DR, et al. Improved outcomes for women undergoing contemporary percutaneous coronary interventions: a report from the National Heart, Lung and Blood Institute Dynamic Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2003;39:1608-14.
35. Lansky AJ, Hochman JS, Ward PA, Mintz GS, Fabumi R, Berger PB, et al. Percutaneous coronary intervention and adjunctive pharmacotherapy in women. A statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2005; 111:940-53.
36. Iakovou I, Dangas G, Mehran R, Lansky AJ, Ashby DT, Fahy M, et al. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol.* 2003;15:18-22.
37. Bell MR, Grill DE, Garratt KN, Berger PB, Gersh BJ, Holmes DR Jr. Long-term outcome of women compared with men after successful coronary angioplasty. *Circulation.* 1995;91:2876-81.
38. Mehilli J, Kastrati A, Bollwein H, Dibra A, Schuhlen H, Dirschinger J, et al. Gender and restenosis after coronary artery stenting. *Eur Heart J.* 2003;24:1523-30.
39. Lansky AJ, Costa RA, Mooney M, Midei MG, Lui HK, Strickland W, et al, for the TAXUS IV investigators. Gender-based outcomes after paclitaxel-eluting stent implantation in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1180-5.
40. Berenguer A, Mainar V, Bordes P, Valencia J, Gómez S, Lozano T. Incidence and predictors of restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in high-risk patients. *Am Heart J.* 2005; 150:536-42.
41. Holmes DR Jr, Leon MB, Moses JW, Popma JJ, Cutlip D, Fitzgerald PJ, et al. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation.* 2004;109:634-40.
42. Hochman JS, McCabe CH, Stone PH, Becker RC, Cannon CP, DeFeo-Fraulini T, et al. Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: a report from TIMI IIIB. *J Am Coll Cardiol.* 1997;300:141-8.
43. 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 syndrome IIb investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:226-32.
44. Bosch X, Casanovas N, Miranda-Guardiola F, Díez-Aja S, Sitges M, Anguera I, et al. Pronóstico a largo plazo de las mujeres con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:1235-42.
45. Bueno H, Bardají A, Fernández-Ortiz A, Marrugat J, Martí H, Heras M. Manejo de los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST en España. Estudio DESCARTES. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:244-52.
46. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, Peterson ED, Trynosky K, Diercks DB, et al. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:832-7.
47. Anand SS, Xie CC, Metha S, Franzosi MG, Joyner C, Chrolavicius S, et al. Differences in the management and prognosis of women and men who suffer from acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1845-51.
48. Mueller C, Neumann FJ, Roskamm H, Buser P, Hodgson JM, Perruchoud AP, et al. Women do have an improved long-term outcome after non-ST-elevation acute coronary syndromes treated very early and predominantly with percutaneous coronary intervention: a prospective study in 1.450 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:245-50.
49. 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.
50. 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;288:3161-4.
51. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Differential expression of cardiac biomarkers by gender in patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a TACTICS-TIMI 18 substudy. *Circulation.* 2004;109:565-7.
52. Clayton TC, Pocock SJ, Henderson RA, Poole-Wilson PA, Shaw TR. Do men benefit more than women from an intervention strategy in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction? The impact of gender in the RITA-3 trial. *Eur Heart J.* 2004;25:1641-50.
53. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Chetlin MD, Hochman, et al. American Journal of Cardiology; American Heart Association. Committee on the management of patients with unstable angina. ACC/AHA 2002 guidelines update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. Summary article. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1366-74.
54. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacke R, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2005;293:2908-17.
55. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1999;341:217-25.
56. Kudenchuk PJ, Maynard C, Martin JS, Wirkus M, Weaver WD. Comparison of presentation, treatment, and outcome of acute myocardial infarction in men versus women (the Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry). *Am J Cardiol.* 1996; 78:9-14.
57. Bowker TJ, Turner RM, Wood DA, Roberts TL, Curzen N, Ghandi M, et al. A national survey of acute myocardial infarction and ischemia in the UK: characteristics, management and

- in-hospital outcome in women compared to men in patients under 70 year. *Eur Heart J*. 2000; 21:1458-63.
58. MacIntyre K, Stewart S, Capewell S, Chalmers JW, Pell JP, Boyd J, et al. Gender and survival: a population-based study of 201,114 men and women following a first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:729-35.
59. Tamis-Holland JE, Palazzo A, Stebbins AL, Slater JN, Boland J, Ellis SG, et al for the 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.
60. Mehilli J, Kastrati A, Dirschinger J, Pache J, Seyfarth M, Blasiini R, et al. Sex-based analysis of outcome in patients with acute myocardial infarction treated predominantly with percutaneous coronary interventions. *JAMA*. 2002;287:210-5.
61. Stone GW, Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, O'Keefe J, et al. Comparison of in-hospital outcome in men versus women treated by either thrombolytic therapy or primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1995;75:987-92.
62. White HD, Barbash GI, Modan M, Simes J, Díaz R, Hampton JR, et al. After correcting for worse baseline characteristics, women treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction have the same mortality and morbidity as men except for higher incidence of hemorrhagic stroke. *Circulation*. 1993; 88:2097-103.
63. Lansky AJ, Pietras C, Costa RA, Tsuchiya Y, Brodie BR, Cox DA, et al. Gender differences in outcomes after primary angioplasty versus primary angioplasty with or without abciximab for acute myocardial infarction: results of the controlled abciximab and device investigation to lower late angioplasty complications (CADILLAC trial). *Circulation*. 2005;111:1611-8.
64. Azar RR, Waters DD, McKay RG, Giri S, Hirst JA, Mitchell JF, et al. Short- and medium-term outcome differences in women and men after primary percutaneous transluminal mechanical revascularization for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2000;85:675-9.
65. Antoniucci D, Valenti R, Moschi G, Migliorini A, Trapani M, Santoro GM, et al. Sex-based differences in clinical and angiographic outcomes after primary angioplasty or stenting for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2001;87:289-93.
66. Vakili BA, Kaplan RC, Brown DL. Sex-based differences in early mortality of patients undergoing primary angioplasty for first acute myocardial infarction. *Circulation*. 2001;104:3034-8.
67. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361:13-20.
68. Thune JJ, Hoefsten DE, Lindholm MG, Mortensen LS, Andersen HR, Nielsen TT, et al. Danish Multicenter Randomized Study on Fibrinolytic Therapy Versus Acute Coronary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction (DANAMI)-2 Investigators. Simple risk stratification at admission to identify patients with reduced mortality from primary angioplasty. *Circulation*. 2005;112:2017-21.
69. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, et al; PRAGUE Study Group Investigators. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial PRAGUE-2. *Eur Heart J*. 2003;24:94-104.
70. Hasdai D, Califf RM, Thompson TD, Hochman JS, Ohman EM, Pfisterer M, et al. Predictors of cardiogenic shock after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:136-43.
71. Wong SC, Sleeper LA, Monrad ES, Menegus MA, Palazzo A, Dzavik V, et al. Absence of gender differences in clinical outcomes in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. A report from the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1395-401.
72. Metha SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand M, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial (CURE) investigators. Effects of pre-treatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary interventions: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358:527-33.
73. Stenhuibl SR, Berger PB, Mann JT, Fry ET, DeLago A, Wilner C, et al. Clopidogrel for the reduction of events during observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2411-20.
74. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2002;90:625-8.
75. Kastrati A, Mehilli J, Schublen H, Dirschinger J, Dotzer F, Ten Berg JM, et al. Stenting and antithrombotic regimen-rapid early action for coronary treatment study investigators. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *N Engl J Med*. 2004;350:232-8.
76. Lincoff AM, Tcheng JE, Califf FM, Kereiakes DJ, Kelly TA, Timmis GC, et al. Sustained suppression of ischemic complication of coronary intervention by platelet GP IIb/IIIa blockade with abciximab: one-year outcome in the EPILOG trial. *Circulation*. 1999;99:1951-8.
77. Iakovou I, Dangas G, Merhan R, Lansky A, Kpbayashi Y, Adamian M, et al. Gender differences in clinical outcome after coronary artery stenting with use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Am J Cardiol*. 2002;89:976-9.
78. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:381-6.
79. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van der Werf F, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomized clinical trials. *Lancet*. 2002;359:189-98.
80. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*. 2004;292:45-54.
81. Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, Feit F, Bittl JA, Jackman JD, et al. 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.
82. Edwards FH, Grover FL, Shroyer AL, Schwartz M, Bero J. The Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Surgery database: current risk assessment. *Ann Thorac Surg*. 1997;63:903-8.
83. O'Connor GT, Morton JR, Diehl MJ, Olmstead EM, Coffin LH, Levy DG, et al. Differences between men and women in hospital mortality associated with coronary artery bypass graft surgery. The Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Circulation*. 1993;88:2104-10.
84. Hammar N, Sandberg E, Larsen FF, Ivert T. Comparison of early and late mortality in men and women after isolated coronary artery bypass graft surgery in Stockholm, Sweden, 1980 to 1989. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:659-64.
85. Zitzer-Gurevich Y, Simchen E, Galai N, Mandel M. Effect of perioperative complications on excess mortality among women after coronary bypass: the Israeli coronary bypass graft study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123:517-24.
86. Abramov D, Tamariz MG, Sever JY, Christakis GT, Bhatnagar G, Heenan AL, et al. The influence of gender on the outcome of coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2000;70: 800-5.

87. Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation* 1989;79 Suppl 1:3-12.
88. Bernstein AD, Parsonnet V. Bedside estimation of risk as an aid for decision-making in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2000; 69:823-8.
89. Nashef SAM, Roques X, Michael P, Gauducheau E, Lameshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16:9-13.
90. Mack MJ, Brown PP, Kugelmass AD, Battaglia SL, Tarkington LG, Simon AW, et al. Current status and outcomes of coronary revascularization 1999 to 2002: 148,396 surgical and percutaneous procedures. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:761-6.
91. Lansky AJ. Outcomes of percutaneous and surgical revascularization in women. *Prog Cardiovasc Dis*. 2004;46:305-19.
92. Vaccarino V, Abramson JL, Veledar E, Weintraub WS. Sex differences in hospital mortality after coronary artery bypass surgery: evidence for a higher mortality in younger women. *Circulation*. 2002;105:1176-81.
93. Ferguson TB Jr, Hammill BG, Peterson ED, DeLong ER, Grover FL; STS National Database Committee. A decade of change: risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990-1999: a report from the STS National Database Committee and the Duke Clinical Research Institute. Society of Thoracic Surgeons. *Ann Thorac Surg*. 2002; 73:480-9.
94. Igual A, Saura E. Cirugía cardiovascular en España en el año 2002. Registro de intervenciones de la Sociedad española de Cirugía Cardiovascular. *Cir Cardiovasc*. 2004;11:97-108.
95. Herrero J. Cirugía coronaria. Evolución en la última época. Indicaciones y resultados actuales. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1107-16.
96. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). American Heart Association Web Site. Disponible en: <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=9181>
97. Taggart DP, D'Amico R, Altman DG. Effect of arterial revascularisation on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries. *Lancet*. 2001; 358:870-5.
98. Kurlansky PA, Dorman MJ, Galbut DL, Moreno NL, Tread EA, Carrillo RG, et al. Bilateral internal mammary artery grafting in women: a 21-year experience. *Ann Thorac Surg*. 1996;62:63-9.
99. Van der Heijden GJMG, Nathoe HM, Jansen EWL, Grobbee DE. Meta-analysis on the effect of pump coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;26:81-4.
100. Calafiore AM, Di Mauro M, Canosa C, Di Gianmarco GD, Icaio AL, Contini M. Myocardial revascularization with and without cardiopulmonary bypass: advantages, disadvantages and similarities. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;24:953-60.
101. Athanasiou T, Al-Ruzzeh S, Stambridge RD, Casula RP, Glenville BE, Amrani M. Is female gender an independent predictor of adverse outcome after off-pump coronary artery bypass grafting? *Ann Thor Surg*. 2003;75:1153-60.
102. Brown PP, Mack MJ, Simon AW, Battaglia S, Tarkington L, Horner S, et al. Outcome experience with off-pump coronary artery bypass surgery in women. *Ann Thorac Surg*. 2002;74: 2113-20.
103. Capdeville M, Chamogeogarkis T, Lee JH. Effect of gender on outcomes of beating heart operations. *Ann Thor Surg*. 2001;72: S1022-5.
104. Lawton JS, Brister SJ, Petro KR, Dullum M. Surgical revascularization in women: unique intraoperative factors and considerations. *J Thor Cardiovasc Surg*. 2003;126:936-8.
105. Hogue CW Jr, Barzilai B, Pieper KS, Coombs LP, DeLong ER, Kouchoukos NT, et al. Sex differences in neurological outcomes and mortality after cardiac surgery: a society of thoracic surgery national database report. *Circulation*. 2001;103:2133-7.
106. Szabo Z, Halkanson E, Svedjeholm R. Early postoperative outcome and medium-term survival in 540 diabetic and 2239 non-diabetic patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:712-9.
107. Fumary AP, Guangquiang G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO, et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125:1007-21.
108. Utley JR, Wilde EF, Leyland SA, Morgan MS, Johnson HD. Intraoperative blood transfusion is a major risk factor for coronary artery bypass grafting in women. *Ann Thorac Surg*. 1995;60: 570-5.
109. Zindrou D, Taylor KM, Bagger JP. Excess coronary artery bypass mortality among women with hypothyroidism. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:2121-5.
110. Vaccarino V, Lin ZQ, Kasl SV, Mattera JA, Roumanis SA, Abramsn JL, et al. Gender differences in recovery after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:307-14.
111. Herlitz J, Brandrup-Wognsen G, Karlson BW, Sjolund H, Karlsson T, Caidahl K, et al. Mortality, risk indicators of death, mode of death and symptoms of angina pectoris during 5 years after coronary artery bypass grafting in men and women. *J Intern Med*. 2000;247:500-6.
112. Risum O, Abdelnoor M, Nitter-Hauge S, Levorstad K, Svennevig JL. Coronary artery bypass surgery in women and men; early and long-term results: a study of the Norwegian population adjusted by age and sex. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997;11:539-46.
113. Guru V, Fremes SE, Austin PC, Blackstone EH, Tu JV. Gender differences in outcomes after hospital discharge from coronary artery bypass grafting. *Circulation*. 2006;113:507-16.
114. Rahimtoola SH, Bennett AJ, Grunkemeier GL, Block P, Starr A. Survival at 15 to 18 years after coronary bypass surgery for angina in women. *Circulation*. 1993;88 Suppl II:71-8.
115. Brandrup-Wognsen G, Berggren H, Hartford M, Hjalmarson A, Karlsson T, Herlitz J. Female sex is associated with increased mortality and morbidity early but not late, after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J*. 1996;17:1426-31.
116. Jacobs AK, Kelsey SF, Brooks MM, Faxon DP, Chaitman DP, 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.
117. Serruys PW, Ong AT, Van Herwerden LA, Sousa JE, Jatene A, Bonnier JJ, et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46: 575-81.
118. Malenka DJ, Leavitt BJ, Hearne MJ, Robb JF, Barbeau YR, Ryan TJ, et al. Comparing long-term survival of patients with multivessel coronary disease after CABG or PCI: analysis of BARI-like patients in northern New England. *Circulation*. 2005; 112:I371-6.