

## Actualizaciones

# **Características de la cardiopatía isquémica en la mujer**

## **Characteristics of ischaemic coronary artery disease in the woman**

**Dr. Marcelo Valverde**

Asistente de Clínica Médica.  
Facultad de Medicina. UdelarR.  
Montevideo.

**Dra. Gabriela Ormaechea**

Profesora Agregada de Clínica  
Médica. Facultad de Medicina.  
UdelarR. Montevideo.

**Dr. Santiago Acle**

Residente de Medicina Interna.  
Facultad de Medicina. UdelarR.  
Montevideo.

**Dr. Andrés Marino**

Posgrado de Cardiología.  
Facultad de Medicina. UdelarR.  
Montevideo.

**Dr. Alfredo Álvarez Rocha**

Profesor de Clínica Médica y Director  
de Departamento Clínico de Medicina  
del Hospital de Clínicas. Facultad de  
Medicina. UdelarR. Montevideo.

**RESUMEN: Arch Med Interna 2009 - XXXI; 2-3: 46-59**

La enfermedad arterial coronaria constituye la principal causa de muerte en el sexo femenino en los países desarrollados. El conocimiento de las características específicas de la misma es aún insuficiente. Los factores de riesgo cardiovascular clásicamente descriptos en la literatura, se asocian con un incremento del riesgo cardiovascular absoluto en las mujeres, pero con algunas particularidades destacables respecto a su impacto en el género masculino. También existen diferencias en la presentación clínica de esta entidad en el sexo femenino. La sintomatología más atípica, la menor precisión diagnóstica de las pruebas no invasivas y la infrutilización de la angiografía coronaria dificultan el diagnóstico de esta entidad. El tratamiento médico presenta diferencias significativas entre ambos géneros. Dicha conducta no está basada en la evidencia, sino en la subutilización de los recursos terapéuticos disponibles en la mujer. El tratamiento de reperfusión miocárdica mediante angioplastia coronaria transluminal percutánea o cirugía de by-pass coronario también tiende a realizarse con menor frecuencia en el sexo femenino. Se puede concluir entonces que las mujeres con enfermedad arterial coronaria acceden con menor frecuencia a un adecuado abordaje diagnóstico y terapéutico, tanto médico como intervencionista, lo cual seguramente incide en el carácter pronóstico de la enfermedad. Es objeto de esta revisión actualizar los conocimientos respecto a las características de la cardiopatía isquémica en el género femenino.

**Palabras clave:** Sexo femenino, Factores de riesgo cardiovascular, Cardiopatía isquémica, Enfermedad arterial coronaria.

**SUMMARY: Arch Med Interna 2009 - XXXI; 2-3: 46-59**

Ischemic cardiomyopathy is the leading cause of death among women in developed countries. Its specific characteristics have been insufficiently studied even today. Cardiovascular risk factors classically described in medical literature, are associated with an increase in the absolute cardiovascular risk in women, but having a different impact in comparison with men. There are differences in the clinical presentation of this entity between men and women. The more atypical symptomatology, the less diagnostic accuracy of non-invasive techniques and the underutilization of coronary angiography, make the diagnostic of this entity more complex in women. Medical treatment presents significant differences between both genders. This behavior is not based on evidence but in the underutilization of therapeutic resources in women. Myocardial reperfusion treatments through percutaneous transluminal angioplasty or coronary bypass surgery also tend to be performed less frequently in women than in men. Therefore, we can conclude that women with coronary artery disease have less access to an appropriate diagnostic and therapeutic approach, regarding not only medical but also interventionist's techniques, which probably has an impact on the prognosis of this affection. The aim of this review is to update our knowledge about the characteristics of ischemic cardiomyopathy in women.

**Keywords:** Women, Cardiovascular risk factors, Ischemic Cardiomyopathy, Coronary artery disease.

Recibido: 10.03.09 - Aceptado: 23.07.09

Trabajo de la Clínica Médica "A" Prof. Dr. Alfredo Álvarez Rocha. Departamento Clínico de Medicina. Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela". Facultad de Medicina. Universidad de la República.

Correspondencia: Dr. Marcelo Valverde, Dirección: Avenida Italia 2966 apto. 004. Teléfono: 4864609 – 099182687. marvalve@adinet.com.uy

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares, particularmente la cardiopatía isquémica (CI), constituyen la principal causa de muerte en el sexo femenino en los países desarrollados. El conocimiento de las características específicas de la misma (epidemiología, presentación clínica, metodología diagnóstica, conducta terapéutica y pronóstico) resulta aún hoy insuficiente. Esto es debido en gran parte a la escasa participación de pacientes de sexo femenino en los ensayos clínicos diseñados y proyectados mayoritariamente para el género masculino.

Estos hechos originaron la falsa creencia que la CI era una entidad que afectaba casi en forma exclusiva a los hombres. Aunque tal vez simplificaría nuestro análisis el hecho que la enfermedad arterial coronaria (EAC) se comportara de igual forma en hombres y mujeres, la evidencia actual nos indica lo contrario. Recientes ensayos clínicos que incluyeron un mayor número de mujeres constituyen la base principal del actual conocimiento respecto a la CI en la mujer, y fundamentalmente sus diferencias respecto a los hombres. Reconocer las mismas permitiría actuar en forma oportuna desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico. Esto conllevaría seguramente a mejorar el pronóstico de dicha entidad. A continuación se analizarán las características particulares de la EAC en el sexo femenino.

## DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La CI constituye la principal causa de muerte en el sexo femenino, al igual de lo que ocurre en los hombres.<sup>1-4</sup> Un tercio de todas las muertes en mujeres se deben a esta causa, superando la mortalidad producida por la combinación de todas las enfermedades neoplásicas.<sup>1-5</sup> (Figura 1) En Norteamérica la prevalencia de enfermedad cardiovascular en la mujer, incluyendo la EAC, insuficiencia cardíaca, stroke e hipertensión arterial (HTA) excede a la del hombre en la población mayor a 55 años (Figura 2). Esto es debido principalmente a la mayor proporción de mujeres en la población australiana, sumado al hecho de que la tasa de mortalidad debido a enfermedad cardiovascular ha disminuido constantemente en los últimos 20 años en hombres, mientras que en las mujeres ha permanecido relativamente incambiada.<sup>6</sup> Respecto al rol de los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, parecerían determinar similar aumento de riesgo relativo para el desarrollo de CI en ambos géneros. De todas maneras es importante destacar que estos inciden de manera diferente en la mujer respecto al hombre, como

se analizará posteriormente. Es importante destacar que la incidencia y prevalencia creciente de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular como obesidad y diabetes, que afectan a la mujer en mayor medida, hacen que la patología cardiovascular siga aumentando su prevalencia en el sexo femenino, incluso a edades más tempranas.<sup>7</sup> En lo que respecta a la edad de presentación de la CI, y debido al efecto protector de los estrógenos, habitualmente debutá de forma manifiesta en la postmenopausia, aproximadamente diez años más tarde que en el varón. Así, por ejemplo diversos investigadores como Rotberg et al<sup>8</sup> encontraron que la edad promedio para el primer infarto agudo de miocardio (IAM) fue de 52 años en los hombres y de 64 años en las mujeres. Aunque la incidencia de EAC aumenta proporcionalmente a la edad, existe un punto de inflexión para el incremento de la misma en la mujer, situándose alrededor de los 65 años. En el intervalo de edad de los 45 a los 65 años la prevalencia de CI es de una cada nueve mujeres, mientras que después de los 65 años la frecuencia aumenta a una de cada tres, igualando la incidencia y prevalencia a la del sexo masculino.

## Conceptos clave

La incidencia y prevalencia de las enfermedades cardiovasculares –a edades avanzadas– es mayor en el género femenino, las mismas, incluyendo la CI, constituyen hoy en día la principal causa de muerte en la mujer.

## ROL DE LOS FACTORES DE RIESGO EN EL DESARROLLO DE CI EN LA MUJER

Los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) clásicos se asocian con un incremento del riesgo cardiovascular absoluto (RCVA) tanto en hombres como en mujeres; pero el impacto que cada uno de ellos determina es diferente para cada sexo. Además, en el género femenino coexisten factores adicionales, como el estado hormonal, que presenta valor pronóstico para el desarrollo de EAC. Estas diferencias se han ido incorporando formalmente en una serie de algoritmos de valoración del RCVA específico de género, publicados por la American Heart Association (AHA) y la American College of Cardiology (ACC), quienes han elaborado y publicado guías clínicas para la prevención tanto primaria como secundaria de la CI en la mujer.

## Diabetes mellitus

La influencia de la DM como FRCV para el desarrollo de CI es significativamente mayor en el sexo femenino respecto al género masculino.<sup>7,9,10</sup> La AHA considera que dicho FRCV duplica la probabilidad de eventos cardiovasculares

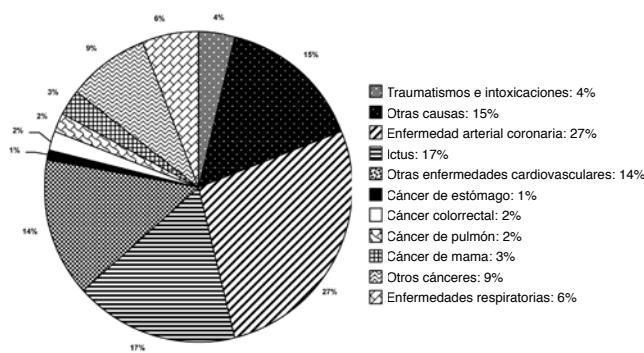


Fig. 1. Causas de muerte en mujeres Europeas. Modificado de Strambini M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the ESC. Eur Heart J 2006; 27: 994-1005

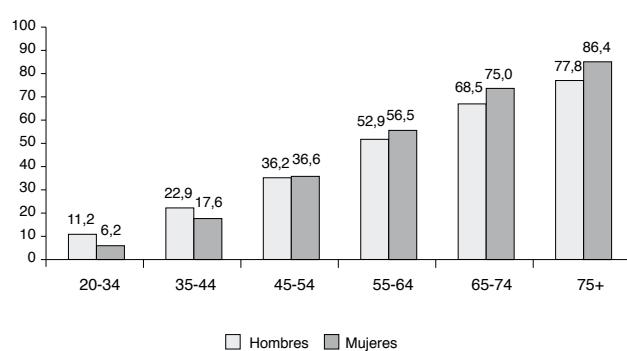


Fig. 2. Prevalencia de enfermedad cardiovascular en Norteamérica según edad y sexo. Modificado de Mayo Clinic Cardiology 3rd edition.

adversos a la hora de efectuar el cálculo del RCVA.<sup>8</sup> En la cohorte del estudio Framingham la presencia de DM duplicó el riesgo de enfermedad cardiovascular fatal en los hombres, mientras que lo triplicó en las mujeres. De igual forma Spelsberg et al<sup>10</sup> encontraron un riesgo relativo de IAM de 2,9 en hombres diabéticos y de 5,0 en mujeres portadoras de DM. Es de destacar que la DM determina un notable impacto en el riesgo de muerte por CI en el sexo femenino, en quienes incrementa drásticamente la mortalidad, superando incluso la de los hombres.<sup>7</sup> Las tasas de mortalidad por CI en mujeres diabéticas son aproximadamente de tres a siete veces mayores que en mujeres no diabéticas; mientras que en hombres diabéticos son dos a tres veces superiores a los no diabéticos.<sup>7</sup>

Recientes datos provenientes del estudio INTERHEART muestran a la diabetes como el FRCV con mayor impacto para el desarrollo de CI en la mujer.<sup>11</sup>

Por último, cabe destacar que la DM también constituye un factor de mal pronóstico para la cirugía de revascularización miocárdica (CRM) y la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) con un impacto negativo significativamente mayor en el género femenino.

### Hipertensión arterial

Es un hecho a destacar es que las mujeres portadoras de CI presentan HTA en un porcentaje significativamente superior al observado en hombres. Por ende, dicho FRCV puede ser considerado de mayor impacto para desarrollar EAC en el género femenino. Sumado a lo expresado en el ítem previo se puede concluir que dos de los principales y más prevalentes FRCV (DM e HTA) determinan un mayor riesgo de desarrollar EAC en la mujer respecto al hombre, por lo cual su adecuado control y tratamiento reviste una importancia fundamental en el manejo de dicha entidad.<sup>10</sup>

### Tabaquismo

La prevalencia del tabaquismo fue históricamente superior en el hombre, sin embargo en las últimas décadas existe una tendencia progresiva hacia el mayor consumo en el sexo femenino, principalmente a edades tempranas.<sup>12</sup> Dicho FRCV incide de la misma forma en ambos sexos, pero la tendencia creciente del hábito en la mujer permite predecir a futuro una mayor influencia del mismo como causa de CI en este grupo.<sup>13</sup> Se debe tomar en cuenta que el rol del hábito tabáquico en el RCVA de una paciente es sinérgico con la utilización de anticonceptivos orales (ACO), principalmente en aquellas mayores de 35 años, siendo de gran impacto cuando coexiste una trombofilia o estado protrombótico. Por otro lado, está demostrado que el consumo de tabaco y sus derivados inducen una menopausia precoz, siendo este un FRCV adicional.<sup>14</sup>

### Dislipemias

Los estudios destinados a evaluar el importante rol de las dislipemias en la EAC han demostrado resultados comparables en ambos性, lo cual permite afirmar que dicho FRCV incide de forma similar independientemente del género. Sin embargo, en las mujeres existen cambios específicos en los niveles de colesterol y de sus fracciones en relación a la menopausia. Así, por ejemplo, el nivel de colesterol total (CT) y el unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) es menor en las mujeres en edad reproductiva en relación a las posmenopásicas y a los hombres de la misma edad. También, luego de la menopausia, disminuyen los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), lo cual indudablemente contribuye al desarrollo de EAC.<sup>15,16,17,18</sup>

Se ha demostrado que las mujeres con CI demostrada deben recibir un tratamiento de reducción de colesterol tan intensivo como el indicado en los hombres, fundamentalmente en la postmenopausia, como pautas de prevención secundaria. Existen estudios recientes que, utilizando un tratamiento multifactorial e intensivo para reducir la concentración de lípidos, corroboran un efecto beneficioso igual o mayor en el género femenino, tanto en prevención primaria como secundaria. Estos beneficios se observan incluso en pacientes con niveles de lípidos plasmáticos en rango de normalidad.<sup>19</sup>

### Enfermedad renal crónica

La asociación de la enfermedad renal crónica (ERC) con la EAC constituye una realidad fisiopatológica y clínica de reconocimiento creciente. Múltiples estudios en pacientes con RCVA elevado han mostrado una relación entre la función renal disminuida y la morbimortalidad global y de origen cardiovascular. Los pacientes con una ERC presentan mayor riesgo de eventos coronarios y cerebro vasculares con mayor mortalidad por enfermedad CV que los individuos con función renal normal. La ERC genera una declinación más rápida del filtrado glomerular cuando se asocia a CI, y a su vez facilita la progresión de esta última hacia la falla cardíaca. Los estudios realizados hasta el momento no han encontrado diferencias significativas en la incidencia de este FRCV en relación a ambos sexos.<sup>20,21</sup>

### Síndrome metabólico y condiciones asociadas

El síndrome metabólico (SM) constituye un FRCV independiente para el desarrollo de CI. Comparte fenómenos etiopatogénicos comunes con la DM, y al igual que esta incrementaría el riesgo de CI en mujeres en mayor medida que en los hombres.<sup>7,8,9</sup> En un reciente estudio se identificó una gran prevalencia de factores de riesgo cardiometabólicos en mujeres americanas consideradas de bajo riesgo por los métodos tradicionales, lo que subraya la importancia de considerar la presencia de estos factores y detectarlos precozmente en la población femenina.<sup>16</sup> Un trabajo de investigación desarrollado por Birdsall et al<sup>22</sup> encontró que existía una estrecha relación entre las mujeres portadoras del síndrome de ovario poliquístico (SOP) (condición asociada al SM) y EAC. Se estudiaron 143 mujeres menores de 60 años que fueron sometidas a angiografía coronaria (AC) (excluyendo las que habían sido sometidas a ooforectomía bilateral) se documentó que un 42% de ellas tenían ovarios poliquísticos documentados mediante ultrasonografía. A su vez se pudo establecer que en este grupo de mujeres las lesiones coronarias eran de mayor gravedad. Dada la asociación existente entre ambas entidades (SOP y SM) es probable que esta observación sea resultado de la multiplicidad de FRCV que integran el SM.

### Alteraciones hemostáticas

El aumento de los niveles plasmáticos de fibrinógeno parecería ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular tanto en hombres como en mujeres.<sup>23</sup> Si bien no se conoce con exactitud el mecanismo por el cual la hiperfibrinogenemia incrementa el RCVA es conocida la asociación de dicho estado con otros factores de riesgo entre los que se incluyen la HTA, la DM, la obesidad, las dislipemias, el tabaquismo y la menopausia.<sup>24</sup> La trombofilia (tanto hereditaria como adquirida) es un importante factor de riesgo para el desarrollo de IAM, principalmente en mujeres jóvenes. Diversos estudios han hallado diferencias en la incidencia de estados protrombóticos (trombofilias) como factor de riesgo para el desarrollo de IAM entre ambos

géneros, con una mayor incidencia y prevalencia en el sexo femenino.<sup>25,26,27</sup>

### Hiperhomocisteinemia y mutación del gen de la Metilen-Tetrahidro-Folato-Reductasa (MTHFR)

Los niveles elevados de homocisteína plasmática constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de EAC. En el estudio de Nygard et al<sup>28</sup> se concluyó que la hiperhomocisteinemia es un fuerte predictor de mortalidad total y de causa cardiovascular entre los pacientes con CI confirmada angiográficamente.

Sin embargo cabe señalar los resultados de estudios publicados recientemente donde no se obtuvieron los resultados esperados respecto al papel de los niveles elevados de homocisteína como FRCV. Como ejemplo, Folsom estudió a los pacientes de la cohorte del estudio ARIC<sup>29</sup> no pudiendo demostrar que los niveles elevados de homocisteína fuesen un factor de riesgo independiente para el desarrollo de CI, aunque si tendrían un gran impacto en los pacientes con hiperhomocisteinemia portadores del genotipo TT del polimorfismo 677CT de la Metilen-Tetrahidro-Folato-Reductasa.<sup>30</sup> Los ensayos disponibles en la actualidad no muestran diferencias significativas en cuanto al rol de dichas variables como FRCV entre ambos sexos.

### Inflamación

En los últimos años ha cobrado real trascendencia el papel de la inflamación como factor de riesgo para el desarrollo de CI en las mujeres. El estudio WHS (Women's Health Study) consideró a la proteína C reactiva (PCr) como un factor pronóstico independiente de enfermedad cardiovascular.<sup>31,32</sup> Las mujeres con niveles elevados de PCr presentaron un riesgo entre cinco y siete veces mayor de sufrir eventos cardiovasculares adversos durante un período de seguimiento de tres años. El estudio JUPITER, recientemente publicado, ha identificado claramente el rol de la PCR ultrasensible como marcador de eventos cardiovasculares adversos.<sup>33</sup>

### Actividad Física

Clásicamente el sedentarismo está asociado a un incremento del RCVA en ambos géneros. Sin embargo el efecto beneficioso del ejercicio físico programado en las mujeres ha tenido un menor impacto en comparación con los hombres. Dentro de las variables analizadas para un mismo nivel de actividad física, las mujeres presentan un menor incremento del c-HDL y una pérdida de peso de menor magnitud.<sup>34</sup> De todas formas, según estudios observacionales, un menor nivel de actividad física se asocia con un riesgo 4,7 veces mayor de mortalidad por cualquier causa, mientras que un aumento del ejercicio físico se ha asociado con una reducción de los riesgos relativos de CI (0.44) y de accidente cerebrovascular (0.51) en forma independiente de otros factores de riesgo.<sup>35</sup> Dichos estudios apoyan el rol de la actividad física programada como factor beneficioso desde el punto de vista cardiovascular tanto en prevención primaria como secundaria.

### Factores Psicosociales

El vínculo existente entre factores psicológicos y conductuales con la CI es complejo.<sup>36,37</sup> Como ya fue descrito, múltiples FRCV guardan un estrecho vínculo con el psiquismo y las conductas del paciente (tabaquismo, obesidad, ejercicio físico) y su modificación constituye un pilar terapéutico de la salud cardiovascular. Se ha demostrado que la capacidad de tolerancia al estrés tanto en situación aguda como crónica afecta el riesgo de CI tanto en hombres como en mujeres. Un adecuado soporte tanto individual y social insuficiente se ha asociado con un peor pronóstico cardiovascular, por tanto las

redes de apoyo social influyen en el pronóstico de la EAC de manera independiente. La depresión constituiría otro factor de mal pronóstico tras un evento coronario o un procedimiento intervencionista en las mujeres, y su tratamiento específico puede modificar el mismo.<sup>38</sup>

### Anticonceptivos orales

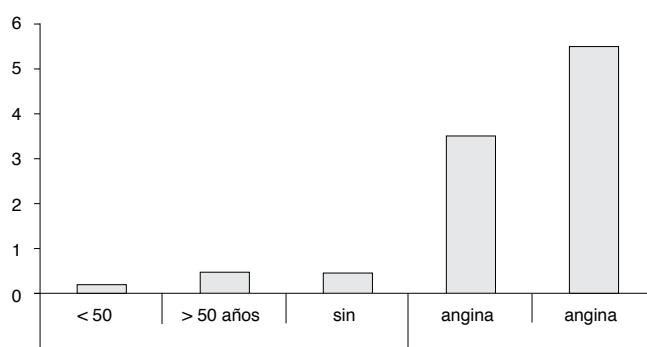
Los anticonceptivos orales (ACO) producen diversos efectos adversos que podrían estar relacionados con un mayor riesgo para el desarrollo de EAC. Entre dichos efectos cabe mencionar que elevan los niveles de c-LDL, disminuyen los niveles de c-HDL, provocan alteraciones en la resistencia a la insulina, disminuyen la tolerancia a la glucosa, elevan los niveles de angiotensinógeno y tienen un efecto protrombótico importante. Sin embargo todos estos efectos se deben principalmente a los progestágenos y se observaron hace algunas décadas cuando las dosis hormonales eran extremadamente elevadas. Los ACO son más trombogénicos que aterogénicos y en la actualidad no constituyen un FRCV para el desarrollo de EAC, excepto cuando coexiste su toma con el tabaquismo, y principalmente en mujeres en la 4<sup>a</sup> década de vida, ya que en este grupo el riesgo de EAC se eleva hasta en 20.8 veces. También se ha observado que las mujeres con HTA sin tratamiento incrementan su riesgo de CI si fuman y toman ACO. Los últimos informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) señalan que la incidencia y mortalidad por enfermedad cardiovascular en mujeres en etapa reproductiva son muy bajas y que el riesgo adicional que pudiera ser atribuido a los ACO es bajo entre mujeres no fumadoras y sin FRCV asociados.<sup>39, 40, 41</sup>

### Conceptos clave

- La DM es considerada como el FRCV con mayor impacto para el desarrollo, mala evolución y muerte por CI en la mujer.
- La HTAparecería generar un mayor riesgo para desarrollar EAC en el género femenino respecto al masculino.
- El tabaquismo como FRCV incide de la misma forma en ambos sexos, pero la tendencia creciente del hábito en la mujer permite predecir una mayor influencia del mismo como causa de CI en este género; además el rol del hábito tabáquico en el RCVA en las mujeres es sinérgico con la utilización de ACO, siendo de gran impacto cuando adicionalmente coexiste una trombofilia.
- Respecto a las dislipemias se debe tener en cuenta que en las mujeres existen cambios específicos en los niveles de colesterol y de sus fracciones en relación a la menopausia, con el potencial desarrollo de dislipoproteinemias francamente aterogénicas.
- El SM comparte fenómenos etiopatogénicos comunes con la DM, y al igual que esta incrementaría el riesgo de CI en mujeres en mayor medida que en los hombres.
- Las trombofilias son un importante factor de riesgo para el desarrollo de IAM, principalmente en mujeres jóvenes.
- El papel que cumplen el resto de los FRCV clásicos en la CI de la mujer no varían respecto a lo que ocurre en el hombre.

### Presentación clínica

Clásicamente se creía que la expresión clínica de la CI no presentaba diferencias entre ambos sexos. Este hecho condicionó el análisis erróneo de los episodios de dolor torácico en la mujer, restándole valor a manifestaciones clínicas que si bien se consideraban atípicas, correspondían a formas de presentación de la EAC. La evidencia actual muestra que existen diferencias en la presentación clínica



**Fig. 3. Prevalencia de la Cardiopatía Isquémica en el sexo femenino según edad y síntomas.** Prevalencia de la Cardiopatía Isquémica confirmada por angiografía en las mujeres en relación a la edad y al dolor torácico. (Modificado de De Sanctis RW: Clinical manifestations of coronary artery disease: Chest pain in women. En Wenger NK; Speroff L, Packard B [eds]: Cardiovascular Health and Disease in Women. Greenwich, CT, Le Jacq Communications, 1993, pág. 68.)

de esta entidad que deben ser tomadas en cuenta en la valoración inicial de las pacientes (Figura 3). En el sexo femenino la CI se presenta frecuentemente como angina de pecho y en un alto porcentaje de casos el mismo es de carácter atípico, mientras que en el sexo masculino lo hace bajo forma de IAM y muerte súbita cardíaca (MSC). A modo de ejemplo cabe mencionar una serie de estudios clínicos que sustentaron dichas diferencias. El estudio Framingham mostró que la presentación inicial de la CI era a forma de angina de pecho en el 65% de las mujeres y en el 35% de los varones; mientras que el IAM o la MSC eran la primera manifestación de CI en 37% de las mujeres y en el 63% de los hombres.<sup>42</sup> Estos datos son similares a los obtenidos en el registro SAMII del Reino Unido, donde un 42% de los pacientes incluidos presentaba un IAM, con una proporción significativamente mayor de varones que de mujeres (45% frente a 38%;  $p = 0,02$ ).<sup>43</sup> El estudio GUSTO IIB que incluyó un 30% de mujeres demostró que la presentación de síndromes coronarios agudos (SCA) con elevación del segmento ST, como forma de manifestación inicial de la CI, era significativamente inferior en estas en comparación con los hombres (27,2% frente al 37%;  $p < 0,001$ ).<sup>44</sup> El National Heart Lung & Blood Institute (NHLBI) a través del estudio WISE demostró que un 65% de las mujeres que presentaban lesiones coronarias ateroescleróticas angiográficamente demostradas, no se presentaron clínicamente como angor típico.<sup>45,46</sup> Los estudios GUSTO IIB<sup>47</sup>, DESCARTES<sup>48</sup> y PRIAMHO II<sup>49</sup> demostraron que en comparación con los hombres, las mujeres con angina crónica estable son más jóvenes y con mayor frecuencia presentan factores de riesgo como HTA, DM y dislipemias, así como insuficiencia cardíaca (IC) y enfermedad cerebro vascular (ECV), pero con menor frecuencia presentan antecedentes de tabaquismo, IAM, enfermedad arterial periférica y procedimientos de revascularización miocárdica. Estos mismos estudios concluyeron que las mujeres con SCA se presentan con mayor frecuencia cardíaca, cifras tensionales más elevadas, y peor clase clínico hemodinámica de Killip & Kimball. También es un hecho conocido que las mujeres tienen más probabilidades de presentar episodios anginosos de reposo, durante el sueño o vinculados a estrés emocional. En el curso de un IAM presentan más frecuentemente náuseas, dolor a nivel mandibular, dorsal o en cuello y palpitaciones.<sup>50,51</sup> Otro hecho notorio es la consulta tardía de las mujeres con manifestaciones clínicas atribuibles a EAC, en parte debido a una menor percepción de la paciente y del médico respecto al valor de dicha sintomatología.

La prevalencia de CI confirmada por angiografía varía sustancialmente dependiendo de la edad de la paciente, la presencia y tipo de FRCV y de las características del cuadro clínico. Los estudios angiográficos revelan una mayor prevalencia de angina vasospástica y de angina microvascular (síndrome X cardíaco) en la mujer, cuadros que habitualmente se presentan clínicamente como dolores torácicos atípicos.<sup>52</sup> Sweitzer et al<sup>52</sup> evaluando con angiografía a mujeres con angina de pecho, observó que 43% tenía lesiones significativas, 23% presentaba EAC mínima y 34% presentaba coronarias angiográficamente normales. Sin embargo una vez documentada angiográficamente la EAC, la mujer presenta -con respecto al hombre- una mayor probabilidad de muerte en caso de ser necesaria la revascularización quirúrgica. Las razones por las cuales existen dichas diferencias clínicas no están aún completamente dilucidadas. Se conoce que desde el punto de vista etiopatogénico y fisiopatológico las mujeres presentan más frecuentemente fenómenos vasoactivos, disfunción endotelial, estados inflamatorios y protrombóticos, así como una diferente configuración bioquímica y celular de la placa ateroesclerótica, que podrían influenciar en las manifestaciones clínicas de la CI.

Otras posibles razones que explicarían este hecho podrían ser la mayor proporción de mujeres diabéticas con CI y la presentación más tardía de esta entidad. La elevada incidencia de neuropatía autonómica en la DM determina frecuentemente que estos pacientes no perciban el dolor isquémico o lo manifiesten en forma atípica. Por otro lado se sabe que en los ancianos los síntomas atípicos son mucho más frecuentes que en los individuos más jóvenes. Por último cabe mencionar que las mujeres presentan con mayor frecuencia dolores torácicos de origen no coronario, lo cual dificulta aún más su adecuada interpretación clínica. En la práctica se deben conocer estos hechos con la finalidad de detectar precoz y oportunamente pacientes de sexo femenino con manifestaciones clínicas que nos orienten hacia su origen cardiovascular. De esta forma se podrá realizar un diagnóstico correcto y oportuno, permitiendo establecer un tratamiento adecuado a la situación clínica, lo cual sin duda redundará en una mejoría del pronóstico de esta entidad.

### Conceptos clave

- No caben dudas de que existen diferencias en la presentación clínica de la CI entre ambos géneros que deben ser tenidos en cuenta.
- Esta entidad se expresa frecuentemente en la mujer como angina de pecho de carácter atípico o simples dolores torácicos inicialmente interpretados como de origen no anginoso, mientras que en el sexo masculino lo hace con mayor frecuencia bajo forma de angor típico, IAM y MSC.

### Pruebas diagnósticas

Tests no invasivos de detección de isquemia miocárdica.

### Prueba ergométrica graduada

Para realizar una adecuada interpretación de los resultados se debe tener siempre presente la probabilidad pretest de CI en el género femenino (Tabla I). Dicha probabilidad surge de la combinación de tres variables fundamentales como lo son la edad, los FRCV y las características del cuadro clínico (angor típico, atípico o dolor torácico).<sup>53</sup> Según las guías del ACC y de la AHA, en aquellas mujeres que presentan una probabilidad intermedia o alta para CI (sintomáticas y con factores de riesgo), con un trazado electrocardiográfico basal normal (o

**Tabla I. Probabilidad pretest de cardiopatía isquémica por edad y síntomas en la mujer.**

<b>Edad (años)</b>	<b>Angina definitiva</b>	<b>Angina probable</b>	<b>Dolor torácico</b>	<b>Asintomática</b>
30-39	Intermedia	Muy baja	Muy baja	Muy baja
40-49	Intermedia	Baja	Muy baja	Muy baja
50-59	Intermedia	Intermedia	Baja	Muy baja
60-69	Alta	Intermedia	Intermedia	Baja
>70	Alta	Intermedia	Intermedia	Baja

Tomado de Mieres et al. Role of non invasive testing in the clinical evaluation of woman with suspected coronary artery disease. American Heart Association. Circulation. 2005; 111:682- 96.

sin alteraciones que dificulten la interpretación de signos de isquemia miocárdica), y capaces de realizar un ejercicio físico máximo, se recomienda realizar test no invasivos, pudiendo utilizar la Prueba Ergométrica Graduada (PEG) como estudio de primera línea.

Respecto al rendimiento diagnóstico de dicha prueba se debe destacar que según un metaanálisis llevado a cabo por Kwok et al<sup>54</sup> que incluyó 3.721 mujeres demostró que la PEG en el sexo femenino tenía una menor sensibilidad (61 frente a 72%) y menor especificidad (70 frente a 77%) en comparación con la media obtenida de un grupo de 2.000 pacientes de sexo masculino, por lo cual se concluye que para dicho grupo tiene una menor rentabilidad diagnóstica. Diversos estudios señalan que el valor predictivo positivo de la depresión del segmento ST es significativamente mayor en hombres que en mujeres (77% contra 47%,  $p < 0,05$ ). Múltiples factores han sido descriptos como causas de esta baja exactitud de la prueba de esfuerzo en la mujer. Entre ellos se destacan la presencia de cambios del segmento ST y de la onda T en el electrocardiograma (ECG) de reposo de mujeres hipertensas, la presencia de complejos de bajo voltaje (por interposición mamaria) y factores hormonales que modifican la respuesta electrocardiográfica a dicho test diagnóstico. En mujeres premenopáusicas, se informaron resultados falsos positivos de la PEG probablemente secundarios a estrógenos endógenos, que precipitarían una depresión del segmento ST con un efecto similar digoxina, induciendo una interpretación errónea del test de esfuerzo. Con el objeto de mejorar la utilidad de la PEG en la evaluación de la EAC en la mujer, se utilizan factores adicionales a los cambios del segmento ST durante el esfuerzo, tales como el supradesnivel ST/índice de frecuencia cardíaca y el clásico score de Duke.<sup>55,56</sup>

## Ecocardiografía y Estudios de medicina nuclear sensibilizados por estrés

En lo que respecta a los tests no invasivos de detección de isquemia objetivados por imágenes sensibilizados por estrés físico o farmacológico se analizarán la ecocardiografía y los estudios de medicina nuclear. Existen datos provenientes de más de 1.000 mujeres estudiadas con sospecha de EAC que demuestran que la ecocardiografía de esfuerzo presenta una sensibilidad del 81%, llegando al 89% en casos de enfermedad multivaso, con una especificidad del 86%. Un metaanálisis reciente demostró que dicho test presentó una sensibilidad del 86% con una especificidad del 79%, reflejando resultados similares a los descriptos previamente. Al parecer no existirían diferencias significativas en cuanto a la rentabilidad diagnóstica de la misma entre ambos géneros. Esta prueba tiene una buena relación costo-beneficio, especialmente en aquellas mujeres con un riesgo intermedio de CI, ya que seleccionaría de manera más fiel que la PEG aislada, a las mujeres con isquemia miocárdica moderada a severa en las que debería realizarse una angiografía coronaria (AC).<sup>17</sup> Recientemente se ha demostrado que las mujeres con un ecocardiograma estrés sensibilizado con dobutamina positivo para el diagnóstico de CI tienen un riesgo de muerte a 5 años 10 veces superior que las mujeres con resultados negativos.<sup>57</sup> Los estudios de medicina nuclear, principalmente el centellograma de perfusión miocárdica, ha demostrado ser extremadamente útil para mejorar la sensibilidad y especificidad en la detección de isquemia miocárdica en la mujer, en relación a la PEG aislada. Dicha técnica presenta una sensibilidad de 78% y una especificidad de 64%. Varios factores pueden afectar la exactitud diagnóstica de las imágenes nucleares en la mujer. Entre ellos se destacan las características del paciente, el tipo de imagen nuclear utilizada (planar o tomográfica), la metodología de análisis de las imágenes (cuantitativa o cuantitativa), y el radiotrazador utilizado (Talio-201 o Tecnesio-99m). Respecto a la influencia del género debemos destacar que la mujer presenta características anatómicas particulares que inciden en la interpretación de los resultados, disminuyendo la rentabilidad diagnóstica. Entre otras se destacan la interposición del tejido adiposo y de las glándulas mamarias, una menor masa ventricular izquierda y una capacidad inferior de tolerancia al ejercicio.<sup>58</sup> En lo referente al radiotrazador utilizado, el Tecnesio-99 m ha permitido disminuir de manera significativa los test falsos positivos, traduciéndose en una mejoría notoria en la especificidad de los estudios. La importancia pronóstica de las imágenes de perfusión miocárdica, ha sido extensamente investigada. La trascendencia de las mismas en la estratificación de riesgo y su valor predictivo fue también demostrado específicamente en mujeres. La presencia y extensión de defectos de perfusión fueron los más fuertes predictores de eventos coronarios en mujeres en una serie que incluyó 2.086 pacientes de sexo femenino. El

**Tabla II. Comparación de características de los test de esfuerzo para el diagnóstico de cardiopatía isquémica en la mujer.**

<b>Test de esfuerzo</b>	<b>Nº de mujeres</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>	<b>Proporción de probabilidad (+)</b>	<b>Proporción de probabilidad (-)</b>
ECG	3721	61%	70%	2,03	0,30
Centellograma	842	78%	64%	2,17	0,36
Ecocardiograma	296	86%	79%	4,10	0,21

Modificado de Kwok Y, Kim C, Grady D, y cols: Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. American Journal of Cardiology 83:660, 1999.

análisis de una muestra de más de 7.500 mujeres, permitió demostrar una tasa anual de eventos coronarios menor al 1% en pacientes con un estudio de perfusión miocárdica normal, aún en aquellas con probabilidad pretest elevada de EAC. Un estudio clínico randomizado llevado a cabo en Latinoamérica que incluyó 709 pacientes de los cuales el 42% eran mujeres con imágenes de perfusión miocárdica normales, evaluó el valor pronóstico de dichos resultados, demostrando una muy baja tasa acumulada de eventos mayores (MSC e IAM) a los 3 años de seguimiento (0.28%, 0.42% y 0.85% para el 1<sup>er</sup>, 2<sup>o</sup> y 3<sup>er</sup> año respectivamente). Por otro lado, mujeres con un estudio de perfusión miocárdica anormal, presentan un sustancial incremento en el riesgo de eventos coronarios, describiéndose una mayor incidencia de MSC e IAM cuanto mayor es la extensión del defecto de perfusión. Se puede concluir que el valor diagnóstico y pronóstico de las imágenes de perfusión miocárdica en la mujer, en la evaluación de la EAC, está firmemente establecido. Estas aportan un valor adicional al uso de las variables clínicas y a la PEG aislada, en la estratificación de riesgo de mujeres con CI conocida o sospechada (Tabla II). Portanto, en las mujeres con probabilidades pretest intermedia a alta, incapaces de realizar un esfuerzo máximo, o con un ECG de base anormal, la utilización de tests de detección de isquemia objetivados por imágenes parece ser la indicación más apropiada. Debido a esto el Consenso de la American Society of Nuclear Cardiology ha presentado un algoritmo recomendado para la evaluación de la mujer, en base a las evidencias clínicas disponibles, jerarquizando en este caso el rol del centelograma de perfusión miocárdica (Figura 4).

### Angiografía coronaria

La AC o cineangiocoronariografía (CACG) es la prueba de referencia para el diagnóstico de CI y constituye el pilar

fundamental para la realización de cualquier procedimiento de revascularización miocárdica.

En la mujer, por un lado, se infroutiliza en situaciones clínicas en las que las guías de actuación clínica recomiendan su utilización, y por otra parte, tras su realización se documenta la ausencia de lesiones obstructivas en un porcentaje significativamente mayor que en los hombres, en todos los grupos etarios.<sup>59,60,61,62</sup> El Euro Heart Survey (EHS)<sup>63</sup>, un estudio multicéntrico europeo del año 2002, que incluyó 2779 pacientes con angina estable, de los cuales el 43% eran mujeres, procedentes de 197 centros, demostró que a las mujeres se les realizaron menos pruebas no invasivas, angiografías coronarias y procedimientos de revascularización miocárdica que a los hombres, a pesar de que estas tenían un perfil de riesgo más desfavorable. Aun hoy se siguen detectando diferencias entre sexos, no solo en la indicación de CACG, sino incluso en la indicación de revascularización, una vez documentada la EAC. Es importante destacar que la AC permite estudiar la luz interna de las arterias coronarias, no siendo capaz de detectar la disfunción endotelial ni las alteraciones funcionales de la autorregulación coronaria macrovascular o microvascular, componentes importantes en la fisiopatología de la isquemia miocárdica en la mujer. En el estudio WISE<sup>64,65</sup> la tasa de coronarias sin lesiones obstructivas fue del 34%, y el 57% no tenía lesiones > 50% (Figura 5). Sin embargo, el pronóstico de las mujeres con estudios angiográficos "normales" pero con tests no invasivos de isquemia positivos fue peor que el observado en mujeres sin evidencia de isquemia. Esto apoya el concepto de que la "ausencia de lesiones coronarias" no necesariamente significa adecuada perfusión coronaria, y por ende no descarta el diagnóstico de CI.

### Conceptos clave

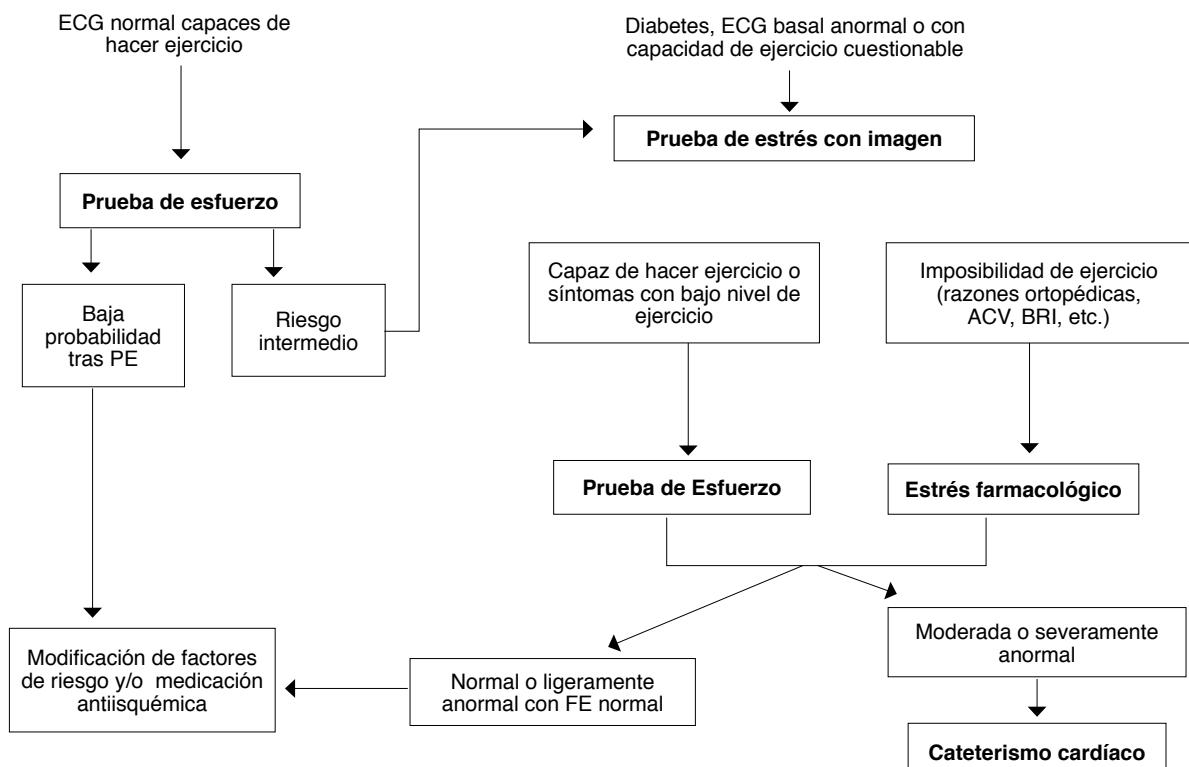


Fig. 4. Mujeres con probabilidad intermedia-alta con síntomas de dolor torácico típico y atípico. Tomado de Mieres et al. Role of non invasive testing in the clinical evaluation of woman with suspected coronary artery disease. American Heart Association. Circulation. 2005; 111:682- 96.

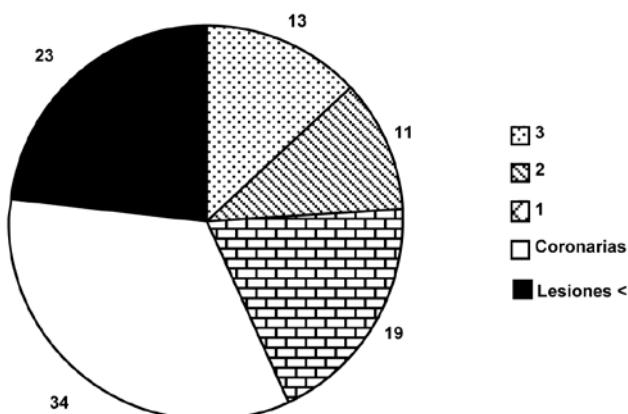


Fig. 5. Hallazgos angiográficos en mujeres remitidas para la realización de CACG con la sospecha de enfermedad arterial coronaria en el estudio WISE. Adaptado de Sharaf BL, Pepine CJ, Kerensky RA, Reis SE, Reichek N, Rogers WJ, et al. WISE study group. Detailed angiographic analysis of women with suspected ischemic chest pain (pilot phase data from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation [WISE] Study Angiographic Core Laboratory). Annual Journal of Cardiology. 2001; 87:937-4.

- En aquellas mujeres con una probabilidad pre-test intermedia o alta para CI, con un trazado electrocardiográfico interpretable y que sean capaces de realizar un ejercicio físico máximo, se recomienda utilizar la PEG como estudio de primera línea, a pesar de que la misma presenta una menor rentabilidad diagnóstica respecto al hombre.
- En caso de no cumplir con dichos requisitos, el valor diagnóstico y pronóstico de las pruebas funcionales objetivadas por imágenes está firmemente establecido, aportan un valor adicional al uso de las variables clínicas y a la PEG aislada, y no presentan dichas diferencias en cuanto a la rentabilidad diagnóstica entre ambos géneros.
- La AC es la prueba de referencia para el diagnóstico de CI y pilar fundamental para la realización de procedimientos de revascularización miocárdica. A pesar de que múltiples guías recomiendan su utilización, sin diferencias en cuanto a su indicación respecto al género masculino, dicho recurso es infrautilizado en la mujer.
- Angiográficamente, en el género femenino se evidencia la ausencia de lesiones obstructivas en un porcentaje significativamente mayor que en los hombres. El pronóstico de las mujeres con estudios angiográficos sin alteraciones pero con tests no invasivos de isquemia positivos fue peor que el observado en mujeres sin evidencia de isquemia. Esto apoya el concepto de que tras una AC la "ausencia de lesiones coronarias" no necesariamente significa adecuada perfusión miocárdica, y por ende no descarta el diagnóstico de CI en la mujer.

## CONDUCTA TERAPÉUTICA

### Tratamiento médico

El tratamiento médico de la CI presenta diferencias significativas entre ambos géneros. Dicha conducta no está basada en la evidencia de una respuesta terapéutica diferente, sino en la utilización inadecuada de los recursos disponibles en el sexo femenino. Se desconoce aún el impacto de estas diferencias en el pronóstico de esta entidad. Respecto a dicho punto, el estudio CASS<sup>66</sup> demostró que las mujeres bajo tratamiento médico presentan una mayor sobrevida con respecto a los hombres, cuando existe lesión de uno o dos vasos demostrada angiográficamente. Sin embargo y en contrapartida, estudios

donde el tratamiento farmacológico en pacientes mujeres era subóptimo se observó con un peor pronóstico vital. Por otra parte, un reciente estudio acerca de las diferencias de género y la eficacia del tratamiento de la EAC demostró beneficios similares del tratamiento con antiagregantes plaquetarios, beta bloqueantes, nitritos, inhibidores de la enzima conversora de angiotensina y fibrinolíticos. En lo que respecta a la utilización de antiagregantes plaquetarios, diversos estudios han demostrado una significativa subutilización en las mujeres. Para el ácido acetil salicílico (AAS) los estudios PRIAMHO II<sup>46</sup>, CRUSADE<sup>67</sup> y DESCARTES<sup>45</sup> han confirmado dicha afirmación. Una rama el estudio Nurses Health Study (NHS)<sup>68</sup> demostró una reducción del riesgo relativo de mortalidad cardiovascular de 0,61 y de cualquier causa de 0,66 bajo dicho tratamiento. Las pacientes de edad más avanzada, portadoras de DM, con CI sintomática y con antecedentes de IAM fueron las que obtuvieron mayores beneficios. El estudio CRUSADE<sup>63</sup> también reveló la infrautilización de los inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa (IGP IIb-IIIa) en el sexo femenino. Es interesante destacar que estos fármacos proporcionan un beneficio adicional al AAS en el contexto de síndromes coronarios agudos (SCA) ya sea IAM o angina inestable de alto riesgo en el sexo femenino. El estudio PRIAMHO II<sup>46</sup> ha concluido que ocurre un fenómeno similar para el caso del clopidogrel. Estos datos indicarían que el fenómeno de agregación plaquetaria podría tener un rol de mayor importancia y por ende precisar una inhibición más agresiva en el género femenino. En lo que respecta al uso de anticoagulantes, tanto heparinas de bajo peso molecular (HBPM) como heparinas no fraccionadas (HNF), existe también una menor utilización en el sexo femenino a pesar de comportar un beneficio similar al que proporcionan en el género masculino. Los beta bloqueantes (BB) son otro grupo farmacológico que brinda notables beneficios en la CI independientemente del género. Sin embargo los estudios PRIAMHO II<sup>62</sup>, DESCARTES<sup>64</sup> y CURE<sup>69</sup> han confirmado la subutilización de dichos fármacos en mujeres con CI. Respecto a las estatinas existe una problemática similar, siendo conocido el beneficio que producen en dicha entidad, y siendo este independiente del género; los estudios PRIAMHO II<sup>62</sup>, DESCARTES<sup>64</sup> y CRUSADE<sup>63</sup> también confirman su menor utilización en las mujeres. Para el caso de los inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (IECA) la conducta es diferente, ya que se ha demostrado una utilización mayor en las mujeres portadoras de CI, quizás debido al hecho de que en este género existe una mayor proporción de HTA y de DM que en el sexo masculino. Respecto a los procedimientos de reperfusión miocárdica farmacológica mediante fibrinolíticos los beneficios son similares en ambos sexos. El estudio PRIAMHO II<sup>62</sup>, y el registro ISRAEL mostraron diferencias en lo que respecta a la indicación de dicha terapéutica, siendo significativamente mayor en el sexo masculino. Sin embargo, una vez realizados los ajustes estadísticos multivariados correspondientes dichas diferencias significativas tienden a desaparecer.

### TRATAMIENTO INTERVENCIONISTA

#### Angioplastia coronaria transluminal percutánea

Luego de la AC, y aunque las guías de actuación clínica no establecen diferencias en las indicaciones, el tratamiento de reperfusión miocárdica mediante angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) se realiza con menor frecuencia en las mujeres.<sup>70,71</sup> Inicialmente la ACTP con balón mostraba una menor tasa de éxitos y mayores tasas de complicaciones y mortalidad en el sexo femenino, que llegaba a duplicar o triplicar la observada en varones.<sup>66</sup> Sin embargo a mediano y largo

**Tabla III. Diferencias de género en los resultados iniciales de la ACTP programada.**

Estudio y año	Serie bibliográfica	Éxito según angiografía (%)		Complicaciones (%)		Mortalidad (%)	
		Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres
Cowley y cols., 1985	NHLBI, 1978-1982	56,6	56,6	27,2	19,4	1,7	0,3
Kelsey y cols., 1993	NHLBI, 1985-1986	89	89	29	20	2,6	0,3
Arnold y cols., 1994	Clínica Cleveland 1980-1988	93,6	93,3	9	7	1,1	0,3
Weintraub y cols., 1994	Emory, 1980-1991	90,8	89,7			0,7	0,1
Bell y cols., 1993	Clínica Mayo 1979-1987	87	90			2,9	1,4
Welty y cols., 1994	Deaconess, 1981-1989	89,6	91,2			0,6	0,9
Malenka y cols., 1999	Northern New England 1990-1993	87,9	87,2	8,3	7,8	4,1	3,2
O'Connor y cols., 1999	Northern New England 1994-1996					1,3	0,96

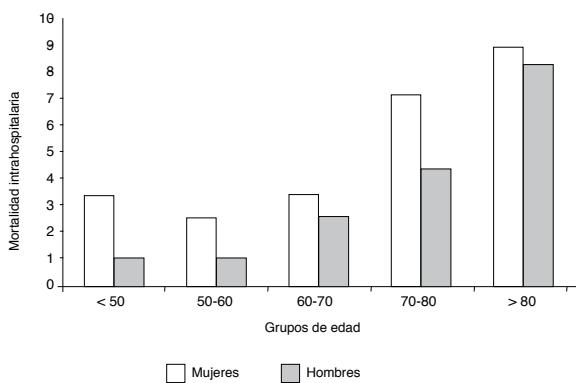
Modificado de Eugene Braunwald, Douglas P. Zipes, Peter Libby. Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine, 6th. Ed.; 2004; Cap. 58; pág. 2521

plazo las diferencias se reducían o tendían a desaparecer.<sup>67,72</sup> Con el desarrollo de nuevas técnicas y de notorios avances en el material utilizado, incluyendo la generalización en el uso de dispositivos endovasculares (stent), los resultados de la ACTP evidenciables angiográficamente mejoraron de forma significativa, y las diferencias entre ambos sexos se redujeron (Tabla III). Como sustento de lo anteriormente expresado, los datos preliminares más recientes del National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI), Dynamic Registry, y del Northern New England Data Bases indican que la diferencia observada en los resultados de estas técnicas respecto al género se está reduciendo, fundamentalmente debido al advenimiento de nuevas técnicas y dispositivos. En la actualidad, el éxito de la técnica depende más del tipo de lesiones coronarias que de las características del paciente. No se han evidenciado diferencias significativas en cuanto a complicaciones isquémicas de la ACTP (disecciones u oclusiones arteriales) ni en las tasas de reoclusiones subagudas o tardías entre ambos géneros. Sin embargo, las complicaciones vasculares y hemorrágicas<sup>73</sup> (hematomas, seudoaneurismas, fistulas arteriovenosas, necesidad de terapia transfusional y de cirugía reparadora) siguen siendo más frecuentes en mujeres. La insuficiencia renal inducida por contraste es también más frecuente en el sexo femenino, en parte por la asociación con factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal crónica como la edad avanzada, la DM y la HTA, pero también como factor independiente.<sup>74</sup> La mortalidad asociada al procedimiento es discretamente mayor en el sexo femenino, pero tiende a igualarse cuando se ajusta al perfil de riesgo de la población. Lansky et al<sup>75</sup> han analizado los resultados de la mortalidad hospitalaria, y a largo plazo en hombres y mujeres luego de recibir tratamiento con ACTP. Dicho análisis demostró un peor pronóstico en la fase aguda para el sexo femenino. Las razones que explicarían este fenómeno parecen deberse a una acumulación mayor de factores comórbidos en la mujer, como la edad avanzada, HTA, DM, dislipemias, IC, menor calibre arterial en relación a la menor superficie corporal y otras enfermedades asociadas. Luego de una ACTP exitosa, las mujeres presentan más frecuentemente angina persistente, lo cual ha sido atribuido a disfunción endotelial o microvascular.<sup>76</sup> La IC es también más frecuente en las mujeres, pero la misma sería atribuida principalmente a disfunción diastólica

ya que la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) tras un evento coronario suele ser mejor en el sexo femenino. En cuanto a la reestenosis, no existen diferencias significativas de género para la mayoría de los estudios y registros. Sin embargo tras la implantación de un stent convencional, las tasas de reestenosis tienden a ser mayor en las mujeres.<sup>77</sup> Esto se debe a otras características que favorecen dicho fenómeno, como el menor tamaño de los vasos y la mayor frecuencia de DM y disfunción endotelial. La utilización cada vez más extendida de dispositivos vasculares fármaco activos (stents liberadores de drogas) han reducido significativamente la incidencia de reestenosis y la necesidad de CRM de igual manera en hombres y mujeres. El pronóstico alejado sería similar para hombres y mujeres, pero estas tendrían una mayor probabilidad de presentar eventos coronarios menores (angina recurrente o persistente), y los hombres eventos coronarios mayores como IAM, necesidad de CRM y muerte.

#### Cirugía de revascularización miocárdica

En la actualidad, entre 20 y 30% de los procedimientos quirúrgicos de revascularización miocárdica se realizan en pacientes de sexo femenino<sup>78</sup>, porcentaje que ha ido aumentando en los últimos años. Las guías de práctica clínica y los documentos de consenso establecen las mismas recomendaciones para ambos géneros<sup>79</sup>, a pesar de lo cual dicho procedimiento es utilizado con menor frecuencia en el sexo femenino. La mortalidad de la cirugía de revascularización miocárdica (CRM) ha sido consistentemente más alta en las mujeres que en los varones.<sup>80</sup> El registro del ACC informó una mortalidad de 4,5% en el sexo femenino frente a 2,6% en el sexo masculino ( $p < 0,0001$ ). Este hecho puede ser debido a que las mujeres tratadas con CRM constituyen una población de mayor riesgo que los varones por la coexistencia de otros factores como edad avanzada, DM, HTA, IC, arterias coronarias de menor tamaño o urgencia de la intervención, todos ellos con implicancias en las tasas de mortalidad. Por tanto, y tal como ocurre con la ACTP, los factores relacionados con el paciente, principalmente la comorbilidad, parecen ser cada vez más importantes para establecer el pronóstico. En los últimos años, la mortalidad operatoria de la CRM en ambos sexos, corregida para la comorbilidad, se ha ido acercando, aunque sigue siendo superior en las mujeres.<sup>81,82</sup> Esta diferencia es



**Fig. 6. Mortalidad perioperatoria de la cirugía coronaria en varones y mujeres según grupos de edad.** Adaptado de Vaccarino V, Abramson JL, Veledar E, Weintraub WS. Sex differences in hospital mortality after coronary artery bypass surgery: evidence for a higher mortality in younger women. *Circulation*. 2002; 105:1176-1181.

máxima en pacientes < 50 años, donde la mortalidad de las mujeres triplica a la de los hombres (3,4% frente a 1,1%), y se va reduciendo con la edad hasta desaparecer en las mayores de 80 años (Figura 6). Las complicaciones postoperatorias<sup>83</sup> como el IAM o la necesidad de ventilación mecánica invasiva prolongada, son similares en ambos sexos. Sin embargo, en las mujeres se observa una mayor frecuencia de falla cardíaca, bajo gasto, y falla renal, lo que probablemente refleja la necesidad de realizar un ajuste óptimo de la precarga en relación con la alta prevalencia de cardiopatía hipertensiva y disfunción diastólica entre estas. Otras complicaciones más frecuentes en el sexo femenino son la fibrilación auricular paroxística y las complicaciones neurológicas. La evolución posquirúrgica de las pacientes tratadas con CRM tiende a ser más tórpida que en los varones, con una recuperación funcional más lenta, mayor frecuencia de angina persistente y más reingresos hospitalarios causados por IC, angor, FA, infecciones y ECV.<sup>84</sup> Sin embargo, la supervivencia a largo plazo es similar, o incluso mejor a la de los varones. Aún se desconoce el impacto de los nuevos procedimientos como la cirugía mínimamente invasiva y sin circulación extracorpórea, pero podrían mejorar el pronóstico de aquellas mujeres más ancianas y con mayor comorbilidad, que presentan un elevado riesgo quirúrgico.

### Tratamiento Hormonal Sustitutivo

Es indudable el efecto beneficioso o “protector” de las hormonas femeninas endógenas en la prevención de la EAC. Dicho fenómeno se explicaría por múltiples factores, dentro de los cuales se destacan la modificación del metabolismo lipídico y de los carbohidratos, el efecto sobre la función endotelial, el rol antiinflamatorio, y la regulación de la hemostasia secundaria (coagulación y fibrinolisis), así como su influencia en los parámetros antropométricos (sobre peso/obesidad). Esto determinaría un menor riesgo aterogénico y trombótico, y una menor incidencia de fenómenos vasoactivos vinculables a disfunción endotelial. Es por esto que las mujeres premenopáusicas presentan un riesgo significativamente menor para el desarrollo de CI que las mujeres posmenopáusicas y que los hombres.

Múltiples estudios observacionales han analizado la utilidad de los estrógenos en la prevención primaria de la EAC, observándose un beneficio significativo en la mayoría de ellos. El NHS<sup>68</sup> reveló que las mujeres que iniciaron el THS previo a la menopausia presentaron un riesgo relativo de EAC de 0.66 para el tratamiento estrogénico aislado, y de 0.72 para la aso-

ciación de estrógenos/progestágenos. Comparativamente, en el grupo que inició el tratamiento tras 10 años posmenopausia, el riesgo relativo fue de 0.87 para el tratamiento estrogénico y de 0.90 para la asociación estrógenos/progestágenos. Este hecho demuestra el beneficio del inicio precoz de la THS sobre el RCVA. Diversos metaanálisis han señalado riesgos relativos entre 0.50 y 0.65 para el desarrollo de EAC y muerte vinculada a la misma, en pacientes usuarias de estrógenos.

Respecto a la prevención secundaria, diferentes estudios han concluido que las mujeres con tratamiento estrogénico actual o previo presentaban menor índice de lesiones coronarias demostradas angiográficamente en comparación con pacientes sin THS. Así mismo existen datos que confirman que en pacientes con similar patrón angiográfico de EAC, la supervivencia a largo plazo es mayor en mujeres bajo dicho tratamiento, y estas presentan menores tasas de reestenosis post ACTP. Aunque las afirmaciones previas parecerían contundentes respecto al rol benéfico de los estrógenos en la CI, los ensayos clínicos con un diseño metodológico de valor estadístico han cuestionado su beneficio potencial. El Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)<sup>85</sup> es el primer estudio prospectivo aleatorio de THS en prevención secundaria, con un seguimiento de 4,1 años en 2763 mujeres posmenopáusicas, con una edad media de 67 años y con EAC establecida. En el mismo las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a un tratamiento con un comprimido/día de estrógenos equinos conjugados (EEC) asociados a acetato de medroxiprogesterona (AMP) o a placebo. La principal variable analizada del ensayo fueron los eventos coronarios totales y las dos variables secundarias: el IAM no fatal y la muerte de causa coronaria. Dicho estudio, al contrario de lo esperado, no mostró reducción de IAM no fatal, muerte de causa coronaria ni en la mortalidad total en este grupo. El HERS II<sup>86</sup> fue un estudio abierto de vigilancia de acontecimientos que siguió al 93% de las mujeres sobrevivientes del HERS durante 2,7 años adicionales, concluyendo que el THS no redujo el riesgo de eventos coronarios en dicha población. En cambio ambos demostraron un número elevado de efectos adversos, incluyendo un aumento al doble de enfermedad tromboembólica venosa (principalmente en los primeros dos años) y de casi 50% en la tasa de colecistopatía obstructiva que requirió tratamiento quirúrgico.

El WHI<sup>87</sup> fue el primer ensayo aleatorizado de THS controlado con placebo en prevención primaria, que incluyó mujeres sanas de 50 a 79 años de edad. Se asignaron unas 17000 mujeres no histerectomizadas a recibir un comprimido/día de EEC asociados a AMP o placebo, y aproximadamente 10000 mujeres histerectomizadas a un comprimido/día de EEC o placebo. Después de un seguimiento de 5,2 años se interrumpió prematuramente el estudio en el grupo tratado con estrógenos/progestágenos por un aumento inesperado de riesgo de cáncer de mama invasivo (26%) superando los límites preestablecidos. Además en dicho grupo se comprobó un incremento de 29% del riesgo de eventos coronarios, un ascenso de 41% en el riesgo de ictus, y un aumento al doble del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa. Un estudio posterior al ensayo WHI sobre calidad de vida relacionada con el TSH no demostró efectos clínicamente significativos en las variables analizadas. El WHIMS<sup>88</sup>, ensayo complementario del WHI, demostró que entre las mujeres bajo THS el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo o demencia era del doble respecto al grupo control (66 frente a 34%). Partiendo de la información brindada hasta ese momento, en base a los estudios analizados, el grupo de trabajo de los servicios preventivos de los EE.UU. recomendó que el THS no se utilizara sistemáticamente para prevención de EAC en mujeres menopáusicas.

ya que era probable que los efectos adversos del tratamiento superaran los beneficios. El informe de la FDA (Food and Drug Administration) del año 2003, destacaba que los preparados estrogénicos y la asociación estrógenos/progestágenos no estaban aprobados como prevención cardiovascular y entrañaban un mayor riesgo de enfermedad cardíaca global, IAM, ictus y cáncer de mama. Las recomendaciones para la indicación de THS cuando existen síntomas menopáusicos moderados y graves establecían que debía prescribirse en la menor dosis eficaz y durante el período de tiempo más breve posible. Los organismos reguladores del Reino Unido y Europa realizaron recomendaciones similares. Posteriormente, el ensayo WAVE<sup>89</sup> asignó aleatoriamente a mujeres menopáusicas con evidencia angiográfica de EAC (prevención secundaria) a recibir tratamiento de THS y suplementos de vitaminas antioxidantes contra placebo. Tras un seguimiento de 2.8 años el grupo de THS asociado a tratamiento antioxidante no presentó beneficios cardiovasculares evidentes clínica ni angiográficamente, y además este grupo tuvo un mayor riesgo de mortalidad y de IAM no fatal. En el estudio ESPIRIT<sup>90</sup> 1.070 mujeres que sobrevivieron a un primer IAM fueron asignadas aleatoriamente a recibir estradiol o placebo. A los 2 años de seguimiento no se observó una disminución del riesgo global de eventos cardíacos adicionales, ni diferencias en la frecuencia de infarto o muerte de causa cardíaca en el grupo con THS. El ensayo WELLHART<sup>91</sup> que incluyó 226 mujeres menopáusicas con EAC documentada, comparó los datos angiográficos basales y tras un seguimiento medio de 3,3 años. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a recibir THS o placebo, añadiendo además un tratamiento hipolipemiante. No se identificó un efecto significativo del THS sobre la progresión angiográfica de la ateroesclerosis coronaria. Tres metaanálisis actuales acerca del THS han hecho una revisión sobre todos los datos disponibles acerca de los efectos de la misma sobre el cáncer de endometrio y de mama, en la fractura de cadera, el ataque cerebro vascular (ACV) y la EAC. De la combinación de estos datos junto al análisis de la incidencia y mortalidad de dichas enfermedades se obtuvieron cálculos sobre la modificación en la esperanza de vida bajo este tratamiento.

Las conclusiones obtenidas no demostraron diferencias estadísticamente significativas que justificasen su indicación. Las directivas de la AHA para la prevención de las enfermedades cardiovasculares en mujeres definieron el THS en la posmenopausia como intervención de clase III A, es decir sin beneficios probados y con potenciales efectos adversos, basado en ensayos clínicos aleatorizados.

La Cochrane Data Base of Systematic Reviews que analizó el THS como prevención de las enfermedades cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas no identificó efectos protectores sobre las variables evaluadas: mortalidad por cualquier causa, muerte cardiovascular, IAM no fatal, enfermedad tromboembólica venosa, o ictus. Por el contrario en dicho grupo se identificó una mayor incidencia de trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP) e ictus, en comparación con placebo. Esto se tradujo en la recomendación de no iniciar THS como prevención de eventos cardiovasculares en mujeres menopáusicas con o sin enfermedad cardiovascular establecida. Respecto a los moduladores selectivos del receptor estrogénico como el Raloxifeno, el ensayo RUTH<sup>92</sup> demostró que no producen efectos beneficiosos a nivel cardiovascular en mujeres menopáusicas con un mayor riesgo de acontecimientos coronarios. Probablemente el tipo de preparado hormonal y la vía de administración tengan importancia en los resultados sobre los efectos pretendidamente cardioprotectores. El uso de fitoestrógenos se perfila actualmente como un método adecuado de prevención cardiovascular. Por tanto,

hasta el momento actual, a pesar de las pruebas convincentes procedentes de los estudios observacionales realizados que sugieren que el THS confiere un beneficio cardiovascular, los resultados provenientes de ensayos clínicos aleatorizados de riguroso diseño estadístico revelan que el mismo no previno los episodios cardiovasculares clínicos y que por el contrario, se asoció con un porcentaje significativo de efectos adversos, siendo actualmente recomendable únicamente el uso de fitoestrógenos.<sup>93</sup>

### Conceptos clave

- El tratamiento médico de la CI presenta diferencias significativas entre ambos géneros.
- Múltiples ensayos clínicos demuestran la subutilización de aquellas drogas demostradamente eficaces en el tratamiento de esta entidad en el género femenino. Dicha conducta no está basada en la evidencia de una respuesta terapéutica diferente, sino en la utilización inadecuada de los recursos terapéuticos actualmente disponibles.
- Respecto a los métodos de reperfusión coronaria, los beneficios en los procedimientos farmacológicos mediante fibrinolíticos son similares en ambos sexos.
- Las guías de actuación clínica no establecen diferencias en las indicaciones ACTP entre ambos géneros, sin embargo, el tratamiento de reperfusión miocárdica mediante la misma se realiza con menor frecuencia en las mujeres.
- La CRM también ha sido y aún es utilizada con menor frecuencia en el sexo femenino, sin que existan razones que lo justifiquen.
- En lo que respecta a la THS, hasta el momento actual los resultados provenientes de ensayos clínicos aleatorizados revelan que la misma no previno los episodios cardiovasculares, y que por el contrario se asoció con un porcentaje significativo de efectos adversos, por esta razón actualmente las guías no recomiendan su utilización sistemática.

### CONCLUSIONES

La enfermedad cardiovascular en general y particularmente la CI, constituyen una importante fuente de morbimortalidad en la mujer. El conocimiento insuficiente de las características específicas de dicha entidad en mujeres es debido en gran parte a la escasa inclusión de estas en los ensayos clínicos aleatorizados. Es por esto que en los últimos años diversos ensayos incluyeron un mayor número de mujeres constituyendo la base principal del reciente conocimiento respecto a la EAC en la mujer. Aunque a edades más tempranas la CI puede ser debida a factores microvasculares y a disfunción endotelial, en la mujer posmenopáusica, la enfermedad aterosclerótica de las arterias coronarias es la causa más frecuente de la misma. La sintomatología más atípica, la menor precisión diagnóstica de las pruebas no invasivas y la infrautilización de la AC, son factores que dificultan el diagnóstico oportuno de esta entidad. El tratamiento farmacológico de la CI en la mujer subutiliza fármacos demostradamente eficaces para esta entidad, inclusive en aquellas situaciones en las que las guías de actuación recomiendan su utilización. Los tratamientos invasivos de última generación como los stents fármaco-activos y la revascularización arterial mínimamente invasiva, aportan beneficios similares en ambos géneros. Sin embargo y a pesar de ello, los estudios clínicos aleatorizados confirman su menor utilización en el sexo femenino. Por tanto, las mujeres con CI acceden con menor frecuencia a un adecuado diagnóstico y tratamiento, tanto médico como intervencionista, lo cual incide en el carácter pronóstico de la enfermedad. Debido

fundamentalmente a las características más desfavorables de las mujeres con EAC (mayor edad e incidencia de HTA, DM, dislipemia, ICC y ECV) los eventos hospitalarios adversos (muerte, reinfarto, IC, ACV y hemorragia) también son más frecuentes en estas. Entre las medidas que podrían contribuir a mejorar la evolución de la CI en la mujer, se deberían incluir campañas de información general para alertar a la población femenina acerca del riesgo cardiovascular y sensibilizar a los médicos sobre este problema. Una adecuada educación acerca de su real incidencia y prevalencia, de la frecuente presentación atípica, con el objetivo de favorecer la referencia más temprana de la paciente al especialista, y una optimización en la utilización de los recursos diagnósticos y terapéuticos existentes, podría mejorar el pronóstico de esta entidad en el sexo femenino.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Heart Association (AHA) and cardiovascular diseases: statistics. Statistical fact sheet-populations (www.americanheart.org/downloadable/heart/).
2. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, King K, Limacher M, Oparil S, et al. Guide to preventive cardiology in women. *Circulation* 1999; 99:2480-4.
3. Mosca L, Appel LJ, Benjamín EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi RP, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in woman. *Circulation* 2004; 109:672-93.
4. Mosca L, Ferris A, Fabunmi R, Robertson RM. Tracking women's awareness of heart disease. An American Heart Association National Study. *Circulation* 2004; 109:573-9. (50)
5. Stramba Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the ESC. *Eur Heart J* 2006; 27:994-1005.
6. Murphy J, Lloyd M, Mayo Clinic Cardiology 3rd edition. 2007;751-760.
7. Jousilahti P, Vartiainen E, Toumiletho J, Puska P: Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: A prospective follow-up study of 14,786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation*, 1999; 99:1165.
8. Rotberg T, Segovia E, Gorodezky M. Infarto de miocardio en el sexo masculino y femenino. *Arch Inst Cardiol Méx* 1978; 48: 631-652.
9. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al: Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk-factors assessment equations: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 1999; 100:1481.
10. Spelsberg A, Ridker PM, Manson JE: Carbohydrate metabolism, obesity and diabetes. In Douglas PS (Ed): *Cardiovascular Health and Disease in Women*. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p 191.
11. Anand SS, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH, Keltai M, Diaz R, Rangarajan S, Yusuf S; INTERHEART Investigators. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J*. 2008 Apr;29(7):932-40.
12. Fried LP, Becker DM: Smoking and cardiovascular disease. In Douglas PS (Ed): *Cardiovascular Health and Disease in Women*. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p 217.
13. Laszlo KD, Janszky I, Ahnve S. Income and recurrent events after a coronary event in women. *Eur J Epidemiol*. 2008;23(10):669-80.
14. Shapiro S, Sloane D, Rosenberg L, et al: Oral contraceptive use in relation to myocardial infarction. *Lancet* 1979, 1:743
15. Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation*,1994;89:1329.
16. Denke MA: Primary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *Am J Med*,1999;(2A),48S:107.
17. Eaker ED, Castelli WP: Coronary heart disease and its risk factors among women in the Framingham Study. In Eaker ED, Packer B, Wenger N, et al. (eds): *Coronary heart disease in women*. New York, Haymarket Doyma,1987,122.
18. Miller BT: Lipids, lipoproteins, women and cardiovascular disease. *Atherosclerosis*,1994;S73:180.
19. Petretta M, Costanzo P, Perrone-Filardi P, Chiariello M., Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2008 Sep 13. [Epub ahead of print].
20. Ventura J. Riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica. *Revista Uruguaya de Cardiología* 2006; 21: 143-157.
21. R. Marín, M. A. Goicoechea, M. Gorostidi, A. Cases, J. Díez, G. Escolar, F. Fernández-Vega, R. Palomar, E. Rodrigo, I. Martínez, J. Segura. Guía de la Sociedad Española de Nefrología sobre riñón y enfermedad cardiovascular. 2006
22. Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 1997; 126:32-35.
23. Eriksson M, Egberg N, Wamala S, et al: Relationship between plasma fibrinogen and coronary Heart disease in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999;19:67.
24. Pollin IS, Kral BG, Shattuck T, Sadler MD, Boyle JR, McKillop L, Campbell C, Ashen MD, Nasir K, Redberg RF, Brintzenhofeszoc K, Blumenthal RS, Michos ED. High prevalence of cardiometabolic risk factors in women considered low risk by traditional risk assessment. *J Womens Health (Larchmt)*. 2008 Jul-Aug;17(6):947-53.
25. Buchanan C, Rodgers G, Branch D; The inherited thrombophilias: genetics, epidemiology, and laboratory evaluation. *Best Prac Res Clin Obst Gyn*. 2003;17,3; 397-411.
26. Weksler BB: Hemostasis and thrombosis. In Douglas PS (Ed): *Cardiovascular Health and Disease in Women*. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p 231.
27. Glueck et al. Thrombophilia- hipofibrinolysis and atherothrombotic cardiovascular disease less than age 45 years. *Translat Res* 2007; 003: 93-100.
28. Nygard O, Nordrehaud JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE: INCLUDEPICTURE "http://www.hdcn.com/images/spacer.gif" \\* MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://www.hdcn.com/images/spacer.gif" \\* MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://www.hdcn.com/images/spacer.gif" \\* MERGEFORMATINET INCLUDEPICTURE "http://www.hdcn.com/images/spacer.gif" \\* MERGEFORMATINET Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease; *N Engl J Med* (Jul) 337:230-236; 1997.
29. Chambliss LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szkoł M, Sharrett AR and Clegg LX; American Journal of Epidemiology Vol. 146, No. 6: 483-494; Copyright © 1997 by The Johns Hopkins University School of Hygiene and Public Health; Association of Coronary Heart Disease Incidence with Carotid Arterial Wall Thickness and Major Risk Factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993.
30. Verhoef P, et al. MTHFR 677CT Polymorphism and Risk of Coronary Heart Disease. A metaanalysis. *JAMA*. 2002;288:2023-2031.
31. Ridker Pm, Hennekens CH, Buring JE, Rifai NC: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*, 2000; 342:836-843.
32. Ridker Pm, Buring JE, Shih J, et al: Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*, 1998; 98:731-733.
33. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20;359(21):2195-207.
34. Bush TL, Fried LP, Barret Connor E: Cholesterol, lipoproteins, and coronary heart disease in women. *Clin Chem*, 1988; B60:34.
35. Manson JE, Stampfer MJ, Willet WC, et al: Physical activity and incidence of coronary heart disease and stroke in women. *Circulation*, 1995; 91:927.
36. Haynes SG, Czajkowski SM: Psychosocial and environmental correlates of heart disease. In Douglas PS (Ed): *Cardiovascular Health and Disease in Women*. Philadelphia, WB Saunders,1993,269.
37. Brezinka V, Kittel F: Psychosocial factors of coronary heart disease

- in women. *Soc Sci Med*, 1996; 42:1351.
38. Muller JE, Abela GS, Nesto RW, Toftor GH: Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques: The lexicon of a new frontier. *J Am Coll Cardiol*, 1994; 23:809.
39. Lobo RA: Hormones, hormone replacement therapy, and heart disease. In Douglas PS (Ed): *Cardiovascular Health and Disease in Women*. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p 153.
40. Chasan-Taber L, Stampfer MJ: Epidemiology of oral contraceptives and cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 128:467, 1998.
41. Dunn N, Thorogood M, Faragher B, et al: Oral contraceptives and myocardial infarction: Results of de MICA case-control study. *BMJ* 318:1579, 1999.
42. Kannel WB: The Framingham Study: historical insight on the impact of cardiovascular risk factors in men versus women. *J Gend Specif Med*. 2002; 5:27-37.
43. Bowker TJ, Turner RM, Wood DA, Roberts TL, Curzen N, Gandhi M, et al. A national Survey of Acute Myocardial Infarction and Ischaemia (SAMII) in the UK: characteristics, management and in-hospital outcome in women compared to men in patients under 70 years. *Eur Heart J*. 2000; 21:1458-63.
44. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Werf F, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patient's with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *N Engl J Med*. 1999; 341:226-32.
45. Merz CN, Kelsey SF, Pepine CJ, Reichek N, Reis SE, Rogers WJ, et al. The Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: protocol design, methodology and feasibility report. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33:1453-61.
46. Pepine CJ, Balaban RS, Bonow RO, Diamond GA, Johnson BD, Johnson PA, et al; National Heart, Lung and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation. Women's Ischemic Syndrome Evaluation: current status and future research directions: report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop: October 2-4, 2002: Section 1: diagnosis of stable ischemia and ischemic heart disease. *Circulation*. 2004; 109:44-6.
47. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Sub study Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 1621-1628.
48. Bueno H, Baradají A, Fernández-Ortiz A, Marrugat J, Martí H, Heras M, en nombre de los investigadores del Estudio DESCARTES. Manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en España. Estudio DESCARTES (Descripción del Estado de los Síndromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal Español). *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:244-52.
49. Reina A, Colmenero M, Aguayo de Hoyos E, Arós F, Martí H, Claramonte R, et al, on behalf of the PRIAMHO investigators. Gender differences in management and outcome of patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. En prensa.
50. Methot J, Hamelin BA, Bogaty P, Arsenault M, Plante S, Poirier P.. Does hormonal status influence the clinical presentation of acute coronary syndromes in women? *J Womens Health (Larchmt)*. 2004; 13:695-702.
51. Milner KA, Funk M, Richards S, Wilmes RM, Vaccarino B, Krumholz HM. Gender differences in symptom presentation associated with coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 1999; 84:396-9.
52. Sweitzer NK, Douglas PS. Cardiovascular disease in women. En: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. *Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1951-64.
53. Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, Budoff MJ, Flamm SD, Hundley WG, et al; Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: consensus statement from the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association. *Circulation*. 2005; 111:682-96.
54. Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol*. 1999; 83:660-6.
55. Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, Lauderdale DS, Thisted RA, Wicklund RH, et al. Exercise capacity and the risk of death in women: St James Women Take Heart Project. *Circulation* 2003; 108:1554-9.
56. Mora S, Redberg RF, Cui Y, Whiteman MK, Flaws JA, Sharrett AR, et al. Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all-cause death in asymptomatic women: a 20-year follow-up of the lipid research clinics prevalence study. *JAMA*. 2003;290:1600-7.
57. Shaw LJ, Vasey C, Sawada S, Rimmerman C, Marwick TH. Impact of gender on risk stratification by exercise and dobutamine stress echocardiography: long-term mortality in 4234 women and 6898 men. *Eur Heart J*. 2005;26:447-56.
58. Mieres JH, Shaw LJ, Hendel RC, Miller DD, Bonow RO, Berman DS, et al; Writing Group on Perfusion Imaging in Women. American Society of Nuclear Cardiology consensus statement: Task Force on Women and Coronary Artery Disease- the role of myocardial perfusion imaging in the clinical evaluation of coronary artery disease in women. *J Nucl Cardiol*. 2003;10:95-101.
59. Chiriboga DE, Yarzebski J, Goldberg RJ, Chen Z, Gurwitz J, Gore JM, et al. A community-wide perspective of gender differences and temporal trends in the use of diagnostic and revascularization procedures for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1993;71:268-73.
60. Vaccarino V, Rathore SS, Wenger NK, Frederick PD, Abramson JL, Barron HV, et al. National Registry of Myocardial Infarction Investigators. Sex and racial differences in the management of acute myocardial infarction, 1994 through 2002. *N Engl J Med*. 2005;353:71-82.
61. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, Jacobs AK, Jern MJ, King III SB, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guidelines Update for Percutaneous Coronary Interventions: a Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47:1-121.
62. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología. Guías de Práctica clínica sobre Intervención Coronaria Percutánea. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:679-728.
63. Daly C, Clemens F, López Sendón JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin n, et al. On behalf of the EuroHeart Survey investigators. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation*. 2006;113:490-98.
64. Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, Kelsey SF, Sharaf BL, Reichek N, et al; WISE Investigators. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J*. 2001;141:735-41.
65. Triola B, Olson MB, Reis SE, Rautaharju P, Merz CN, Kelsey SF, et al. Electrocardiographic predictors of cardiovascular outcome in women: the National Heart, Lung and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:51-6.
66. Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K, Rogers WJ, Tyras DH, Berger R, et al. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS). *Circulation*. 1981;64:360-7.
67. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, Peterson ED, Trynosky K, Diercks DB, et al; CRUSADE Investigators. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: large-scale observations from the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the American College of Cardiology/ American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45:832-7.
68. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Post menopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten-year follow-up from the Nurses Health Study. *N Engl J Med* 1991; 325: 756-62.
69. Anand SS, Xie CC, Mehta S, Franzosi MG, Joyner C, Chrolavicius S, et al; CURE Investigators. Differences in the management and prognosis of women and men who suffer from acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:305-19.

70. Kelsey SF, James M, Holubkov AL, Holubkov R, Cowley MJ, Detre KM. Results of percutaneous transluminal coronary angioplasty in women: 1985-1986 NHLBI Coronary Angioplasty Registry. *Circulation.* 1993;87:720-7.
71. Perers E, Caidahl K, Herlitz J, Karlsson BW, Karlsson T, Hartford M. Treatment and short-term outcome in women and men with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol.* 2005;103:120-7.
72. Jacobs AK, Kelsey SF, Brooks MM, Faxon DP, Chaitman BR, Bittner V, et al. Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization: a report from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation.* 1998;98:1279-85.
73. Lansky AJ, Hochman JS, Ward PA, Mintz GS, Fabuni R, Berger PB, et al. Percutaneous coronary intervention and adjunctive pharmacotherapy in women. A statement for Healthcare Professionals from the AHA. *Circulation.* 2005;111:940-53.
74. Iakovou I, Dangas G, Mehran R, Lansky AJ, Ashby DT, Fahy M, et al. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol.* 2003;15:18-22.
75. Lansky A, Hochman J, Ward P, Mintz G, Fabuni R, Berger P. Percutaneous coronary intervention and adjunctive pharmacotherapy in women. *Circulation.* 2005;111:940-53. [Medline]
76. Bell MR, Grill DE, Garret KN, Berger PB, Gersh BJ, Holmes DR Jr. Long-term outcome of women compared with men after successful coronary angioplasty. *Circulation.* 1995; 91:2876-81.
77. Mehilli J, Kastrati A, Bollwein H, Dibra A, Schuhlen H, Dirschinger J, et al. Gender and restenosis after coronary artery stenting. *Eur Heart J.* 2003; 24:1523-30.
78. Herrero J. Cirugía coronaria. Evolución en la última época. Indicaciones y resultados actuales. *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58:1107-16.
79. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. AHA web site: [www.americanheart.org/downloadable/heart/](http://www.americanheart.org/downloadable/heart/).
80. Abramov D, Tamariz MG, Sever JY, Christakis GT, Heenan AL, et al. The influences of gender on the outcome of coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 2000; 70:800-5.
81. Mack MJ, Brown PP, Kugelmas AD, Battaglia SL, Tarkington LG, Simon AW, et al. Current status and outcomes of coronary revascularization 1999 to 2002: 148,396 surgical and percutaneous procedures. *Ann Thorac Surg.* 2004; 77:761-6
82. Lansky AJ. Outcomes of percutaneous and surgical revascularization in women. *Prog Cardiovasc Dis.* 2004; 46:305-19.
83. Calafiore AM, Di Mauro M, Canosa C, Di Gianmarco GD, Iaco AL, Contini M. Myocardial revascularization with and without cardio-pulmonary bypass: advantages, disadvantages and similarities. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003; 24:953-60.
84. Herlitz J, Brandrup-Wognsen G, Karlsson BW, Sjoland H, Karlsson T, Caidahl K, et al. Mortality , risk indicators of death, mode of death and symptoms of angina pectoris during 5 years after coronary artery bypass grafting in men and women. *J Intern Med.* 2000; 247:500-6.
85. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al, for the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA.* 1998; 280:605-13.
86. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al, for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA.* 2002; 288:49-57.
87. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288:321-33.
88. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al for the WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 289:2651-62.
89. Kelemen M, Vaidya D, Waters DD, Howard BB, Cobb F, Younes N, et al. Hormone Therapy and antioxidant vitamins do not improve endothelial vasodilator function in postmenopausal women with established coronary artery disease: a sub study of the Women's Angiographic Vitamin and Estrogen (WAVE) trial. *Atherosclerosis.* 2005; 179:193-200.
90. The ESPRIT Team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomized placebo controlled trial. *Lancet.* 2002; 360:2001-8.
91. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, Lobo RA, Shoupe D, Mahrer PR, et al, for the Women's Estrogen/ Progestin Lipid Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial Research Group. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2003; 349:535-45.
92. Wenger NK, Barret-Connor E, Collins P, Grady D, Kornitzer M, Mosca L, et al, for the RUTH Investigators. Baseline characteristics of participants in the Raloxifene Use for the Heart (RUTH) trial. *Am J Cardiol.* 2002; 90:1204-10.
93. Atteritano M, Marini H, Minutoli L, Polito F, Bitto A, Altavilla D, Mazzaferro S, D'Anna R, Cannata ML, Gaudio A, Frisina A, Frisina N, Corrado F, Cancellieri F, Lubrano C, Bonaiuto M, Adamo EB, Squadrito F. Effects of the phytoestrogen genistein on some predictors of cardiovascular risk in osteopenic, postmenopausal women: a two-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Aug;92(8):3068-75.