

Enfermedades cardiovasculares en la mujer (I)

Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en la mujer

Jaume Marrugat^a, Joan Sala^b y Jaime Aboal^b

^aUnitat de Lípids i Epidemiologia Cardiovascular. Institut Municipal d'Investigació Mèdica. Barcelona. España.

^bServei de Cardiologia i Unitat Coronària. Hospital Josep Trueta. Girona. España.

Tanto la mortalidad poblacional por enfermedad cerebrovascular hasta los 84 años como por infarto agudo de miocardio (IAM) es menor en mujeres que en varones. En cambio, la mortalidad a 28 días ajustada por edad tras un primer IAM es un 20% mayor en las mujeres, especialmente en países de baja incidencia de esta enfermedad. En España, la mortalidad es mayor en las mujeres hospitalizadas por un primer IAM, pero no en el resto de formas de presentación de la cardiopatía isquémica. La distribución de las muertes, más retrasada en mujeres, desde el inicio de los síntomas indica distintos mecanismos de fallecimiento en ambos sexos. Hay diferencias en la presentación de resultados que dificultan mucho la comparabilidad de los estudios publicados. Las mujeres con IAM son unos 10 años mayores, llegan a los hospitales 1 h más tarde de promedio, presentan mayor comorbilidad (diabetes e hipertensión, principalmente), desarrollan cuadros clínicos más graves y tienen mayor riesgo de muerte a 28 días, ajustado por varios de los factores anteriores, que los varones. La intensidad de los tratamientos empleados es proporcionalmente inferior en las mujeres. Es necesario un cambio de actitud en todos los ámbitos asistenciales que permita identificar precozmente a las mujeres con síntomas de un síndrome coronario agudo, para acelerar el diagnóstico y aumentar el uso de procedimientos diagnósticos y terapéuticos de forma proporcional a la mayor gravedad que presenta el IAM en la mujer.

Palabras clave: Sexo. Cardiopatía isquémica. Enfermedad cerebrovascular. Incidencia. Mortalidad.

Epidemiology of Cardiovascular Disease in Women

Both mortality due to cerebrovascular disease in individuals aged under 85 years and mortality due to acute myocardial infarction (AMI) are lower in women than men. In contrast, the age-adjusted 28-day case fatality rate after a first AMI is 20% higher in women, particularly in countries where the incidence of AMI is low. In Spain, the case fatality rate is elevated in women hospitalized for a first AMI, but not in those with other forms of coronary heart disease. The pattern of mortality observed after symptom onset, which shows that death is delayed in women, suggests that the mechanism of death is different in the two sexes. The substantial variation that exists in the way results are adjusted and presented make it very difficult to compare the findings of different studies. Relative to men, women with AMI are 10 years older, reach hospital one hour later on average, more frequently have a comorbid condition (mainly diabetes and hypertension), progress to a more serious clinical state, and have a higher adjusted 28-day mortality risk. Moreover, the treatment given to women during the acute phase is less aggressive. A change in healthcare workers' attitudes is needed so that women with acute coronary syndromes can be identified earlier, thereby increasing the use of diagnostic and therapeutic procedures to a level that corresponds to the greater severity of AMI observed in women at presentation.

Key words: Sex. Coronary disease. Cerebrovascular disease. Incidence. Mortality

Full English text available from: www.revespcardiol.org

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

Correspondencia: Dr. J. Marrugat.
Unitat de Lípids i Epidemiologia Cardiovascular. Institut Municipal d'Investigació Mèdica.
Dr. Aiguader, 80. 08003 Barcelona. España.
Correo electrónico: jmarrugat@imim.es

INTRODUCCIÓN

Las tasas de incidencia y mortalidad por infarto agudo de miocardio (IAM) son mayores en varones que en mujeres en todos los registros poblacionales de esta enfermedad¹⁻⁴ (fig. 1). La razón en la mortalidad por IAM entre varones/mujeres depende de la edad⁵ y varía entre países con una magnitud de 2 hasta casi 6 en el grupo de edad de 35 a 64 años⁶ (fig. 2). En promedio, las mujeres que lo hacen desarrollan el IAM

ABREVIATURAS

ECV: enfermedades cerebrovasculares.
 IAM: infarto agudo de miocardio.
 MONICA: Monitoring Trends and Determinants
 of Cardiovascular Diseases.
 REGICOR: REgistro Gironí del COR.

de 7 a 10 años más tarde que los varones^{7,8}. A pesar de estas diferencias, se cree que la enfermedad coronaria continuará siendo la principal causa individual de muerte en los países industrializados y, probablemente en los que se encuentran en vías de desarrollo⁹.

La ventaja de las mujeres en la incidencia y la mortalidad se pierde cuando se presenta un IAM, ya que la mortalidad poblacional a los 28 días es mayor en las mu-

Fig. 1. Tasas ajustadas por edad de mortalidad por 1.000.000 habitantes por enfermedad isquémica del corazón en varios países industrializados en varones y mujeres, en el año 2002.

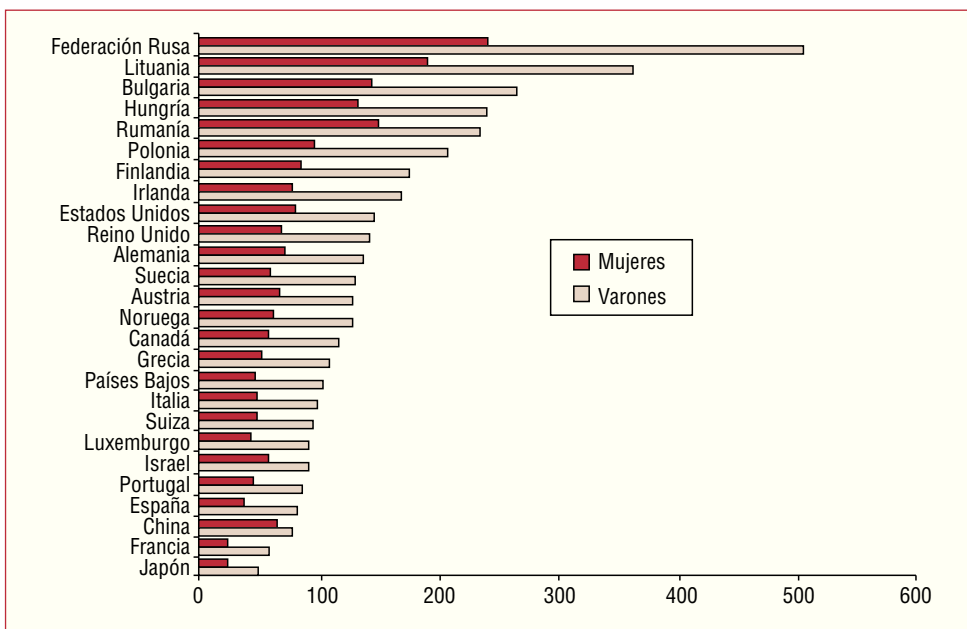
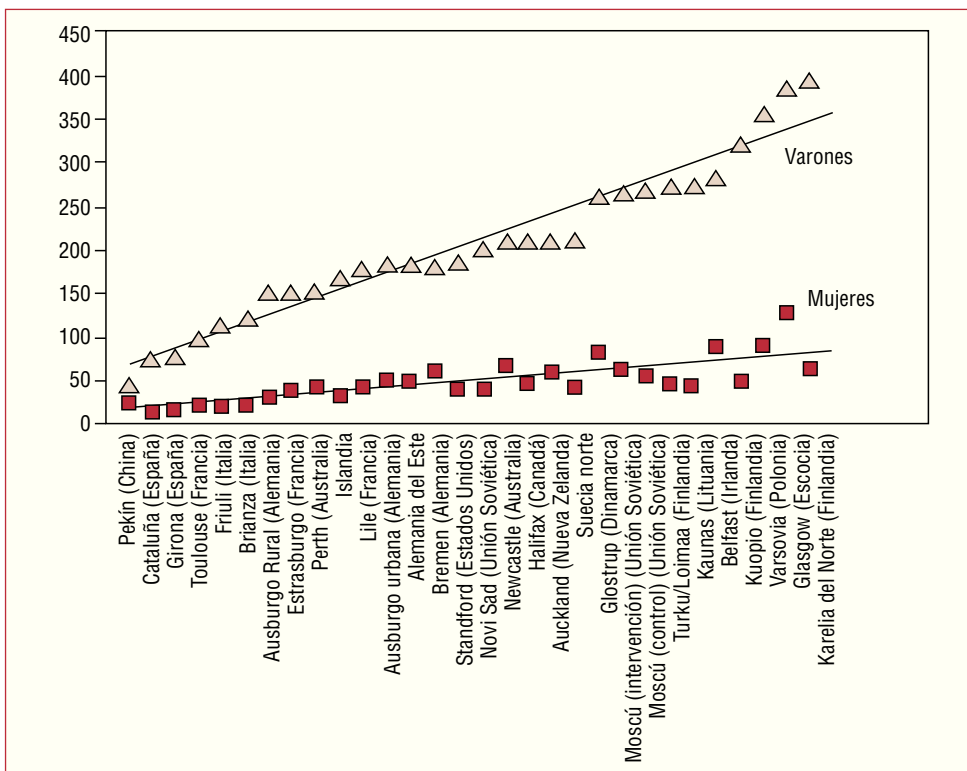


Fig. 2. Razón varón/mujer en las tasas de mortalidad en 38 centros MONICA-OMS ordenados por tasa poblacional de mortalidad creciente en varones de 35 a 64 años. Adaptada de Chambless et al.⁶



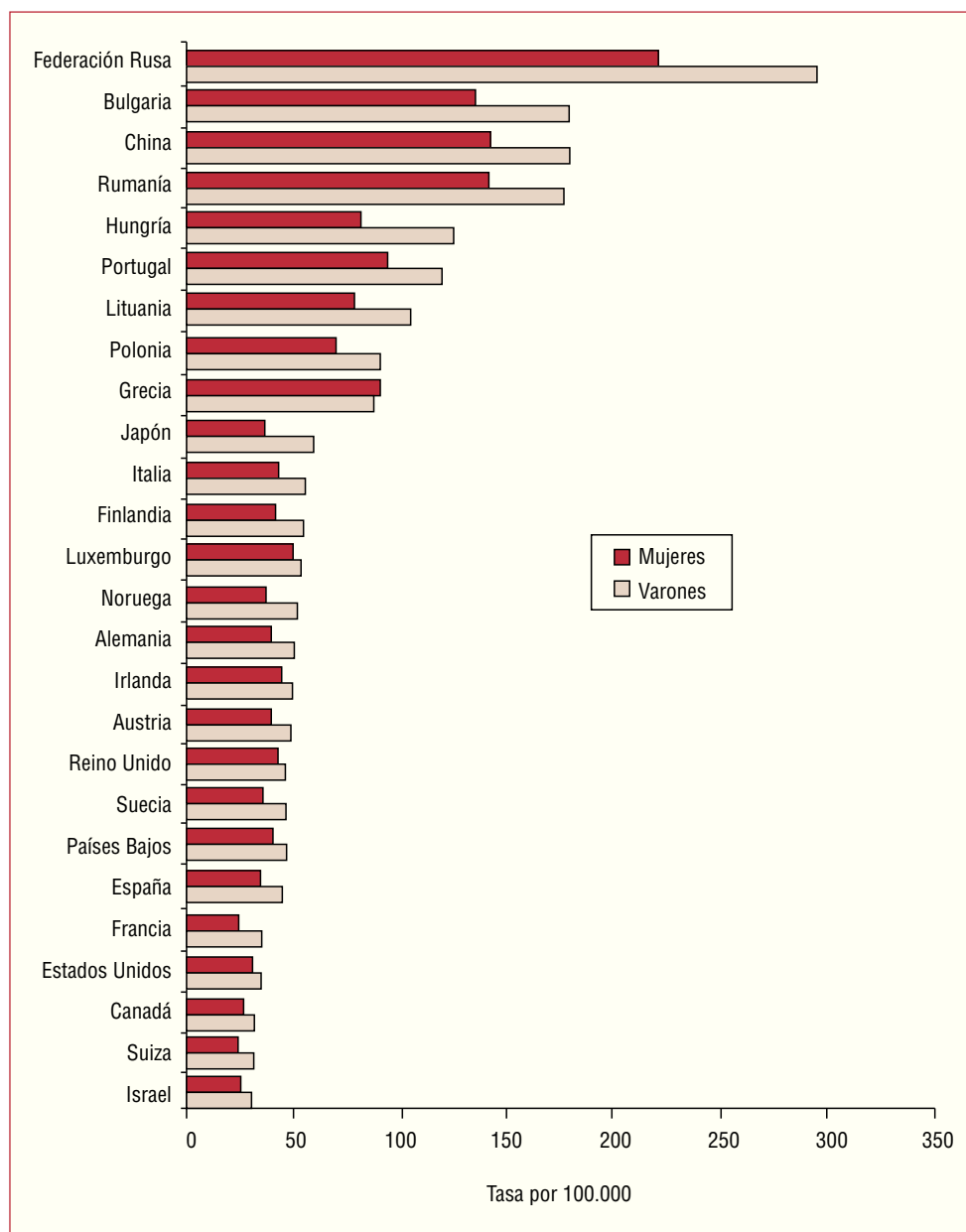


Fig. 3. Tasas por 100.000 habitantes ajustadas por edad de mortalidad por enfermedad cerebrovascular en varios países industrializados en varones y mujeres, en el año 2002.

jes, especialmente en las pacientes hospitalizadas¹⁰⁻³⁶. La mayor edad y la prevalencia de comorbilidad (en particular la diabetes, la hipertensión y la insuficiencia cardiaca) en las mujeres explica parte de estas diferencias⁷ y se ha invocado como una de las causas que han conducido a esta situación desfavorable. A pesar de ello, en muchos estudios se mantienen las diferencias a pesar de los ajustes por estos factores^{10,11,14,15,19,30,32,33,36}. El pronóstico a medio y largo plazo es, sin embargo, parecido en ambos sexos entre los supervivientes a los 28 días del inicio de los síntomas cuando se tienen en cuenta las diferencias en las características de ambos sexos³²⁻⁴⁶.

La magnitud del problema de las enfermedades cerebrovasculares (ECV) en Cataluña y en España no ha cesado de disminuir desde la década de los cincuenta

en términos de mortalidad poblacional, y lo ha hecho más rápido que las enfermedades isquémicas del corazón. Esta rápida reducción de la mortalidad por ECV en España ha colocado a nuestro país entre los que presentan las tasas más bajas del mundo industrializado (fig. 3). La tasa de incidencia acumulada estandarizada en el rango de edad de 45 a 84 años en Cataluña (268/100.000) (datos no publicados) es sólo algo superior a la observada a mediados de la década de los ochenta en Francia (238/100.000), y muy inferior a la de otros países anglosajones desarrollados⁴⁷. La mortalidad y la incidencia (datos no publicados) de ECV son también superiores en varones que en mujeres⁴⁸ (fig. 4).

Las diferencias entre sexos en el pronóstico del IAM se han analizado en estudios observacionales y como

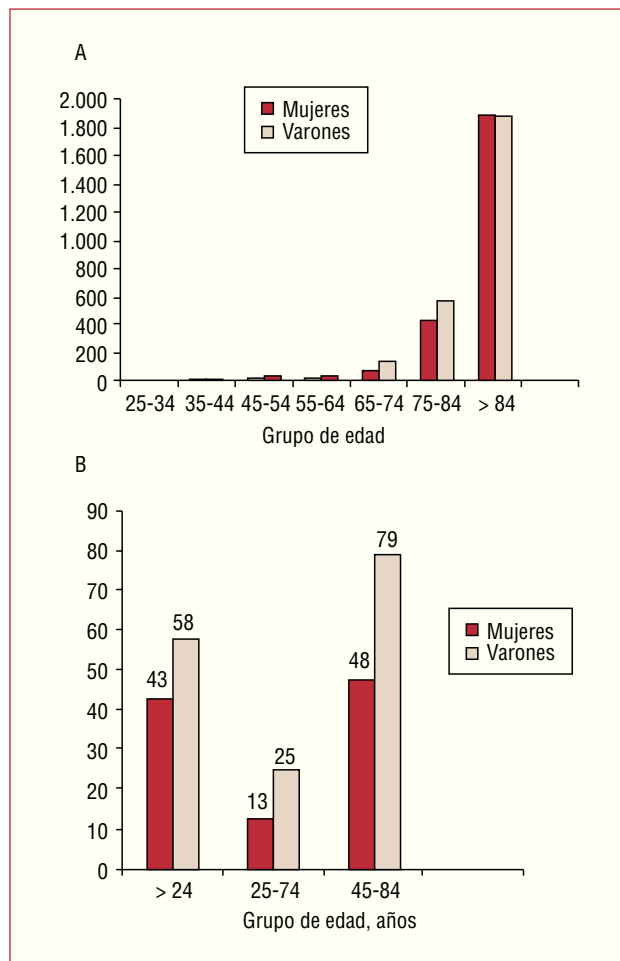


Fig. 4. Tasas específicas (A) estandarizadas (B) de mortalidad por grupo de edad y sexo, por 100.000 habitantes, de enfermedad cerebrovascular en mayores de 24 años por décadas de edad, Cataluña 2002.

objetivo secundario en ensayos clínicos y otras investigaciones que no habían sido diseñadas inicialmente para responder a esta pregunta. Todas las aproximaciones tienen ventajas e inconvenientes: mientras que los estudios poblacionales permiten una visión más amplia que incluye las muertes prehospitalarias por estas causas, los registros hospitalarios ofrecen la oportunidad de analizar con mayor detalle las características clínicas y de comorbilidad de los pacientes. Una grave limitación que dificulta la comparación de resultados de distintos estudios se encuentra en el hecho de utilizar distintos criterios de inclusión de pacientes.

MORTALIDAD POR INFARTO DE MIOCARDIO EN FASE AGUDA

Mortalidad poblacional

Los registros poblacionales poseen la virtud de incluir a los pacientes que mueren por IAM antes de lle-

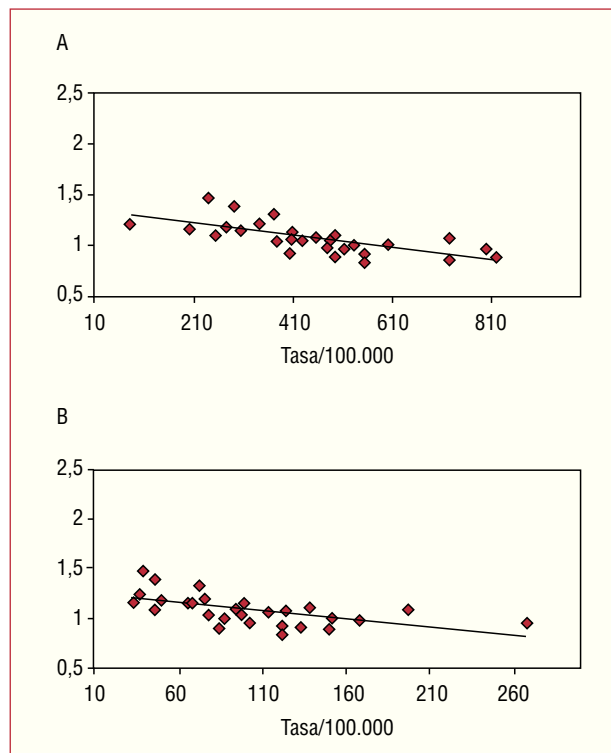


Fig. 5. Odds ratio de mortalidad mujer/varón en 38 centros del estudio MONICA de la Organización Mundial de la Salud, ordenados por incidencia poblacional de infarto de miocardio en varones de 35 a 64 años (A), y por la incidencia poblacional en mujeres de la misma edad (B).

gar a un hospital. Esto ofrece la oportunidad de analizar la mortalidad ocurrida antes y después de la hospitalización en la población con esta enfermedad.

Se ha observado que los casos mortales se distribuyen de forma distinta en cada sexo: mientras que la muerte súbita afecta más a los varones, las mujeres tienen peor pronóstico, globalmente, dentro de los 28 días posteriores al inicio de los síntomas y los casos mortales tienden a ocurrir en su mayoría en pacientes hospitalizadas y después de las 24 h del ingreso^{6,22,24}. Esta distribución indica que las mujeres mueren más por insuficiencia cardíaca que por complicaciones agudas derivadas de la isquemia miocárdica, como arritmias ventriculares.

Globalmente, la mortalidad ajustada por edad de las mujeres de 35 a 64 años es sólo ligeramente mayor que en los varones (el 51,3 y el 49,4%, respectivamente)⁶, aunque hay una considerable variabilidad geográfica: en 13 de los 29 centros incluidos en el estudio MONICA (Monitoring Trends and Determinants of Cardiovascular Diseases), la razón mujeres/varones era significativamente > 1 y, curiosamente, en ninguno de los restantes se produjeron diferencias significativas en contra de los varones (tabla 1). En España se ha descrito una interacción del sexo con la edad sobre la mortalidad a los 28 días, de tal forma que las mujeres

TABLA 1. Resultados y características de los estudios sobre diferencias entre sexos en la mortalidad temprana después de un infarto de miocardio en los que se pudo determinar el tipo de ajuste realizado

Autor y referencia	Año de publicación	Muestreo	Diseño ^c	N.º mujeres/ varones	Intervalo edad	Mortalidad bruta (mujer/varón)	Factores de ajuste y resultados				
							Edad	Comorbilidad	Gravedad	Tratamiento en fase aguda	OR/RR (IC del 95%) ajustada de las mujeres
Puletti et al ¹⁸	1984	C/R	HR/S	106/535	Todas	42,4%/16,6%	Sí				1,4 (1,05-1,88)
Fiebach et al ³⁰	1990	C/R	HR/S	332/790	30-74	14,2%/ 8,9%	Sí	D/H/HF/S	K/L/E		1,28 (NS)
Greenland et al ¹⁰	1991	C/R	HR/M	1.524/4.315	Todas	26,5%/14,6%	Sí				1,56(1,34-1,84)
Ferriz et al ¹⁶	1992	C/R	HR/S	348/1603	Todas	25,6%/12,8%	Sí	P	K/L/R/E		1,72(1,45-2,04)
Goldberg et al ³¹	1993	C/R	HR/M	1.232/1.916	Todas	21,7%/12,7%	Sí	A	K/L		1,63 (p < 0,005)
White et al ²⁰	1993	NC/R	CT/M	1.944/6.317	Todas	12,1%/7,2%	Sí	D/H/A	K/L/E	AD/T/RV/O	1,18 (0,95-1,45)
Becker et al ¹¹	1994	NC/R	CT/M	597/2.742	< 76	9%/4%	Sí	D/H/A/S/P	K	T*	1,11 (0,86-1,43)
Jenkins et al ¹²	1994	C/R	HR/S	155/355	Todas	21,4%/12,1%	Sí	D/H/HF/A/P	L	T*	1,11 (0,89-1,39)
He et al ³⁰	1994	C/I	HR/S	294/601	Todas	23,5%/12,0%	Sí	D	K	RV	1,54 (IC del 99%, 0,98-2,43)
Marrugat et al ¹³	1994	C/R/Q	HR/S	193/1.023	25-74	20,2%/11,3%	Sí	H	K/L/R		1,7 (0,96-3,2)
Bueno et al ²³	1995	C/I	HR/S	105/99	> 75	40%/23,2%	Sí	D/H/	L/R		1,74 (1,17-2,60) ^a
Demirovic et al ²¹	1995	NC/R	HR/M	198/813	30-65	12,5%/6,5%	No	S	K/R/E		1,56 (0,99-2,48)
				234/355	≥ 65	19,5%/21,6%	Sí	HF/P	K		0,75 (0,25-2,21)
Kober et al ³²	1996	C/R	CT/M	2.170/4.501	Todas	OR bruta: 1,61 (1,38-1,85)	Sí	HF/P	K		2,0 (1,2-3,5) ^a
Weaver et al ²⁵	1996	NC/R	CT/M	10.315/30.706	Todas	11,3%/5,5%	Sí	D/H/A/P	K/E	T	0,9 (0,6-1,5) ^a
Ceniceros et al ¹⁵	1997	C/I	HR/S	253/623	Todas	27,2%/13,5%	Sí	D	K/L	T*	1,16 (0,99-1,35)
Coronado et al ²⁷	1997	C/R	HR/M	322/572	> 30	10,3%/7,4%	Sí	D/H	L	T	1,25 (1,01-1,54)
Maynard et al ³³	1997	C/R	HR/M	4.255/8.076	Todas	13,7%/7,8%	Sí	D	K	T/RV	1,15 (1,01-2,26)
Marrugat et al ¹⁴	1998	C/I	HR/M	330/1.127	< 80	18,5%/8,3%	Sí	HF/P			1,51 (1,01-1,39)
Malacrida et al ¹⁹	1998	NC/R	CT/M	9.600/26.480	Todas	14,8%/9,1%	Sí	D/H/S	L	T	0,8 (0,5-1,2)
Marrugat et al ³⁶	2001	C/I		175/1.876	25-64	6,9%/6,9%	Sí	D/H/A/S	K/L/R	T	1,22 (1,06-1,39)
				272/773	65-74	26,5%/13,6%	Sí	D/H/A/S	K/L/R	T	1,64 (1,06-2,54)
Marrugat et al ⁵⁰	2004	C/I	HR/S	2.942/9.571	Todas	24,3%/10,9	Sí	D/S/P	K/L	T*	1,20 (1,11-1,29)
		C/Q/RO	HR/S	402/1.784	Todas	32,8/22,5	Sí	D/H/A/S	K/L/R	T	1,62 (1,01-2,66)
		C/NQ	HR/S	862/2.410	Todas	15,8/10,1	Sí	D/H/A/S	K/L/R	T	0,45 (0,19-1,04)
		UA	HR/S	855/1.826	Todas	3,5/2,2	Sí	D/H/A/S	K/L/R	T	1,27 (1,06-1,52)
Herman et al ^{26,27}	1997	C/I	PR	NA	25-69	36,8%/30,9%	Sí	D/H/A/S	K/L/R	T	0,97 (0,68-1,40)
			HR/M	563/1.710	25-69	23,1%/16,1%	Sí	D/H/A/S	K/L/R	T	1,25 (0,74-2,12)
Chambless et al ⁶	1997	C/R	PR	NA	35-64	OR bruta: 1,09	Sí	HF		T/A	1,53 (0,84-2,77)
			HR/M	16.365/63.574	35-64	OR bruta: 1,32	Sí				1,19 (p = 0,006)
											1,31 (1,02-1,68)
											1,13 (0,86-1,50)
											1,07 ^b
											1,24 ^b

(Continúa en pág. siguiente)

TABLA 1. Resultados y características de los estudios sobre diferencias entre sexos en la mortalidad temprana después de un infarto de miocardio en los que se pudo determinar el tipo de ajuste realizado (continuación)

Autor y referencia	Año de publicación	Muestreo	Diseño ^c	N.º mujeres/ varones	Intervalo edad	Mortalidad bruta (mujer/varón)	Factores de ajuste y resultados			
							Edad	Comorbilidad	Gravedad	Tratamiento en fase aguda
Tunstall-Pedoe et al ²⁴	1996	C/R	PR	1.551/3.991	25-64	49,6%/49,8%	Sí			0,97 (NS)
Sonke et al ²²	1996	C/R	HR/M	1.043/2.525	25-64	24,1%/21%	Sí		T/A/O	1,06 (p = 0,07)
Pérez et al ⁴	1998	HR/M		1.078/4.028	25-64	51,4%/48,3%	Sí	A/S/P	T/A/O	0,85 (0,72-1,01)
		C/R	PR	686/2.446	25-64	22,5%/14,9%	Sí	A/S/P	T/A/O	1,16 (0,88-1,53)
				257/960	25-74	52,9%/40,3%	Sí			1,26 (0,94-1,69)

IAM infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; MA: no disponible; OR: *odds ratio*; RR: riesgo relativo. Muestreo: C: consecutivo; NC: no consecutivo; I: sólo casos incidentes y recurrentes de IAM; Q: sólo incluye IAM con onda Q; RO: sólo casos recurrentes; NO: sólo infartos sin onda Q; UA: angina inestable solamente.

Diseño: CT: ensayo clínico; PR: registro poblacional (mortalidad a 28 días, incluidas las muertes prehospitalarias); incluye los siguientes definiciones de IAM del estudio MONICA de la OMS: IAM seguro mortal o no; muerte por IAM posible y no clasificable; HR: registro hospitalario (incluye sólo pacientes que llegan vivos al hospital); CS: muestra poblacional; S: unicéntrico; M: multicéntrico.

Comorbilidad: D: diabetes; H: hipertensión; HF: insuficiencia cardíaca previa; A: angina previa; S: tabaco; P: IAM previo.

Gravedad: K: insuficiencia cardíaca en la fase aguda del IAM; L: localización ECG del IAM; R: arritmias; E: valores enzimáticos.

Tratamiento: AD: antiagregación plaquetaria; T: trombolisis; T*: todos los pacientes recibieron trombolisis; RV: procedimientos de revascularización; O: otros.

^aInteracción entre edad y sexo.

^bMediana de 29 centros colaboradores del estudio MONICA de la OMS.

^cSeguimiento: todos los estudios describen mortalidad hospitalaria excepto 6, 11, 13, 14, 21, 22, 24, 26, 30 (28 días), 25, 32 (30 días), 19 (35 días) y 11 (42 días).

< 64 años no tienen peor pronóstico que los varones de la misma edad, aunque las de 65 a 74 sí la presentan⁴⁹.

La mayoría de los acontecimientos mortales (mediana, el 70% en varones y el 64% en mujeres) ocurre antes de que los pacientes logren llegar a un hospital^{14,6,13,49-51}. Después del ingreso, la mortalidad ajustada por edad es mayor entre las mujeres (el 26,9 y el 21,8%, respectivamente; razón, 1,24)^{4,6}.

Hay una fuerte correlación inversa entre la tasa poblacional de acontecimientos y la razón de le mortalidad entre varones y mujeres (fig. 5). Los países del sur de Europa constituyen un ejemplo de este fenómeno: se observa una baja incidencia de IAM junto a una alta razón de mortalidad mujer/varón^{2,6}. Las razones para esta considerable variabilidad geográfica en la mortalidad poblacional pueden seguramente encontrarse en las diferencias culturales, en los sistemas de salud y, por descontado, en las propias diferencias en la incidencia y la gravedad del IAM. A pesar de todo, ninguna de estas hipótesis se ha contrastado en profundidad hasta ahora, y constituyen un terreno atractivo de investigación futura.

Observaciones en pacientes hospitalizados

La elevada mortalidad prehospitalaria en ambos sexos representa un reto muy importante de salud pública que, de reducirse, produciría un impacto mayor sobre la mortalidad global a los 28 días por IAM que el conseguido con cualquier avance terapéutico hasta el momento. Dicho esto, hay que reconocer que el sistema sanitario necesita también orientar sus esfuerzos hacia los pacientes que logran acceder al sistema asistencial y, por lo tanto, hacia la mejora de la mortalidad hospitalaria por IAM⁵¹.

Una parte sustancial de los pacientes fallecidos antes de llegar a un hospital incluidos en los registros poblacionales (el 1-51%) carece de información detallada clínica y de antecedentes que permitan determinar con seguridad la etiología coronaria del fallecimiento^{1,5}. Por el contrario, esta información está disponible en los pacientes incluidos en los registros hospitalarios^{6,12,21,49,52}. Sólo en este tipo de registros es posible determinar si la mayor mortalidad de las mujeres tras un IAM está relacionada con una mayor comorbilidad o gravedad de presentación de la enfermedad²².

En la tabla 1 se presentan las características y los resultados básicos de los estudios publicados hasta el momento en los que fue posible estimar el riesgo relativo de morir después de un IAM para las mujeres y determinar para qué variables se ajustó dicho riesgo. En 14 de 19 registros con inclusión de pacientes consecutiva, el riesgo relativo (RR) para las mujeres fue > 1,20, y en 9 fue > 1,39. En 10 de dichos estudios, los RR fueron estadísticamente significativos. Cabe destacar que en todos los estudios de la zona mediterránea

—principalmente los españoles— con un amplio intervalo de edades, el riesgo relativo era $> 1,50$. Sólo 3 de los estudios obtuvieron riesgos menores que 1: en 2 de ellos se trataba de pacientes > 64 años, pero en ninguno el riesgo fue estadísticamente significativo.

En el estudio MONICA-OMS se observó un patrón similar en la relación entre la razón varón/mujer en la mortalidad a los 28 días y la incidencia de IAM entre los pacientes hospitalizados⁵. Aquí también la razón de mortalidad mujer/varón fue más alta en las zonas con las tasas de incidencia de IAM más bajas¹³⁻¹⁶.

MORTALIDAD A LARGO PLAZO

Pocos estudios han comparado la mortalidad de varones y mujeres más allá de los 6 meses. En la tabla 2 se muestra una selección de los artículos que describieron la evolución entre 6 meses y 14 años^{13,30,31,34,36-38,41,42}. Si consideramos la media de edad en el momento del inicio de los síntomas del IAM, un seguimiento de más de 15 años ya daría resultados similares en ambos sexos.

En los seguimientos de menos de 1 año se observó un mayor riesgo de mortalidad en las mujeres, incluso después de ajustar por edad y comorbilidad^{10,14,39}. Por el contrario, en los estudios en los que analizaron períodos más largos no se observaron diferencias entre varones y mujeres^{13,29,30,32-34,37,43,44}, un mayor riesgo de muerte en mujeres³⁵ o una menor mortalidad estadísticamente significativa entre las mujeres^{31,36,38,41,42,44}.

FUENTES DE VARIACIÓN QUE AFECTAN A LA COMPARABILIDAD DE LOS RESULTADOS

Los criterios de inclusión varían de un estudio a otro. La base poblacional puede cambiar la perspectiva de los hallazgos⁵³. El límite superior en la edad es uno de los factores cruciales para la evaluación de las diferencias poblacionales entre sexos; sin embargo, la inclusión de casos incidentes o de los casos incidentes más los recurrentes, los IAM sin onda Q o los pacientes con angina inestable en los registros hospitalarios también puede limitar la comparabilidad entre ellos.

Muchos trabajos que han abordado el estudio del papel del sexo en la supervivencia al IAM no estaban inicialmente diseñados para ello, como los ensayos clínicos o los registros de IAM con inclusión de pacientes no consecutiva^{11,19,20,25,32}.

Hay un gran número de períodos de seguimiento para establecer la mortalidad: a los 28 días a escala poblacional o en hospitalizados, a los 28 días entre los supervivientes a las 24 h, la mortalidad prehospitalaria o la mortalidad a las 24 h, son ejemplos de la variabilidad que puede encontrarse en la bibliografía, junto con otras menos precisas, como el período de hospitalización.

Otra fuente de variación e incertidumbre se relaciona con la exclusión de pacientes que mueren en urgencias en algunos estudios. Este sesgo es particularmente importante, ya que la mayor parte de la mortalidad ocurre en las primeras 24 h⁶.

En las tablas 1 y 2 se han incluido los RR o las *odds ratio* (OR) ajustadas. Sin embargo, hay una gran heterogeneidad en el número y el tipo de variables incluidas en dicho ajuste. Aparte de la edad, que es un claro factor de confusión al relacionarse tanto con la mortalidad como con el sexo, otras variables relacionadas con el riesgo previo de cada paciente también requieren ajuste para tener en cuenta su capacidad de respuesta a la enfermedad. Además, los procedimientos de revascularización utilizados de manera precoz después del inicio de los síntomas pueden cambiar radicalmente el pronóstico y también deben incluirse en los modelos. Por último, para determinar si el exceso de riesgo de las mujeres es atribuible a su mayor gravedad, pueden incluirse modelos con variables como el shock cardiogénico, el edema de pulmón o las arritmias ventriculares graves que midan esta situación de riesgo vital aumentado. Por desgracia, los análisis multivariados realizados en muchos de los estudios de las tablas 1 y 2 consisten únicamente en regresiones logísticas paso a paso. Este hecho dificulta la comparabilidad de los resultados.

POSIBLES EXPLICACIONES DEL PEOR PRONÓSTICO A CORTO PLAZO DE LAS MUJERES TRAS UN PRIMER INFARTO DE MIOCARDIO

La clase de Killip, que mide la presencia y la gravedad de la disfunción ventricular izquierda, constituye uno de los predictores más poderosos de mortalidad tras un IAM⁵⁴. Las mujeres que lo presentan tienen antecedentes de insuficiencia cardíaca con más frecuencia que los varones y reciben habitualmente más diuréticos y medicación inotrópica²⁶. Sin embargo, globalmente, las mujeres reciben menor esfuerzo terapéutico que los varones (v. más adelante)⁵⁵⁻⁵⁹. La función diastólica durante la isquemia miocárdica se relaciona probablemente con la mayor frecuencia de la clase Killip III-IV observada en las mujeres en la fase aguda del IAM. Sin embargo, esto no se acompaña necesariamente de una peor fracción de eyección y, de hecho, se ha llegado a observar lo contrario, o de lesiones necróticas más extensas que en los varones^{28,29,35}. Como ya hemos mencionado, las mujeres presentan peores grados de Killip que los varones durante la fase aguda del IAM^{13,28,59}. Con independencia de la edad de presentación, las mujeres desarrollan complicaciones más graves que los varones en términos de insuficiencia cardíaca y reinfarctos, incluso con una función ventricular similar en el momento del ingreso. Esto podría indicar que hay una menor

TABLA 2. Resultados y características de los estudios sobre las diferencias entre sexos en la mortalidad a largo plazo en supervivientes al infarto de miocardio

Autor y referencia bibliográfica	Año de publicación	Muestreo	Diseño	Seguimiento (años)	N.º mujeres/varones	Edad	Mortalidad bruta (mujeres/varones)	OR/RR para las mujeres ajustado por factores de confusión					
								Edad	Comorbilidad	Gravedad en el ingreso	Tratamiento en fase aguda	OR/RR (IC del 95%)	
Weinblatt et al ⁴³	1973	NC/I	O	5	120/604	25-64	16,3%/21,5%	Sí					0,69 (0,44-1,08)
Pohjola et al ⁴⁴	1980	C/R	HR/M	5	219/509	< 66	26,5%/31,6%	Sí					0,64 (p = 0,002)
Martin et al ⁴⁰	1983	C/R	HR/M	9	167/499	30-69	OR = 0,91 (NS)	Sí	D/H/P/O	K/R			0,73 (0,54-0,98)
Johansson et al ⁴¹	1984	C/I	HR/S	1	262/1.259	< 66	7,2%/6,4%	Sí					1,09 (0,67-1,77)
Wong et al ³⁸	1989	O/I	CS	9,7	108/236	Todas	39,4% / 30,5% ^a	Sí					0,78 (0,55-1,08)
Fiebach et al ²⁹	1990	C/R	HR/S	3	285/720	30-74	16,8%/15,6%	Sí	D/H/HF/A/S/P/O	K	O		0,69 (p = 0,06)
Greenland et al ¹⁰	1991	C/R	HR/M	1	1.524/4.315	Todas	13,1%/8,2%	Sí					1,27 (p < 0,03)
Golberg et al ³¹	1993	C/R	HR/M	14	965/1.673	Todas	NA	Sí	A/P/O	K/L/E			1,32 (1,05-1,66)
Galatius-Jensen et al ³⁴	1994	C/R	CT/M	10	612/1.974	< 76	60,9%/58,7%	Sí	D/H/A	K/L/E	AD/T/RV/O		0,91 (0,79-1,05)
Gottlieb et al ⁴⁵	1994	NC/R	CTb/M	2	451/1.650	< 75	12,6%/11,1%	Sí					0,83 (0,72-0,97)
Kostis et al ⁴⁶	1994	C/R	HR/M	3	715/3.149	30-49	13%/8%	No	D/H	K/R			1,04
					5.432/11.736	50-69	27%/23%	No	D/H/O	K/R	O		1,06 (0,74-1,52)
					8.964/7.928	70-89	52%/52%	No	D/H/O	K/R	O		0,74 (0,58-0,94)
He et al ³⁰	1994	C/I	HR/S	10	222/523	Todas	35,1%/24,3%	No	D/H/O	K/R	O		0,94 (0,88-1,01)
Marrugat et al ¹³	1994	C/I/Q	HR/S	5	154/907	25-74	35,7%/19,2%	Sí	O	K			1,08 (1,03-1,12)
Brett et al ³⁹	1995	R	CS/M	12	353 (total)	> 25	OR = 1,3	Sí	D/H	K/L/R			1,17 (0,88-1,56)
							(0,92-1,85)	Sí					1,15 (0,86-1,54)
Kober et al ³²	1996	C/R	CT/M	3	NA	Todas	OR = 1,19	Sí	D/H/S/P/O				1,27 (0,90-1,78)
							(1,08-1,33)	Sí					1,10 (0,77-1,57)
Benderly et al ³⁷	1997	C/R	CT/M	12	1.120/3.688	Todas	65%/52%	Sí	D/H/A/P	K/E			1,01 (0,76-1,48)
		C/I	CT/M	12	900/2.795	Todas	NA	Sí	D/H/HF/A/S/P	K/L/E			0,86 (0,76-0,97)
Maynard et al ³³	1997	C/R	HR/M	2	744/3.672	Todas	18%/13%	Sí	D/H/HF/A/S/P	K/L/E			1,20 (1,08-1,33)
Marrugat et al ³⁶	2001	C/I	HR/S	3	271/1.519	25-74	21,8%/10,3%	Sí					1,15 (1,02-1,29)
Marrugat et al ¹³	1998	C/I	HR/M	1/2	207/1.250	< 80	25,8%/10,8%	Sí	D/H/A/S	K//L/R	T		0,87 (0,79-0,96)
								Sí	D/H/A/S		T		2,3 (0,9-1,9)
								Sí	D/H/A/S		T		1,73 (1,18-2,52)
								Sí	D/H/A/S	K/R	T		1,64 (1,06-2,54)
								Sí	D/H/A/S		T		1,31 (0,77-2,51)

NA: no disponible; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo; IAM: infarto agudo de miocardio.

Muestreo. C: consecutivo; NC: no consecutivo; I: sólo casos incidentes; R: casos incidentes y recurrentes de IAM; Q: sólo incluye IAM con onda Q; RO: sólo casos recurrentes.

Diseño. CT: ensayo clínico; PR: registro poblacional (mortalidad a los 28 días, incluidas las muertes prehospitalarias); incluye los siguientes definiciones de IAM del estudio MONICA de la OMS: IAM seguro mortal o no; muerte por IAM posible y no clasificable; HR: registro hospitalario (incluye sólo pacientes que llegan vivos al hospital); CS: muestra poblacional; S: unicéntrico; M: multicéntrico.

Comorbilidad. D: diabetes; H: hipertensión; HF: insuficiencia cardíaca previa; A: angina previa; S: tabaco; P: IAM previo.

Gravedad. K: insuficiencia cardíaca en la fase aguda del IAM; L: localización ECG del IAM; R: arritmias; E: valores enzimáticos.

Tratamiento. AD: antiagregación plaquetaria; T: trombólisis; T*: todos los pacientes recibieron trombólisis; RV: procedimientos de revascularización; O: otros

^aMuerte coronaria.

^bDos ensayos clínicos.

reserva compensatoria en las mujeres que conduce a una peor función diastólica²⁵. Estas posibles diferencias entre sexos en la función diastólica requerirían con probabilidad un estudio más en profundidad.

Sorprendentemente, las mujeres también parecen desarrollar con más frecuencia regurgitación mitral, rotura septal, rotura de pared libre, aneurismas ventriculares, asistolia y bloqueo avanzado que los varones después del IAM^{14,31,59}, pero menos fibrilación o taquicardia ventricular¹⁴.

Para explicar estas diferencias también se ha considerado la posibilidad de que las mujeres tengan arterias coronarias de menor calibre, menos circulación colateral o mayor duración de la isquemia^{21,25,28}.

Hay teorías fisiopatológicas, como los estados de hipercoagulabilidad⁶⁰ y el espasmo coronario⁶¹, mecanismos descritos en mujeres jóvenes y que podrían explicar una mayor mortalidad tras el IAM respecto a los varones, tanto a corto como a largo plazo; dichas diferencias no se encontraban cuando las edades eran > 75 años^{62,63}.

También se ha descrito un posible mecanismo genético, según el cual las mujeres tendrían una mayor susceptibilidad a presentar eventos isquémicos respecto a los varones cuando hay antecedentes familiares de cardiopatía isquémica⁶⁴.

PRESENTACIÓN DE LOS SÍNTOMAS DE INFARTO EN LA MUJER

Algunos estudios han mostrado que las mujeres presentan con mayor frecuencia infartos silentes que los varones después de los 55 años²⁴, lo cual podría explicarse fácilmente por la mayor prevalencia de diabetes entre las pacientes con IAM. Esto también explicaría el hecho de que las mujeres presenten signos de insuficiencia cardíaca grave como primer síntoma de IAM con mayor frecuencia que los varones^{13,16,21}. En apariencia, las mujeres no sólo presentan síntomas más moderados en el IAM, sino que desarrollan con más frecuencia síntomas atípicos, como malestar abdominal y disnea⁵⁴. Entre el 13 y el 25% de los episodios de isquémica miocárdica carecen de síntomas debido a la presencia de diabetes y edad avanzada²⁸.

RETRASO EN LA HOSPITALIZACIÓN

Probablemente debido a la atipicidad de los síntomas, se produce un importante retraso de 1 h como promedio en el ingreso hospitalario respecto a los varones^{56,59}. Este factor, junto con los condicionantes descritos en el apartado anterior y la edad más avanzada, explicarían el menor uso de trombólisis y, en parte, el peor pronóstico a corto plazo^{14,25,28,29,52}.

UTILIZACIÓN DE PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS

Además, las mujeres reciben un tratamiento farmacológico menos intenso con menos aspirina, bloqueadores beta (tanto en fase aguda como en el momento del alta) e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina^{56,58,59}. Dichas diferencias probablemente se explican por la mayor edad, comorbilidad y grado de Killip en el momento del ingreso. Asimismo, las mujeres reciben menos procedimientos diagnósticos (angiografía coronaria) y terapéuticos (como la cirugía de derivación aortocoronaria y la angioplastia) y más tarde que los varones, incluso después de ajustar por edad y localización del IAM^{11,12,25,54,55}. En algunos estudios parece que el porcentaje de coronariografías e intervencionismo percutáneo es menor entre las mujeres, pero esta diferencia desaparece tras ajustar por comorbilidad y edad⁵⁹, y sólo persiste en los casos que presentaban una indicación más dudosa⁵⁷. En un reciente subestudio se destaca, en los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST, la infrutilización de la angiografía en las mujeres, sobre todo en el grupo de alto riesgo, así como un aumento a corto plazo de la angina refractaria y los reingresos por angina⁵⁸. Si tenemos en cuenta que las mujeres con un IAM presentan cuadros más graves que los varones es razonable pensar que incluso la ausencia de diferencias en el uso de procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos se puede interpretar como una infrutilización de los mismos en pacientes que se beneficiarían de un abordaje más intensivo⁵⁸. En los países con baja incidencia no se observan diferencias en el uso de estos procedimientos^{13,14}.

Dadas las dificultades que se observan a la hora de comparar resultados de los estudios publicados, sería conveniente realizar un esfuerzo para conseguir una forma de análisis y de presentación de resultados estandarizados, que puede consistir en incluir los casos consecutivos de IAM con onda Q ingresados en un hospital (no sólo los que lo hacen en una unidad de cuidados coronarios). No es tampoco necesario utilizar límites de edad, pero es conveniente realizar subanálisis para el subgrupo de 25 a 74 años. Un seguimiento estándar de 28 a 30 días y un ajuste del riesgo de morir de las mujeres por edad, diabetes, hipertensión y tabaquismo son igualmente recomendables para facilitar la comparabilidad entre estudios.

En definitiva, la mortalidad por ECV es menor en mujeres hasta los 84 años, y la mortalidad poblacional por IAM es de 2 a 7 veces menor que en los varones de 25 a 64 años. Esta ventaja se pierde una vez que ha ocurrido un primer IAM: la mortalidad a los 28 días tiende a ser del orden de un 20% mayor cuando se ajusta por edad en las mujeres, especialmente entre las de zonas con baja incidencia de esta enfermedad. En los pacientes hospitalizados, la mortalidad es mayor en

las mujeres, pero exclusivamente entre los pacientes con un primer IAM con onda Q: en el resto de síndromes coronarios agudos no se observa esta diferencia en España⁵². Se percibe una diferencia en la distribución de las muertes durante los 28 días desde el inicio de los síntomas entre varones y mujeres que indica distintos mecanismos de fallecimiento: por fibrilación ventricular en los varones y por fallo ventricular en las mujeres. La intensidad de los tratamientos empleados es proporcionalmente inferior en las mujeres. Todo ello indica que es necesario un cambio de actitud en todos los ámbitos asistenciales que permita identificar más precozmente a las mujeres que han iniciado los síntomas de un síndrome coronario agudo para acelerar el diagnóstico y aumentar el uso de procedimientos diagnósticos y terapéuticos en ellas, de forma que sean proporcionales a la gravedad del cuadro que presentan⁶⁵.

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Statistics. World Health Organization. Geneva, 2000. Disponible en: http://www.who.int/ncd_surveillance/info-base/web/InfoBasePolicyMaker/Reports/
- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. WHO MONICA. Project. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation*. 1994;90:583-612.
- McGovern PG, Pankow JS, Shahar E, Doliszny KM, Folsom AR, Blackburn H, et al, for the Minnesota Heart Survey Investigators. Recent trends in acute coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1996;334:884-90.
- Pérez G, Pena A, Sala J, Roset P, Masiá R, Marrugat J and the REGICOR Investigators. Acute myocardial infarction case-fatality, incidence and mortality rates in a population registry in the province of Gerona, Spain 1990 to 1992. *Int J Epidemiol*. 1998;27:599-604.
- Kannel WB, Abbot RD. Incidence and prognosis of myocardial infarction in women: The Framingham Study. En: Eaker ED, Packard B, et al, editors. *Coronary heart disease in women: Proc NIH Workshop*. New York: Haymarket-Doyma; 1987. p. 208-14.
- Chambless L, Keil U, Dobson A, Mähönen M, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, et al, for the MONICA Project. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease. Results from the WHO MONICA Project 1985-1990. *Circulation*. 1997; 96:3849-59.
- Vaccarino V, Krumholz HM, Berkman LF, Horwitz RI. Sex differences in mortality after myocardial infarction. Is there evidence for an increased risk for women? *Circulation*. 1995;91:1861-71.
- Eaker ED, Chesebro JH, Sacks FM, Wenger NK, Whisnant, Winston M. Cardiovascular disease in women. *Circulation*. 1993;88:1999-2009.
- Murray CJL, López AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet*. 1997;349:1498-504.
- Greenland P, Reicher-Reiss H, Goldbourt U, Behar S, and the Israeli SPRINT Investigators. In-hospital and 1-year mortality in 1,524 women after myocardial infarction. Comparison with 4,315 men. *Circulation*. 1991;83:484-91.
- Becker RC, Terrin M, Ross R, Knatterud GL, Desvigne-Nickens P, Gore JM, et al. Comparison of clinical outcomes for men and women after acute myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 1994;120:638-45.
- Jenkins JS, Flaker GC, Nolte B, Prince LA, Morris D, Kurz J, et al. Causes of higher in-hospital mortality in women than in men after acute myocardial infarction: the Framingham study. *Am J Cardiol*. 1994;73:319-22.
- Marrugat J, Antó JM, Sala J, Masiá R, and the REGICOR Investigators. Influence of gender in acute and long-term cardiac mortality after a first myocardial infarction. *J Clin Epidemiol*. 1994;47:111-8.
- Marrugat J, Sala J, Masiá R, Pavesi M, Sanz G, Valle V, et al, and the RESCATE Investigators. Differences in acute and six-month mortality between men and women hospitalized for a first myocardial infarction. *JAMA*. 1998;280:1405-9.
- Ceniceros Rozalén I, Gastaldo Simeón R, Cabadés O'Callaghan A, Cebrián Doménech J. El sexo femenino es un factor pronóstico independiente de mortalidad en la fase aguda del infarto de miocardio. *Med Clin (Barc)*. 1997;109:171-4.
- Ferriz JA, Vera A, Suárez G, Torrado E, Rodríguez JJ, Álvarez JM, et al. Sexo femenino y mortalidad tras infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 1993;46:796-801.
- Tofler GH, Stone PH, Muller JE, Willich SN, Davis VG, PooleWK, et al and the MILIS Study Group. Effects of gender and race on prognosis after myocardial infarction: adverse prognosis for women, particularly black women. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9:476-82.
- Puletti M, Sunseri L, Curione M, Erba SM, Borgia C. Acute myocardial infarction: sex-related differences in prognosis. *Am Heart J*. 1984;108:63-6.
- Malacrida R, Genoni M, Maggioni AP, Spataro V, Parich S, Palmer A, et al, for the Third International Study of Infarct Survival Collaborative Group. A comparison of the early outcome of acute myocardial infarction in women and men. *N Engl J Med*. 1998;338:8-13.
- White HD, Barbash GI, Modam M, Simes J, Díaz R, Hampton JR, et al for the Investigators of the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Study. 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 a higher incidence of hemorrhagic stroke. *Circulation*. 1993;88:2097-3103.
- Demirovic J, Blackburn H, McGovern PG, Luepker R, Sprafka JM, Gilbertson D. Sex differences in early mortality after acute myocardial infarction (The Minnesota Heart Survey). *Am J Cardiol*. 1995;75:1096-101.
- Sonke GS, Beaglehole R, Steward AW, Jackson R, Steward FM. Sex differences in case fatality and after admission to hospital after acute cardiac events: analysis of community-based coronary heart disease register. *BMJ*. 1996;313:853-5.
- Bueno H, Vidán T, Almazán A, López-Sendón JL, Delcán JL. Influence of sex on the short-term outcome of elderly patients with first acute myocardial infarction. *Circulation*. 1995;92:1133-40.
- Tunstall-Pedoe H, Morrison C, Woodward M, Fitzpatrick B, Watt G. Sex differences in myocardial infarction and coronary deaths in the Scottish MONICA population of Glasgow 1985-91: presentation, diagnosis, treatment, and 28-day case fatality of 3,991 events in men and women. *Circulation*. 1996;93:1981-92.
- Weaver WD, White HD, Wilcox RG, Aylward PE, Morris D, Guerci A, et al for the GUSTO-I Investigators. Comparisons of characteristics and outcomes among women and men with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *JAMA*. 1996;275:777-82.
- Herman B, Greiser E, Polabeln H. A sex difference in short-term survival after initial myocardial infarction: the MONICA-Bremen acute myocardial infarction register 1985-90. *Eur Heart J*. 1997;18:963-70.
- Herman B, Greiser E, Polabeln H. A reply [letter]. *Eur Heart J*. 1998;19:354.
- Coronado BE, Griffith JL, Beshansky JR, Selker JT. Hospital mortality in women and men with acute cardiac ischemia: a

- prospective multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:1490-6.
29. Fiebach NH, Viscoli CM, Horwitz RI. Differences between women and men in survival after myocardial infarction. Biology or methodology? *JAMA.* 1990;263:1092-6.
 30. He J, Klag MJ, Whelton PK, Yuchang Z, Xinzhi W. Short- and long-term prognosis after acute myocardial infarction in Chinese men and women. *Am J Epidemiol.* 1994;139:693-703.
 31. Goldberg RJ, Gorak EJ, Yarzebski J, Hosmer DW, Dalen P, Gore JM, et al. A community wide perspective of sex differences and temporal trends in the incidence and survival rates after acute myocardial infarction and out-of-hospital deaths caused by coronary heart disease. *Circulation.* 1993;87:1947-53.
 32. Kober L, Torp-Pedersen C, Ottesen M, Rasmussen S, Lessing M, Skagen K on behalf of the TRACE Study Group. Influence of gender on short- and long-term mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1996;77:1052-6.
 33. Maynard C, Every NR, Martin JS, Kudenchuk PJ, Weaver D. Association of gender and survival in patients with acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 1997;157:1379-84.
 34. Galatius-Jensen S, Launbjerg J, Spange Mortensen LS, Hansen JF. Sex-related differences in short- and long-term prognosis after acute myocardial infarction: 10-year follow-up of 3.073 patients in database of first Danish verapamil infarction trial. *BMJ.* 1996;313:137-40.
 35. Dittrich H, Gilpin E, Nicod P, Cali G, Henning H, Ross JR Jr. Acute myocardial infarction in women: influence of gender on mortality and prognostic variables. *Am J Cardiol.* 1988;62:1-7.
 36. Marrugat J, Gil M, Masía R, Sala J, Elosua R, Antó JM, et al, and the REGICOR Investigators. Role of age and sex in short-term and long term mortality after a first Q wave myocardial infarction. *J Epidemiol Community Health.* 2001;55:487-93.
 37. Benderly M, Behar S, Reicher-Reiss H, Boyko V, Goldbourt U, for the SPRINT Investigators. Long-term prognosis of women after myocardial infarction. *Am J Epidemiol.* 1997;146:153-60.
 38. Wong DN, Cupples LA, Ostfeld AM, Levy D, Kannel WB. Risk factors for long-term coronary prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1989;130:469-80.
 39. Brett KM, Madans JH. Long-term survival after coronary heart disease. Comparisons between men and women in a national sample. *Ann Epidemiol.* 1995;5:25-32.
 40. Martin CA, Thompson PL, Armstrong BK, Hobbs MST, De Clerk N. Long-term prognosis after recovery from myocardial infarction: a nine-year follow-up of the Perth Coronary Register. *Circulation.* 1983;68:961-9.
 41. Johansson S, Bergstrand R, Ulvenstam G, Vedin A, Wilhemsson C, Wedel H, et al. Sex differences in preinfarction characteristics and long-term survival among patients with myocardial infarction. *Am J Epidemiol.* 1984;119:610-23.
 42. Robinson K, Conroy RM, Mulcahy R, Hickey N. The 15-year prognosis of a first acute coronary episode in women. *Eur Heart J.* 1992;13:67-9.
 43. Weinblatt E, Shapiro S, Frank CW. Prognosis of women with newly diagnosed coronary disease: a comparison with causes of disease among men. *Am J Public Health.* 1973;63:577-93.
 44. Pohjola S, Siltanen P, Romo M. Five-year survival of 728 patients after myocardial infarction: a community study. *Br Heart J.* 1980;43:176-83.
 45. Gottlieb S, Moss A, McDermott M, Eberly S. Comparison of posthospital survival after acute myocardial infarction in women and men. *Am J Cardiol.* 1994;74:727-30.
 46. Kostis J, Wilson A, O'Dowd K, Gregory P, Chelton S, Cosgrove N, et al for the MIDAS study group. Sex differences in the management and long-term outcome of acute myocardial infarction. *Circulation.* 1994;90:1715-29.
 47. Sudlow CL, Warlow CP. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. International Stroke Incidence Collaboration. *Stroke.* 1997;28:491-9.
 48. Centro Nacional de Epidemiología. Área de Epidemiología Aplicada del Servicio de Epidemiología de Enfermedades Cardiovasculares. citado 4 Nov 2005]. Disponible en: <http://193.146.50.130/htdocs/cardiov/cerebrovasc/grafica2CV1951.htm>.
 49. Marrugat J, Gil M, Sala J. Sex differences in survival rates after acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Risk.* 1999;6:89-97.
 50. Marrugat J, Elosua R, Aldasoro E, Tormo MJ, Vanaclocha H, Segura A, et al, and the IBERICA Investigators. Regional variability in population acute myocardial infarction cumulative incidence and mortality rates in Spain 1997 and 1998. *Eur J Epidemiol.* 2004;19:831-9.
 51. Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:337-46.
 52. Marrugat J, García M, Elosua E, Aldasoro E, Tormo MJ, Zurriaga O, et al for the IBERICA, PRIAMHO, RESCATE, PEPA, and REGICOR Investigators. Short-Term (28 Days) Prognosis Between Genders According to the Type of Coronary Event (Q-Wave Versus Non-Q-Wave Acute Myocardial Infarction Versus Unstable Angina Pectoris). *Am J Cardiol.* 2004;94:1161-5.
 53. Luepker RV. Population versus clinical views in coronary disease: can epidemiological data be useful to clinicians? *Circulation.* 1997;96:3836-7.
 54. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two-year experience with 250 patients. *Am J Cardiol.* 1967;20:457-64.
 55. Maynard C, Litwin PE, Martin JS, Weaver WD. Gender differences in the treatment and outcome of acute myocardial infarction. Results from the myocardial infarction triage and intervention registry. *Arch Intern Med.* 1992;152:972-6.
 56. Barakat K, Wilkinson P, Suliman A. Acute myocardial infarction in women: Contribution of treatment variables to adverse outcome. *Am Heart J.* 2000;140:740-6.
 57. Rathore S, Yongfei W, Radford M. Sex differences in cardiac catheterization after acute myocardial infarction: the role of procedure appropriateness. *Ann Intern Med.* 2000;137:487-93.
 58. Anand S, Chun C, Mehta S. Differences in the management and prognosis of women and men who suffer from acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1845-51.
 59. Gottlieb S, Harpaz D, Shotan A. Sex differences in management and outcome after acute myocardial infarction in the 1990s. *Circulation.* 2000;102:2484-98.
 60. Berglund U, Wallentin L, Von Schenk H. Platelet function and plasma fibrinogen and their relations to gender, smoking habits, obesity and beta-blocker treatment in young survivors of myocardial infarction. *Thromb Haemost.* 1988;60:21-4.
 61. Heupler FA. Syndrome of symptomatic coronary arterial spasm with nearly normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol.* 1980;45:873-81.
 62. Vaccarino V, Parsons L, Every N. Sex based differences in early mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1999;341:217-25.
 63. Vaccarino V, Krumholz M, Yarzebski J. Sex differences in 2-year mortality after hospital discharge for myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 2001;134:173-81.
 64. Marenberg ME, Risch N, Berkman L. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med.* 1994;330:1041-6.
 65. 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.