

Temas de actualidad en cardiología clínica y extrahospitalaria. Un nuevo proyecto: enfermedad cardiovascular en la mujer

Nekane Murga Eizagaechearria^a, Milagros Pedreira Pérez^b, Pilar Mazón Ramos^b
y Ángeles Alonso García^c

^aHospital de Basurto. Servicio de Cardiología. Bilbao. Vizcaya. España.

^bHospital Universitario de Santiago. Servicio de Cardiología. A Coruña. España.

^cHospital Universitario Puerta de Hierro. Servicio de Cardiología. Madrid. España.

La cardiopatía isquémica ha sido considerada erróneamente como una enfermedad sin importancia en la mujer, debido a su baja frecuencia durante la etapa fértil, a pesar de que fallece por enfermedad cardiovascular un mayor porcentaje de mujeres que de varones.

Hay diferencias entre las características del riesgo y la enfermedad cardiovascular en las mujeres respecto a los varones, tanto en la presentación clínica como en la evolución, el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento. Son necesarios conocimientos y educación, un precoz y agresivo control de los factores de riesgo y una apropiada actitud diagnóstica y terapéutica.

La American Heart Association ha publicado guías para la prevención cardiovascular en la mujer y la Sociedad Europea de Cardiología va a publicar unas bases científicas para el manejo de la enfermedad cardíaca en las mujeres; los cardiólogos españoles también debemos trabajar en estos aspectos.

Palabras clave: Sexo. Enfermedad coronaria. Diagnóstico. Tratamiento.

Current Topics (2005) in Clinical Cardiology: Cardiovascular Disease in Women

Ischemic heart disease has mistakenly been considered of little relevance to women because it occurs infrequently during the fertile years. This is despite the fact that a larger percentage of women than men die from cardiovascular disease. There are differences in cardiovascular risk factors and disease between females and males, including differences in clinical presentation, disease course, diagnostic criteria, prognosis, and treatment. There is a need for increased information and education, earlier and more aggressive control of risk factors, and a more appropriate approach to diagnosis and treatment. The American Heart Association has published guidelines on the prevention of cardiovascular disease in women and the European Society of Cardiology is planning to publish a scientific statement on the management of heart disease in women. Spanish cardiologists should also consider adopting a similar approach.

Key words: Gender. Coronary disease. Diagnosis. Treatment.

INTRODUCCIÓN

En Europa, la enfermedad cardiovascular (ECV) es la primera causa de muerte en las mujeres (55%) y afecta al censo femenino en mayor medida que a la población masculina (43%)¹. A pesar de esto, las enfermedades vasculares y principalmente las afecciones coronarias se siguen considerando una afección característica de los varones.

Sin embargo, esta terrible realidad no ha provocado aún una respuesta adecuada en los diferentes ámbitos de la sociedad. Cabe esperar que campañas como «Go Red for Women» de la American Heart Association (adoptada también por la World Heart Federation),

«Women at Heart» de la Sociedad Europea de Cardiología y otras iniciativas propuestas en nuestra sociedad, como la formación de un grupo de trabajo de «Enfermedad cardiovascular en la mujer», junto con la aparición de mesas y simposios específicos que forman parte de los programas científicos de los congresos médicos, consigan mejorar esta situación y en los próximos años asistamos a un mayor conocimiento de la ECV en la mujer y a una mejor atención de nuestras pacientes.

En la actualidad, muchas mujeres desconocen el riesgo real que para ellas supone la enfermedad coronaria, que tampoco figura como parte de los programas de prevención en la mayoría de las consultas de atención primaria o cardiología. Como consecuencia, no se realizan las medidas preventivas adecuadas. Todo ello destaca frente a otros procesos, como el cáncer de mama o la osteoporosis que, afortunadamente, sí han tenido un gran impacto en el ámbito sociosanitario, por lo que miles de mujeres sistemáticamente

Correspondencia: Dra. M. Pedreira Pérez.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Santiago.
Travesía de Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. A Coruña.
España.
Correo electrónico: mpedreiraperez@yahoo.es

afrontan exploraciones e intervenciones protocolizadas para su prevención y detección, lo que influye de forma muy favorable en su diagnóstico precoz y en su mejor pronóstico.

El conocimiento actual sobre las cardiopatías está basado en los resultados de las investigaciones realizadas en pacientes varones. Hasta hace poco tiempo, la tasa de inclusión de mujeres en ensayos clínicos (EC) ha sido más baja que la de varones: el 20% en estudios de prevención de enfermedad coronaria, el 30-35% en ensayos de cardiopatía isquémica (CI) y algo más elevada en los de hipertensión arterial (HTA). Lo mismo ocurría con la tasa de inclusión en los diferentes registros. En los últimos años cada vez hay más presencia femenina en los grandes EC, lo que nos va a permitir conocer mejor las diferencias y las peculiaridades existentes y mejorar el tratamiento que ofrezcamos a la mujer con cardiopatía.

FACTORES DE RIESGO EN LA MUJER

Los factores de riesgo (FR) más importantes y clásicos son similares en ambos sexos, pero hay algunas diferencias probadas, principalmente en la diabetes mellitus y la dislipemia. Ya en el estudio Framingham se destacaba que la mujer hipertensa diabética y obesa es más vulnerable a presentar CI que el varón en igualdad de condiciones.

La diabetes mellitus es un potente predictor de riesgo cardiovascular en las mujeres e incrementa las posibilidades de presentar una enfermedad coronaria de 3-7 veces. Este aumento es notable en comparación con la potenciación del riesgo en varones, que es de 2-3 veces^{2,3}.

Los valores bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) son predictores de riesgo de enfermedad coronaria en la mujer de forma más importante que en el varón, especialmente en edades superiores a los 65 años⁴. De igual manera sucede con las cifras elevadas de triglicéridos.

Otro aspecto destacable es el tabaquismo, con un descenso en su consumo menor en mujeres que en varones, y un mayor hábito femenino en edades tempranas.

La obesidad en las mujeres se iguala a la masculina en la quinta década de vida y la supera a partir de la sexta. Su prevalencia sigue aumentando a cualquier edad, con especial tendencia a la distribución abdominal de la grasa, con las consiguientes consecuencias sobre el riesgo cardiovascular que conlleva. El sedentarismo es superior a cualquier edad en las mujeres.

GUÍAS ESPECÍFICAS DE PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

Las características especiales de la ECV en la mujer han impulsado a que la American Heart Association,

TABLA 1. Estrategias de prevención en la práctica clínica

Valorar y estratificar el riesgo: alto/intermedio/bajo/óptimo
Recomendaciones sobre estilo de vida
Intervenciones sobre otros factores de riesgo cardiovascular
La mayor prioridad a partir del riesgo (procedimientos diagnósticos y terapéuticos según el nivel de riesgo objetivo)
Evitar intervenciones clase III (THS)

THS: terapia hormonal sustitutiva

en colaboración con otras 12 sociedades científicas, hayan desarrollado unas guías específicas de prevención cardiovascular en la mujer basadas en la evidencia disponible hasta el momento de su publicación⁵ (tabla 1).

Entre las recomendaciones sobre el estilo de vida se insiste en el abandono del tabaquismo, el ejercicio físico regular, la dieta cardiosaludable, el mantenimiento del peso ideal y la participación en programas de rehabilitación cardíaca (cuando esté indicado).

Se persigue un control óptimo de los FR más importantes, como la HTA, la dislipemia y la diabetes mellitus. El objetivo es lograr una presión arterial < 120/80 mmHg, unos niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) < 100 mg/dl, un cHDL > 50 mg/dl y unas cifras de triglicéridos < 150 mg/dl. En los pacientes diabéticos, la HbA_{1c} no debe superar el 7% y siempre deben instaurarse dieta y cambios en el estilo de vida, añadiendo fármacos cuando sea necesario.

Hay indicaciones farmacológicas específicas en las pacientes de riesgo, con antiagregantes, bloqueadores beta y fármacos que actúan en el sistema renina-angiotensina. También se contempla la terapia anticoagulante como prevención de ictus en pacientes en fibrilación auricular de alto riesgo embólico y el tratamiento antiagregante cuando el riesgo es bajo o hay contraindicación para los anticoagulantes.

Las intervenciones de clase III a las que se hace referencia en las guías son la terapia hormonal sustitutiva (THS) con la combinación de estrógenos y progesterona, los suplementos antioxidantes y el uso sistemático de ácido acetilsalicílico (AAS) en pacientes de bajo riesgo aterotrombótico. Cuando se publicaron estas recomendaciones estaban en marcha estudios con diferentes pautas de THS y de prevención primaria con AAS.

Recientemente se ha publicado el estudio de Ridker et al⁶ sobre prevención primaria de ECV en la mujer con dosis bajas de AAS, que incluyó a 39.876 mujeres «sanas» > 45 años que fueron aleatorizadas a tomar 100 mg AAS cada 48 h frente a placebo, durante un período de 10 años de seguimiento. El objetivo primario era la aparición de infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal, el ictus no fatal o la muerte cardiovascular. Los resultados muestran que el grupo de tratamiento con AAS, en contraposición al no tratado, tiene un descenso del 9% del riesgo de eventos cardiovascu-

lares sin alcanzar la significación estadística. Tampoco resulta eficaz en la prevención en el infarto no fatal o la muerte cardiovascular. Por otro lado, la disminución del 17% de ictus en este grupo sí resulta significativa y alcanza el 24% de reducción en los ictus isquémicos ($p = 0,009$), destacando que el aumento de ictus hemorrágicos no es significativo. En el grupo antiagregado sí fue significativamente superior la necesidad de transfusión por sangrado gastrointestinal ($p = 0,02$). En el grupo de mujeres > 65 años, en cambio, se encontró una disminución significativa del riesgo de los tres objetivos primarios (infarto, ictus y muerte cardiovascular). Estos datos corroboran que en mujeres de bajo riesgo no estaría indicado el tratamiento antiagregante (en las dosis utilizadas en este ensayo) para la prevención del IAM⁶.

CONTROVERSIAS ACTUALES EN EL USO DE LA TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA

La utilización de la THS durante la menopausia había demostrado en estudios epidemiológicos gran beneficio en los síntomas de deprivación hormonal del climaterio, mejoría sobre el sistema osteoarticular y en el sistema nervioso central. Desde el punto de vista del cardiólogo, resulta beneficioso respecto a los FR, reduce la sintomatología anginosa y prolonga el tiempo de esfuerzo, pero con resultados contradictorios sobre la mortalidad cardiovascular. En contrapartida, también se había observado un aumento del riesgo de presentar algunos tumores. Estos estudios tenían importantes limitaciones metodológicas, como el sesgo en la selección y la participación, la ausencia de grupo control y su enorme heterogeneidad.

Con el fin de valorar el efecto de la THS en la CI se diseñaron diversos EC: en prevención primaria destacamos el WHI y el WISDOM, en prevención secundaria, el HERS y el ESPRIT. También se han diseñado trabajos con objetivos angiográficos como el ERA, el WELL-HART y el WAVE, mostrando todos ellos resultados negativos: no hay un efecto beneficioso o incluso se produce una mayor progresión de la aterosclerosis, y no hay diferencia o incluso hay tendencia hacia un aumento en la mortalidad total.

Tras estos resultados desalentadores se plantean algunas dudas respecto a la THS:

1. ¿Puede ser beneficiosa si se inicia precozmente y en mujeres más jóvenes?

En un metaanálisis de 30 estudios aleatorizados de THS frente a placebo, que incluyen el HERS (edad media 63 años) y el WHI (edad media 67 años), con un total 26.708 mujeres, se ha observado una tendencia no significativa a la reducción de la mortalidad cardiovascular en las mujeres < 60 años⁷.

No tenemos respuesta a esta cuestión, pero hay un trabajo en marcha que probablemente aclarará este di-

lema. El estudio en curso (KEEPS), que incluye a 900 mujeres entre 45 y 54 años con síntomas de climaterio, tiene como objetivo primario valorar el efecto de la THS sobre la evolución cardiovascular, con el objetivo de estudiar el engrosamiento de la íntima carotídea mediante ecografía y la progresión del calcio coronario valorado por tomografía de emisión de positrones (PET).

2. ¿Puede explicarse el efecto Jekyll y Hyde por mecanismos de acción básicos?

Se ha demostrado en coronarias de cerdos que cuando se bloquea la óxido nítrico sintetasa, que produce óxido nítrico, la administración de estrógenos produce vasoconstricción. Como la síntesis de óxido nítrico está disminuida en la mujer posmenopáusica, ¿es posible que la administración de estrógenos en la mujer posmenopáusica pueda producir vasoconstricción? Esto explicaría que el efecto beneficioso conocido sobre los FR no se traduzca en protección cardiovascular.

3. ¿Los estrógenos tienen muy poco efecto en la regresión de la aterosclerosis pero sí en evitar su inicio y progresión? ¿Qué papel desempeñan los factores genéticos en la diferente respuesta a los estrógenos?

Se explicaría por ausencia de efecto vasodilatador en la arteria ya enferma. Las modificaciones en el gen del receptor de estrógenos podrían hacer a las mujeres menos sensibles a sus efectos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Es de gran trascendencia para el clínico conocer que en la CI, tanto la angina como el IAM, la sintomatología puede ser «diferente» en las mujeres y que menos de la mitad de ellas presenta dolor típico. En cambio, la sensación de fatiga o un equivalente anginoso (sudación profusa, cansancio o palpitaciones) aparece hasta en un 60% de las ocasiones⁸.

En las mujeres es más frecuente el IAM silente, así como el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, los infartos no transmurales, los reinfarctos precoces y la angina postinfarto.

En el momento de ingreso por IAM, la edad media de las mujeres es superior a la del varón, por la protección natural hormonal hasta la menopausia. En contrapartida, los infartos de la mujer suelen ser más graves y con una mortalidad más elevada. Las mujeres con infarto tienen con mayor frecuencia HTA y diabetes mellitus. Presentan más riesgo de rotura cardíaca, mayor probabilidad de accidente cerebrovascular, la clase Killip suele ser más alta y también lo son la aparición de insuficiencia cardíaca o shock cardiogénico durante la evolución del IAM. Otras complicaciones, como la fibrilación auricular, las taquicardias paroxísticas supraventriculares y el bloqueo auriculoventricular, también son más habituales. Sin embargo, la muerte súbita es menos frecuente en las mujeres.

También hay un interés creciente por las peculiaridades del diagnóstico de la CI en la mujer: se han publicado diferentes revisiones en las que se evalúan los métodos diagnósticos disponibles, pues es un hecho conocido que el rendimiento de las diferentes pruebas es también limitado.

El electrocardiograma de esfuerzo, prueba utilizada con mayor frecuencia para el diagnóstico inicial de la CI en nuestras consultas, tiene menor utilidad práctica en la mujer^{9,10}. Presenta una menor sensibilidad y especificidad, con valores del 61 y el 70%, respectivamente¹¹.

La justificación de esta menor validez diagnóstica de la ergometría clásica es múltiple y en las mujeres jóvenes con bajo riesgo cardiovascular se explica por la menor prevalencia de la enfermedad en la premenopausia y, por lo tanto, una menor probabilidad de presentar lesiones coronarias de forma previa al test¹², y en caso de estar presentes, las estenosis son de menor extensión y severidad. La mayor prevalencia y severidad de la CI en las mujeres según avanza la edad incrementa la sensibilidad del test de esfuerzo, pero también decrece su especificidad.

Pero también hay otras causas muy variadas que interfieren en las pruebas de esfuerzo en las mujeres, como la menor capacidad aeróbica, un menor grado de entrenamiento con un rápido incremento de la frecuencia cardíaca y una mayor dificultad para adaptarse a la cinta o al tapiz. También se ha descrito la mayor frecuencia con la que nos encontramos con alteraciones de la repolarización en el electrocardiograma en reposo y las menores modificaciones del electrocardiograma femenino ante la isquemia. Como posible explicación de estas diferencias asimismo se ha propuesto la mayor prevalencia de prolapso mitral y de enfermedad microvascular, junto con las diferencias hormonales.

Los clínicos han utilizado ampliamente la alternativa de las técnicas de imagen en la mujer para el diagnóstico de CI, ante pruebas de esfuerzo con sospecha de falso positivo. Sin embargo, las imágenes de perfusión con talio también han mostrado sus limitaciones por la presencia de atenuación mamaria y falsas hipocaptaciones. Estos inconvenientes iniciales se han reducido ante la introducción de mejoras técnicas (*gated-SPECT*) y la utilización de isótopos, como el tecnecio sestamibi¹³.

La ecocardiografía con esfuerzo o estrés farmacológico ha mostrado tener una alta sensibilidad y especificidad en mujeres (el 81 y el 86%, respectivamente)¹⁴ sin diferencias entre ambos sexos. Recientemente se ha publicado un trabajo que muestra que la presencia de alteraciones de la motilidad segmentaria confieren un alto valor predictivo para la muerte de origen cardíaco de forma similar en varones y mujeres¹⁵. Ante su mayor capacidad diagnóstica, las imágenes con esfuerzo podrían incluirse como prueba de primera elección

en mujeres y el estrés farmacológico sería preferible si la prueba no va a alcanzar un nivel submáximo.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

Las diferencias entre sexos no se observan únicamente en la clínica y el diagnóstico, sino que también aparecen en el pronóstico y la actitud terapéutica.

Desgraciadamente, aunque la evolución de la CI suele ser peor que en los varones, somos menos agresivos desde el punto de vista terapéutico. Nos encontramos con la paradoja de que, frente a casi el doble de mortalidad por IAM, utilizamos la mitad de procedimientos para evitarla^{16,17}, realizando coronariografías, angioplastias y *bypass* con menor frecuencia (en un 15-28 frente a un 28-39,5%; un 10,4-14,7 frente a un 14,7-27,3% y un 5,9-9,5 frente a un 12,7% en mujeres frente a varones, respectivamente)¹⁸.

En el tratamiento de la enfermedad coronaria, tanto en la fase aguda como en la crónica, las mujeres reciben en menos ocasiones terapias de demostrado beneficio.

Tanto en presencia de angina estable como al pautar la medicación en el alta hospitalaria posterior a un IAM se indican con menor frecuencia los bloqueadores beta y la antiagregación^{19,20}.

El tratamiento fibrinolítico en la fase aguda del infarto ha mostrado un 8,7% de reoclusiones del vaso causante en mujeres frente al 5,1% observado en varones²¹, junto con una mayor tasa de complicaciones hemorrágicas. Posiblemente estas consecuencias deletéreas se deben al hecho de que el trombolítico se administra con más demora desde su llegada a los servicios de urgencias, ante una mayor dificultad diagnóstica por la clínica más atípica que manifiestan y los cambios electrocardiográficos menos específicos²². El mayor riesgo de hemorragia podría deberse a que las dosis de fármaco proporcionadas se han calculado a partir de EC realizados en varones con diferente masa corporal y volumen de distribución.

La cirugía de revascularización miocárdica en mujeres presenta con mayor frecuencia angina residual (a los 6 años, un 51 frente al 33% en los varones)²³, junto a una morbimortalidad precoz más elevada²⁴. Asimismo, los procedimientos percutáneos también en mujeres precisan la realización de *bypass* de emergencia con mayor frecuencia, por la aparición de complicaciones graves durante el procedimiento²⁵.

Muy probablemente, la justificación de estos resultados observados tanto en la cirugía coronaria como en el intervencionismo percutáneo es que las indicaciones de revascularización en las mujeres se realizan más tardíamente, en una fase más avanzada de la enfermedad, con un mayor número de vasos coronarios afectados y superior compromiso clínico, junto con la coexistencia de otras enfermedades asociadas²⁶. También puede tener importancia la menor dimensión corporal, con un menor diámetro de los vasos coronarios y un

recorrido más tortuoso, lo que puede dificultar técnicamente los procedimientos tanto percutáneo como quirúrgico y favorecer las trombosis, las obstrucciones o la reestenosis.

A pesar de que se dispone de amplia información desde hace tiempo, la situación en el 2005 apenas ha cambiado. Recientemente se han publicado diversos estudios, entre los que destaca el CRUSADE, que muestran de forma bastante clara la situación actual de la enfermedad coronaria en la mujer: sigue asociándose con una mayor edad, una mayor prevalencia de diabetes mellitus e HTA, persiste una actitud menos agresiva realizando un menor número de coronariografías y de tratamiento con heparina, inhibidores de la enzima de la conversión de la angiotensina (IECA) y de los inhibidores de las glucoproteínas IIb-IIIa durante su hospitalización. En los resultados de este estudio también se observa un menor número de mujeres con aspirina, IECA y estatinas en el momento del alta²⁷.

No sabemos si esta diferencia en el tratamiento y el pronóstico se mantiene actualmente en la era de la angioplastia primaria y las endoprótesis coronarias, aunque recientes ensayos clínicos realizados con *stents* recubiertos han comprobado que reducen las manifestaciones clínicas y angiográficas de reestenosis de forma similar en ambos sexos²⁸.

CONCLUSIONES

Definitivamente, para poder entender y poner en marcha las medidas para resolver este gran problema, necesitamos profundizar en el conocimiento fisiopatológico diferenciado por sexos con el diseño de EC y registros que nos ayuden.

Teniendo en cuenta que en el momento actual disponemos de suficiente información clínica, pero por diversas razones ésta no se traslada a la práctica, tendremos que considerar la posibilidad de una medicina «específica», adecuada y adaptada para las mujeres, formulando protocolos diagnósticos y terapéuticos específicos.

Pero además, debido a las «particularidades» de la ECV en la mujer, sus características deben ser conocidas no sólo por los profesionales y las instituciones político-sanitarias, sino también por las propias mujeres, con objeto de lograr la participación más activa y eficaz de todas las partes directamente implicadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Petersen S, Peto V, Scarborough P, Rayner M; British Heart Foundation Health Promotion Research Group. Coronary heart disease statistics 2005. Oxford: British Heart Foundation; 2005. Disponible en: www.heartstats.org/temp/CHD_2005_Whole_sp-document.pdf

2. Lidón RM. Enfermedad cardiovascular en la mujer. *Cardiovasc Risk Factors*. 2005;14:112-21.
3. The American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 1998. *Diabetes Care*. 1998;21:S23-32.
4. National Cholesterol Education Program Expert Panel. Second report of Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel). *Circulation*. 1994;89:1333-445.
5. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi RP, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation*. 2004;109:672-93.
6. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2005;352:1293-304.
7. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2004;19:791-804.
8. Milner KA, Funk M, Richards S. Gender differences in symptom presentation associated with coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 1999;84:396-9.
9. Alexander KP, Shaw LJ, Shaw LK, DeLong ER, Mark DB, Peterson ED. Value of exercise treadmill testing in women. *J Am Coll Cardiol*. 1988;32:1657-64.
10. Barolsky SM, Gilbert CA, Faruqi A, Nutter DO, Schlant RC. Differences in electrocardiographic response to exercise of women and men: a non Bayesian factor. *Circulation*. 1979;60:1021-7.
11. 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.
12. Morise AP, Olson MB, Merz CN, Mankad S, Rogers WJ, Pepine CJ, et al. Validation of the accuracy of pretest and exercise test scores in women with a low prevalence of coronary disease: the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. *Am Heart J*. 2004;147:1085-92.
13. De Puey EG, Rozanski A. Using gated technetium-99m-sestamibi SPECT to characterize fixed myocardial defects as infarct or artefact. *J Nucl Med*. 1995;36:952-5.
14. Elhendy A, Geleijnse ML, Nierop PR, Poldermans D, Bax JJ, TenCate FJ, et al. Gender differences in the accuracy of dobutamine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1997;80:1414-8.
15. 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.
16. Maynard C, Beshansky JR, Griffith JL. Influence of sex on the use of cardiac procedures in patients presenting to the emergency department. A prospective multicenter study. *Circulation*. 1996;94:S93-4.
17. Tunstall-Pedoe H, Morrison C, Woodward M, Fitzpatrick B, Watt G. Sex differences in myocardial infarction and coronary deaths in the Scottish MONICA population of Glasgow 1085 to 1991. Presentation, diagnosis, treatment, and 28-day case fatality of 3991 events in men and 1551 events in women. *Circulation*. 1996;93:1981-92.
18. Ayanian JZ, Epstein AM. Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1991;325:226-30.
19. Krumholtz HM, Chen J, Murillo JE, Cohen DJ, Radford MJ. Admission to hospitals with on-site cardiac catheterization facilities: impact on long-term costs and outcomes. *Circulation*. 1998;98:2010-6.
20. Kostis JB, Wilson AC, O'Dowd K. Sex differences in the management and long-term outcome of acute myocardial infarction. *Circulation*. 1994;90:1715-30.
21. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS. Gender and acute myocardial infarction: is there a different response to thrombolysis. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:35-42.

22. Maynard C, Althouse R, Cerqueira M. Underutilization of thrombolytic therapy in eligible women with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1991;68:529-30.
23. Hussain KM, Kogan A, Estrada AM, Kostandy G, Foschi A, Dadkah S. Referral pattern and outcome in men and women undergoing coronary artery bypass surgery: a critical review. *Angiology.* 1988;49:243-50.
24. Brandrup-Wognsen G, Berggren H, Hartford M, Hjalmarson A, Karlsson T, Herlitz J. Female sex is associated with increased mortality and morbidity early, but not late, after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J.* 1996;17:1426-31.
25. Arnold AM, Mick MJ, Piedimonte MR. Gender differences for coronary angioplasty. *Am J Cardiol.* 1994;74:18-21.
26. Davis KB, Chaitman B, Ryan T. Comparison of 15-year survival for men and women after initial medical or surgical treatment for coronary artery disease: a CASS registry study. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:1000-9.
27. 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.
28. Lansky AJ, Costa RA, Mooney M, Midei MG, Lui HR, Strickland WA, et al. Gender-based outcomes after paclitaxel-eluting stent implantation in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1180-5.