

Enfermedades cardiovasculares en la mujer (I)

Enfermedades cardiovasculares en la mujer: ¿por qué ahora?

Fernando Alfonso^a, Javier Bermejo^b y Javier Segovia^b^aEditor Jefe. ^bEditor Asociado. REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA.

REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA comienza en este número una nueva serie de su sección «Puesta al Día» titulada «Enfermedades Cardiovasculares en la Mujer». ¿Por qué hemos elegido este tema para 2006? En esta introducción repasaremos algunas estadísticas verdaderamente preocupantes y los datos más representativos de las enfermedades cardiovasculares (ECV) en la mujer para resaltar su candente actualidad.

ALGUNOS DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Las ECV constituyen la causa más frecuente de muerte en la mujer de los países desarrollados¹⁻⁴. De hecho, la mortalidad por ECV en la mujer supera ya la producida por las 7 siguientes causas de muerte de forma conjunta y también la producida por la combinación de todas las neoplasias malignas¹⁻⁴. Datos recientes de Estados Unidos demuestran que el número absoluto de mujeres que fallecen por ECV ya es mayor que el número de muertes por esta causa en los varones¹⁻⁴. La escalofriante cifra de 1 muerte cada minuto no es fácil de olvidar, sobre todo si tenemos en cuenta que las ECV pueden, en gran medida, prevenirse. La enfermedad coronaria es la causa de la mayor parte de todas estas muertes que, no infrecuentemente, se presentan de forma súbita¹⁻⁴. Aunque la muerte por cardiopatía isquémica ha disminuido en los varones, su incidencia permanece estable en las mujeres¹⁻⁴. Datos europeos recientes han confirmado no sólo que las ECV son la primera causa de muerte entre las mujeres de nuestro entorno socioeconómico, sino también que su impacto sobre la mortalidad global es superior en las mujeres que en los varones⁵.

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

Correspondencia: F. Alfonso.
Revista Española de Cardiología. Sociedad Española de Cardiología.
Nuestra Señora de Guadalupe, 5-7. 28028 Madrid. España.
Correo electrónico: rec@revescardiol.org

PERCEPCIÓN DEL PROBLEMA Y ESTRATEGIAS PARA EL CAMBIO

Las primeras recomendaciones preventivas específicas para la mujer se publicaron en 1999² y más recientemente han sido actualizadas³. Sin embargo, la percepción de la magnitud y la gravedad de este problema en nuestra sociedad ha sido muy escasa, no sólo entre las mujeres, sino incluso entre los médicos que las atienden y, sobre todo, en los medios de comunicación. Este punto es trascendental, ya que la mayoría de las mujeres citan a los medios de comunicación como su principal fuente de información²⁻⁴. Hasta el momento, las campañas diseñadas para mejorar la información disponible han tenido resultados modestos. Así, mientras que menos de un tercio de las mujeres entrevistadas en 1997 eran conscientes de que las ECV eran la principal causa de muerte en la población femenina; esta cifra alcanzaba el 46% de las entrevistadas en 2003⁴. Se demuestra, por tanto, una importante disociación entre el riesgo percibido y el real. Esta situación ha condicionado una infratilización en la mujer de las técnicas diagnósticas actualmente disponibles y en la indicación de estrategias terapéuticas de eficacia probada⁶.

Cabe esperar que iniciativas como las campañas «Go Red for Women» de la American Heart Association (www.americanheart.org), «Women at Heart» de la Sociedad Europea de Cardiología (www.escardio.org/initiatives/womenheart) y la creación en la Sociedad Española de Cardiología de un Grupo de Trabajo específico Enfermedades Cardiovasculares en la Mujer⁷ logren mejorar el actual panorama. La importancia del problema también justifica, sin lugar a dudas, la presente «Puesta al Día» de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA.

La representación de las mujeres ha sido marginal en la mayoría de los ensayos clínicos o registros dedicados a las ECV. Por eso, recientemente, se ha adoptado una política de estimular la inclusión de mujeres en los ensayos clínicos^{8,9}. Especialmente preocupante es la ausencia de estudios sobre mujeres ancianas en las que la prevalencia de ECV es más importante. Es necesario, por tanto, que las recomendaciones terapéuticas nos indiquen cuándo es razonable extrapolar los

datos derivados de estudios de poblaciones predominantemente masculinas a la población femenina (índice de generalizabilidad = 1) y cuándo debemos ser especialmente cautelosos al realizar estas asunciones (índice de generalizabilidad = 3)^{2-4,8,9}. Asimismo, debe valorarse cuidadosamente cuándo está justificado plantear un estudio aleatorizado centrado exclusivamente en la población femenina. En esta misma línea, también hay algunas iniciativas editoriales recientes, adoptadas por muchas revistas cardiovasculares, que señalan que se presenten de forma explícita y detallada los datos y los resultados de la población femenina incluida en cada estudio (Grupo HEART)¹⁰.

Mujer y cardiopatía isquémica

La cardiopatía isquémica será el tema tratado con más profundidad en esta Puesta al Día. Desde el punto de vista de su prevención, actualmente se ha pasado del concepto dicotómico de ECV (presente o ausente) al estudio del riesgo de ECV como un espectro continuo²⁻⁴. En el plano terapéutico son muchas las consideraciones específicas que deben realizarse en la mujer. Así, las recomendaciones de clase III, tanto para el tratamiento hormonal sustitutivo como para los suplementos antioxidantes, son especialmente clarificadas⁴. También tiene recomendación de clase III el tratamiento con aspirina en mujeres de bajo riesgo⁴. En este sentido, debemos recordar la interesante polémica recientemente suscitada que cuestionaba la utilidad de la aspirina en la prevención primaria en la mujer¹¹, mientras que los efectos beneficiosos de este fármaco en la población masculina están mejor establecidos.

La menor prevalencia de enfermedad coronaria significativa en la mujer (con respecto a la población masculina de similar edad) ha supuesto un continuo reto para las técnicas diagnósticas no invasivas al incrementar el número de falsos positivos (teorema de Bayes)¹². La incidencia de enfermedad coronaria en la mujer premenopáusica mantiene un decalaje de 10-15 años con respecto al varón, para igualarse finalmente en ambos sexos en la séptima década de la vida²⁻⁴. Por tanto, la presencia de factores de riesgo clásicos y de síntomas típicos es de gran ayuda en la valoración del riesgo. Aparte de la importancia de valorar el riesgo con diferentes escalas clásicas (Framingham), ahora sabemos que también debemos considerar de alto riesgo a todas las mujeres con ECV previa, diabetes o insuficiencia renal²⁻⁴. Así, en una población bien seleccionada, los resultados de las pruebas no invasivas producirán mayores variaciones entre la probabilidad pretest y la probabilidad postest, acercándonos a un escenario más favorable. Sin embargo, la llamativa infrarrepresentación de mujeres en muchos de estos estudios cuestiona, todavía más, la aplicación de sus resultados. Recientemente se han elaborado interesantes

«documentos de consenso» para el uso de los diferentes métodos diagnósticos no invasivos en la población femenina¹². La rentabilidad diagnóstica del test de esfuerzo, la ecocardiografía de estrés y los isótopos radiactivos ha sido bien establecida. Datos más actuales nos permiten vislumbrar la utilidad de la tomografía computarizada, la resonancia magnética y la medición directa del grosor carotídeo en mujeres con riesgo intermedio¹².

Los estudios WISE⁹ y CRUSADE⁶ han proporcionado datos importantes para el conocimiento de la cardiopatía isquémica establecida en la mujer. Las mujeres con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST de alto riesgo son de mayor edad y presentan con más frecuencia diabetes e hipertensión. Las mujeres reciben con menor frecuencia la medicación recomendada para este síndrome (que incluye aspirina, heparina, inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y estatinas) y en ellas se indican menos habitualmente cateterismos diagnósticos o procedimientos de revascularización coronaria⁶. Debido sobre todo a sus características más desfavorables, los eventos hospitalarios adversos (muerte, reinfarto, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular y hemorragia) también son más frecuentes en las mujeres. Sin embargo, es menos habitual que las mujeres con síndrome coronario agudo sean atendidas por un cardiólogo⁶.

La existencia de un *sesgo de género* para la realización de coronariografías ha sido analizada en múltiples estudios durante la pasada década¹³. Debemos recordar aquí que tan sólo un tercio del total de las intervenciones percutáneas se efectúa en mujeres¹³. Algunos trabajos han cuestionado incluso la eficacia de una estrategia inicialmente invasiva (FRISC II, RITA-3)^{13,14} y de la utilización del tratamiento con inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa¹⁵ en las mujeres con síndrome coronario agudo. Además, es un hecho clásicamente reconocido que, tras un infarto agudo de miocardio, el pronóstico es significativamente peor en las mujeres, que presentan una mayor frecuencia de reinfarto, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico y rotura cardíaca, y tienen una mayor mortalidad hospitalaria y tardía^{16,17}. Sin embargo, las mujeres con infarto agudo de miocardio acceden con menor frecuencia a procedimientos de reperfusión y revascularización¹³. Se ha señalado que, en la mujer, la trombólisis podría ser menos eficaz y podría asociarse con un mayor riesgo hemorrágico¹⁸. Por otra parte, sabemos que los resultados de las diferentes modalidades de revascularización coronaria son significativamente peores en las mujeres, y este fenómeno no parece explicarse únicamente por un menor tamaño de los vasos coronarios. Aunque la edad y el perfil cardiovascular y sistémico más adverso de las mujeres con enfermedad coronaria desempeñan, sin duda, un papel muy importante en estos resultados, algunos estudios han demostrado que el

sexo femenino *per se* constituye un predictor independiente de morbimortalidad^{13,19-21}. Paradójicamente, a pesar de sus peores características basales, tanto la tasa de reestenosis como la evolución clínica a largo plazo son similares a las encontradas en la población masculina^{20,21}. Datos muy recientes procedentes de series amplias de pacientes también confirman los peores resultados obtenidos tras la cirugía de revascularización coronaria en la mujer, incluso tras ajustar por múltiples factores de confusión²².

Implicaciones del sexo en otras enfermedades cardiovasculares

Una situación muy similar se ha observado con respecto a los accidentes cerebrovasculares que, además, son mucho más frecuentes en las mujeres. Aunque las mujeres tienen unas características basales más desfavorables y una mayor mortalidad e incapacidad residual tras un episodio cerebrovascular, reciben con menos frecuencia las técnicas diagnósticas y las intervenciones terapéuticas apropiadas²³. Es importante recordar también que la eficacia de la aspirina en la mujer para la prevención primaria de accidentes cerebrovasculares no ha podido ser demostrada en varones¹¹.

La influencia del sexo femenino en la prevalencia y las características de la enfermedad valvular reumática y de otras alteraciones valvulares, como el prolapso de la valvular mitral, ya es clásica. Sin embargo, sus implicaciones en las valvulopatías degenerativas han suscitado interés más recientemente. Así, en la estenosis aórtica degenerativa, tanto la severidad de la calcificación como el grado de hipertrofia y la afectación de la función ventricular son diferentes en la población femenina²⁴⁻²⁷.

Las peculiaridades y las implicaciones pronósticas de la insuficiencia cardiaca en la mujer también han sido bien analizadas, tanto en pacientes con función sistólica preservada como con fracción de eyección deprimida^{28,29}. En primer lugar, en las mujeres es menos frecuente realizar un diagnóstico clínico adecuado de insuficiencia cardiaca. Diferentes estudios han demostrado que las mujeres con insuficiencia cardiaca son de mayor edad, tienen mayor comorbilidad, y en ellas la hipertensión arterial es un factor causal más frecuente²⁹. Además, en las mujeres se realiza con menor frecuencia una correcta valoración del estado de la función ventricular y reciben más raramente tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. La respuesta al tratamiento farmacológico puede ser diferente en las mujeres y, en concreto, es necesario ser especialmente prudentes en la indicación de digoxina⁸. También es bien conocido que la presencia de insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada (antes etiquetada como diastólica) es mucho más común en las mujeres^{28,29}. Probablemente

la menor frecuencia con que las mujeres con insuficiencia cardiaca son atendidas por un cardiólogo explica muchos de estos datos²⁸. La menor utilización de medidas terapéuticas apropiadas en las mujeres con insuficiencia cardiaca de nuestro entorno ha sido constatada recientemente en el EuroHeart Survey³⁰.

Diferentes estudios (incluido el estudio de Framingham) han demostrado que las formas secundarias de hipertrofia ventricular se asocian en la mujer con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares³¹. A su vez, las implicaciones del sexo femenino en la miocardiopatía hipertrófica han sido descritas recientemente³¹. La infrarrepresentación de las mujeres en la mayor parte de los estudios ha sido manifiesta, mientras que, por su tipo de transmisión genética, la prevalencia de esta entidad necesariamente debiera ser similar en ambos sexos. Las mujeres con miocardiopatía hipertrófica son de mayor edad y más sintomáticas que los varones, lo que implica –una vez más– que el diagnóstico se realiza con más retraso. En las mujeres, los diámetros ventriculares son menores, mientras que los gradientes intraventriculares son más frecuentes. Finalmente, la muerte por insuficiencia cardiaca o accidente cerebrovascular afecta más a las mujeres que a los varones con esta enfermedad³¹.

Las arritmias cardiacas merecen un capítulo aparte. Las mujeres tienen una frecuencia cardiaca basal más elevada y una menor incidencia de muerte súbita^{32,33}. Además, en las supervivientes de una muerte súbita es relativamente frecuente encontrar corazones estructuralmente normales y ausencia de enfermedad coronaria^{32,33}. La prolongación del intervalo QT y las *torsades de pointes*⁸ son más frecuentes en las mujeres. Sin embargo, la prevalencia de fibrilación auricular, la preexcitación y la taquicardia ventricular son más comunes en el varón. De nuevo, tanto las mujeres con arritmias supraventriculares como con arritmias ventriculares tienen importantes características diferenciales que es preciso conocer. Por ejemplo, en las mujeres es habitual que los síntomas de una taquicardia supraventricular sean atribuidos a ansiedad³⁴. Finalmente, aunque los procedimientos de ablación parecen ser igualmente eficaces en la mujer y en el varón, las mujeres son tratadas con esta técnica mucho más tardíamente (mayor duración de los síntomas, mayor número de fármacos antiarrítmicos ensayados y síntomas más severos)³⁵.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Las iniciativas antes mencionadas «Go Red for Women» y «Women at Heart» contribuirán a cambiar radicalmente nuestra información y, en consecuencia, el enfoque y el tratamiento de las ECV en la mujer. En Estados Unidos, algunas agencias públicas que apoyan ensayos de investigación han decidido financiar únicamente aquellos estudios en los que se asigne un míni-

mo preestablecido de representación para las mujeres. En Europa, pronto dispondremos de los datos detallados del EuroHeart Survey analizados específicamente con respecto al sexo en muchas enfermedades relevantes (síndromes coronarios agudos, diabetes, insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular).

Finalmente, los editores de revistas biomédicas pretendemos animar a todos los autores a presentar los datos específicos de la subpoblación femenina de sus estudios¹⁰. En particular, a partir de ahora, es importante señalar si el sexo femenino influye o no en los resultados del objetivo primario del estudio y también en la aparición de complicaciones o efectos adversos. Con todos estos nuevos datos será más difícil justificar una actitud –todavía predominante– que implique un sesgo de género en el diagnóstico y el tratamiento de las mujeres con ECV. Sin duda, estas medidas contribuirán a mejorar su pronóstico de las mujeres con ECV.

BIBLIOGRAFÍA

- American Heart Association. Women and cardiovascular diseases: statistics. Statistical fact sheet-populations [citado Dic 2005]. Disponible en: www.americanheart.org/downloadable/heart/1109000876764FS10WM05REV.DOC
- Mosca L, Grundy SM, Judelson D, King K, Limacher M, Oparil S, et al. Guide to preventive cardiology in women. *Circulation*. 1999;99:2480-4.
- Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobus N, Fabunmi RP, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004;109:672-93.
- Mosca L, Ferris A, Fabunmi R, Robertson RM. Tracking women's awareness of heart disease. An American Heart Association National Study. *Circulation*. 2004;109:573-9.
- Petersen S, Peto V, Scarborough P, Raymer M, British Heart Foundation Health Promotion Research Group. Coronary Heart Disease Statistics 2005. British Heart Foundation 2005. Disponible en: www.heartstats.org/temp/CHD_2005_Whole_spdocument.pdf
- 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: large scale observations from the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:832-7.
- Murga N, Pedreira M, Mazon P, Alonso A. Temas de actualidad en cardiología clínica y extrahospitalaria. Un nuevo proyecto: enfermedad cardiovascular en la mujer. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59 Supl 1:99-104.
- Stramba-Badiale M, Priori SG. Gender-specific prescription for cardiovascular diseases? *Eur Heart J*. 2005;26:1571-2.
- Merz NB, Bonow RO, Sopko G, Balaban RS, Cannon III RO, Gordon D, et al. Women's Ischemic Syndrome Evaluation. Current status and future research directions. Report on the National Heart, Lung and Blood Institute Workshop October 2-4, 2002. Executive summary. *Circulation*. 2004;109:805-7.
- Alfonso F, Bermejo J, Segovia J. Revista Española de Cardiología 2005: actividad y reconocimiento científico. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1482-7.
- Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2005;352:1293-304.
- Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, Budoff MJ, Flamm SD, Hundley G, 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 the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association. *Circulation*. 2005;111:682-96.
- Lansky AJ, Hochman JS, Ward PA, Mintz GS, Fabunmi R, Berger PB, et al. Percutaneous coronary interventions and adjunctive pharmacotherapy in women. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2005;111:940-53.
- Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary artery disease. The FRISC II invasive randomised trial. *Lancet*. 2000;356:9-16.
- Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van de 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.
- Ahumada M, Cabadés A, Valencia J, Cebrán J, Payá E, Morillas P, et al. El reinfarto como complicación del infarto agudo de miocardio. Datos del registro PRIMVAC. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:13-9.
- Núñez J, Fácila L, Lácer A, Sanchís J, Bodí V, Bertomeu V, et al. Valor pronóstico del recuento leucocitario en el infarto agudo de miocardio: mortalidad a largo plazo. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:631-9.
- Woodfiled SL, Lundergan CG, Reiner JS. Gender and acute myocardial infarction: is there a difference to thrombolysis? *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:35-42.
- Alfonso F, Macaya C, Iñiguez A, Banuelos C, Rodrigo JL, García Espinosa A, et al. Perfil clínico y resultados de la angioplastia coronaria en mujeres. Comparación con el varón. *Rev Esp Cardiol*. 1989;42:359-66.
- Alfonso F, Hernández R, Bañuelos C, Fernández-Ortiz A, Escaned J, Sabate M, et al. Initial results and long-term clinical and angiographic outcome of coronary stenting in women. *Am J Cardiol*. 2000;86:1380-3.
- Alfonso F. Restenosis after coronary stenting: the «gender paradox». *Eur Heart J*. 2003;24:2239.
- Blankstein R, Ward RP, Arnsdorf F, Jones B, Lou YB, Pine M. Female gender is an independent predictor of operative mortality after coronary artery bypass graft surgery: contemporary analysis of 31 midwestern hospitals. *Circulation*. 2005;112 Suppl:1323-7.
- Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Pracucci G, Basile AM, Wolfe CD, et al. Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-months outcome of acute stroke in Europe. Data from a multicenter, multinational, hospital-based registry. *Stroke*. 2003;34:1114-9.
- Ortlepp JR, Schmitz F, Mevissen V, Weiss S, Huster J, Dronskowski R, et al. The amount of calcium-deficient hexagonal hydroxyapatite in aortic valves is influenced by gender and associated with genetic polymorphisms in patients with severe calcific aortic stenosis. *Eur Heart J*. 2004;25:514-22.
- Orłowska-Baranowska E, Placha G, Gacjong Z, Baranowski R, Zakrzewski D, Michalek P, et al. Influence of ACE I/D genotypes on left ventricular hypertrophy in aortic stenosis: gender-related differences. *J Heart Valve Dis*. 2004;13:574-81.
- Carroll JD, Carroll EP, Feldman T, Ward DM, Lang RM, McGaughey D, et al. Sex-associated differences in left ventricular function in aortic stenosis in the elderly. *Circulation*. 1992;86:1099-107.
- Roberts WC, Ko JM. Relation of weights of operatively excised stenotic aortic valves to preoperative transvalvular peak systolic pressure gradients and to calculated aortic valve areas. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1847-55.
- Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guías de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. Versión resumida (actualización 2005). *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1062-92.

29. Sheppard R, Behloul H, Richard H, Pilote L. Effect of gender on treatment, resource utilization, and outcomes in congestive heart failure in Quebec, Canada. *Am J Cardiol.* 2005;95:955-9.
30. Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A, et al. The EuroHeart Failure Survey programme-a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J* 2003;24:464-74.
31. Olivotto I, Maron MS, Adabag AS, Casey SA, Vargiu D, Link MS, et al. Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:480-7.
32. Kannel WB, Wilson PWF, D'Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J.* 1998;136:205-12.
33. Albert CM, Chae CA, Grodstein F, Rose LM, Rexrode KM, Ruskin JN, et al. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. *Circulation.* 2003;107:2096-101.
34. Lessmeier TJ, Gamperling D, Johnson-Liddon V, Fromm BS, Steinman RT, Meissner MD, et al. Unrecognized paroxysmal supraventricular tachycardia. Potential for misdiagnosis as panic disorder. *Arch Intern Med.* 1997;157:537-43.
35. Dagues N, Clague JR, Breithardt G, Borggrefe M. Significant gender-related differences in radiofrequency catheter ablation therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1103-7.