

ARTÍCULO ESPECIAL

Cuestiones relativas al sexo en cardiología intervencionista: declaración de consenso de la iniciativa *Women in Innovations (WIN)*

Alaide Chieffo^a, Angela Hoye^b, Fina Mauri^c, Ghada Mikhail^d, Michelle Ammerer^e, Cindy Grines^f, Lillian Grinfeld^g, Mina Madan^h, Patrizia Presbiteroⁱ, Kimberly A. Skelding^j, Bonnie H. Weiner^k y Roxana Mehran^l, en nombre del grupo WIN

^aUnidad de Cardiología Invasiva. Instituto Científico San Raffaele. Milán. Italia.

^bUnidad de Cardiología Invasiva. Hospital Castle Hill. East Yorkshire. Reino Unido.

^cUnidad de Cardiología Invasiva. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

^dDepartamento de Medicina Cardiovascular. Imperial College Healthcare NHS Trust. Londres. Reino Unido.

^eUnidad de Cardiología Invasiva. Hospital Sir Charles Gairdner. Nedlands WA. Australia.

^fHospital William Beaumont. Royal Oak. Michigan. Estados Unidos.

^gUnidad de Cardiología Invasiva. Hospital Italiano. Buenos Aires. Argentina.

^hCentro de Cardiología Schulich. Centro de Ciencias de la Salud de Sunnybrook. Universidad de Toronto. Toronto. Canadá.

ⁱUnidad de Cardiología Invasiva. Instituto Humanitas. Milán. Italia.

^jCardiología Intervencionista. Centro Médico Geisinger y Centro Henry Hood para Investigación de la Salud. Danville. Pennsylvania. Estados Unidos.

^kUnidad de Cardiología Invasiva. Hospital St. Vincent del Centro Médico de Worcester. Boston. Massachusetts. Estados Unidos.

^lUnidad de Cardiología Invasiva. Centro Médico de la Universidad de Columbia. Nueva York. Estados Unidos.

Aunque la enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en las mujeres, los estudios existentes indican que con frecuencia es infradiagnosticada. Además, es motivo de especial preocupación el tratamiento aparentemente subóptimo que reciben las mujeres en comparación con los varones, con un menor uso de revascularizaciones y de medicaciones basadas en la evidencia. El grupo de especialistas en cardiología *Women in Innovations* tiene como objetivo poner de relieve estos problemas y modificar las percepciones existentes, con objeto de optimizar el tratamiento de las mujeres con enfermedad cardiovascular, respaldar la investigación futura y alentar y orientar la formación de mujeres como cardiólogas intervencionistas.

Gender-Based Issues in Interventional Cardiology: a Consensus Statement from the *Women in Innovations (WIN)* Initiative

Cardiovascular disease is the leading cause of mortality in women yet studies have suggested it is often under-recognized. Of particular concern is the apparent sub-optimal treatment of women in comparison to men, with less revascularization and use of evidence-based medications. The *Women in Innovations* group of cardiologists, aims to highlight these issues and change perceptions to optimize the treatment of female patients with cardiovascular disease, support future research, and encourage and guide the training of female interventional cardiologists.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) constituye la causa de muerte más frecuente en las mujeres en todo el mundo. De hecho, en Europa, la ECV supone un 55% de las muertes de mujeres, en compa-

ración con el 43% de las muertes de varones¹. En los últimos 40 años, en los países occidentales la mortalidad por ECV, ajustada para la edad, ha disminuido de manera continua; sin embargo, esta disminución en las mujeres ha sido menor que la observada en los varones¹. Además, con el aumento de la esperanza de vida, especialmente en las mujeres, se ha incrementado de manera acelerada la proporción de mujeres con ECV. Las repercusiones en salud pública de la ECV en mujeres no sólo están relacionadas con la tasa de mortalidad, puesto que los avances de la medicina permiten que muchas mujeres sobrevivan durante más tiempo con la ECV, sino también con la expansión de la población de mujeres en riesgo (casi 38,2 millones de mu-

Este trabajo ha sido publicado conjuntamente por las revistas *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, *EuroIntervention* y *REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA*.
© 2009 Revista Española de Cardiología y © 2009 Wiley-Liss, Inc.

La relación de conflicto de intereses figura al final del artículo.

Correspondencia: Dra. A. Chieffo.
San Raffaele Scientific Institute.
Via Olgettina, 60. 20132 Milano. Italia.
Correo electrónico: chieffo.alaide@hsr.it

jeros tan sólo en Estados Unidos). A medida que la esperanza de vida continúe aumentando y las economías vayan siendo más industrializadas, la carga de la ECV en las mujeres y su repercusión en la economía global continuarán aumentando.

Uno de los motivos de preocupación en cuanto al tratamiento de las mujeres con ECV es el empleo subóptimo que se aprecia en el uso de la revascularización y de los tratamientos apropiados. A pesar de la importante carga que representa la ECV, se estima que en Estados Unidos tan sólo un 33% de las intervenciones coronarias percutáneas (ICP) anuales se realizan en mujeres, y sólo un 20% en algunos países europeos como España². Esto se produce a pesar de los beneficios demostrados de la ICP para reducir las complicaciones isquémicas mortales o no mortales en pacientes con infarto agudo de miocardio (IM) y síndromes coronarios agudos (SCA) de alto riesgo³. El National Registry of Myocardial Infarction es un amplio registro de todos los pacientes ingresados por IM en 2.157 hospitales de Estados Unidos⁴. Un análisis de los datos de más de 2,5 millones de pacientes estudiados entre 1990 y 2006 llegó a la conclusión de que las mujeres tenían una probabilidad significativamente inferior de ser tratadas con revascularización o de recibir tratamiento hipolipemiante al ser dadas de alta. De hecho, durante el periodo de estudio, la diferencia entre varones y mujeres se amplió, a pesar de que las directrices basadas en la evidencia indican que ambos sexos deben recibir los mismos tratamientos.

OBSTÁCULOS PARA UNA ASISTENCIA CARDIOVASCULAR APROPIADA EN LAS MUJERES

Existen numerosos obstáculos para la salud cardiovascular en las mujeres. Entre ellos ha tenido especial importancia la confusión derivada de los mensajes contradictorios difundidos por los medios de comunicación, así como la tendencia de las propias mujeres a subestimar el problema. Los encargados de establecer políticas sanitarias, los profesionales de la salud y, por encima de todo, las propias pacientes tienen un importante papel que desempeñar para conseguir optimizar la adherencia a las medidas óptimas de prevención primaria y secundaria. También es importante reconocer que, aunque las causas de ECV son frecuentes en todas las partes del mundo, por distintas razones culturales, sociales, médicas y económicas, los enfoques utilizados para su prevención general e individual difieren de un país a otro.

La falta de apreciación de la prevalencia real de la ECV en las mujeres, tanto de las propias pacientes

como de los profesionales de la salud, en nuestra opinión es la principal razón por la que con frecuencia las ECV son infradiagnosticadas e infratratadas. Es importante señalar que los estudios realizados han demostrado que uno de los principales obstáculos para la revascularización en las mujeres es que en ellas es menos probable la realización de un cateterismo cardíaco^{5,6}. En el estudio Euro Heart Survey, que incluyó a un total de 3.779 pacientes con angina estable (un 42% mujeres), la probabilidad de realizar una coronariografía fue significativamente menor en las mujeres (*odds ratio* [OR] = 0,59; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,48-0,72)⁷. Además, entre los cardiólogos con frecuencia se da la idea errónea de que tanto la ICP como la cirugía de *bypass* arterial coronario tienen menos éxito en las mujeres y que en ellas se asocian con una tasa de complicaciones superior a la observada en varones. De hecho, las mujeres con enfermedad coronaria (EC) confirmada tienen menos probabilidad de ser tratadas con revascularización que los varones y, además, tienen el doble de probabilidad de sufrir un IM no mortal o fallecer durante el año siguiente (*hazard ratio* [HR] = 2,09; IC del 95%, 1,13-3,85). Sin embargo, en su mayor parte, esta peor evolución puede explicarse por el adverso perfil de riesgo observado en las mujeres, ya que los resultados obtenidos en uno y otro sexo son similares tras ajustar por los factores de comorbilidad^{8,9}.

Por todas estas razones, un consorcio de especialistas en cardiología intervencionista de todo el mundo, con especial interés en la investigación clínica y básica en el campo de las intervenciones cardiovasculares, ha decidido crear un grupo denominado Women in Innovations (WIN). Los objetivos generales del grupo WIN son los siguientes:

- Modificar la percepción existente sobre el tratamiento de las mujeres con ECV, que con demasiada frecuencia son infradiagnosticadas e infratratadas, incidiendo para ello en los sesgos existentes tanto en los médicos como en las pacientes.

- Asegurar que este esfuerzo sea internacional, mediante la participación de personas relevantes y también de las principales asociaciones profesionales de cardiología y cardiología intervencionista, de todo el mundo.

- Elaboración de una declaración de posicionamiento global para que sea distribuida en los congresos internacionales más importantes y se publique en las principales revistas.

- Incluir en la organización a todos los cardiólogos intervencionistas (tanto varones como mujeres) interesados, con objeto de disponer de una amplia gama de expertos que puedan abordar diversos aspectos de la ECV en las mujeres y permitan optimizar la percepción de este tema y su tratamiento por las pacientes y sus médicos.

– Fomentar que las mujeres especialistas en cardiología intervencionista tengan mayor protagonismo en su participación en las sociedades profesionales.

REVASCULARIZACIÓN CORONARIA EN LAS MUJERES

Intervención coronaria percutánea

Faltan estudios prospectivos específicamente diseñados para evaluar los resultados de la ICP o de estrategias específicas para el uso de la ICP en las mujeres. Los datos que se han publicado son con frecuencia limitados, debido al número relativamente escaso de mujeres incluidas, y generalmente han consistido sólo en comparaciones entre varones y mujeres. En varios estudios de pacientes tratados con revascularización coronaria, se ha descrito diferencia en los resultados obtenidos entre varones y mujeres, y en algunos de ellos se ha llegado a la conclusión de que en las mujeres estas intervenciones se asocian con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos. Sin embargo, el motivo de las diferencias de resultados observadas en algunas publicaciones probablemente sea multifactorial. En primer lugar, debido en gran parte a los efectos protectores de los estrógenos hasta la menopausia, las mujeres tienden a tener una edad 10 años mayor que la de los varones en el momento de la presentación inicial de la ECV³. Además, pueden presentar una enfermedad más extendida, puesto que el diagnóstico de la enfermedad coronaria puede retrasarse considerablemente. Las mujeres tienen mayor probabilidad de presentar una historia clínica atípica y las exploraciones no invasivas, como la prueba de esfuerzo o las técnicas de imagen de perfusión miocárdica, pueden dar resultados no concluyentes o falsamente negativos.

Además, en muchos estudios se ha incluido a una proporción relativamente baja de mujeres. Esto puede ser atribuible al hecho de que se las excluya a causa de la complejidad de la enfermedad en el momento de la presentación. Las mujeres tienden a tener unos vasos coronarios más pequeños y tortuosos y, por lo tanto, la frecuencia de uso de *stents* puede ser inferior. Sin embargo, las mejoras significativas que se han producido en las técnicas de angioplastia y, en particular, la introducción de los *stents* liberadores de fármacos (SLF) y los *stents* de menor tamaño deberán facilitar la superación de estos problemas. Los SLF parecen tener una eficacia similar en varones y mujeres, aunque debe recordarse que, debido a que las mujeres constituyen una minoría del total de pacientes incluidos, los estudios realizados tienen una potencia estadística insuficiente para evaluar de manera efectiva los resul-

tados en ese subgrupo de población. En el reciente estudio Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX), se asignó aleatoriamente a pacientes con enfermedad coronaria multivaso y/o del tronco de la coronaria principal izquierda a tratamiento con ICP utilizando SLF o a cirugía de *bypass* coronario; solamente un 22% de los pacientes incluidos eran mujeres¹⁰.

En comparación con la implantación de *stents* metálicos sin recubrimiento (SMSR), los estudios tanto de *stents* liberadores de sirolimus (Cypher, Cordis, Johnson & Johnson Company, Warren, New Jersey, Estados Unidos) como de *stents* liberadores de paclitaxel (Taxus, Boston Scientific, Natick, Massachusetts, Estados Unidos) han mostrado unos resultados similares en varones y mujeres en cuanto a la reducción de las reestenosis, la necesidad de revascularización del vaso diana (RVD) y los eventos cardíacos adversos mayores (MACE) tras 1 año de seguimiento. Esto se produjo a pesar de que las mujeres tendían a ser de mayor edad y tener más comorbilidades como diabetes mellitus o hipertensión^{11,12}. Recientemente se han presentado los datos a largo plazo del estudio TAXUS Woman, en el que se evaluaron los resultados obtenidos en los pacientes incluidos en los estudios TAXUS I, II, IV, V y ATLAS¹³. En comparación con las tratadas con SMSR, las mujeres tratadas con *stents* TAXUS presentaron una reducción relativa del 46% en la necesidad de revascularización de la lesión diana (RLD) (el 12 frente al 22,2%; $p < 0,001$), con unos resultados comparables en cuanto a tasas de mortalidad, IM y trombosis del *stent* (TS) durante 5 años. Las mujeres tratadas con TAXUS presentaron unas tasas de mortalidad, IM, TS y RLD comparables a las de los varones, y el análisis multivariable no demostró que el sexo del paciente fuera un predictor independiente de ningún acontecimiento adverso. También se han publicado datos sobre la influencia del sexo en los resultados obtenidos en los pacientes con enfermedad coronaria multivaso tratada con *stents* liberadores de sirolimus. En el estudio ARTS II, que incluyó a 607 pacientes (el 23% mujeres), no hubo diferencias significativas a los 3 años de seguimiento en cuanto a la tasa de MACE (el 19,8% en los varones frente al 17,6% en las mujeres; riesgo relativo [RR] = 1,12; IC del 95%, 0,75-1,68; $p = 0,63$)¹⁴.

Es importante señalar que actualmente disponemos de un estudio prospectivo, multicéntrico, abierto y de un solo brazo de tratamiento, específicamente diseñado para evaluar el resultado obtenido con un *stent* de everolimus (Xience V, Abbott Vascular, Santa Clara, California, Estados Unidos) en el tratamiento de mujeres con lesiones arteriales coronarias¹⁵. Ese estudio, denominado Xience V SPIRIT Women, está actualmente en marcha y eva-

luará aspectos cruciales de la salud de las mujeres, como el estado menopáusico, el uso de anticonceptivos o sustitución hormonal, las vías de derivación de los pacientes y sus síntomas en el momento de la presentación inicial. El ensayo incluye, además, un subestudio prospectivo, aleatorizado, simple ciego y con dos brazos de tratamiento, en el que se asignará aleatoriamente a los pacientes (en una proporción 2:1) a los grupos de *stent* Xience V o Cypher. En total, se incluirá a aproximadamente 2.000 mujeres en 130 centros fuera de Estados Unidos.

Complicaciones hemorrágicas y de la vía de acceso

Las mujeres a las que se practica una ICP tienen una probabilidad significativamente superior (1,5-4 veces) que los varones de sufrir complicaciones en la vía de acceso como pseudoaneurismas o hemorragias^{16,17}. De todos modos, no se ha identificado el uso de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa durante la ICP como un riesgo independiente adicional para las complicaciones vasculares mayores en las mujeres¹⁷⁻¹⁹. Durante una ICP electiva, parece que el uso del inhibidor directo de la trombina bivalirudina en vez de heparina no fraccionada reduce el riesgo de hemorragia en las mujeres de la misma forma que lo hace en los varones; sin embargo, en las mujeres hubo una tasa de hemorragias más elevada²⁰. En un análisis combinado de los ensayos EPIC (Evaluation of 7E3 for the Prevention of Ischemic Complications), EPILOG (Evaluation in Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty to Improve Long-Term Outcome with Abciximab GP IIb/IIIa Blockade) y EPISTENT (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting), abciximab redujo la tasa de MACE a 30 días en las mujeres (del 12,5 al 6,5%; $p < 0,0001$)¹⁸. Es interesante señalar que en las mujeres las hemorragias mayores fueron similares independientemente del empleo de abciximab (el 3 frente al 2,9%; $p = 0,96$), aunque hubo un aumento del riesgo de hemorragias menores, pequeño pero significativo, con el uso de abciximab en comparación con placebo (el 6,7 frente al 4,7%; $p = 0,01$). En los pacientes con angina inestable o infarto agudo de miocardio sin elevación del ST (IAMSEST), se ha demostrado que el uso inicial de eptifibatida o tirofiban antes del cateterismo cardiaco aporta beneficio tanto a varones como a mujeres que presentan elevación de troponinas.

Aunque se asocia con menor frecuencia de complicaciones de la vía de acceso, el empleo de la vía radial también es problemático en las mujeres, debido al tamaño relativamente pequeño del vaso. Esto aumenta la tendencia a la aparición de espasmos radiales y puede limitar el tamaño del introductor al calibre 6 Fr. Un estudio reciente ha de-

mostrado que, incluso con el empleo de la vía de acceso radial, las mujeres continúan siendo más propensas a las complicaciones hemorrágicas, en comparación con lo que se observa en los varones²¹.

CIRUGÍA DE BYPASS ARTERIAL CORONARIO

En la mayoría de los estudios, las mujeres a las que se practica una intervención de *bypass* arterial coronario tienen una mortalidad operatoria superior a la de los varones, con un riesgo relativo para las mujeres que oscila²²⁻²⁵ entre 1,4 y 4,4. De hecho, el EuroScore, comúnmente utilizado para predecir el riesgo operatorio tras el *bypass*, incluye el sexo femenino como una variable que aumenta dicho riesgo. Por lo que respecta a las complicaciones intraoperatorias y perioperatorias, varios estudios han demostrado una mayor incidencia de ictus, hemorragias postoperatorias, ventilación mecánica prolongada e insuficiencia cardíaca en las mujeres que en los varones. Las mujeres a las que se practica un *bypass* coronario tienden a ser de mayor edad, tener más comorbilidades y presentar arterias coronarias más pequeñas, suelen ser intervenidas en mayor medida con carácter de urgencia o emergencia y en algunos estudios es menos probable que se utilice en ellas un injerto de arteria mamaria interna. La menor superficie corporal de las mujeres se ha identificado como factor predictivo independiente del aumento de la mortalidad operatoria²⁵. Sin embargo, de manera similar a los resultados obtenidos tras la ICP, después de introducir ajustes para estas variables, la mayoría de los estudios quirúrgicos han mostrado que el sexo del paciente no es, de por sí, un factor de riesgo independiente de mortalidad operatoria. Además, no hay diferencias de supervivencia a largo plazo entre varones y mujeres después del *bypass*, aunque sí las hay en los resultados de calidad de vida. Las mujeres continúan presentando síntomas en mayor medida que los varones, tienen una tasa de oclusiones del injerto más elevada y necesitan con mayor frecuencia nuevas revascularizaciones durante el seguimiento²⁶. En el postoperatorio, las mujeres presentan también un estado funcional y una salud mental peores que los varones²⁷.

Aunque el uso de cirugía de *bypass* coronario sin bomba continúa siendo controvertido, debido en parte a los problemas de permeabilidad del injerto, recientemente se ha investigado el posible beneficio aportado por esta forma de cirugía en las mujeres. En un estudio de 16.871 mujeres consecutivas, en el que se comparó la cirugía de *bypass* coronario sin y con circulación extracorporea, se observó que las que habían sido intervenidas con operaciones sin bomba presentaban una evolución clínica más favorable, con disminución de la mortalidad, las complicaciones respiratorias y la duración de la hospi-

talización²⁸. De igual modo, otro estudio reciente ha investigado los resultados obtenidos en 7.376 mujeres tratadas con cirugía de *bypass* coronario²⁹. En comparación con una muestra de mujeres tratadas sin circulación extracorpórea, igualadas en cuanto a *propensity score*, las que fueron intervenidas con cirugía de *bypass* convencional presentaron una tasa de mortalidad un 73% superior y una tasa de complicaciones un 47% superior a causa de las hemorragias.

DISPARIDAD ENTRE LOS SEXOS EN CUANTO AL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

En múltiples estudios se ha puesto de manifiesto un aumento de la mortalidad de las mujeres con IM en comparación con los varones. En el estudio GUSTO-IIb (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb)³⁰, en el que se incluyó a más de 12.000 pacientes, las mujeres tenían una edad superior en el momento de la presentación inicial del síndrome coronario agudo (SCA) y presentaban una mayor prevalencia de factores de riesgo como hipertensión, diabetes mellitus e hipercolesterolemia. Sin embargo, hubo una mayor proporción de mujeres con angina inestable o IAMSEST que no tenían una EC significativa de vasos epicárdicos mayores, lo cual indica una mayor prevalencia de disfunción endotelial microvascular o de aterosclerosis sin estenosis angiográficas.

El análisis de la base de datos Get With the Guidelines-Coronary Artery Disease en 78.254 pacientes (el 39% mujeres) con IM de 420 hospitales de Estados Unidos (2001-2006) ha puesto de manifiesto que hay diferencias entre los sexos en cuanto a los procesos de asistencia y la mortalidad intrahospitalaria³¹. En esta amplia base de datos, las mujeres eran de mayor edad y tenían más comorbilidades y era menos frecuente que presentaran un infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMCEST). Aunque la tasa de mortalidad intrahospitalaria sin ajustar fue mayor en las mujeres que en los varones (el 8,2 frente al 5,7%; $p < 0,0001$), tras introducir un ajuste para múltiples variables esta diferencia dejaba de observarse en la cohorte total de IM (OR ajustada = 1,04; IC del 95%, 0,99-1,1) aunque persistía en los pacientes con IAMCEST (el 10,2 frente al 5,5%; $p < 0,0001$; OR ajustada = 1,12; IC del 95%, 1,02-1,23), con un exceso de muertes muy tempranas. De forma similar, un estudio realizado en Francia con más de 74.000 pacientes hospitalizados por IM puso de relieve la existencia de una tasa de mortalidad hospitalaria significativamente superior en las mujeres (el

14,8 frente al 6,1% en los varones; $p < 0,0001$)³². Las mujeres tendían a tener más edad, pero el aumento de la mortalidad continuaba siendo manifiesto incluso después de introducir un ajuste respecto a este factor. Estos resultados pueden explicarse en parte por el hecho de que, en comparación con los varones, las mujeres tenían menor probabilidad de recibir tratamientos médicos tempranos (ácido acetilsalicílico y bloqueadores beta), terapias de reperfusión aguda, intervenciones farmacológicas y mecánicas de revascularización de forma rápida o intervenciones invasivas^{32,33}.

En un reciente informe del American College of Cardiology (ACC) y el National Cardiovascular Data Registry (NCDR), basado en un amplio registro de 199.690 pacientes (el 34% mujeres) con SCA tratados entre 2004 y 2006, hubo una proporción más alta de mujeres que de varones que se presentaron con angina inestable o IAMSEST (el 82 frente al 77%; $p < 0,001$)³⁴. Durante la hospitalización, en las mujeres era menos probable el uso de tratamiento con ácido acetilsalicílico, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa o estatinas, y en el momento del alta también se les prescribían con menos frecuencia ácido acetilsalicílico o estatinas. Las tasas de mortalidad hospitalaria ajustadas fueron similares para ambos sexos, aunque numéricamente fueron superiores en las mujeres (el 1,4% en los varones frente al 2,2% en las mujeres; OR ajustada = 0,97; IC del 95%, 0,88-1,07; $p = 0,52$). Por el contrario, incluso con un ajuste por posibles factores de confusión, las mujeres tenían una probabilidad significativamente superior de sufrir *shock* cardiogénico, insuficiencia cardíaca congestiva, hemorragias o complicaciones vasculares.

INFLUENCIA DE LAS HORMONAS SEXUALES

Las diferencias en las hormonas sexuales pueden explicar en parte algunas de las discrepancias existentes entre varones y mujeres en cuanto a la forma en la que se manifiesta la ECV. Se sabe que las hormonas sexuales afectan al tono vascular, y se han identificado receptores de estrógenos, progesterona y testosterona en las células vasculares. La estimulación inducida por las hormonas sexuales en los mecanismos de relajación vascular dependientes del endotelio y la inhibición de mecanismos de contracción del músculo liso vascular pueden contribuir a producir diferencias entre los sexos en cuanto al tono vascular³⁵. Sin embargo, son pocos los estudios publicados sobre el tratamiento actual de mujeres con ECV en los que se haya evaluado a las mujeres de manera suficientemente detallada para permitir determinar si eran premenopáusicas o posmenopáusicas. Serán necesarios nuevos estudios para evaluar las diferencias biológicas y fisiopatológicas.

gicas de la ECV en las mujeres y los varones mediante ensayos clínicos centrados en los marcadores biológicos y genéticos. En el futuro, es posible que esto sea útil para dirigir los tratamientos de manera más específica a las mujeres.

MISIONES DE LA INICIATIVA WOMEN IN INNOVATIONS (WIN)

La propuesta WIN abordará cuestiones específicas en los campos de la investigación, la formación, la tutela y la innovación.

1. Investigación

– Es necesario explorar las diferencias biológicas y fisiopatológicas de la ECV en la mujer a través de ensayos clínicos centrados en marcadores biológicos y genéticos que puedan ser específicos de los procesos de enfermedad y de los resultados observados en las mujeres.

– El grupo solicitará a las organizaciones de cardiología intervencionista, los National Institutes of Health y otros organismos patrocinadores que refuercen su compromiso para asegurar que los ensayos clínicos en la ECV tengan variables de valoración preespecificadas para las mujeres. El reclutamiento para los ensayos debería incluir un número mínimo predefinido de mujeres (p. ej., un 40% de inclusión de mujeres en todos los ensayos), con objeto de que los estudios futuros dispongan de la suficiente potencia estadística para abordar la aplicabilidad de los resultados a la población femenina. Estos estudios deberían incluir también cuestiones específicas propias de las mujeres, como el estado menopáusico, los hijos, el uso de anticonceptivos orales, etc.).

– El grupo establecerá una beca de investigación anual para abordar cuestiones relevantes de la cardiología intervencionista en relación con las mujeres.

2. Formación

– A través de la colaboración con sociedades médicas nacionales e internacionales (como SCAI, SOLACI, ESC, AHA, SEC y ACC), el grupo pretende aportar formación a la comunidad médica, incluidos los profesionales de atención primaria y los cardiólogos no intervencionistas, respecto a la frecuencia de la ECV, su diagnóstico y su tratamiento en las mujeres. Esto comportará la organización, la promoción y la participación en foros/cursos de formación sobre tratamientos intervencionistas para la ECV en las mujeres.

– Se invitará a líderes (de ambos sexos) de la cardiología intervencionista de todo el mundo a incor-

porarse al programa y se los alentará a participar en la consecución de los objetivos de la iniciativa WIN.

– El grupo tiene como objetivo crear foros en los que pueda realizarse una educación sanitaria de pacientes y de grupos de profesionales en lo relativo a la prevalencia, el estudio diagnóstico y el tratamiento de la ECV en las mujeres, incluido el uso de medidas de prevención primaria y secundaria.

3. Tutela y apoyo/guía para las mujeres cardiólogas intervencionistas

El campo de la medicina intervencionista cardiovascular ha experimentado un enorme crecimiento a lo largo de los años. Aun cuando haya más mujeres que desarrollen su carrera en el campo de la cardiología, las mujeres continúan estando infrarrepresentadas en la subespecialidad de la cardiología intervencionista. Las principales razones para ello incluyen la falta de tutela y la dificultad que supone compatibilizar la carrera profesional con la familia. Una de las misiones de la iniciativa WIN será establecer un programa de tutela en el que se disponga de subvenciones que permitan a las mujeres cardiólogas intervencionistas en formación disponer de un fácil acceso internacional a programas de intercambio y formación.

Exposición a la radiación

Una preocupación específica en este campo en el caso de las mujeres es la percepción del riesgo de exposición a la radiación. En el mundo, hay muy pocas orientaciones respecto a lo que debe hacer la cardióloga intervencionista cuando se queda embarazada; el consenso entre distintos países, en cuanto a si debe o no continuar realizando intervenciones, es escaso. Se ha demostrado que un nivel elevado de exposición a la radiación causa anomalías congénitas y retraso mental en el feto, de manera dependiente de la dosis, en especial si la exposición se produce durante las primeras 15 semanas^{36,37}. Después de este periodo, la dosis necesaria para causar un daño significativo al feto debería ser extraordinariamente alta (ciertamente superior a lo que sería de prever por la realización de una angioplastia y suficiente para comportar una enfermedad por radiación en la madre). También hay preocupación adicional respecto a que la exposición a la radiación durante el embarazo pueda aumentar el riesgo de cáncer durante la vida del hijo. Sin embargo, los estudios existentes indican que la dosis necesaria para aumentar este riesgo en menos de un 2% por encima del riesgo normal durante la vida es relativamente alta (comparable a una única exposición equivalente a 500 radiografías de tórax a la vez).

Sin embargo, todos estos datos se basan en resultados obtenidos en estudios con animales, junto con la experiencia de la exposición a dosis altas de radiación en sobrevivientes de las bombas atómicas. El riesgo de una exposición crónica de bajo nivel, como la que se observa en la práctica actual de la cardiología intervencionista, parece estar menos claro. En algunos países, se obliga a las mujeres embarazadas a dejar de trabajar por completo en el laboratorio de cateterismo; en otros, las directrices son diversas y recomiendan que la dosis total recibida no supere los 2-5 mGy durante todo el periodo de embarazo^{38,39}. Uno de los primeros objetivos del grupo WIN es elaborar un artículo de posicionamiento (preferiblemente basado en la evidencia) sobre este tema, con unas directrices universalmente aceptables para las mujeres cardiólogas intervencionistas que se quedan embarazadas. Otro motivo de preocupación es el relativo a la necesidad de educar a todas las especialistas en formación sobre la importancia de la seguridad respecto a la radiación con el empleo apropiado de protecciones y delanteles de plomo bien ajustados.

4. Innovación

– El grupo tiene como objetivo respaldar y alentar ideas, dispositivos y tratamientos innovadores, destinados específicamente a las pacientes. Ello comportará la creación de «grupos de reflexión» y «vías» para permitir a los innovadores llevar a la práctica sus ideas (remitiéndolos a abogados especialistas en patentes o posibles colaboradores y aportándoles asesoramiento, ayuda, etc.).

CONCLUSIONES

La ECV es la primera causa de muerte en las mujeres, pero en la actualidad la percepción de este hecho no es habitual en la población general, lo cual resalta la necesidad de mejorar tanto la educación sanitaria del público general como la formación de los profesionales de la salud. Es motivo de preocupación que las mujeres con ECV sean tratadas con un uso subóptimo de las medicaciones apropiadas, el cateterismo cardíaco y la revascularización. Este hecho debe resaltarse entre los profesionales de la salud. Algunos estudios previos han señalado que el sexo femenino es un factor predictivo independiente de acontecimientos adversos tras la revascularización; sin embargo, la proporción de mujeres incluidas en estos estudios es habitualmente baja. En la actualidad, no está claro por qué no se incluye a mujeres con mayor frecuencia en los estudios clínicos, y es importante que la investigación futura establezca un número predefinido de mujeres que reclutar, con objeto de que estos estudios

tengan una potencia estadística suficiente para conocer la aplicabilidad de los resultados obtenidos a la población femenina. La iniciativa WIN es una colaboración que está abierta a todos los cardiólogos interesados y tiene como objetivo abordar estas cuestiones y luchar por mejorar el tratamiento y los resultados obtenidos en las mujeres con enfermedad cardiovascular. Además, se pretende respaldar la formación de las mujeres cardiólogas intervencionistas y facilitar el desarrollo de innovaciones destinadas específicamente a las mujeres afectadas por la enfermedad.

Conflictos de intereses

Las Dras. Chieffo, Ammerer, Mauri y Presbitero no tienen nada que declarar. La Dra. Hoye forma parte del consejo asesor de Abbott, BSC y Medicines Co. La Dra. Mikhail ha participado en una reunión del consejo asesor de Boston Scientific. La Dra. Grines ha recibido subvenciones/apoyo para investigación de Cardium Therapeutics, CRF y Portola Pharmaceuticals; es consultora de Abbott, Boston Scientific, Medicare Pharmaceuticals, Possis Medical, InfaReDx, Therox y Nile Therapeutics; forma parte del consejo asesor de Abbott, Boston Scientific, Pfizer, InfaReDx, Svelte Medical Systems y Bristol Myers Squibb. La Dra. Grines ha recibido pagos por conferencias de Abbott, Pfizer y Bristol Myers Squibb y es editora de la revista *Journal of Interventional Cardiology*. La Dra. Grinfeld forma parte del consejo asesor de Abbott y de Amgen y es consultora de Cordis. La Dra. Madan ha recibido pagos por conferencias y apoyo para investigación de Pfizer y Merck, ha actuado como consultora para Astra Zeneca y forma parte del consejo asesor de Eli Lilly. La Dra. Skelding ha recibido pagos por conferencias de Medtronic. La Dra. Weiner ha recibido subvenciones/apoyo para investigación de Boston Scientific Corporation, Medtronic, TherOx y Abbott Vascular. Es consultora de C.R., Labcoat, Davol, AtheroMed y Boston Biomedical. La Dra. Weiner es una accionista principal de Imaging Core Lab Services y ha recibido otros apoyos económicos o materiales de SCAI (honorarios, pertenencia a consejos). La Dra. Mehran es consultora de Abbott Vascular, Cordis, BSC, TMC, Bracco y Medtronic y ha recibido pagos por conferencias de Abiomed, Guerbert, Regado, Eli Lilly, Daiichi y Sanofi/Aventis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006;27:994-1005.

2. Pérez-Vizcayno MJ, Hernández-Antolín RA, Alfonso F, Bañuelos de Lucas C, Escaned J, Jiménez P, et al. Evolución en los últimos 20 años en el perfil demográfico, epidemiológico y clínico, técnica y resultados de los procedimientos coronarios percutáneos. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:932-42.
3. Lansky AJ, Hochman JS, Ward PA, Mintz GS, Fabunmi 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.
4. Peterson E, Shah, B, Parsons L, Pollack CV, French WJ, Canton JG, et al. Trends in quality of care for patients with acute myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J*. 2008;156:1045-55.
5. Ayanian JZ, Epstein AM. Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1991;325:221-5.
6. Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Ordin DL, Krumholz HM. Sex differences in cardiac catheterization after acute myocardial infarction: the role of procedure appropriateness. *Ann Intern Med*. 2002;137:487-93.
7. Daly C, Clemens F, López Sendón JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, et al. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation*. 2006;113:490-8.
8. Jacobs AK. Coronary revascularization in women in 2003: sex revisited. *Circulation*. 2003;107:375-7.
9. Ghali WA, Faris PD, Galbraith PD, Norris CM, Curtis MJ, Saunders LD, et al; 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.
10. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:961-72.
11. Lansky AJ, Costa RA, Mooney M, Midei MG, Lui HK, Strickland W, et al. Gender-based outcomes after paclitaxel-eluting stent implantation in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1180-5.
12. Solinas E, Nikolovsky E, Lansky AJ, Kirtane AJ, Morice MC, Popma JJ, et al. Gender-specific outcomes after sirolimus-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2111-6.
13. Mikhail G, Gerber R, Corbett S, Qasim A, Grube E, Stone G, et al. Gender differences in stent thrombosis: insights from TAXUS Woman. *EuroIntervention Suppl Abstracts of Euro PCR*. 2009;E61.
14. Vaina S, Voudris V, Morice MC, De Bruyne B, Colombo A, Macaya C, et al. Effect of gender differences on early and mid-term clinical outcome after percutaneous or surgical coronary revascularisation in patients with multivessel coronary artery disease: insights from ARTS I and ARTS II. *EuroIntervention*. 2009;4:492-501.
15. Morice MC. XIENCE V SPIRIT WOMEN clinical trial: characterization of the female population undergoing stent implantation. *Women's Health (Lond Engl)*. 2008;4:439-43.
16. Peterson ED, Lansky AJ, Kramer J, Anstrom K, Lanzilotta MJ. Effect of gender on the outcomes of contemporary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2001;88:359-64.
17. Lansky AJ, Pietras C, Costa RA, Tsuchiya Y, Brodie BR, Cox DA, et al. Gender differences in outcomes after primary angioplasty versus primary stenting with and 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.
18. Cho L, Topol EJ, Balog C, Foody JM, Booth JE, Cabot C, et al. Clinical benefit of glycoprotein IIb/IIIa blockade with Abciximab is independent of gender: pooled analysis from EPIC, EPILOG and EPISTENT trials. Evaluation of 7E3 for the Prevention of Ischemic Complications. Evaluation in Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty to Improve Long-Term Outcome with Abciximab GP IIb/IIIa blockade. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stent. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:381-6.
19. Fernandes LS, Tchong JE, O'Shea JC, Weiner B, Lorenz TJ, Pacchiana C, et al. Is glycoprotein IIb/IIIa antagonism as effective in women as in men following percutaneous coronary intervention? Lessons from the ESPRIT study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1085-91.
20. Chacko M, Lincoff AM, Wolski KE, Cohen DJ, Bittl JA, Lansky AJ, et al. Ischemic and bleeding outcomes in women treated with bivalirudin during percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis of the Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events (REPLACE)-2 trial. *Am Heart J*. 2006;151:1032.e1-7.
21. Tizón-Marcos H, Bertrand OF, Rodés-Cabau J, Larose E, Gaudreault V, Bagur R, et al. Impact of female gender and transradial coronary stenting with maximal antiplatelet therapy on bleeding and ischemic outcomes. *Am Heart J*. 2009;157:740-5.
22. 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.
23. Edwards FH, Carey JS, Grover FL, Bero JW, Hartz RS. Impact of gender on coronary bypass operative mortality. *Ann Thorac Surg*. 1998;66:125-31.
24. Aldea GS, Gaudiani JM, Shapira OM, Jacobs AK, Weinberg J, Cupples AL, et al. Effect of gender on postoperative outcomes and hospital stays after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 1999;67:1097-103.
25. Blankstein R, Ward RP, Arnsdorf M, 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.
26. 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:II71-8.
27. Vaccarino V, Lin ZQ, Kasl SV, Mattera JA, Roumanis SA, Abramson JL, et al. Gender differences in recovery after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:307-14.
28. Brown PP, Mack MJ, Simon AW, Battaglia S, Tarkington L, Horner S, et al. Outcomes experience with off-pump coronary artery bypass surgery in women. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:2113-9.
29. Mack MJ, Brown P, Houser F, Katz M, Kugelmas A, Simon A, et al. On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery in a matched sample of women: a comparison of outcomes. *Circulation*. 2004;110 Suppl 1:III-6.
30. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Werf F, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *New Engl J Med*. 1999;341:226-32.
31. Jneid H, Fonarow GC, Cannon CP, Hernández AF, Palacios IF, Maree AO, et al. Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008;118:2803-10.
32. Milcent C, Dormont B, Durand-Zaleski I, Steg PG. Gender differences in hospital mortality and use of percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: microsimulation analysis of the 1999 nationwide French hospitals database. *Circulation*. 2007;115:833-9.

Chieffo A et al. Cuestiones relativas al sexo en cardiología intervencionista: la iniciativa WIN

33. Mingo S, Goicolea J, Nombela L, Sufrate E, Blasco A, Millán I, et al. Angioplastia primaria en nuestro medio. Análisis de los retrasos hasta la reperfusión, sus condicionantes y su implicación pronóstica. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:15-22.
34. Akhter N, Milford-Beland S, Roe MT, Piana RN, Kao J, Shroff A. Gender differences among patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *Am Heart J.* 2009;157:141-8.
35. Arnal JF, Douin-Echinard V, Brouchet L, Tremollières F, Laurell H, Lenfant F, et al. Understanding the oestrogen action in experimental and clinical atherosclerosis. *Fundam Clin Pharmacol.* 2006;20:539-48.
36. De Santis M, Di Gianantonio E, Straface G, Cavaliere AF, Caruso A, Schiavon F, et al. Ionizing radiations in pregnancy and teratogenesis: a review of literature. *Reprod Toxicol.* 2005;20:323-9.
37. Department of Health and Human Services. Possible health effects of radiation exposure on unborn babies [citado 24 Ago 2009]. Disponible en: www.cdc.gov/netinfo.htm.
38. Department of Health Western Australia. Radiation and pregnancy [citado 24 Ago 2009]. Disponible en: www.population.health.wa.gov.au.
39. U.S. Nuclear Regulatory Commission regulatory guide 8.13. Instruction concerning prenatal radiation exposure [citado 24 Ago 2009]. Disponible en: www.nrc.gov.