



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA.
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO.

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO EN MUJERES.

**Trabajo final de graduación sometida a la consideración de la Comisión del
Programa de Estudios de Posgrado de cardiología para optar al grado y título de
Doctorado Académico en Cardiología.**

CANDIDATO.

MANUEL ANTONIO VINDAS VILLARREAL.

CIUDAD UNIVERSITARIA RODRIGO FACIO, COSTA RICA.

2016.

DEDICATORIA.

A mi familia Laura y Santiago... por acompañarme en este proceso y darme fuerzas y motivación para intentar ser mejor cada día.

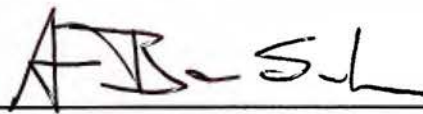
AGRADECIMIENTOS.

A mis profesores que amablemente han compartido su conocimiento para mi enriquecimiento intelectual.

“Este Trabajo Final de Graduación fue aceptado por la comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Cardiología de la Universidad de Costa Rica como requisito parcial para optar al grado y título de Doctorado Académico en Cardiología.”

Dr. Carlos Pastor Pacheco.
Representante del Sistema de Estudios de Posgrado.

Dr. Andrés Benavidez Santos.
Director y Lector de Trabajo Final de Graduación.



Dr. Andrés Benavidez Santos.
Director Programa de Posgrado en Cardiología.



Manuel Antonio Vindas Villarreal.
Candidato

TABLA DE CONTENIDO

PORTADA.....	I
DEDICATORIA.....	II
AGRADECIMIENTOS.....	III
HOJA DE APROBACIÓN.....	IV
TABLA DE CONTENIDOS.....	V
RESUMEN.....	VII
LISTA DE ABREVIATURAS.....	VIII
INTRODUCCIÓN	1
DEFINICIÓN DE SEXO Y GÉNERO.....	3
INCIDENCIA DE IAM NO RECONOCIDO.....	4
PRONÓSTICO DE LAS MUJERES CON IAM.....	5
DIFERENCIAS EN LA PRESENTACIÓN CLÍNICA.....	6
DIFERENCIAS ENTRE ENTNIAS EN LA PRESENTACIÓN CLÍNICA.....	11
CAUSAS DE LAS DIFERENCIAS ENTRE HOMBRES Y MUJERES EN LOS SÍNTOMAS.....	12
SÍNTOMAS PRODRÓMICOS.....	17
CONGRUENCIA DE LOS SÍNTOMAS.....	21
PERCEPCION DEL RIESGO PERSONAL DE EAC Y ATRIBUCIÓN DE LOS SÍNTOMAS.....	23
CONSIDERACIONES ESPECIALES EN EL TRATAMIENTO.....	24
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.....	25
ESTRATEGIA INVASIVA PRECOZ.....	27
INHIBIDORES DE GLICOPROTEINA IIB/IIIA.....	30

REPERFUSIÓN CORONARIA.....	31
FIBRINÓLISIS.....	32
ICP PRIMARIA.....	34
SHOCK CARDIOGENICO.....	37
PROCEDIMIENTOS INVASIVOS.....	38
ANGIOPLASTIA PERCUTÁNEA.....	41
CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA.....	43
COMPLICACIONES PERIPROCEDIMIENTO DE LA ICP.....	45
CONCLUSIONES.....	56
BIBLIOGRAFÍA.....	62

RESUMEN.

Los síndromes coronarios agudos se encuentran entre las primeras causas de morbilidad y mortalidad en las mujeres alrededor del mundo. Las mujeres que presentan un síndrome coronario agudo son en promedio 10 años mayores y además presentan una mayor carga de comorbilidades al compararlas con su contraparte masculina. Existe evidencia de que los infartos de miocardio muchas veces no son diagnosticados en las mujeres entre otras causas debido a la mitificación que existe sobre que la mujer presenta menor incidencia de enfermedad arterial coronaria, de la creencia de que los síntomas de presentación son diferentes a los de los hombres, y debido a la misma subestimación del riesgo personal de eventos cardiovasculares por la propia mujer que muchas veces subestima sus síntomas o antepone el bienestar de otras personas sobre ellas mismas y por esta razón consultan tarde a los servicios de emergencias.

Existe evidencia de que las mujeres tienen peor pronóstico posterior a un síndrome coronario agudo; esto puede explicarse porque consultan tardíamente a los servicios de emergencias, se presentan frecuentemente sin dolor o con una constelación de síntomas diferentes que tienden a confundir al personal de la salud, y por otro lado una vez diagnosticadas reciben una terapia farmacológica menos agresiva y son llevadas con menos frecuencia a una coronariografía diagnóstica. Además existe un subregistro de la población femenina en los ensayos clínicos aleatorios por diferentes razones lo que obliga a extrapolar afirmaciones que podrían no ser ciertas en esta población en general. Las mujeres presentan más complicaciones relacionados con el infarto de miocardio, con el tratamiento farmacológico (complicaciones hemorrágicas) y secundarias a la intervención coronaria percutánea y cirugía de revascularización coronaria comparativamente a los hombres, el beneficio neto de estas terapias siempre es favorable y no se deberían negar estas terapias a las mujeres.

Nuestra población femenina debe ser manejada de la misma forma que los hombres, siempre apegados a las recomendaciones de las guías de práctica clínica de las sociedades cardiológicas mundiales.

LISTAS DE ABREVIATURAS.

ABREVIATURA	SIGNIFICADO	PÁGINAS
ACTP	Angioplastia coronaria transluminal percutánea	37,49,50
CRM	Cirugía de revascularización miocárdica	43
DM	Diabetes mellitus	16,35
EAC	Enfermedad arterial coronaria	2,4,8,11,13,14,18,56,58,59,60
ECA	Enzima convertidora de angiotensina	6
ECG	Electrocardiograma	4
IGP IIb/IIIa	Inhibidores de Glicoproteína IIb/IIIa	28,30
HTA	Hipertensión arterial	35
IAM	Infarto agudo de miocardio	1,2,4,5,9,10,13,15,16,17,19,20,22,23,27,28,30,36,47,55,56,57,58,59
IAMCEST	Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST	1,2,36,37,54,60
IAMSEST	Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST	2,28
IC	Intervalo de confianza	7,20,30,36,40,41,44,47,48
ICP	Intervención coronaria percutánea	28,31,34,35,36,39,40,41,42,43,44,45,46,48,50,51,52,53,54,55,60,61
IVUS	Ultrasonido intracoronario	50
SCA	Síndrome coronario agudo	8,9,12,13,15,16,17,18,19,20,21,22,30,57,58,59
RM	Razón de momios (OR)	7,20,30,36,40,41,44,47,48
RP	Razón de prevalencia	39
TV/FV	Taquicardia ventricular/ fibrilación ventricular	54, 61

INTRODUCCIÓN.

Las enfermedades cardiovasculares son la causa líder de discapacidad y muerte entre mujeres y hombres en el mundo industrializado. (3)

Cada año, solo en los Estados Unidos de Norteamérica 300,000 mujeres sufren un infarto de miocardio. (4)

Aunque ha habido una reducción en la tasa de muerte por enfermedad arterial coronaria desde 1980.(5) La enfermedad arterial coronaria fue la causa de un 35% de las muertes por todas las causas en las mujeres en 1995 y 23% en el 2004 (6).

En mujeres entre los 45-64 años, una de cada nueve desarrolla síntomas de alguna forma de enfermedad cardiovascular, y después de los 65 años la proporción aumenta a una de cada tres. (7)

Las tasas de hospitalización por infarto agudo de miocardio han declinado en años recientes para hombres y mujeres, pero esta disminución no es evidente en individuos por debajo de los 55 años de edad. (4)

El dolor torácico y sus síntomas relacionados representan entre el 5 y el 3.7% respectivamente de los 115 millones de visitas a los servicios de emergencias anualmente en los Estados Unidos. (4)

La proporción de IAM que se presenta como elevación del segmento ST (IAMCEST) en varios registros de síndromes coronarios agudos ronda entre el 29 y 47%, datos recientes

sugieren que la incidencia del IAMCEST, pero no el IAM sin elevación del ST (IAMSEST) parece estar disminuyendo. (4)

La mujer con enfermedad arterial coronaria (EAC) es generalmente cerca de 10 años mayor que el hombre al tiempo de presentación de su primer evento coronario y acarrea una carga mayor de factores de riesgo coronarios. (8)

Aun cuando las mujeres son generalmente mayores a los hombres en la presentación, las mujeres menores de 45 años también desarrollan enfermedad arterial coronaria (9) y tienen un peor pronóstico que los hombres de la misma edad.

DEFINICIÓN DE SEXO Y GÉNERO.

La organización mundial de la salud define sexo como los rasgos biológicos o fisiológicos que definen a un hombre y a una mujer. (1) Sin embargo otros definen el término como un complejo entrelazado entre la naturaleza y la crianza. (2)

En este trabajo usamos el término “sexo” para destacar la relación entre la biología y el medio ambiente.

INCIDENCIA DE IAM NO RECONOCIDO.

La frecuencia de infarto de miocardio no reconocido en mujeres fue ilustrada en un reporte de Islandia en el cual 13,000 mujeres fueron seguidas por 29 años (10).

La incidencia de IAM en el electrocardiograma (ECG) incrementó de 1.3 por cada 1000 a los 35 años a 60 por cada 1000 a la edad de 75 años. La proporción que no fue reconocido fue más alta en las mujeres jóvenes (41 vs 24%).

Una alta proporción de infarto silente en mujeres mayores fue notado en un reporte del ensayo HERS en 2763 mujeres postmenopáusicas con EAC conocida.

Durante un seguimiento de 4 años; 9,3% tuvieron evidencia electrocardiográfica de un IAM que no fue reconocido clínicamente en un 46% de los casos.

PRONÓSTICO DE LAS MUJERES CON IAM.

El pronóstico después de un IAM entre los individuos mayores tiende a ser similar entre hombres y mujeres, mientras que las mujeres tienen substancialmente mayor mortalidad intra-hospitalaria que los hombres cuando sufren un IAM a edades tempranas, siendo las mujeres jóvenes afro-americanas las que presentan el peor pronóstico intrahospitalario.

(4)

Datos del Registro nacional de Infarto de Miocardio sugieren que los síntomas de presentación y el pronóstico de los pacientes con IAM están ligados. (4)

Hombres o mujeres que se presentan sin dolor torácico tienen un peor pronóstico comparado con los pacientes que se presentan con este síntoma, aún después de tomar en cuenta el retraso en la presentación y otras características clínicas. (4)

En este registro, las mujeres fueron más propensas a que se presentaran sin dolor torácico y esta diferencia de género fue más pronunciada entre las pacientes más jóvenes, lo cual puede explicar en parte el pobre pronóstico intra-hospitalario después de un IAM en las mujeres jóvenes. (4)

DIFERENCIAS EN LA PRESENTACIÓN CLÍNICA.

En un meta análisis por Shin y col; se concluyó que las mujeres con síndromes coronarios agudos se presentan menos frecuentemente con dolor torácico y diaforesis al compararlas con los hombres (11); y además reportaron más frecuentemente una amplia variedad de síntomas.

Estudios recientes que evalúan las diferencias de los síntomas isquémicos entre sexos, como el realizado por Kreatsoulas et al (12), en 237 pacientes con angina estable y enfermedad arterial coronaria obstructiva confirmada por angiografía coronaria; no se encontraron diferencias entre sexos en los descriptores más comúnmente utilizados por los hombres y las mujeres incluyendo: “dolor de pecho” (82% vs 84%), “presión” (54% vs 58%), “opresión” (43% vs 58%), respectivamente.

Hombres y mujeres reportaron dolor en las mismas áreas fuera de la región del pecho incluyendo: brazos (43% vs 50%), espalda (26% vs 30%), y hombros (32% vs 26%). Las mujeres usan ciertos descriptores aproximadamente el doble de veces que los hombres incluyendo: “malestar” (46 vs 28%), “aplastante” (24 vs 9%), “estrujado” (28% vs 14%).

No hubo diferencia entre sexos en el reporte de “falta de aire”, fatiga, sudoración o debilidad.

Recientemente Mackay et al evaluaron los síntomas durante la inflación de un balón intracoronario durante la intervención coronaria percutánea electiva (13) y encontraron que el malestar en el pecho fue el síntoma más comúnmente reportado (54,8%), y no hubo diferencias significativas entre géneros.

Después del ajuste por covariables, el género femenino fue un fuerte predictor de malestar o dolor mandibular, dientes, garganta o cuello (RM 4.55; 95% (IC) 2.31-8.98), y ausencia de malestar en el pecho (RM 2.11; 95 % IC 1.09–4.09).

Tamura et al. (14) encontraron una incidencia similar de dolor torácico entre hombres y mujeres (100 vs 96%), pero otros síntomas diferentes al dolor de pecho, fueron más comúnmente referidos por las mujeres (31 vs 14%), durante la inflación de un balón intracoronario.

La incidencia de dolor en hombro derecho, brazo superior, cuello y garganta fue también más común en las mujeres que en hombres.

Estos 3 estudios fueron limitados a mujeres y hombres con enfermedad arterial coronaria obstructiva y síntomas estables, por lo tanto no es claro si estos resultados pueden ser

extrapolados a poblaciones menos seleccionadas de pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) o aquellos que se presentan con síndromes coronarios agudos (SCA).

DeVon et al (15) usando un cuestionario de 13 preguntas de síntomas relacionados con síndromes coronarios agudos, evaluaron prospectivamente la sensibilidad, especificidad y el valor predictivo positivo de 13 síntomas en el diagnóstico de SCA.

El estudio consistió en 739 pacientes con alta probabilidad de SCA que consultaron al servicio de emergencias y en los cuales sus síntomas fueron evaluados dentro de los 15 minutos de su llegada.

En general, en los pacientes en quienes se confirmó el diagnóstico de SCA fue más probable que reportaran dolor de pecho, comparados con aquellos en los que no se confirmó este diagnóstico (71 vs 61%; $p=0.006$).

La presión, malestar y dolor de pecho tuvieron la sensibilidad más alta para SCA en mujeres (66%, 66% y 67% respectivamente) y hombres (63%, 69% y 72%, respectivamente).

Interesantemente, otros síntomas además del dolor de pecho proveen mayor especificidad para SCA en ambos géneros incluyendo, dolor de hombro, sudoración, palpitaciones, dolor espalda alta, dolor de brazo, indigestión y náuseas.

El dolor en hombros y brazos tuvo el mayor valor predictivo positivo en mujeres.

Entre los hombres, la falta de aire fue estadísticamente significativa como un predictor negativo.

Los autores concluyeron que “existen más similitudes que diferencias en los síntomas de SCA entre mujeres y hombres”.

Rubini et al, llevaron a cabo un gran estudio internacional prospectivo que evaluó las características del dolor torácico y su sexo-especificidad, que permitieran al médico en el servicio de emergencias diferenciar de forma más exacta a los pacientes con IAM de otras causas de dolor torácico agudo. (16)

Se evaluaron 34 características del dolor torácico entre 796 mujeres y 1679 hombres que se presentaron con dolor de pecho agudo a 9 servicios de emergencias.

El dolor de pecho fue caracterizado por localización, tamaño del área del dolor, calidad, radiación, aparición, duración, dinámica del dolor, factores agravantes, aliviadores, y la respuesta a nitratos. 31 de 34 de estas características (91.2%) mostraron similar cociente de probabilidades para el diagnóstico de IAM en mujeres y hombres y solo 3 características del dolor de pecho (8.8%) tuvieron un rendimiento sexo-específico sin alcanzar significado estadístico.

Los autores concluyeron que las diferencias sexo-específicas en el rendimiento diagnóstico de las características del dolor de “pecho fueron pequeñas y no apoyan el

uso de características del dolor de pecho sexo-específicas en el diagnóstico temprano de IAM.

La mayoría de los estudios en este tópico han incluido pacientes de todas las edades. En contraste el estudio GENESIS PRAXY (Gender and Sex Determinants of Cardiovascular Disease: From Bench to Beyond Premature Acute Coronary Syndrome) donde Khan et al se enfocaron en pacientes jóvenes (n: 1015, 30% mujeres). (17) Los autores encontraron que las mujeres más frecuentemente se presentan sin dolor de pecho al compararlas con los hombres (19.0 vs 13.7%) y se presentan más frecuentemente con IAM sin elevación del ST (37.5 vs 30.7%). Sin embargo, el dolor de pecho fue el síntoma predominante en los SCA en ambos géneros.

DIFERENCIAS ENTRE ETNIAS EN LA PRESENTACIÓN CLÍNICA.

Datos del estudio WISE sugieren que la presentación de las mujeres con sospecha de isquemia es también influenciada por la etnia. (18)

Las mujeres afroamericanas reportan menos frecuentemente síntomas torácicos y más frecuentemente reportaron síntomas abdominales independientemente de la prevalencia o severidad de EAC obstructiva.

CAUSAS DE LAS DIFERENCIAS ENTRE HOMBRES Y MUJERES EN LOS SÍNTOMAS.

La percepción del dolor es multifactorial y las diferencias entre hombres y mujeres podrían ser atribuidas a factores anatómicos, fisiológicos, biológicos o psicosociales. (19) Se han resumido las diferencias anatómicas y fisiológicas entre hombres y mujeres, las cuales pueden formar la base para las diferencias de sexo en el dolor y las náuseas como síntomas de presentación de un SCA. El corazón es inervado por los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. En la superficie anterior cardiaca, los nervios simpáticos aferentes predominan mientras que los nervios aferentes parasimpáticos predominan en la superficie posterior e inferior. Dependiendo de la arteria epicárdica involucrada en el evento coronario agudo y dependiendo de la localización de la obstrucción, diferentes áreas en el corazón se vuelven isquémicas y esto podría llevar a una activación diferenciada de los aferentes simpáticos o parasimpáticos. Los impulsos son transportados a la médula espinal directamente hacia el cerebro donde son percibidas como dolor o síntomas relacionados.

La dominancia coronaria derecha es más común en mujeres que en hombres. La arteria coronaria derecha en un sistema dominante-derecho irriga no solo la pared inferior y “posterior” del ventrículo izquierdo sino también porciones del septum interventricular y potencialmente la pared lateral y el ápex. La obstrucción proximal de una arteria

coronaria derecha dominante podría así activar ambos aferentes, simpáticos de la pared anterior y aferente parasimpáticos de la pared inferior y posterior.

Mujeres con obstrucción proximal de la arteria coronaria derecha pueden tener mayor probabilidad de náuseas y vómitos comparado con su contraparte masculina con un sistema dominante- izquierdo.

El dolor de pecho en ausencia de enfermedad arterial coronaria obstructiva es más común en las mujeres que en los hombres que se presentan con SCA.

Datos de estudio WISE hace una década sugirieron que la disfunción microvascular se presenta en aproximadamente la mitad de las mujeres con dolor de pecho que son sometidas a angiografía coronaria y no se encontró enfermedad arterial coronaria obstructiva (20) Se pensó que la disfunción microvascular podría explicar en parte las diferencias en los síntomas de presentación entre hombres y mujeres. Sin embargo, datos más recientes por Murthy et al; sugieren que esta disfunción microvascular no es exclusiva de la mujer. (21)

Los autores reportan una alta prevalencia de disfunción microvascular por imágenes de Tomografía por emisión de Positrones en hombres y mujeres en riesgo de EAC sin diferencias por sexo y una asociación con pronóstico adverso independientemente de este. La ocurrencia de un SCA o IAM ha sido ligada a la “tormenta perfecta”, una

desafortunada confluencia de factores de vulnerabilidad tradicionales y uno o más factores situacionales o ambientales que agudamente activan el proceso crítico fisiológico el cual precipita el evento isquémico. (22)

Los factores psicosociales juegan un rol prominente en esta propuesta del término “tormenta perfecta”. Factores psicosociales afectan el proceso fisiológico, el comportamiento de salud en general y el comportamiento de la búsqueda de atención de salud en el escenario de síntomas agudos en particular y plausiblemente influyen en la percepción y expresión de los síntomas.

La literatura disponible agregada sugiere que hay más similitudes en los síntomas isquémicos entre hombres y mujeres que diferencias y que tales diferencias son pequeñas y no son útiles para fines diagnósticos en el escenario clínico.

El mensaje a la salud pública debería enfatizarse en los síntomas de isquemia comunes para ambos sexos mientras se mantiene claro que ambos, hombres y mujeres pueden tener síntomas menos típicos.

Mejorando el conocimiento de la población acerca del riesgo personal de EAC y acerca los factores de riesgo para EAC debería mejorar la atribución de los síntomas y los comportamientos de búsqueda de atención en ambos sexos.

Los clínicos deben tener un alto índice de sospecha para el diagnóstico de SCA e IAM en mujeres y hombres desde el primer contacto médico.

Las estrategias de manejo debería no ser basadas en el sexo, sino más bien en una minuciosa evaluación de los factores de riesgo, presentación clínica, evidencia objetiva de isquemia o necrosis miocárdica usando la electrocardiografía, biomarcadores sensibles y otras herramientas diagnósticas.

El reconocimiento temprano de los síntomas y signos de un síndrome coronario agudo (SCA) es esencial para reducir el tamaño del infarto, recibir terapias de reperfusión y terapias médicas que mejoran el pronóstico del paciente. Sin embargo, el fallo en conocer y/o reconocer los síntomas atípicos de un SCA puede llevar a un retraso en la búsqueda de atención por parte del paciente y de recibir menos terapias basadas en evidencia esto asociado a mayores tasas de mortalidad comparado con pacientes con IAM y síntomas típicos. (23)

Canto et al. En una revisión exhaustiva de los síntomas de presentación de los síndromes coronarios agudos (SCA) en mujeres, encontró que la ausencia de malestar o dolor en el pecho fue más comúnmente encontrada en mujeres que en hombres en el acumulado de grandes estudios de cohortes (37 vs 27%) y en una estudio unicéntrico y varios reportes de casos (30 vs 17%) (24)

Las mujeres en promedio típicamente son mucho mayores a los hombres al momento de su primer infarto de miocardio y tal vez la edad y no necesariamente factores sexo específicos, podrían contar para las diferencias percibidas en los síntomas de presentación. Además, entre los pacientes con IAM con DM (una condición más prevalente en mujeres) se conoce ampliamente que tienen síntomas más atípicos comparados a aquellos sin DM (25)

La percepción del malestar/dolor en el pecho podría estar grandemente influenciada por nuestras experiencias pasadas y cultura. Por ejemplo, una mujer que ha experimentado un parto natural (una de las formas más severas de dolor), podría tener un umbral mayor cuando experimenta dolor /malestar durante un SCA y así podría pasarlo por desapercibido o aún ignorarlo. También las mujeres como cuidadoras de la familia podrían poner las necesidades de otras personas antes de las de ellas mismas, lo cual puede influir en su interpretación de los síntomas y la acción subsecuente.

SÍNTOMAS PRODRÓMICOS.

En un estudio de 515 mujeres con IAM, un 95% experimentaron síntomas prodrómicos de IAM que incluyeron: fatiga (71%), disnea (42%) y malestar en el pecho (30%), aunque no fue posible comparaciones sexuales por la falta de hombres en el estudio. (26)

En 914 pacientes suecos ingresados a la unidad coronaria por sospecha de IAM, poco más de la mitad (57%) con IAM confirmado reportaron dolor de pecho dentro de las 48 horas del inicio del cuadro y 61% reportaron otros síntomas prodrómicos, aunque las mujeres reportaron más síntomas prodrómicos que los hombres (70% vs 58%; $p < 0.01$). (27)

Sin embargo, en un estudio multicéntrico, de corte transversal de 533 pacientes noruegos con IAM, cerca de la mitad de los pacientes experimentaron síntomas torácicos prodrómicos (45%), fatiga (62%), dolor de hombros y espalda (51%), dolor brazo (38%), disnea (33%) dentro del año antes de su primer IAM y no se observó diferencias significativas en los síntomas prodrómicos entre sexos. (28)

En un gran estudio poblacional de 14,230 pacientes que se presentaron al servicio de urgencias en la provincia de Alberta Canadá con el diagnóstico de SCA, solo una pequeña proporción de pacientes (16%) buscaron atención médica por síntomas

prodrómicos en los 90 días previos de su SCA lo cual fue asociado con mejoría en la supervivencia al año en mujeres, pero no en hombres. (29)

El reconocimiento temprano de signos y síntomas de un SCA antes del evento agudo (síntomas prodrómicos) podría aumentar la detección temprana de EAC y potencialmente mejorar el pronóstico de las pacientes.

Canto et al, examinaron las diferencias en los síntomas de IAM y la mortalidad hospitalaria, después de los ajustes por edad, en 1.1 millones de pacientes incluidos en el Registro Nacional de Infarto de miocardio entre los años 1994 y 2004.

En este gran estudio observacional, el malestar/dolor de pecho era un síntoma común de IAM visto en más de dos tercios del total de la población del estudio. (30)

Sin embargo, la ausencia de malestar/dolor en el pecho se observó con mayor frecuencia en las mujeres que en los hombres (42% vs 30%, $p < 0,001$). (30)

Las mujeres más jóvenes tenían más probabilidades de presentarse sin malestar/dolor en el pecho y tenían las tasas de mortalidad hospitalaria más altas que los hombres más jóvenes de edad similar (<55 años de edad). Por el contrario, las diferencias de sexo en la presentación y la mortalidad fueron marcadamente atenuadas y casi desaparecieron con la edad. (30)

Shin et al. Analizó las diferencias entre géneros utilizando 2 métodos de interrogación diferente: preguntas abiertas; y un enfoque de evaluación combinada que consistía en preguntas abiertas seguidas de una serie de preguntas cerradas. (31)

Las mujeres informaron más síntomas atípicos de SCA en sus respuestas a las preguntas abiertas y un mayor número de síntomas típicos en el enfoque de la evaluación combinada, en comparación con los hombres. Por lo tanto, la manera en que los pacientes fueron entrevistados podrían explicar las diferencias potenciales en cómo los síntomas de IAM se expresan y se interpretan.

Los investigadores informaron que "los descriptores más comúnmente expresados por las mujeres no eran exclusivas de las mujeres", y llegaron a la conclusión de que "la elección de los términos utilizados para describir un síntoma puede ser una función de" lenguaje de género "en lugar de las diferencias biológicas entre sexos. (32)

Varios investigadores han informado que las mujeres tienen un mayor número de síntomas asociados en la presentación de los SCA en comparación con los hombres.

Esto podría contribuir de forma significativa a generar la percepción de que las mujeres tienen presentaciones atípicas en comparación con los hombres.

En 2 registros de IAM basados en la población de Alemania y Suecia, respectivamente, las mujeres eran dos veces más propensas a informar > 4 síntomas que los hombres

(RM, 2,14) (33) y más de 3 veces mas propensas a informar > 3 síntomas que los hombres (RM, 3.26) (34)

En resumen, las mujeres reportan más síntomas como parte de su presentación de SCA en comparación con los hombres, lo que podría contribuir a los desafíos en la interpretación de la presentación de los síntomas en las mujeres y la percepción que las mujeres tienen más síntomas atípicos.

Un reciente meta-análisis por Shin et al; claramente diferencia entre los estudios que informan sobre el dolor de pecho (n = 19) y el malestar en el pecho (n = 9) y encontró que las mujeres son significativamente menos propensas a tener dolor en el pecho, pero no necesariamente molestias en el pecho, que los hombres. (35)

Cuando las mujeres experimentan dolor en el pecho / malestar, comúnmente utilizan descriptores tales como la presión, molestia u opresión, no dolor.

CONGRUENCIA DE LOS SÍNTOMAS.

La congruencia de los síntomas y su relación con la mala interpretación de los síntomas de SCA es una de las principales causas de la demora pre hospitalaria prolongada. La congruencia de los síntomas se define como "el grado en que coincide con lo que se espera," (36) Y se ha asociado con una mayor probabilidad de buscar atención médica oportuna. "Las personas prevén que los síntomas de IAM son como los retratados en las películas con un dolor opresivo en el pecho en lugar de la aparición más común de una molestia inicialmente ambigua, pero que va aumentando poco a poco."(2)

En un estudio de 559 mujeres y 1684 hombres con IAM a través de un registro poblacional, la incongruencia del síntoma no difirió significativamente entre mujeres y hombres. A pesar de que la ubicación y la calidad de las molestias eran componentes importantes de la congruencia de los síntomas, la gravedad de los síntomas, de lejos supero su importancia. (38)

De hecho, el malestar o dolor torácico fue el predictor más fuerte de la congruencia de los síntomas (junto con un infarto de miocardio previo); a la inversa, los síntomas no severos tenían más probabilidades de ser asociados con incongruencia de los síntomas.

No se observaron diferencias en la calidad de los síntomas experimentados y esperados entre las mujeres y los hombres.

Estos investigadores concluyeron que la educación sigue siendo necesaria para disipar la percepción común de que el dolor torácico / malestar debe ser de intensidad grave como para ser considerado un síntoma de IAM para las mujeres y hombres. (38)

Sobre la base de una revisión sistemática que examinó la exactitud de 10 signos y síntomas importantes en pacientes con y sin SCA, no había síntomas definitivos que podrían confirmar el diagnóstico de SCA o IAM, aunque el dolor en la pared torácica a la palpación en gran medida descarta IAM o SCA en entornos de baja probabilidad clínica. (37)

PERCEPCIÓN DEL RIESGO PERSONAL DE EAC Y ATRIBUCIÓN DE LOS SÍNTOMAS.

Incluso si las mujeres tuvieran un completo conocimiento de los signos y síntomas de un infarto de miocardio, también deben ser conscientes de que están en riesgo de sufrir un infarto de miocardio, de lo contrario, podrían no tomar en serio sus síntomas. Un número de mujeres en mayor riesgo de infarto de miocardio no juzgan de forma realista su riesgo personal y lo interpretan como bajo y "describen al IAM como un" problema masculino", un aspecto importante de subestimación del riesgo personal." (38)

Además, un número significativo de mujeres todavía no reconocen correctamente que la enfermedad cardíaca es la causa principal de muerte en las mujeres, una disparidad más evidente entre los hispanos y mujeres afro americanas. Las mujeres que eran las más propensas a estar en riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares en función de su puntuación de riesgo de Framingham también eran las menos propensas a conocer los síntomas correctos de IAM. (39)

CONSIDERACIONES ESPECIALES EN EL TRATAMIENTO.

Las mujeres generalmente se encuentran infrarrepresentadas en los ensayos clínicos que abordan el tratamiento basado en evidencia de los síndromes coronarios agudos. Por lo tanto se cuentan con datos limitados al respecto y a menudo se tiene que extrapolar las recomendaciones basadas en ensayos clínicos donde la mayoría de la población son hombres. (40)

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

Existe evidencia que sugiere que las mujeres reciben con menos frecuencia terapias farmacológicas fuertemente recomendadas por las guías de práctica clínica como por ejemplo la aspirina, los beta bloqueadores y las estatinas. (41)

La terapia de reemplazo hormonal no se recomienda con el objetivo de prevención cardiovascular primaria o secundaria en las mujeres postmenopáusicas basado en los resultados de los estudios HERS 1 y 2 en los cuales no se demostró beneficio. (42,43)

ASPIRINA.

Para prevención cardiovascular secundaria la aspirina a dosis de 75-162 mg/día es beneficioso en mujeres al igual que en los hombres. (44)

En los pacientes con síndromes coronarios agudos la aspirina (162-325 mg) debe ser parte del manejo inicial de todos los pacientes sin diferencia de género a menos de que existan contraindicaciones absolutas.

LOS BETA BLOQUEADORES.

El beneficio de los beta- bloqueadores después de un infarto de miocardio está bien demostrado en las mujeres y es al menos equivalente al beneficio demostrado en los hombres. (45)

INHIBIDORES DE LA ECA.

Los beneficios de la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina después de un infarto agudo de miocardio se han demostrado en una serie de ensayos que incluyó algunas mujeres. (46)

Aunque la eficacia en las mujeres no se ha estudiado específicamente, los criterios para la terapia con un inhibidor de la ECA deben ser los mismos que en los hombres.

ESTATINAS.

Los 4 ensayos de reducción de lípidos para prevención secundaria cardiovascular demostraron un efecto beneficioso de las estatinas en mujeres con enfermedad coronaria. (47-50)

ESTRATEGIA INVASIVA PRECOZ.

Una estrategia invasiva de coronariografía precoz y revascularización, si está indicado, mejora el resultado de los hombres con un IAM sin elevación del ST en comparación con un método no invasivo. Existen datos contradictorios en cuanto a si el beneficio de la terapia invasiva precoz también se aplica a las mujeres. El efecto favorable de la terapia invasiva precoz se observó sólo en los hombres en los ensayos FRISC II y RITA 3. (52,53)

Mientras que se observaron beneficios similares en los hombres y las mujeres en el estudio TACTICS-TIMI 18 y un estudio prospectivo de 1.450 pacientes consecutivos. (54,55)

Los factores responsables de estos resultados contradictorios no se conocen bien. Un posible factor que contribuye es que las mujeres en FRISC II y RITA 3 estaban en menor riesgo (56); en estos pacientes, el beneficio de la revascularización sería menor y el riesgo del procedimiento podría ser el determinante más importante del resultado.

Consistente con esta hipótesis están las siguientes observaciones: En el estudio TACTICS-TIMI 18, las mujeres con bajos puntajes de riesgo TIMI (0 a 2) o sin elevación de la troponina T tenían una tendencia no significativa hacia un peor resultado con la terapia invasiva precoz; los hombres con estas características no tuvieron beneficio pero ninguna sugerencia de daño.

En comparación con los hombres, las mujeres que se sometieron a ICP tenían un riesgo significativamente mayor de hemorragia mayor (8,3 frente al 2,9 por ciento). En el ensayo FRISC II, el exceso de riesgo en mujeres fue debido a una alta tasa de mortalidad con cirugía de derivación aorto-coronaria (57). Por el contrario, la mortalidad peri-cirugía de derivación aorto-coronaria no era tan alta en el TACTICS-TIMI 18 y el estudio observacional anterior, lo que contribuyó el efecto beneficioso de la intervención temprana.

Cualquier aumento en el riesgo de la cirugía coronaria en las mujeres es en gran parte debido a las condiciones comórbidas, las cuales se encuentran en mayor número en las mujeres con IAM.

En el 2014 Las guías para el manejo de los pacientes con IAMSEST de la American College of Cardiology / American Heart Association recomiendan que las mujeres sean tratadas de una manera similar a los hombres con las mismas indicaciones de las pruebas no invasivas e invasivas. (58)

Las mujeres, como los hombres, con características de alto riesgo se benefician de una estrategia invasiva precoz en las primeras 48 horas.

Sin embargo, las mujeres con biomarcadores negativos (troponina negativa) no deben recibir un inhibidor de la GP IIb / IIIa.

A pesar de estas recomendaciones generales y el aumento de la mortalidad en la práctica, las mujeres con un IAM sin elevación del ST son tratadas menos agresivamente

que los hombres. En una revisión de 36.000 pacientes del registro CRUSADE (41 por ciento mujeres) atendidos en 391 hospitales en los Estados Unidos entre el año 2000 y 2002, las mujeres eran tratadas de forma menos agresiva que los hombres. (59)

Ellas fueron significativamente menos propensas a someterse a un cateterismo dentro de las 24 horas del ingreso (42 frente al 49 por ciento en los hombres) y menos probabilidades de someterse a una intervención coronaria percutánea dentro de este tiempo (44 frente al 52 por ciento).

Las mujeres tenían tasas más altas de mortalidad hospitalaria, reinfarto e insuficiencia cardíaca, pero, después del ajuste, las tasas fueron similares a los de los hombres.

INHIBIDORES DE LA GP IIB / IIIA.

Un meta-análisis de la utilización de inhibidores de la glicoproteína (GP) IIb / IIIa en pacientes con un SCA sin elevación del ST encontraron que el beneficio se limita al 38 por ciento de los pacientes en los que se realizó intervención coronaria percutánea o cirugía de revascularización coronaria en el plazo de 30 días (RM para muerte o IAM 0,89; IC del 95%: 0,80 a 0,98) y para los que tenían una troponina positiva (RM 0.85, IC 95% 0,71 a 1,03) (60) Hubo un aumento significativo en el punto final primario de muerte o infarto de miocardio en las mujeres (11,5 frente a 10,4, RM 1,14; IC del 95% 1.1 a 1.3) en comparación con un beneficio en los hombres. Sin embargo, esta diferencia desapareció cuando el estado de la troponina se incluyó, ya que los hombres con más frecuencia se presentaron con troponinas positivas.

Las mujeres con biomarcadores cardíacos negativos no parecen beneficiarse de inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa, y pueden incluso tener un exceso de eventos adversos. (51)

REPERFUSIÓN CORONARIA.

Reperusión coronaria después de un infarto de miocardio agudo se puede lograr mediante la fibrinólisis o, preferiblemente, intervención coronaria percutánea (ICP) primaria, por lo general lleva a cabo con la colocación de stents coronarios.

FIBRINÓLISIS.

En la mayoría de los estudios, las mujeres tenían menor probabilidad de recibir fibrinólisis, incluso si era candidatas, y estaban propensas a experimentar un mayor retraso en el inicio del tratamiento. (61)

Parece que la fibrinólisis reduce la mortalidad en el infarto agudo de miocardio en la misma proporción en ambos sexos. (62)

Las mujeres que reciben fibrinólisis tienen una mayor tasa de mortalidad y morbilidad en comparación con los hombres (63)

Estas diferencias se deben principalmente a las peores características basales, tales como la edad avanzada y las tasas significativamente más altas de diabetes mellitus, hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca (64)

Existen datos contradictorios en cuanto a si el aumento de la mortalidad desaparece o persiste después de la corrección de estos factores. (65)

En una revisión del estudio GUSTO IIb, por ejemplo, hubo una tendencia no significativa hacia un aumento del riesgo de muerte o infarto a los 30 días, en las mujeres después del ajuste de las variables iniciales (RM 1,27, $p = 0,07$). (66)

Las mujeres tienen un aumento modesto del riesgo de hemorragia, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico, después de la fibrinólisis. (67)

Una preocupación adicional de sangrado es el uso de agentes fibrinolíticos en las mujeres que menstrúan. Los datos sobre este tema son limitados. Entre 12 mujeres que menstrúan en el estudio GUSTO-I, no hubo un aumento significativo de hemorragia grave en comparación con las mujeres que no están menstruando. (68)

Se encontró un aumento significativo de sangrado moderado que fue compensada por los beneficios de la terapia fibrinolítica. Por lo tanto, las mujeres que menstrúan no deben ser excluidas de la terapia fibrinolítica.

ICP PRIMARIA.

Las mujeres que se someten a ICP primaria han tenido mayores tasas de mortalidad intra-hospitalaria y a largo plazo comparativamente a los hombres en estudios retrospectivos observacionales y en el análisis de subconjuntos de los estudios aleatorios. (69,70)

Sin embargo, al igual que con la fibrinólisis, esta diferencia no se mantenía presente en el análisis multivariable en casi todos estos estudios ya que las mujeres tienden a ser mayores en edad y tener más comorbilidades.

La magnitud de estos efectos fue ilustrado por una revisión del ensayo CADILLAC, que comparó la colocación de stents vs la angioplastia primaria. (70)

En un año, las mujeres tuvieron tasas significativamente más altas de mortalidad (7,6% frente a 3,0% en los hombres), revascularización del vaso tratado (16,7% frente a 12,1%), y los principales eventos adversos cardíacos (23,9 frente a 15,3 por ciento).

Estas diferencias se deben en gran parte a una mayor prevalencia de factores de riesgo clínicos en mujeres (edad mayor, diabetes, hipertensión arterial y la insuficiencia renal) y de menor tamaño corporal, que puede estar relacionada con complicaciones del procedimiento más frecuentes y tal vez la falta de ajuste por peso de la terapia farmacológica especialmente de los anticoagulantes.

Después del ajuste, el sexo femenino no fue un factor de riesgo independiente para la mortalidad en el ensayo CADILLAC.

Por el contrario, en un estudio observacional unicéntrico de pacientes con infarto agudo de miocardio tratados en su mayoría con ICP, las mujeres tenían una mortalidad significativamente inferior a un año después de ajustar por la edad avanzada, HTA, y Diabetes. (71)

Una posible explicación para este hallazgo es un mayor beneficio de la ICP. El apoyo a esta hipótesis proviene de un estudio que mide el grado de recuperación del miocardio después de la ICP primaria en 502 mujeres y 1435 hombres. (72)

La cantidad de miocardio en riesgo o defecto de perfusión inicial fue similar en hombres y mujeres (22 y 24 por ciento del ventrículo izquierdo). Sin embargo, el tamaño final del infarto, medido en la gammagrafía de seguimiento, fue menor en las mujeres, y el porcentaje de miocardio que fue rescatado por la ICP fue mayor en las mujeres (64 frente al 50 por ciento).

Por qué ocurrió esto no está claro. Los factores que contribuyen pueden incluir mayor reactividad plaquetaria y por lo tanto una mayor respuesta a la terapia anti plaquetaria agresiva y una mayor incidencia de angina pre infarto, lo cual puede limitar el tamaño del infarto por pre condicionamiento isquémico.

Los estudios observacionales y el análisis de subgrupos de ensayos aleatorios sugieren que las mujeres con IAMCEST (como los hombres) tienen mejores resultados con la ICP primaria comparado a la fibrinólisis.

En un análisis del estudio GUSTO-IIb de los pacientes tratados con ICP primaria (sin colocación de stents) o la terapia fibrinolítica, el razón de momios ajustada para llegar a un punto final clínico a los 30 días (muerte o IAM no mortal o ictus) fue significativamente menor con ICP primaria en comparación con la fibrinólisis con un beneficio similar al de los hombres (RM 0,69 frente a 0,57 en los hombres). (73)

Las mujeres, como los hombres, también tienen mejores resultados con la ICP primaria con stents en comparación con la angioplastia sola como se demuestra en el ensayo CADILLAC (70). La colocación de stents en las mujeres se asoció con una reducción significativa de eventos cardíacos adversos mayores (19,1 frente a 28,1 por ciento) al año que era totalmente debido a una reducción de la revascularización del vaso diana. (70)

La magnitud del beneficio con la colocación de stents fue similar a la de los hombres (razón de momios para alcanzar el punto final primario con stents 0,53 frente a 0,54 en los hombres). (74)

Sin embargo, dado que las mujeres tenían una mayor tasa de eventos que los hombres, el beneficio absoluto de la colocación de stents fue mayor.

SHOCK CARDIÓGENICO.

Las mujeres son algo más propensas que los hombres a desarrollar shock cardiogénico tras el IAMCEST. La magnitud de este efecto se puso de manifiesto en un informe del estudio GUSTO-I de la terapia fibrinolítica. (75)

La razón de riesgo de shock fue significativamente mayor en mujeres que en hombres (cociente de riesgos 1,22).

Entre los pacientes que desarrollan shock cardiogénico, el sexo femenino no es un predictor independiente de los resultados.

Esto se puso de manifiesto en un informe del registro de ensayos SHOCK de 1.190 pacientes. (76)

Aunque el fallo del ventrículo izquierdo fue la etiología más frecuente de shock cardiogénico en ambos sexos, las mujeres tenían una mayor incidencia de complicaciones mecánicas (ruptura septal ventricular o insuficiencia mitral aguda severa) como una de las causas (19 frente a 10,6 por ciento en los hombres). Después de ajustar por diferencias en las características de los pacientes, las mujeres y los hombres tenían la misma mortalidad hospitalaria con tratamiento médico (79 frente al 78 por ciento) o después de la revascularización con cirugía de revascularización coronaria o angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) (44 frente 38 por ciento).

PROCEDIMIENTOS INVASIVOS.

La coronariografía diagnóstica y la revascularización coronaria en pacientes seleccionados son fundamentales para el tratamiento de la enfermedad coronaria. Algunos, pero no todos los estudios han observado disminución de la utilización de estos procedimientos en las mujeres, lo que sugiere un posible sesgo de sexo. (77)

Sin embargo, las mujeres a menudo son mayores y tienen una mayor carga de factores de riesgo que los hombres. (78)

Las mujeres son menos propensas que los hombres a someterse a un cateterismo cardíaco, pero esta diferencia ha sido, en la mayoría de los estudios, apropiado cuando la diferencia en el riesgo se tiene en cuenta.

Esto se puso de manifiesto en una revisión de más de 143.000 pacientes de MEDICARE que fueron admitidos por un infarto agudo de miocardio entre 1994 y 1996. (79)

Las mujeres tenían significativamente tasas ajustadas más bajas de cateterismo cardíaco (35,7 frente a 46,5 por ciento en los hombres), pero esta diferencia desapareció en gran medida con el ajuste multivariable (tasas de riesgo estandarizado 40,3 frente a 41,9 por ciento). No hubo diferencias entre hombres y mujeres con indicaciones fuertes de cateterismo; la menor utilización en las mujeres se observa principalmente en aquellas con indicaciones equívocas, elevando la sugerencia del uso excesivo del procedimiento en los hombres.

Las mujeres, después del ajuste por diferencias basales, tienen un patrón diferente de acceso a la revascularización en comparación con los hombres.

Esto se ilustra mejor en un informe de la Muestra Nacional de Independientes en los Estados Unidos, donde se compararon 500.000 hombres contra más de 300.000 mujeres.

La razón de prevalencia ajustada para las mujeres sometidas a angioplastia, la colocación de stents y bypass coronario fue de 0,78, 0,76, y 0,74, respectivamente. Sin embargo, con el ajuste, las mujeres eran tan propensas como los hombres a someterse a una angioplastia o colocación de stents (razón de prevalencia 0,98 y 0,96, respectivamente); las mujeres fueron menos propensas a ser sometidas a bypass coronario (RP 0,78). No está claro si esto representa un sesgo o un tratamiento médico adecuado, dada la mayor mortalidad de las mujeres después de la cirugía de revascularización coronaria.

Los datos del ensayo CURE sugirieron que los resultados son peores en algunas mujeres en quienes no se realiza la intervención. (80)

Aunque la tasa de angiografía coronaria, intervención coronaria percutánea (ICP), y cirugía de revascularización coronaria fue significativamente menor en las mujeres que en los hombres (48 frente al 61 por ciento), no hubo diferencias significativas en la mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular entre las mujeres y los hombres. Sin embargo, las mujeres tenían más probabilidades de

desarrollar isquemia refractaria y re-hospitalización por dolor torácico (16,6 frente a 13,9 por ciento).

Este aumento en el riesgo fue más prominente en mujeres con riesgo alto determinado a partir de la puntuación de riesgo TIMI. Por lo tanto, las mujeres de alto riesgo deben, al igual que en los hombres de alto riesgo, ser considerados para angiografía coronaria y, de ser necesaria la revascularización coronaria.

EL CATETERISMO CARDÍACO.

Las mujeres tienen un riesgo ligeramente mayor de muerte después del cateterismo que los hombres. En un informe de un registro canadiense de más de 37.000 pacientes sometidos a cateterismo entre 1995 y 2000, las mujeres tenían una tasa de mortalidad no ajustada superior a un año (5,6 frente a 4,6 por ciento para los hombres). (81)

Sin embargo, el exceso de riesgo parece estar concentrada en el período post-cateterismo precoz. Después de ajustar por las mujeres que son mayores y tienen mayores tasas de comorbilidad, el riesgo de mortalidad fue significativamente mayor para las mujeres en comparación con los hombres a los 30 días, especialmente para aquellas sometidas a cirugía de revascularización coronaria o ICP (RM 2,22 y 1,70 frente a 1,40 para los que no fueron objeto de revascularización). Después de 30 días, hubo una disminución progresiva en el riesgo relativo de equivalencia antes de un año.

ANGIOPLASTÍA PERCUTANEA.

Las mujeres sometidas a ICP son mayores y tienen una mayor carga de factores de riesgo que los hombres y tienen un riesgo ligeramente mayor peri-procedimiento, pero su supervivencia a largo plazo es mejor. (82)

Los siguientes resultados se observaron en un estudio con datos sobre 426,996 pacientes ≥ 65 años (42,3 por ciento mujeres) en el Registro Nacional de Datos Cardiovasculares Registro CathPCI en los Estados Unidos (2004 a 2008) y la vinculación con los datos de reclamaciones de pacientes hospitalizados de MEDICARE. (83)

En comparación con los hombres, las mujeres tenían una mayor tasa de complicaciones intrahospitalarias incluyendo muerte (2,2 frente a 1,6 por ciento; RM 1,41, IC del 95% 1,33 a 1,49), infarto de miocardio (1,3 frente a 1,2 por ciento; RM ajustada 1.10 , IC del 95% 1.11 a 1.27), sangrado (4,4 frente a 2,3 por ciento; RM 1,86; IC del 95%: 1,79 a 1,93), y las complicaciones vasculares (1,3 frente a 0,7 por ciento, RM 1,85; IC del 95%: 1,73 a 1,99).

En 20,4 meses, las mujeres tenían un riesgo menor de muerte ajustado (RM 0,92, IC 95% 0,90-0,94).

En ambos sexos, el uso de stents liberador de fármaco, en comparación con los stents de metal desnudo, se asocia con resultados similares a largo plazo de muerte, infarto de miocardio, y revascularización.

Las mujeres tienen arterias coronarias más pequeñas independientemente del tamaño del corporal. (84)

El menor diámetro de las arterias coronarias se asocia con peores resultados después de la ICP. (85)

En los ensayos aleatorios que compararon los stents liberadores de fármacos contra los stents metálicos desnudos, los stents medicados tenían resultados de seguridad equivalente o mejor y menores tasas de re-estenosis

En los ensayos que comparan los stents medicados de última generación (por ejemplo, everolimus o zotarolimus) contra el único stent medicado disponible en el mercado de primera generación (paclitaxel), los stent medicados de última generación mostraron tendencia a una mayor seguridad y eficacia.

En un estudio de las casi 25 por ciento de las mujeres inscritas en muchos de estos ensayos aleatorios, los resultados fueron similares a la población en general. (86)

LA CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA.

Una alta carga de comorbilidades existe en las mujeres sometidas a cirugía de revascularización coronaria. A pesar de que ha habido una reducción significativa y similar en la mortalidad hospitalaria en mujeres y hombres. (87)

Las mujeres todavía tienen una mayor probabilidad de complicaciones del procedimiento (nuevo evento neurológico, insuficiencia cardíaca, infarto peri operatorio, y hemorragia) y muerte a los 30 días. (88)

En un análisis de la base de datos de la STS de 416,347 pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria entre los años 1996 y 1997, las mujeres tenían una mayor mortalidad a los 30 días que los hombres (5,7 frente a 3,5 por ciento). (89)

El aumento de la mortalidad en comparación con los hombres puede ser más pronunciado en pacientes menores de 50 años. (90)

El aumento global de la mortalidad a corto plazo en las mujeres se ha atribuido principalmente a factores relacionados con el paciente, como la edad y los factores de riesgo coronario. Como se ha indicado anteriormente con respecto a la ICP, otro de los factores que pueden explicar el aumento de la mortalidad hospitalaria después de la CRM es el menor tamaño corporal con el tamaño más pequeño de las arterias coronarias

como resultado. (91) El tamaño del vaso más pequeño puede imponer más dificultades técnicas y puede estar asociado con un mayor riesgo de fracaso del injerto.

En contraste con los resultados a corto plazo, la supervivencia a largo plazo después de la cirugía coronaria en las mujeres es comparable a, o mejor que la de los hombres.

Un análisis retrospectivo evaluó a casi 69.000 pacientes (incluidos 15.000 mujeres) sometidos a cirugía de revascularización coronaria en Ontario 1991-2001. (88)

Las mujeres eran mayores y tenían más comorbilidades que los hombres. Las mujeres tenían tasas ligeramente más altas de readmisión cardíaca en el primer año después de la cirugía y después de ello, debido principalmente a la angina inestable e insuficiencia cardíaca.

Después de la adaptación de la propensión, las mujeres tenían una menor tasa de mortalidad después del alta (razón de riesgo 0,90; IC del 95%: 0,83 hasta 0,98) y una tasa similar de revascularización repetida.

En el ensayo BARI de revascularización coronaria (ICP vs cirugía) en 1.829 pacientes marcadamente sintomáticos con enfermedad coronaria de dos o tres vasos, el 27 por ciento eran mujeres. (92) Las tasas brutas de mortalidad en 5,4 años fueron similares para las mujeres y los hombres (12,8 y 12,0 por ciento). Sin embargo, las mujeres eran mayores y tenían más insuficiencia cardíaca, hipertensión y diabetes; con ajuste para estas y otras diferencias iniciales, el riesgo relativo de muerte para las mujeres fue de 0,6 (IC 95% 0,4-0,8).

COMPLICACIONES PERI PROCEDIMIENTO DE LA INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA.

Las mejoras en los dispositivos, el uso de stents, y la terapia anti plaquetaria agresiva han reducido significativamente la incidencia de complicaciones mayores peri procedimiento de la ICP en los últimos 15 a 20 años.

MORTALIDAD TEMPRANA.

El uso generalizado de los stents (en comparación con la angioplastia con balón) y mejoras con el tiempo en el diseño del stents y la técnica han dado lugar a una disminución del riesgo de las principales complicaciones agudas y ningún aumento en las tasas de mortalidad a pesar de la creciente complejidad de los casos. (93)

Un informe del Colegio Americano de Cardiología del Registro Nacional de Datos Cardiovasculares que incluyó más de 100.000 procedimientos de intervención coronaria percutánea (colocación stents en el 77 por ciento) llevado a cabo entre 1998 y 2000. (94)

Las incidencias intrahospitalarias de infarto agudo de miocardio, cirugía urgente de revascularización coronaria, o la muerte fueron de 0,4, 1,9 y 1,4 por ciento, respectivamente. Estos valores pueden representar una sobreestimación de la experiencia

actual, ya que la mayoría de los laboratorios reportan tasas de cirugía de revascularización coronaria de emergencia por debajo del 0,5 por ciento.

Un informe del 2013 en el registro de la clínica Cleveland (Estados Unidos) de ICP presentó la incidencia y las causas de la muerte dentro de los 30 días de 4078 ICP realizadas entre el año 2009 y 2011. (95) Hubieron 81 muertes (2 por ciento), de las cuales 58 por ciento eran cardíacas y el 42 por ciento no cardíacas. Hubo 19 muertes después del alta hospitalaria inicial. Sólo el 42 por ciento de las muertes se debieron a complicaciones relacionadas con la ICP. De estas, el 73 por ciento eran atribuibles a trombosis del stent definida o probable, el 12 por ciento por sangrado, un 9 por ciento debido a disección coronaria, y un 6 por ciento a insuficiencia renal.

De las causas no cardíacas de muerte, las más comunes fueron complicaciones infecciosas o eventos neurológicos.

Las tasas de mortalidad dependen del volumen del centro y la experiencia del operador. La magnitud de este efecto se puso de manifiesto en un análisis de una base de datos que incluyó a más de 360.000 admisiones por ICP entre 1998 y 2000. (96) El volumen del hospital se clasificó como bajo (5 a 199 casos por año), mediano (de 200 a 399 casos por año), alta (400 a 999 casos por año), y muy alta (más de 1000 casos por año).

Las tasas de mortalidad hospitalaria para los hospitales de bajo, mediano, alto y muy alto volumen fueron de 2.6, 1.8, 1.6, y 1.4 por ciento, respectivamente.

Después del ajuste de las variables de riesgo clínico (incluyendo la edad, el género, la raza, el infarto agudo de miocardio, diabetes y otros factores), sólo los hospitales de bajo volumen tuvieron un aumento significativo del riesgo de mortalidad hospitalaria (RM ajustada 1,21).

Los peores resultados en los hospitales de bajo volumen también se observaron en una revisión de más de 107.000 pacientes que fueron sometidos a ICP en el estado de Nueva York entre 1998 y 2000. (97) Sólo el 2,3 por ciento de los procedimientos se realizaron en hospitales con un volumen anual inferior a 400.

Un registro de París sugirió que el aumento de la mortalidad hospitalaria en centros de bajo volumen se limita a los procedimientos de emergencia (por ejemplo, la ICP primaria para el IAM con elevación del segmento ST), sin diferencia en los procedimientos no urgentes. (98)

Esto probablemente refleja el riesgo basal diferencial de las poblaciones de pacientes, ya que las diferencias de mortalidad serían difíciles de detectar en los procedimientos electivos de muy bajo riesgo.

El volumen del operador es también determinante en los resultados. Se evaluó la importancia del volumen del operador en una revisión de un consorcio regional de 18,504 ICP consecutivas realizadas por 165 operadores. (99) Una correlación inversa se observó entre los eventos cardíacos adversos mayores que ocurren en el hospital y el quintil del volumen del operador.

Los pacientes tratados por los operadores en los dos quintiles más bajos (de 1 a 33 y 34 a 89 casos por año) tenían, en comparación con los pacientes tratados por los operadores en el quintil más alto (207 a 582 casos por año), una tasa significativamente mayor de eventos cardiovasculares mayores (7,4 y 6,1 en comparación con 4,2 por ciento, RM ajustado 1,63 para ambos quintiles uno y dos), pero no un aumento en la mortalidad cardíaca.

Hallazgos similares se observaron en la revisión del estado de Nueva York. Los procedimientos realizados por los operadores con un volumen anual de menos de 75 casos se asociaron con un aumento significativo en el riesgo de cirugía de revascularización coronaria el mismo día o en la misma estancia hospitalaria, pero no hubo diferencia significativa en la mortalidad. Sin embargo, el riesgo de mortalidad fue significativamente mayor cuando el volumen del hospital estaba por debajo de 400, y el volumen del operador estaba por debajo de 75 (2,7 frente a 0,6 por ciento, con los dos volúmenes del hospital y del operador por encima de estos umbrales, RM 5,92).

COMPLICACIONES DE LA ARTERIA CORONARIA.

El uso de catéteres guía y vainas más grandes hace el daño a la arteria coronaria proximal más probable en comparación con la arteriografía coronaria diagnóstica. Además, el avance de los alambres de guía y catéteres en las arterias coronarias enfermas puede conducir a la lesión del vaso.

LA DISECCIÓN Y CIERRE ABRUPTO DESPUÉS DE ACTP.

Las principales complicaciones de la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), sin colocación de stents, se refieren en gran parte a la disección arterial coronaria y cierre agudo (abrupto), que es lo más a menudo debido a la disección arterial. Algunos disecciones son el resultado de los intentos excesivamente vigorosos del paso del alambre guía, pero la mayoría se deben a la "lesión controlada" inducida por la inflación del catéter de dilatación. Estos problemas son ahora mucho menos frecuentes desde que la colocación de los stents se realiza en la mayoría de los procedimientos. Las disecciones se encuentran en hasta 50 por ciento de los pacientes inmediatamente después de la ACTP. (100)

PERFORACIÓN CORONARIA.

Perforación o ruptura franca de las arterias coronarias, como resultado del alambre guía, dispositivos de aterectomía, o balones, se produce en 0,2 a 0,6 por ciento de los pacientes sometidos a ACTP. (101) La incidencia es mayor con el uso de dispositivos de aterectomía para la ablación de tejido para ciertas lesiones complejas. La perforación coronaria en la época de los stents es una complicación rara pero potencialmente catastrófica. En una serie de más de 10.000 ICP (6836) con stents de 1993 a 2001, el riesgo de perforación fue de 0,84 por ciento. (102) La perforación se produjo con mayor frecuencia cuando se utilizó un dispositivo de atero-ablación o de ultrasonido intracoronario (IVUS). Sin embargo, la perforación también puede producirse durante la colocación del stents, en particular cuando se utilizan presiones de despliegue o post dilatación de gran magnitud.

Eventos cardíacos significativos ocurrieron en 29 de 84 pacientes con una perforación (35 por ciento) y se incluyen en IAM en 15, repetir la ICP en 4, la cirugía coronaria en 11, y la muerte en 7.

El grado de perforación varía desde apenas perceptible a grave y se ha propuesto un sistema de clasificación basado en la apariencia angiográfica de la perforación. (103) La incidencia de complicaciones varía con la gravedad de la perforación. Para la clase I, II,

III, los valores respectivos fueron de 0, 14, y 50 por ciento para el infarto de miocardio y 8, 13, y 63 por ciento para el taponamiento cardiaco.

La mortalidad global con la perforación coronaria es aproximadamente de 5 a 10 por ciento, siendo los principales factores de riesgo la edad avanzada, el taponamiento cardiaco, necesidad de cirugía de emergencia, y la gravedad de la perforación.

En el mencionado informe de 62 pacientes, por ejemplo, se produjeron muertes sólo en pacientes con perforaciones de clase III (19 por ciento de mortalidad). (104)

LAS COMPLICACIONES VASCULARES.

Las complicaciones vasculares en el sitio de acceso de la arteria femoral, que se producen en hasta un 6 por ciento de los casos, constituyen una porción significativa de la morbilidad asociada con la ICP. (105)

Los hematomas y pseudoaneurismas menores o mayores son los más comunes, seguidos por laceración arterial, hematoma retroperitoneal, fistula arterio-venosa, oclusión arterial, y la infección local con o sin sepsis.

SANGRADO EN EL SITIO DE ACCESO.

El sangrado en el sitio de acceso está en parte relacionado con la anticoagulación y es más frecuente cuando se utilizan fármacos anti plaquetarios. (106)

En el ensayo EPIC, por ejemplo, sangrado o cirugía menor o mayor fue significativamente más frecuente con abciximab en comparación con el placebo (22 frente al 9 por ciento), mientras que la necesidad de cirugía vascular fue equivalente (1,5 frente a 1 por ciento). (107)

Las mujeres están en mayor riesgo de hemorragia y complicaciones vasculares en comparación con los hombres; esta diferencia no se explica completamente por los vasos más pequeños o el menor tamaño corporal. (108)

El riesgo de hemorragia que requiere transfusión también se incrementa en pacientes de edad avanzada tratados con ICP, con una tasa del 9 por ciento observado en una serie (109)

EL SANGRADO ASOCIADO A LA ANTICOAGULACIÓN.

El uso de agentes anti plaquetarios y antitrombóticos aumenta el riesgo de sangrado mayor peri- procedimiento y la probabilidad de necesidad de una transfusión de

componentes sanguíneos, particularmente cuando se utilizan en combinación. Los sitios más comunes para la hemorragia que requiere transfusión son el sitio de acceso femoral como se describió anteriormente, el espacio retroperitoneal, y el tracto gastrointestinal. El sangrado del tracto genitourinario no es raro, pero por lo general no requiere transfusión.

Los inhibidores de la glicoproteína IIb / IIIa se utilizan a menudo durante la ICP, ya que reducen la frecuencia de las complicaciones isquémicas, principalmente infarto de miocardio. En una gran serie, el riesgo de hemorragia mayor y menor era mayor con el uso de abciximab (16,7 frente a 6,5 por ciento sin abciximab).

La anticoagulación sistémica agresiva utilizada en el pasado llevó a la necesidad de transfusiones de sangre y / o reparación vascular arterial en hasta un 14 por ciento de los pacientes. (110)

Sin embargo, la incidencia de complicaciones hemorrágicas graves ha caído con el reconocimiento de que el despliegue del stent completo minimiza la necesidad de anticoagulación sistémica. (111)

ARRITMIAS VENTRICULARES.

La taquicardia ventricular (TV) y la fibrilación ventricular (FV) parecen ser poco frecuentes después de la ICP, incluyendo la ICP primaria. En una revisión de casi 20.000 ICP realizadas en un solo hospital, la fibrilación ventricular se produjo en 0,8 por ciento.

(112) La FV generalmente fue seguida de la inyección intracoronaria de contraste y todos los pacientes fueron desfibrilados con éxito en menos de un minuto sin secuelas.

La frecuencia de estas arritmias que se producen en el laboratorio de cateterismo cardíaco en el momento de la ICP primaria para el IAMCEST se analizó en una revisión de 3065 pacientes de los ensayos PAMI, un tercio de los cuales recibieron un stent.

(113)

Las arritmias ventriculares se produjeron en 133 (4,3 por ciento). Las variables asociadas de forma independiente con un mayor riesgo de TV o FV incluyen el tabaquismo, la falta de bloqueadores beta pre-procedimiento, menor tiempo de aparición de los síntomas a la llegada al servicio de urgencias, flujo TIMI 0 inicial, e infarto relacionado con la arteria coronaria derecha.

Los pacientes con TV o FV tenían tasas más altas de complicaciones, incluyendo resucitación cardiopulmonar y la intubación en el laboratorio de cateterismo, pero tuvo una frecuencia similar de eventos cardiacos adversos en el hospital y en un año. Las arritmias ventriculares que se producen en el laboratorio de cateterismo durante la ICP primaria pueden ser atribuibles al procedimiento, al IAM, o ambos.

Entre los pacientes incluidos en los ensayos aleatorios y los registros del tratamiento farmacológico adyuvante para la intervención coronaria percutánea (ICP), la incidencia de sangrado mayor durante la intervención coronaria percutánea varió de 3 a 6 por ciento en los informes publicados hasta el 2008. (114) Otros estudios han encontrado una tasa más cercana al 2 por ciento. (115)

CONCLUSIONES.

Las enfermedades cardiovasculares son la causa líder de discapacidad y muerte entre mujeres y hombres en el mundo industrializado.

La mujer con enfermedad arterial coronaria (EAC) es generalmente cerca de 10 años mayor que el hombre al tiempo de presentación de su primer evento coronario y acarrea una carga mayor de factores de riesgo coronarios.

El pronóstico después de un IAM entre los individuos mayores tiende a ser similar entre hombres y mujeres, mientras que las mujeres tienen substancialmente mayor mortalidad intra-hospitalaria que los hombres cuando sufren un IAM a edades tempranas, siendo las mujeres jóvenes afro-americanas las que presentan el peor pronóstico intrahospitalario.

Hombres o mujeres que se presentan sin dolor torácico tienen un peor pronóstico comparado con los pacientes que se presentan con este síntoma, aún después de tomar en cuenta el retraso en la presentación y otras características clínicas.

Las mujeres con síndromes coronarios agudos se presentan menos frecuentemente con dolor torácico y diaforesis al compararlas con los hombres; y además reportan más frecuentemente una amplia variedad de síntomas.

En general, en los pacientes en quienes se confirma el diagnóstico de SCA reportan más frecuentemente dolor de pecho, comparados con aquellos en los que no se confirma este diagnóstico.

El dolor de pecho es el síntoma predominante de SCA en ambos géneros.

La presión, malestar y dolor de pecho tuvieron la sensibilidad más alta para SCA en mujeres y hombres.

Existen más similitudes que diferencias en los síntomas de SCA entre mujeres y hombres.

Las diferencias sexo-específicas de las características del dolor de “pecho fueron pequeñas y no apoyan el uso de características del dolor de pecho sexo-específicas en el diagnóstico temprano de IAM.

La literatura sugiere que hay más similitudes en los síntomas isquémicos entre hombres y mujeres que diferencias y que tales diferencias son pequeñas y no son útiles para fines diagnósticos en el escenario clínico

La percepción del dolor es multifactorial y las diferencias entre hombres y mujeres podrían ser atribuidas a factores anatómicos, fisiológicos, biológicos o psicosociales.

El dolor de pecho en ausencia de enfermedad arterial coronaria obstructiva es más común en las mujeres que en los hombres que se presentan con SCA.

El mensaje a la salud pública debería enfatizarse en los síntomas de isquemia comunes para ambos sexos mientras se mantiene claro que ambos, hombres y mujeres pueden tener síntomas menos típicos.

Mejorando el conocimiento de la población acerca del riesgo personal de EAC y acerca los factores de riesgo para EAC debería mejorar la atribución de los síntomas y los comportamientos de búsqueda de atención médica en ambos sexos.

Los clínicos deben tener un alto índice de sospecha para el diagnóstico de SCA e IAM en mujeres y hombres desde el primer contacto médico.

Las estrategias de manejo debería no ser basadas en el sexo, sino más bien en una minuciosa evaluación de los factores de riesgo, presentación clínica, evidencia objetiva de isquemia o necrosis miocárdica usando la electrocardiografía, biomarcadores sensibles y otras herramientas diagnósticas.

La percepción del malestar/dolor en el pecho podría estar grandemente influenciada por nuestras experiencias pasadas y cultura.

El reconocimiento temprano de signos y síntomas de un SCA antes del evento agudo (síntomas prodrómicos) podría aumentar la detección temprana de EAC y potencialmente mejorar el pronóstico de las pacientes particularmente en mujeres.

Los descriptores de dolor de pecho más comúnmente expresados por las mujeres no eran exclusivas de las mujeres, y la elección de los términos utilizados para describir un síntoma puede ser una función de" lenguaje de género "en lugar de las diferencias biológicas entre sexos.

No se observaron diferencias en la calidad de los síntomas experimentados y esperados entre las mujeres y los hombres (congruencia de los síntomas).

La educación sigue siendo necesaria para disipar la percepción común de que el dolor/malestar torácico debe ser de intensidad grave como para ser considerado un síntoma de IAM para las mujeres y hombres.

Un número de mujeres en mayor riesgo de infarto de miocardio no juzgan de forma realista su riesgo personal y lo interpretan como bajo y "describen al IAM como un" problema masculino

Existe evidencia que sugiere que las mujeres reciben con menos frecuencia terapias farmacológicas fuertemente recomendadas por las guías de práctica clínica

Las mujeres deben ser tratadas de una manera similar a los hombres con las mismas indicaciones de las pruebas no invasivas e invasivas de detección y tratamiento de EAC.

En la mayoría de los estudios, las mujeres tenían menor probabilidad de recibir fibrinólisis, incluso si era candidatas, y estaban propensas a experimentar un mayor retraso en el inicio del tratamiento.

Las mujeres tienen un aumento modesto del riesgo de hemorragia, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico, después de la fibrinólisis.

Las mujeres son algo más propensas que los hombres a desarrollar shock cardiogénico tras el IAMCEST y más frecuentemente presentan complicaciones mecánicas.

Las mujeres sometidas a ICP son mayores y tienen una mayor carga de factores de riesgo que los hombres y tienen un riesgo ligeramente mayor peri-procedimiento, pero su supervivencia a largo plazo es mejor.

Las tasas de mortalidad post ICP dependen del volumen del centro y la experiencia del operador.

Las complicaciones vasculares en el sitio de acceso de la arteria femoral constituyen una porción significativa de la morbilidad asociada con la ICP.

Las mujeres están en mayor riesgo de hemorragia y complicaciones vasculares en comparación con los hombres.

La incidencia de complicaciones hemorrágicas graves ha caído con el reconocimiento de que el despliegue del stent completo minimiza la necesidad de anticoagulación sistémica.

La taquicardia ventricular (TV) y la fibrilación ventricular (FV) parecen ser poco frecuentes después de la ICP, incluyendo a la ICP primaria.

BIBLIOGRAFÍA.

1. World Health Organization. Gender, women and health. Available at: <http://www.who.int/gender/whatisgender/en>. Accesado Enero 2016.
2. Mills ME. (2011). Sex difference vs. gender difference? Oh, I'm so confused! Psychol Today. Accesado Enero 2016.
3. World Health Organization. The 10 leading causes of death in the world, 2000 and 2011.)
4. Arora G, Bittner V. Chest pain characteristics in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Curr Cardiol Rep* (2015) 17:5.
5. Cooper R, Cutler J, Desvigne-Nickens P, et al. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention. *Circulation* 2000; 102:3137
6. Stangl V, Witzel V, Baumann G, Stangl K. Current diagnostic concepts to detect coronary artery disease in women. *Eur Heart J* 2008; 29:707.
7. <http://www.americanheart.org/downloadable/heart/123783441267009Heart%20and%20Stroke%20Update.pdf>.

8. Orenca A, Bailey K, Yawn BP, Kottke TE. Effect of gender on long-term outcome of angina pectoris and myocardial infarction/sudden unexpected death. *JAMA* 1993; 269:2392.
9. Wenger NK. You've come a long way, baby: cardiovascular health and disease in women: problems and prospects. *Circulation* 2004; 109:558.
10. Shlipak MG, Elmouchi DA, Herrington DM, et al. The incidence of unrecognized myocardial infarction in women with coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2001; 134:1043.
11. Shin JY, Martin R, Suls J. Meta-analytic evaluation of gender differences and symptom measurement strategies in acute coronary syndromes *Heart Lung J Crit Care*. 2010; 39(4):283–95.
12. Kretsoulas C, Shannon HS, Giacomini M, et al. Reconstructing angina: cardiac symptoms are the same in women and men. *JAMA Intern Med*. 2013; 173(9):829–31.
13. Mackay MH, Ratner PA, Johnson JL, et al. Gender differences in symptoms of myocardial ischaemia. *Eur Heart J*. 2011; 32(24): 3107–14.
14. Tamura A, Naono S, Torigoe K, et al. Gender differences in symptoms during 60-second balloon occlusion of the coronary artery. *Am J Cardiol*. 2013;111(12):1751–4

15. Devon HA, Rosenfeld A, Steffen AD, et al. Sensitivity, specificity, and sex differences in symptoms reported on the 13-item acute coronary syndrome checklist. *J Am Heart Assoc.* 2014;3
16. Rubini Gimenez M, Reiter M, Twerenbold R, et al. Sex-specific chest pain characteristics in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med.* 2014; 174(2):241–9.
17. Khan NA, Daskalopoulou SS, Karp I, et al. Sex differences in acute coronary syndrome symptom presentation in young patients. Khan NA, Daskalopoulou SS, Karp I, et al. Sex differences in acute coronary syndrome symptom presentation in young patients. *JAMA Intern Med.* 2013; 173(20):1863–71.
18. Eastwood JA, Johnson BD, Rutledge T, et al. Anginal symptoms, coronary artery disease, and adverse outcomes in Black and White women: the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *J Women's Health.* 2013; 22(9):724–32.
19. Arslanian-Engoren C, Engoren M. Physiological and anatomical bases for sex differences in pain and nausea as presenting symptoms of acute coronary syndromes. *Heart Lung J Crit Care.* 2010;39(5):386–93
20. Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, et al. 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(5):735–41.

21. Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation.* 2014;129(24):2518–27
22. Burg MM, Edmondson D, Shimbo D, et al. The ‘perfect storm’ and acute coronary syndrome onset: do psychosocial factors play a role? *Prog Cardiovasc Dis.* 2013; 55(6):601–10.
23. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, et al. Prevalence, clinical characteristics and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA* 2000;283:3223-9
24. Canto JG, Goldberg RJ, Hand MH, et al. Symptom presentation of women with acute coronary syndromes: myth versus reality. *Arch Intern Med* 2007; 167:2405-13.
25. Stephen SA, Darney BG, Rosenfield AG. Symptoms of acute coronary syndrome in women with diabetes: an integrative review of the literature. *Heart Lung* 2008; 37:179-89.
26. McSweeney JC, Cody M, O’Sullivan P, et al. Women’s early warning symptoms of acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 2619-23.

27. Hofgren C, Karlson BW, Herlitz J. Prodromal symptoms in subsets of patients hospitalized for suspected acute myocardial infarction. *Heart Lung* 1995; 24:3-10.
28. Lovlien M, Johansson I, Hole T, Schei B. Early warning signs of an acute myocardial infarction and their influence on symptoms during the acute phase, with comparisons by gender. *Gender Med* 2009; 6:444-53.
29. Graham MM, Westerhout CM, Kaul P, Norris CM, Armstrong PW. Sex differences in patients seeking medical attention for prodromal symptoms before an acute coronary event. *Am Heart J* 2008;156:1210-6
30. Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ, et al. Association of age and sex differences in myocardial infarction symptom presentation and mortality. *JAMA* 2012; 307:813-22.
31. Shin JY, Martin R, Howren MB. Influence of assessment methods on reports of gender differences in AMI symptoms. *West J Nurs Res* 2009;31:553-68..
32. Burg MM, Edmondson D, Shimbo D, et al. The 'perfect storm' and acute coronary syndrome onset: do psychosocial factors play a role? *Prog Cardiovasc Dis.* 2013; 55(6):601–10.
33. Kirchherber I, Heier M. Sex differences in patient reported symptoms associated with myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2011; 107:1585-9.

34. Berg J, Björck L, Dudas K, et al. Symptoms of a first acute myocardial infarction in women and men. *Gender Med* 2009; 6:454-62.)
35. Shin JY, Martin R, Howren MB. Influence of assessment methods on reports of gender differences in AMI symptoms. *West J Nurs Res* 2009; 31:553-68.
36. Fox-Wasylyshyn S. Predictors of symptom congruence among patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Nurs* 2012;12:325-33
37. Bruyninckx R, Aertgeerts B, Bruyninckx P, Buntinx F. Signs and symptoms in diagnosing acute myocardial infarction and acute coronary syndrome: a diagnostic meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2008; 58:105-11.
38. Finnegan JR Jr, Meischke H, Zapka JG, et al. Patient delay in seeking care for heart attack symptoms: findings from focus groups conducted in five US regions. *Prev Med* 2000; 31:205-13.
39. Flink LE, Sciacca RR, Bier ML, et al. Women at risk for cardiovascular disease lack knowledge of MI symptoms. *Clin Cardiol* 2013; 36:133-8.
40. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, et al. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA* 2001; 286:708.
41. Barakat K, Wilkinson P, Suliman A, et al. Acute myocardial infarction in women: contribution of treatment variables to adverse outcome. *Am Heart J* 2000; 140:740.

42. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280:605.
43. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288:49.
44. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288:49.
45. Clarke KW, Gray D, Keating NA, Hampton JR. Do women with acute myocardial infarction receive the same treatment as men? *BMJ* 1994; 309:563.
46. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327:669.
47. Pedersen TR, Kjeldshus J, Berg K, et al. Cholesterol lowering and the use of healthcare resources. Results of the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Circulation* 1996; 93:1796.

48. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1001.
49. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7.
50. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495.
51. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 130:2354.
52. Lagerqvist B, Säfström K, Ståhle E, et al. Is early invasive treatment of unstable coronary artery disease equally effective for both women and men? FRISC II Study Group Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:41.
53. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-st-elevation myocardial infarction. *Lancet* 2002;360:743.

54. Glaser R, Herrmann HC, Murphy SA, et al. Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndromes. *JAMA* 2002; 288:3124.
55. Mueller C, Neumann FJ, Roskamm H, et al. Women do have an improved long-term outcome after non-ST-elevation acute coronary syndromes treated very early and predominantly with percutaneous coronary intervention: a prospective study in 1,450 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:245.
56. Hochman JS, Tamis-Holland JE. Acute coronary syndromes: does sex matter? *JAMA* 2002; 288:3161.
57. Lagerqvist B, Säfström K, Ståhle E, et al. Is early invasive treatment of unstable coronary artery disease equally effective for both women and men? FRISC II Study Group Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:41.
58. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 130:2354.
59. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, et al. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-st- segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll cardiol* 2005,45:832.

60. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002; 359:189.
61. Barakat K, Wilkinson P, Suliman A, et al. Acute myocardial infarction in women: contribution of treatment variables to adverse outcome. *Am Heart J* 2000; 140:740.
62. White HD, Barbash GI, Modan M, et al. After correcting for worse baseline characteristics, women treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction have the same mortality and morbidity as men except for a higher incidence of hemorrhagic stroke. The Investigators of the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Study. *Circulation* 1993; 88:2097.
63. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, et al. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. *N Engl J Med* 1999; 341:217.
64. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, et al. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. *N Engl J Med* 1999; 341:217.
65. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, et al. Gender and acute myocardial infarction: is there a different response to thrombolysis? *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:35.

66. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:226.
67. Stone GW, Grines CL, Browne KF, et al. Comparison of in-hospital outcome in men versus women treated by either thrombolytic therapy or primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; 75:987.
68. Karnash SL, Granger CB, White HD, et al. Treating menstruating women with thrombolytic therapy: insights from the global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries (GUSTO-I) trial. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1651.
69. Vakili BA, Kaplan RC, Brown DL. Sex-based differences in early mortality of patients undergoing primary angioplasty for first acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104:3034.
70. Lansky AJ, Pietras C, Costa RA, et al. Gender differences in outcomes after primary angioplasty versus primary stenting with and without abciximab for acute myocardial infarction: results of the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *Circulation* 2005; 111:1611.

71. Mehilli J, Kastrati A, Dirschinger J, et al. Sex-based analysis of outcome in patients with acute myocardial infarction treated predominantly with percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002; 287:210..
72. Mehilli J, Ndrepepa G, Kastrati A, et al. Gender and myocardial salvage after reperfusion treatment in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:828.
73. Tamis-Holland JE, Palazzo A, Stebbins AL, et al. Benefits of direct angioplasty for women and men with acute myocardial infarction: results of the Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes Angioplasty (GUSTO II-B) Angioplasty Substudy. *Am Heart J* 2004; 147:133.
74. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 346:957.
75. Hasdai D, Califf RM, Thompson TD, et al. Predictors of cardiogenic shock after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:136.
76. Wong SC, Sleeper LA, Monrad ES, et al. Absence of gender differences in clinical outcomes in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. A report from the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1395.

77. Scirica BM, Moliterno DJ, Every NR, et al. Differences between men and women in the management of unstable angina pectoris (The GUARANTEE Registry). The GUARANTEE Investigators. *Am J Cardiol* 1999; 84:1145.
78. Weintraub WS, Wenger NK, Kosinski AS, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in women compared with men. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:81.
79. Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, et al. Sex differences in cardiac catheterization after acute myocardial infarction: the role of procedure appropriateness. *Ann Intern Med* 2002; 137:487.
80. Anand SS, Xie CC, Mehta S, et al. Differences in the management and prognosis of women and men who suffer from acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1845.
81. King KM, Ghali WA, Faris PD, et al. Sex differences in outcomes after cardiac catheterization: effect modification by treatment strategy and time. *JAMA* 2004; 291:1220.
82. Anderson ML, Peterson ED, Brennan JM, et al. Short- and long-term outcomes of coronary stenting in women versus men: results from the National Cardiovascular Data Registry Centers for Medicare & Medicaid services cohort. *Circulation* 2012; 126:2190.
83. Anderson MI, Peterson ED, Brennan JM, et al. Short- and long-term outcomes of coronary stentint in women versus men: results from the National Cardiovascular

- Data Registry Centers for Medicare and Medicaid service cohort. *Circulation* 2012; 126:2190.
84. Abramson JL, Veledar E, Weintraub WS, Vaccarino V. Association between gender and in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention according to age. *Am J Cardiol* 2003; 91:968.
85. Schunkert H, Harrell L, Palacios IF. Implications of small reference vessel diameter in patients undergoing percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:40.
86. Stefanini GG, Baber U, Windecker S, et al. Safety and efficacy of drug-eluting stents in women: a patient-level pooled analysis of randomised trials. *Lancet* 2013; 382:1879.
87. O'Rourke DJ, Malenka DJ, Olmstead EM, et al. Improved in-hospital mortality in women undergoing coronary artery bypass grafting. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:507.
88. Guru V, Femes SE, Austin PC, et al. Gender differences in outcomes after hospital discharge from coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2006; 113:507.
89. Hogue CW Jr, Barzilai B, Pieper KS, et al. Sex differences in neurological outcomes and mortality after cardiac surgery: a society of thoracic surgery national database report. *Circulation* 2001; 103:2133.

90. 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.
91. O'Connor NJ, Morton JR, Birkmeyer JD, et al. Effect of coronary artery diameter in patients undergoing coronary bypass surgery. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Circulation* 1996; 93:652.
92. Jacobs AK, Kelsey SF, Brooks MM, 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.
93. Anderson HV, Shaw RE, Brindis RG, et al. A contemporary overview of percutaneous coronary interventions. The American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1096.
94. Anderson HV, Shaw RE, Brindis RG, et al. A contemporary overview of percutaneous coronary interventions. The American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1096.
95. Aggarwal B, Ellis SG, Lincoff AM, et al. Cause of death within 30 days of percutaneous coronary intervention in an era of mandatory outcome reporting. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:409.

96. Epstein AJ, Rathore SS, Volpp KG, Krumholz HM. Hospital percutaneous coronary intervention volume and patient mortality, 1998 to 2000: does the evidence support current procedure volume minimums? *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1755.
97. Hannan EL, Wu C, Walford G, et al. Volume-outcome relationships for percutaneous coronary interventions in the stent era. *Circulation* 2005; 112:1171.
98. Spaulding C, Morice MC, Lancelin B, et al. Is the volume-outcome relation still an issue in the era of PCI with systematic stenting? Results of the greater Paris area PCI registry. *Eur Heart J* 2006; 27:1054.
99. Moscucci M, Share D, Smith D, et al. Relationship between operator volume and adverse outcome in contemporary percutaneous coronary intervention practice: an analysis of a quality-controlled multicenter percutaneous coronary intervention clinical database. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:625.

100. Baim DS, Grossman W. Complications of cardiac catheterization. In: Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention, Baim,DS, Grossman W (Eds), Williams & Wilkins, Baltimore 1996. p.p.17
101. Gruberg L, Pinnow E, Flood R, et al. Incidence, management, and outcome of coronary artery perforation during percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2000; 86:680.
102. Stankovic G, Orlic D, Corvaja N, et al. Incidence, predictors, in-hospital, and late outcomes of coronary artery perforations. Am J Cardiol 2004; 93:213.
103. Ellis SG, Ajluni S, Arnold AZ, et al. Increased coronary perforation in the new device era. Incidence, classification, management, and outcome. Circulation 1994; 90:2725.
104. Ellis SG, Ajluni S, Arnold AZ, et al. Increased coronary perforation in the new device era. Incidence, classification, management, and outcome. Circulation 1994; 90:2725.
105. Muller DW, Shamir KJ, Ellis SG, Topol EJ. Peripheral vascular complications after conventional and complex percutaneous coronary interventional procedures. Am J Cardiol 1992; 69:63.
106. Cote AV, Berger PB, Holmes DR Jr, et al. Hemorrhagic and vascular complications after percutaneous coronary intervention with adjunctive abciximab. Mayo Clin Proc 2001; 76:890.
107. Blankenship JC, Hellkamp AS, Aguirre FV, et al. Vascular access site complications after percutaneous coronary intervention with abciximab in the

Evaluation of c7E3 for the Prevention of Ischemic Complications (EPIC) trial. *Am J Cardiol* 1998; 81:36.

108. Argulian E, Patel AD, Abramson JL, et al. Gender differences in short-term cardiovascular outcomes after percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2006; 98:48.

109. Sadeghi HM, Grines CL, Chandra HR, et al. Percutaneous coronary interventions in octogenarians. glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors' safety profile. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:428.

110. Popma JJ, Satler LF, Pichard AD, et al. Vascular complications after balloon and new device angioplasty. *Circulation* 1993; 88:1569.

111. Colombo A, Hall P, Nakamura S, et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995; 91:1676.

112. Addala S, Kahn JK, Moccia TF, et al. Outcome of ventricular fibrillation developing during percutaneous coronary interventions in 19,497 patients without cardiogenic shock. *Am J Cardiol* 2005; 96:764.

113. Mehta RH, Harjai KJ, Grines L, et al. Sustained ventricular tachycardia or fibrillation in the cardiac catheterization laboratory among patients receiving primary percutaneous coronary intervention: incidence, predictors, and outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1765.

114. Doyle BJ, Ting HH, Bell MR, et. Major femoral bleeding complications after percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:202

115. Marso SP, Amin AP, House JA, et al. Association between use of bleeding avoidance strategies and risk of periprocedural bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2010; 303:2156.