
Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

Presentación clínica, abordaje terapéutico y pronóstico del infarto agudo de miocardio: ¿existen diferencias de género?

Egilea /Autor:

Alain Urones Goikoetxea

Zuzendaria / Director/a:

Teresa Morera Herreras

© 2018, Alain Urones Goikoetxea.

RESUMEN

La enfermedad coronaria sigue siendo una amenaza de morbilidad y mortalidad líder en las mujeres. La evidencia científica apoya la existencia de diferencias fisiopatológicas de género en el infarto agudo de miocardio (IAM), por lo que un mayor conocimiento podría conllevar una notable mejoría en su abordaje terapéutico. Así, el objetivo de este trabajo fue tratar de determinar las diferencias de género en la presentación clínica, reconocimiento de síntomas y tratamiento del IAM y analizar su posible repercusión en las complicaciones y mortalidad asociadas.

En la presentación clínica del IAM, las mujeres muestran una edad mayor, mayor comorbilidad y más factores de riesgo iniciales. En ellas son más frecuentes síntomas distintos al dolor centrotorácico. Aunque existe cierta controversia en si ellas tardan más tiempo en demandar ayuda, el tiempo desde el ingreso hasta la administración de tratamiento sí parecer ser más prolongado. En cuanto al abordaje terapéutico, las mujeres son sometidas con menor frecuencia a una intervención coronaria percutánea y aquellas tratadas con trombolíticos y *bypass* coronario presentan mayor morbimortalidad. Además, el género femenino presenta mayores tasas de complicaciones y morbimortalidad post-IAM.

A la vista de estos resultados se evidencia la existencia de diferencias de género en las características clínicas, factores de riesgo y presentación clínica del IAM, lo que deriva en una falta de reconocimiento de síntomas por parte de las mujeres que podría contribuir a la mayor mortalidad observada. Además, el retraso en la demanda de ayuda por parte del género femenino podría estar relacionado con la mayor tasa de complicaciones, reingresos, reinfartos, así como con un peor pronóstico y mayor morbimortalidad tras el IAM.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. EL GÉNERO Y LA SALUD	1
1.1.1. La evolución de la Medicina de Género	1
1.1.2. Medicina de Género: ¿de qué estamos hablando?	2
1.1.3. Diferencias en la presentación clínica y en el tratamiento	2
1.1.4. Estudios relacionados con la Medicina de Género	3
1.2. DIFERENCIAS DE GÉNERO EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO	4
1.2.1. Epidemiología	6
1.2.2. Fisiopatología	7
1.2.3. Factores de riesgo	8
1.2.3.1. Tabaquismo.....	8
1.2.3.2. Hipertensión.....	9
1.2.3.3. Hiperlipoproteinemias	9
1.2.3.4. Obesidad	9
1.2.3.5. Estado psicoemocional	10
1.2.4. Clínica, tratamiento y complicaciones.....	10
2. OBJETIVOS	10
3. METODOLOGÍA	11
4. RESULTADOS	11
4.1. PRESENTACIÓN CLÍNICA, RECONOCIMIENTO DE SÍNTOMAS Y DEMORA EN LA BÚSQUEDA DE AYUDA	11
4.1.1. Características clínicas	11
4.1.2. Síntomas	12
4.1.3. Retraso en la búsqueda de ayuda y retraso en la administración de tratamiento.....	13

4.1.3.1. Factores asociados al retraso en la búsqueda de ayuda	15
4.2. ABORDAJE TERAPÉUTICO	15
4.2.1. Trombolisis	15
4.2.2. Intervención Coronaria Percutánea Primaria	16
4.2.3. Bypass coronario	18
4.2.4. Tratamiento médico	18
4.2.4.1. Antiagregantes plaquetarios.....	19
4.2.4.2. Betabloqueantes	20
4.2.4.3. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/Antagonistas de los receptores de angiotensina II.....	20
4.2.4.4. Estatinas	21
4.2.5. Otras medidas	21
4.3. COMPLICACIONES	21
4.3.1. Hemorragia	22
4.3.2. Shock cardiogénico	22
4.3.3. Insuficiencia cardíaca	22
4.3.4. Complicaciones mecánicas	23
4.3.5. Arritmias	23
4.4. PRONÓSTICO	24
4.4.1. Marcadores de severidad de enfermedad	25
4.4.2. Características clínicas	25
4.4.3. Edad	26
4.4.4. Factores de riesgo coronario tradicionales	27
4.4.5. Factores de riesgo psicosociales	27
5. DISCUSIÓN	28
5.1. CLÍNICA Y RETRASO EN LA ATENCIÓN MÉDICA	28
5.2. TRATAMIENTO	29
5.3. COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO	30
6. CONCLUSIONES	31
7. BIBLIOGRAFÍA	32

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EL GÉNERO Y LA SALUD

Actualmente, existe una creciente concienciación por parte de la comunidad biomédica sobre el hecho de que el estudio del impacto del género en la salud, el envejecimiento y la enfermedad conllevará una notable mejoría en la salud humana¹.

Las comparaciones basadas en el género pueden ayudar a descubrir mecanismos de enfermedad y a desarrollar nuevos tratamientos, así como reforzar el rigor y la reproducibilidad científica¹.

A pesar de que el hecho de saber que los hombres y las mujeres son diferentes es posiblemente tan antiguo como la vida humana, las mujeres han sido incluidas en ensayos clínicos hace solo unas pocas décadas. Las mujeres tienen una fisiología única y su experiencia de la enfermedad y sus respuestas a las intervenciones terapéuticas a menudo son significativamente diferentes de las de los hombres. Tanto es así, que los Institutos Nacionales de Salud sugieren que el género debe ser considerado como una variable en la investigación biomédica. Sin embargo, a pesar de la creciente evidencia de que el género de una persona es uno de los moduladores más importantes del riesgo de enfermedad y respuesta al tratamiento, se observa una falta de consideración de éste en cuanto a la toma de decisiones clínicas (incluida la elección de pruebas de diagnóstico, fármacos y otros tratamientos). Esto es sorprendente dado el creciente interés en la medicina de precisión, que debe empezar con la atención a las diferencias de género en la medicina².

1.1.1. La evolución de la Medicina de Género

La medicina de género, bajo este término, no fue popular antes del año 2000. Los *National Institutes of Health (NIH)* y la *Food and Drug Administration (FDA)* reconocieron a partir de 1980 que la medicina estaba dominada por los hombres y que la mayoría de estrategias diagnósticas y terapéuticas estaban orientadas hacia los hombres, y reaccionaron frente a esto centrándose en la salud de la mujer. En un

principio se establecieron como objetivos los sistemas reproductivo y endocrino. Sin embargo, se reconoció de forma temprana que los hombres y las mujeres también diferían en enfermedades como la diabetes mellitus y los síndromes cardiovasculares, por lo que se impulsó la investigación en este sentido. Esto dio lugar a la fundación del programa de estudio *Women Ischemia Syndrome Evaluation (WISE)* y la *Organisation for the Study of Sex Differences (OSSD)* bajo la protección de los *NIH*³.

1.1.2. Medicina de género: ¿de qué estamos hablando?

La medicina moderna de género está caracterizada por una comparación imparcial entre mujeres y hombres y la inclusión del género como un proceso sociocultural en hipótesis médicas. El Instituto de Medicina en los EE.UU. declaró que ser una mujer o ser un hombre influye considerablemente en el curso de enfermedades y por lo tanto este hecho debe ser considerado en el diagnóstico y tratamiento³.

El género está vinculado al comportamiento, al estrés y a las enfermedades asociadas al estilo de vida. Así mismo, determina el acceso a la asistencia médica, la actitud ante la búsqueda de ayuda y el uso individual del sistema de asistencia médica. Como ejemplo, el empleo de medidas preventivas, la aceptación de estrategias invasivas terapéuticas como la implantación de marcapasos o el trasplante de corazón en gran parte están determinados por el género³.

1.1.3. Diferencias en la presentación clínica y en el tratamiento

Las manifestaciones clínicas de muchas enfermedades prevalentes difieren en mujeres y hombres y esto se debe, al menos parcialmente, a las diferencias de sexo en los mecanismos de la enfermedad, en la fisiopatología. Esto es válido para los síntomas del infarto agudo de miocardio (IAM), las manifestaciones clínicas de la insuficiencia cardíaca y la presentación de enfermedades reumáticas y autoinmunes³.

En cuanto a las intervenciones terapéuticas, los efectos de las intervenciones farmacológicas también difieren en mujeres y hombres. Se ha identificado un gran número de diferencias en la farmacocinética, tanto en la reabsorción, el metabolismo como en la distribución de los fármacos, lo que implica que muchos de ellos requieran diferentes dosis en mujeres y hombres para alcanzar un efecto óptimo³.

Además, las diferencias en la farmacodinamia también son evidentes. Los canales iónicos presentes en el riñón y el corazón difieren entre ambos sexos, y esto puede causar efectos específicos de género de los medicamentos que se usan para modificar la función renal o el ritmo cardíaco. Actualmente ya se han comercializado fármacos para su uso en un sólo género, y se han desarrollado recomendaciones específicas de género sobre el uso o dosificación, por ejemplo en el campo de los antidepresivos. También se ha puesto en evidencia que el efecto de las intervenciones terapéuticas no farmacológicas varía dependiendo de si el paciente es hombre o mujer³.

1.1.4. Estudios relacionados con la medicina de género

Los ensayos clínicos son una piedra angular en la investigación de género ya que revelan una gran cantidad de diferencias en la presentación clínica y en los resultados de numerosas intervenciones. Los factores modificadores basados en el género como el estrés, el medio ambiente, la carga de trabajo, la elección de la nutrición y el estilo de vida son múltiples y su impacto en las enfermedades humanas no debe infraestimarse³.

Según la revista *The Lancet*, en los EE.UU, las mujeres son menos propensas a recibir los tratamientos dirigidos por las guías clínicas que los hombres. En vista de las diferencias entre ambos sexos, se espera un enfoque del tratamiento más adaptado de las mujeres, pero esto a menudo se ve restringido por una infrarepresentación de mujeres participantes en ensayos clínicos.

Los estudios epidemiológicos también deben incluir factores de riesgo basados en el género y esto es particularmente desafiante cuando no se conocen todos esos factores. Al igual que en el campo de la investigación clínica, los estudios prospectivos son en gran medida preferibles a partir del análisis retrospectivo ya que los estudios prospectivos al menos ofrecen la oportunidad de incluir un amplio espectro de factores de riesgo relevantes para el género³.

La investigación en la salud tiene en cuenta los factores basados en el género en cuanto al acceso a la atención médica, en las actitudes hacia la medicina preventiva y en la legislación específica de género. En los últimos 30 años se ha demostrado cómo las desigualdades de género, integradas en la sociedad y en las instituciones de

investigación, han influido en la ciencia y la medicina. Por todo ello, es evidente que el sesgo de género en la investigación limita el beneficio potencial de la ciencia para la sociedad³.

1.2. DIFERENCIAS DE GÉNERO EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en las mujeres estadounidenses. Desde 1984, la tasa de mortalidad por enfermedad cardiovascular anual ha continuado siendo mayor para las mujeres que para los hombres; sin embargo, durante la última década, se han observado reducciones en la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en las mujeres (**Figura 1**). Esta dramática disminución en las tasas de mortalidad de las mujeres se atribuye en parte a un aumento de la concienciación, un mayor enfoque en las mujeres y en el riesgo de enfermedad cardiovascular, y a una mayor aplicación de tratamientos basados en la evidencia para la enfermedad coronaria establecida. Existen diferencias específicas de sexo en la presentación, mecanismos fisiopatológicos y resultados en pacientes con IAM⁴.

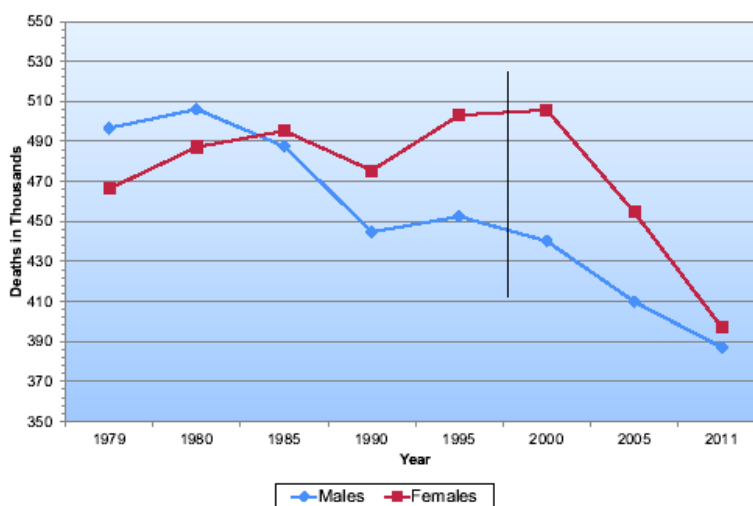


Figura 1. Tendencia de la mortalidad de la enfermedad cardiovascular para hombres y mujeres en los Estados Unidos de 1979 a 2011. Durante la última década, se han observado reducciones en la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en las mujeres. Tomada de Mehta *et al.*, 2016.

La Fundación Española del Corazón (FEC) afirma que “los síntomas del IAM y la percepción de estos se presentan de diferente modo dependiendo del sexo de la

persona que lo sufra”. Pero además, esta organización asegura que existen otras diferencias significativas entre hombres y mujeres relacionadas con el IAM, y una de ellas es el pronóstico, que en el caso de las mujeres parece ser peor. Según los datos de la FEC, hasta un 6% más de mujeres fallece por enfermedades cardiovasculares en comparación con la población masculina, convirtiéndose en la causa número uno de mortalidad para ellas en todo el mundo⁵.

Durante el año 2015 se produjeron 3077 ingresos hospitalarios de residentes en Bizkaia por cardiopatía isquémica, lo que supuso una tasa de frecuentación hospitalaria de 270,18 por 100.000. Se observa, por un lado, un predominio de los hombres en el número de ingresos (71%) y, por otro, que esta patología se da a edades más altas en las mujeres (entre las mujeres ingresadas por esta causa el 74% eran mayores de 64 años y entre los hombres el 58%)⁶.

La tasa de frecuentación hospitalaria por IAM fue de 90,27/100.000, más elevada para los hombres (127,22) que para las mujeres (55,91). Como refleja la **Figura 2**, los ingresos por IAM fueron más frecuentes en hombres en todos los grupos de edad, excepto en los mayores de 85 años⁶.

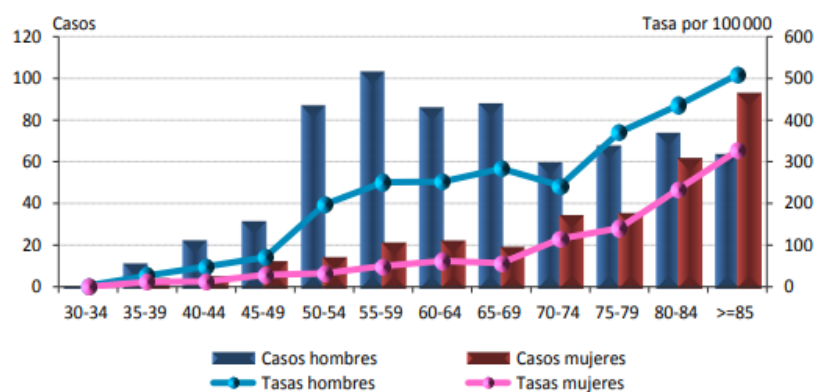


Figura 2. Número de ingresos y tasas de frecuentación hospitalaria por IAM, por edad y sexo. Los ingresos por IAM fueron más frecuentes en hombres en todos los grupos de edad, excepto en los mayores de 85 años. Bizkaia 2015. Tomada de la Unidad de Vigilancia Epidemiológica, 2016.

La estancia media del ingreso por IAM fue de siete días y la tasa de letalidad hospitalaria nueve por cada cien ingresos, 7% para los hombres y 14% para las mujeres. La diferente letalidad hospitalaria por sexo se explica, en parte, por la mayor edad de las mujeres; no obstante, la letalidad entre los mayores de 65 años

sigue siendo mayor para las mujeres que para los hombres (18 y 10 por cada 100 ingresos, respectivamente)⁶.

El Colegio de Médicos de Bizkaia en colaboración con el *Foro Emakumeak Medikuntzan* ha lanzado una campaña para la divulgación de las similitudes y las posibles diferencias en los síntomas del IAM en mujeres y en hombres, la importancia de un diagnóstico llevado a cabo con rapidez y la necesidad de reducir los factores de riesgo.

1.2.1. Epidemiología

El IAM se considera habitualmente como una enfermedad masculina, pero mata a casi tantas mujeres como hombres⁷. Aunque las mujeres experimentan la mayoría de IAM aproximadamente 10 años más tarde que los hombres, la mayor esperanza de vida de las mujeres pone de manifiesto un número absoluto muy similar en comparación con los hombres³. Aunque en los últimos 20 años, el riesgo de IAM ha disminuido en casi todos los grupos de población, probablemente debido al reconocimiento y el manejo de los factores de riesgo, particularmente el tabaco, esto no es cierto para las mujeres jóvenes, donde el número de IAM está aumentando, lo que da lugar a una emergente discusión sobre si este hecho está relacionado con un aumento de las tasas de tabaquismo y estilos de vida cambiantes en este grupo de población⁸.

En cuanto a los desencadenantes de IAM, en los hombres parece que se relaciona con la actividad física intensa, mientras en mujeres, se asocia más al estrés emocional. Los síntomas se reconocen peor en mujeres, tanto por parte de las propias pacientes como por sus médicos, lo que lleva a demoras en la búsqueda de ayuda y en tiempos prehospitalarios más prolongados³. Entre los factores que explican este retraso en la búsqueda de ayuda se encuentran la edad, el tipo de IAM, la ausencia de conocimiento sobre trombolíticos, no querer molestar a los demás, percepción de IAM como un problema masculino⁹ y tendencia a automedicarse⁹ asociados a la falta de reconocimiento de los síntomas³.

Según datos epidemiológicos, sin tener en cuenta la edad, transcurrido un año del primer IAM morirán más mujeres que hombres (26% de las mujeres vs. 19% de los

hombres) y al cabo de 5 años también habrá una mayor mortalidad en mujeres (47% de las mujeres vs. 36% de los hombres), una mayor tasa de fallo cardíaco y de sufrir un accidente cerebrovascular¹⁰. Tanto 5 como 10 años después del IAM, se ha descrito que existe una mayor mortalidad en las mujeres, explicándose en parte por las diferencias de edad, los factores de riesgo de IAM, la presentación clínica y el tratamiento¹¹.

Varios polimorfismos genéticos se han asociado con un mayor riesgo de IAM. Sin embargo, en la mayoría de análisis del genoma para enfermedad coronaria e IAM, las mujeres eran incluidas solo en un pequeño porcentaje y con frecuencia los genes cromosómicos X se excluyeron del análisis¹². Recientemente, se ha realizado un esfuerzo para obtener datos en mujeres y se ha asociado un mayor riesgo con polimorfismos en el gen del receptor de estrógeno (rs1271572), en Thrombospondin, en AT2 y el gen ACE³.

1.2.2. Fisiopatología

La evidencia científica apoya la existencia de diferencias fisiopatológicas entre mujeres y hombres con IAM. Así, la patología coronaria interactuaría con las características sexuales biológicas de las mujeres, produciendo diferencias en las características de la placa (ruptura versus erosión) y de la prevalencia de espasmo y disección espontánea de la arteria coronaria⁴.

En las últimas décadas se han establecido 3 procesos vasculares subyacentes principales para la oclusión coronaria trombótica responsables del IAM: la ruptura de la placa, la erosión de la placa, y el nódulo calcificado⁴.

Aunque la ruptura de la placa fue responsable del 76% de los eventos fatales del IAM en hombres en una encuesta mundial, solamente el 55% de éstos se dieron en mujeres¹³. Además, se ha demostrado una prevalencia creciente de la erosión de la placa en mujeres en comparación con los hombres, en particular en aquellas más jóvenes¹⁴, lo que resulta de especial interés dado que el IAM sin enfermedad coronaria obstructiva es más común en edades más jóvenes y entre las mujeres⁴.

Los datos sobre las diferencias de género asociadas con el espasmo de arteria coronaria son limitados⁴. Un estudio demostró que las mujeres que presentaron este

mecanismo eran típicamente de edad avanzada, tenían una menor incidencia de tabaquismo y tenían menos enfermedad coronaria obstructiva significativa en comparación con los hombres. Las tasas de eventos cardiovasculares adversos mayores (ECAM) a los 5 años fueron similares en ambos sexos, pero análisis adicionales revelaron que las mujeres más jóvenes tenían una tasa de supervivencia significativamente más baja que las mujeres mayores, quizás debido al mayor consumo de tabaco en la cohorte más joven¹⁵.

En lo que se refiere a la disección espontánea de arteria coronaria es una causa muy rara del IAM que ocurre con más frecuencia en mujeres y se debe sospechar en cualquier mujer joven que presente un SCA sin factores de riesgo ateroesclerótico típicos¹⁶. La verdadera prevalencia de la disección espontánea de arteria coronaria es desconocida, pero los datos disponibles sugieren una prevalencia de 0,2% a 4% de pacientes con cateterismo cardíaco, y ocurre en el 10,8% de las mujeres de 50 años de edad que presentan un SCA o IAM¹⁷. Este mecanismo se asocia con el estado periparto y postparto, el uso de anticonceptivos orales, el ejercicio, enfermedades del tejido conectivo y vasculitis⁴.

1.2.3. Factores de Riesgo

La evolución de la investigación en la medicina de género ha demostrado que, aunque los hombres y las mujeres comparten factores de riesgo similares para la cardiopatía coronaria, ciertos factores de riesgo adquieren mayor importancia en las mujeres. Entre ellos, el abuso del tabaco, la diabetes mellitus tipo 2, la depresión, y otros factores de riesgo psicosociales⁴. Por otro lado, una investigación mundial señala el ejercicio físico y el consumo moderado de alcohol como factores protectores más importantes en las mujeres¹⁸.

Se ha observado que el estado previo de salud (función física y mental, calidad de vida) de las mujeres jóvenes con IAM es pobre en comparación con los hombres. De hecho, un estudio reciente realizado en mujeres jóvenes que habían sufrido IAM demostró que las mujeres no logran estimar con precisión sus riesgos de enfermedad cardíaca a pesar de tener antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular³.

1.2.3.1. Tabaquismo

El tabaquismo es la causa prevenible de IAM más importante en las mujeres y una de las principales causas de IAM en mujeres menores de 55 años de edad, aumentando su riesgo 7 veces¹⁹. El tabaquismo en sí mismo aparece como un factor de riesgo muy fuerte, especialmente si está asociado con obesidad, hiperlipidemia u hormonas sexuales alteradas en las mujeres jóvenes¹⁸.

En el estudio INTERHEART, la historia previa de abuso de tabaco mostraba una asociación más fuerte con el IAM en los hombres en comparación con las mujeres; sin embargo, si se consideraba el consumo actual no se encontraban diferencias significativas entre ambos géneros²⁰. A pesar de la disminución general en el consumo de tabaco en la sociedad, en las últimas décadas esta disminución ha sido menos pronunciada en las mujeres²¹.

1.2.3.2. Hipertensión

Parece que la hipertensión se asocia más fuertemente con el IAM en mujeres que en hombres²⁰ y supone un factor de riesgo de mayor importancia para ellas (riesgo atribuible del 36%)⁴. Desafortunadamente, las encuestas nacionales continúan mostrando tasas bajas de concienciación, tratamiento y control de la hipertensión entre las mujeres, aunque estas tasas han aumentado con el tiempo⁴.

1.2.3.3. Hiperlipoproteinemias

Los niveles elevados de colesterol total y lipoproteínas de baja densidad predicen la muerte cardíaca en mujeres de mediana edad (< 65 años) y mujeres mayores (\geq 65 años), pero la fuerza y la consistencia de estas asociaciones en las mujeres mayores se reducen²². Niveles reducidos de lipoproteínas de alta densidad y niveles altos de triglicéridos son factores de riesgo importantes para la cardiopatía coronaria en mujeres²³.

1.2.3.4. Obesidad

La obesidad es un importante factor de riesgo para el IAM en las mujeres y aumenta su riesgo casi 3 veces²⁴. La diabetes mellitus, relacionada con la obesidad y el síndrome metabólico, se asocia con un mayor riesgo relativo de eventos coronarios en las mujeres en comparación con los hombres, en parte como resultado de una

mayor tasa de coexistencia de factores de riesgo en las mujeres con diabetes mellitus²⁴ y mejor supervivencia (en relación a los hombres) de las mujeres sin diabetes mellitus²⁵.

1.2.3.5. Estado psicoemocional

Existe una evidencia creciente de que los factores psicológicos y el estrés emocional pueden influir en el inicio y el curso clínico de la cardiopatía isquémica, especialmente en las mujeres⁴. En el estudio INTERHEART, una exposición a factores de riesgo psicosociales incluyendo la depresión, el estrés percibido en el hogar/trabajo y los acontecimientos importantes de la vida, se asoció a IAM en mujeres, con un odds-ratio ajustado de 3,5²⁰. Las mujeres jóvenes comparadas con hombres jóvenes que presentaron IAM en el estudio *Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients (VIRGO)* tuvieron puntuaciones de estrés significativamente mayores y presentaron tasas significativamente más altas de diabetes mellitus, depresión y previa intervención coronaria percutánea (ICP) en comparación con los hombres. También fueron más propensas a sufrir eventos estresantes en el último año, incluyendo conflictos familiares, enfermedades graves y la muerte de un familiar cercano. En comparación con los hombres, las mujeres también tenían peor salud física y mental, y el alto estrés basal se asoció con una peor recuperación 1 mes después del IAM²⁶.

1.2.4. Clínica, tratamiento y complicaciones

Las diferencias de género en la presentación clínica entre los pacientes con SCA son cada vez más evidentes^{3,4}. Estas diferencias parecen tener consecuencias para la identificación oportuna de síntomas del IAM, y para llevar a cabo un diagnóstico y manejo juicioso, pudiendo afectar a la prevalencia de complicaciones en las mujeres. Además, las posibles diferencias en el pronóstico también pueden estar relacionadas con la frecuencia en que las mujeres reciben el tratamiento adecuado y los resultados de dicho tratamiento.

2. OBJETIVOS

Los objetivos fundamentales que se plantearon en este trabajo fueron:

1. Determinar diferencias de género en la presentación clínica, reconocimiento de síntomas y tratamiento del IAM.
2. Analizar la repercusión de las diferencias de género en las complicaciones y mortalidad asociadas al IAM.

3. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en la base de datos PUBMED. La estrategia de búsqueda utilizada incluyó términos MeSH: ("*Myocardial Infarction/diagnosis*" [Mesh] OR "*Myocardial Infarction/therapy*" [Mesh] OR "*Myocardial Infarction/complications*" [Mesh] OR "*Myocardial Infarction/mortality*" [Mesh]) AND "*Sexcharacteristics*"[Mesh].

Se encontraron 175 resultados. Posteriormente, se delimitó la búsqueda aplicando los siguientes filtros: “publicaciones de los últimos 5 años” y “estudios realizados en seres humanos”, obteniéndose 41 estudios potencialmente relevantes. Tras realizar una lectura y comprensión exhaustiva de los resultados y de la metodología utilizada en cada uno de ellos, se excluyeron 11 estudios.

Por tanto, tras el cribado, finalmente fueron incluidos 30 estudios que fueron revisados en texto completo. Además, se completó el trabajo con el libro *Sex and Gender Aspects in Clinical Medicine* y se obtuvieron de él referencias bibliográficas, así como de la revisión sistemática *Acute Myocardial Infarction in Women* (uno de los resultados de la búsqueda bibliográfica). También se utilizó el estudio *How to study the impact of sex and gender in medical research: a review of resources*.

4. RESULTADOS

4.1. PRESENTACIÓN CLÍNICA, RECONOCIMIENTO DE SÍNTOMAS Y DEMORA EN BÚSQUEDA DE AYUDA

4.1.1. Características clínicas

Según diversos estudios, la edad de presentación del IAM resulta ser significativamente mayor en mujeres que en hombres. Así lo demuestra un estudio de pacientes incluidos en el registro de IAM de Noruega desde Enero de 2013 hasta

Diciembre de 2014, en el que la media de edad para presentar IAM fue $77,2 \pm 13$ años para mujeres y $69,4 \pm 14$ años para hombres. Tanto para el IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST) como para el IAM sin elevación del segmento ST (IAMSEST) las mujeres eran mayores que los hombres²⁷. Los mismos resultados se obtuvieron en otro estudio en el que se analizaron 1.681 llamadas de emergencia, siendo las mujeres de edad más avanzada que los hombres²⁸.

Además, los datos obtenidos revelan que las mujeres presentan mayor grado de comorbilidad en comparación con los varones²⁹. Así, un estudio pone de manifiesto que las mujeres que sufrían IAM tenían, además de una edad más avanzada que los hombres ($60,2 \pm 12,3$ vs. $56,5 \pm 11$ años, $p=0,002$), menor índice de masa corporal (IMC: $25,85 \pm 5,07$ vs. $27,04 \pm 4,26$ kg / m²; $p=0,009$); tasas más altas de hipertensión ($70,7$ vs. $59,3\%$, $p=0,02$); mayor incidencia de hipotiroidismo ($20,0$ vs. $5,5\%$; $p<0,001$), insuficiencia renal crónica ($10,0$ vs. $8,8\%$; $p=0,68$), enfermedad vascular periférica (PVD; $19,3$ vs. $4,3\%$; $p= 0,03$), y antecedentes historia de accidente cerebrovascular ($6,4$ vs. $1,3\%$; $p=0,13$)³⁰. Además, en la admisión al hospital, las mujeres tienden a tener niveles más altos de colesterol en plasma en comparación con los hombres³¹.

Al realizarse un electrocardiograma antes de la admisión hospitalaria, se observó una elevación significativa del segmento ST en el 88% de mujeres frente al 95% de hombres ($p<0,03$)³².

4.1.2. Síntomas

Los estudios muestran diferencias significativas entre géneros en la presentación clínica del IAM. En general, en comparación con los hombres, las mujeres tienen más probabilidades de tener presentaciones clínicas de alto riesgo y menos probabilidades de manifestar dolor centrotorácico⁴ (odds ratio [OR] = 0,70)²⁸.

En la mujer, el IAM se manifiesta, con mayor frecuencia, como dolor en la parte superior de la espalda, el brazo, el cuello y la mandíbula, así como con fatiga inusual, disnea, indigestión, náuseas/vómitos, palpitaciones, debilidad y una sensación de temor⁴. El dolor en el hombro y en el brazo tiene un valor predictivo dos veces superior en el diagnóstico de un SCA en comparación con los hombres³³.

En el estudio *Gender and Sex Determinants of Cardiovascular Disease: From Bench to Beyond Premature Acute Coronary Syndrome (GENESIS PRAXY)*, el dolor torácico fue el síntoma más prevalente en ambos sexos, independientemente del tipo de SCA. Sin embargo, las mujeres eran más propensas a presentar más síntomas, pero menos sensación dolorosa en el pecho en comparación con los hombres³⁴. De manera similar, las mujeres menores de 45 años de edad con IAM son significativamente más propensas a no presentar dolor en el pecho y tener mayor mortalidad hospitalaria que los hombres³⁵. De este modo, la variación en la presentación clínica puede explicar algunas de las diferencias de género en la mortalidad⁴, ya que en las campañas de prevención nos muestran como síntomas de alerta los síntomas que típicamente aparecen en el IAM en varones (dolor centrotorácico). El no reconocimiento de los síntomas como IAM y la demora en la demanda de asistencia podría estar relacionada con la mayor tasa de mortalidad descrita en mujeres.

Las mujeres jóvenes que fueron elegibles y recibieron terapia de reperfusión fueron más propensas a presentar dolor torácico atípico o a no presentar síntomas en comparación con hombres jóvenes con IAM en el ensayo *VIRGO* (16% frente a 10%; $p=0.008$) y tenían más probabilidades de presentarse más de 6h después del inicio de los síntomas (35% frente a 23%; $p=0,002$)³⁶.

Otras mujeres detallaron síntomas que se pasarían, volverían a aparecer o se establecerían durante días, semanas y meses antes del IAM. Estas mujeres no pudieron considerar la enfermedad coronaria como la posible causa subyacente de sus síntomas y temían ser consideradas hipocondríacas³⁷.

El 73% de la población de estudio desarrolló un IAMCEST y se informó de dolor en el pecho en más del 90% de los pacientes, sin diferencias entre ambos sexos³¹.

4.1.3. Retraso en la búsqueda de ayuda y retraso en la administración de tratamiento

En un estudio de 5000 pacientes se observó que la llamada de emergencia se hizo utilizando el número correspondiente al servicio de emergencias con ambulancia medicalizada en el 40% de mujeres frente al 44% de hombres ($p<0,004$)³².

Las mujeres muestran un tiempo hasta la búsqueda de atención médica y tiempo hasta que reciben un tratamiento más prolongado, lo que puede contribuir a la mayor tasa de mortalidad hospitalaria descrita⁴. La mediana del tiempo de demora prehospitalario en la búsqueda de tratamiento para los síntomas de IAM varía entre 1,4 y 53,7 horas⁴. Sin embargo, la mayoría de los estudios sugieren que la demora media varía de 2 a 5 horas³⁸, excediendo en horas las recomendaciones de la *American Heart Association (AHA)*⁴.

Curiosamente, un estudio demostró que las mujeres con dolor en el pecho tenían menos probabilidades que los hombres con el mismo tipo de dolor de recibir una respuesta de ambulancia "prioridad 1" (luces y sirenas) (hombres 98,3% versus mujeres 95,5%, OR = 0,39)²⁸. Por otro lado, un total de 23,1% de los hombres frente a un 33,9% de las mujeres decidieron buscar asistencia médica en un hospital tras más de 60 minutos desde el inicio de los síntomas. Para el 52,1% vs. 60,9% de hombres y mujeres pasaron más de 120 minutos para llegar a la sala de urgencias tras el inicio de los síntomas. A pesar de que ambos porcentajes fueron más bajos en pacientes varones, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos ($p = 0,093$ y $0,214$, respectivamente)³⁹. En otro estudio, hubo poca diferencia de género en el tiempo de retraso desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso al hospital (en muchos casos el tiempo no fue registrado)²⁷.

En un estudio de 735 pacientes con IAMCEST que se sometieron a una ICP de 2006 a 2010, las mujeres, al llegar al hospital, experimentaron retrasos de tiempo desde la admisión hasta la realización de la ICP (88 vs. 72 min, $p=0,001$)²⁸. Otros autores encontraron un mayor riesgo de retraso en el tiempo desde la admisión a la ICP de más de 90 minutos en hombres de edad avanzada (ajuste HR 1,66, $p < 0,001$), mujeres de edad avanzada (ajuste. HR 1,57, $p < 0,001$), y mujeres < 65 años (ajuste HR 1,47, $p=0,004$), en comparación con los hombres < 65 años⁴⁰. En otro estudio no hubo diferencia para la mayoría de grupos de edad en el tiempo de retraso desde la hospitalización hasta la revascularización²⁷.

Un estudio establece que la mediana del tiempo global de isquemia fue de 215 minutos y éste fue significativamente mayor para las mujeres que para los hombres (235 vs. 209 minutos, $p < 0,05$), con una demora en el tratamiento en todas las etapas:

tiempo medio desde el inicio del dolor hasta la realización de la llamada de emergencia (60 vs. 44 minutos, $p<0,0001$); tiempo desde la llamada hasta la entrada al hospital (130 vs. 125 minutos, $p<0,05$); y tiempo desde la entrada hasta la angioplastia primaria (45 vs. 40 minutos, $p<0,05$)³².

4.1.3.1. Factores asociados al retraso en la búsqueda de ayuda

La enfermedad cardiovascular previa se asoció con un mayor tiempo de decisión para la búsqueda de ayuda sanitaria en los hombres, mientras que, en las mujeres, un menor nivel educativo fue lo que provocó un mayor retraso en ese tiempo de decisión, el cual se puede vincular al envejecimiento y a la falta de conocimiento de síntomas del IAM. Los factores relacionados con el tiempo de llegada al hospital en hombres fueron, entre otros, el retraso en la búsqueda de ayuda, derivación de otro hospital y enfermedad cardiovascular previa. En el caso de las mujeres los factores fueron el retraso en la búsqueda de ayuda y la derivación de otro hospital³⁹.

Como se ha sugerido anteriormente, estos retrasos en la búsqueda de atención médica para los síntomas del IAM, posiblemente contribuyen a los peores resultados observados en las mujeres. Este retraso a menudo se debe a la falta de conciencia del riesgo, pasividad, atribución inexacta de los síntomas y barreras para el autocuidado⁴.

4.2. ABORDAJE TERAPÉUTICO

Una vez el paciente con IAM ha llegado al servicio de emergencias, y antes de su admisión hospitalaria, algunos estudios revelan que existen diferencias en la administración de tratamiento. Así, se estimó que la intervención terapéutica se llevó a cabo en un 55% de mujeres frente a un 66% de hombres ($p<0.001$)³².

4.2.1. Trombolisis

El tratamiento trombolítico, especialmente cuando se administra temprano, reduce la mortalidad independientemente del sexo y la edad⁴¹. En las guías clínicas recientes, la terapia trombolítica se recomienda en pacientes sin contraindicaciones que se presentan en un hospital no apto para llevar a cabo la ICP y cuando se anticipa una demora dentro de los 120 minutos después del primer contacto médico (Clase I, Nivel de Evidencia A)⁴²; sin embargo, no hay recomendaciones específicas en cuanto

a género⁴. Las mujeres tratadas con trombolíticos tienen tasas de morbilidad y mortalidad más altas que los hombres, explicado en parte por los peores perfiles clínicos basales (incluida la edad y las tasas de diabetes mellitus, hipertensión e insuficiencia cardíaca)⁴.

Además del aumento de la mortalidad, el ensayo *Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO)* mostró que las mujeres tienen más complicaciones no fatales como shock, fallo cardíaco, reinfarto, isquemia recurrente, hemorragia y apoplejía en comparación con hombres⁴³. El aumento del riesgo de reinfarto en las mujeres se confirmó en la *Assessment of the Safety of a New Thrombolytic (ASSENT-2)* y se asoció con mayor mortalidad en comparación con los hombres⁴⁴.

En cualquier caso, los trombolíticos son beneficiosos y han demostrado reducir significativamente la mortalidad y la morbilidad en las 12 primeras horas de inicio de los síntomas⁴.

4.2.2. Intervención Coronaria Percutánea Primaria

La reperusión a tiempo es muy importante para los pacientes con IAM. Por lo tanto, los pacientes deben llegar al hospital y recibir tratamiento tan pronto como sea posible después del comienzo de los síntomas³⁹.

Las directrices de la *American College of Cardiology Foundation / AHA* recomiendan que los pacientes reciban tratamiento dentro de los primeros 120 minutos. Por lo tanto, un período de 120 minutos desde el inicio de los síntomas hasta la admisión hospitalaria se considera el *gold standard* para la prevención de la necrosis del músculo cardíaco³⁹.

En los estudios que se llevaron a cabo no se hallaron diferencias significativas entre mujeres y hombres en la utilización de medicamentos, pero en el caso de las mujeres era menos probable que se hubieran sometido a una ICP durante las primeras 24 horas (50% vs. 63%). Las pacientes también se sometieron en menor medida a un cateterismo cardíaco (67% vs. 82%)³¹. En uno de los estudios en el que analizaron una población de estudio de 54.146 pacientes con IAMCEST, se mostró que las

mujeres tenían una menor probabilidad de recibir terapia de reperfusión (odds ratio [OR]=0,83)⁴⁵.

Por otro lado, un porcentaje menor de mujeres con IAMSEST se sometieron a una angiografía en comparación con los varones. Tanto en el infarto con y sin elevación del segmento ST, se encontró por angiografía coronaria estenosis coronaria significativa en menos mujeres que en hombres, pero la diferencia numérica fue mucho mayor para aquellos sin elevación del ST. En pacientes con una estenosis coronaria significativa, no hubo diferencia de género en el porcentaje que se sometió a una ICP, con la excepción de mujeres < 50 años con IAMCEST, que fueron sometidas en un porcentaje algo menor²⁷.

El acceso directo a la cateterización para la realización de una angioplastia primaria fue posible para el 57% de las mujeres frente al 66% de los pacientes hombres ($p < 0,0001$). Además, se observan menores tasas de uso de las diversas técnicas de reperfusión en las mujeres³².

Un metaanálisis que incluyó 22 ensayos clínicos aleatorizados realizados en 6.763 pacientes con IAMCEST comparando la ICP primaria frente a la terapia trombolítica, obtuvo como resultado que las mujeres tenían una mortalidad más baja a los 30 días con la ICP primaria, independientemente de si se presentaban dentro de las primeras 2 horas desde el inicio de los síntomas o tras 2 horas de retraso⁴⁶. Por otra parte, en un estudio de 11.931 pacientes sometidos a ICP, el exceso de mortalidad en las mujeres apareció en el primer mes tras la ICP y solo pudo explicarse parcialmente por una diferencia en las características iniciales. No se observaron diferencias de género en el resultado en pacientes sometidos a ICP para SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST) y angina estable⁴⁷.

Según otros autores, a pesar de las diferencias en los factores de riesgo en el momento de la ICP, mujeres y hombres tuvieron una rehospitalización, mortalidad y ECAM similares después de la ICP⁴⁸. En la misma línea, se concluyó que más del 90% de los pacientes < 65 años se sometió a ICP primaria sin diferencias entre géneros⁴⁰.

El uso de la angioplastia primaria prácticamente elimina el riesgo de hemorragia intracraneal y fue un predictor independiente de supervivencia en las mujeres⁴⁹. En el

subestudio de angioplastia *GUSTO II-B*, se confirmó un mayor beneficio en la mortalidad con ICP primaria, previniendo 56 muertes en mujeres en comparación con 42 muertes en hombres por cada 1000 pacientes tratados⁵⁰. A pesar de la mejoría en el pronóstico de las mujeres tratadas con ICP primaria, un metaanálisis reciente de estudios observacionales informó que, incluso después del ajuste para las diferencias basales, las mujeres tienen un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria (riesgo relativo 1,48)⁵¹.

Un estudio encontró una diferencia muy clara relacionada con el género en la estrategia de revascularización coronaria, demostrándose un menor uso de la fibrinólisis y angioplastia en mujeres³². Este estudio observó diferencias significativas en estos dos aspectos de la revascularización, a pesar de las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología: aunque en términos de mortalidad tiene un mayor beneficio, el acceso radial es menos utilizado en pacientes mujeres (40% vs. 51%; $p < 0,0001$). Del mismo modo, a pesar de la evidencia sobre el beneficio de la tromboaspiración en mujeres, ésta es llevada a cabo con menor frecuencia en mujeres (46% vs. 55%; $p < 0,0001$).

4.2.3. Bypass coronario

Una revisión sistemática de 23 estudios de *bypass* publicados que aportaban datos estratificados por sexo⁵² y un registro obligatorio de 40.000 pacientes sometidos a *bypass* en California⁵³ mostraron que las mujeres son de mayor edad y presentan un peor cuadro clínico en el momento del *bypass*. El ajuste para las diferencias basales redujeron, pero no eliminaron, un riesgo aumentado de mortalidad intrahospitalaria en mujeres. Por otra parte, las mujeres tenían menos probabilidades de recibir un injerto de arteria mamaria interna y tenían más complicaciones postoperatorias tales como complicaciones neurológicas, fallo renal e IAM postoperatorio⁴.

4.2.4. Tratamiento médico

Los objetivos de la terapia farmacológica son reducir la morbilidad y mortalidad, prevenir complicaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes que han sufrido un IAM. Los principales fármacos post-IAM son los antiagregantes plaquetarios, β -bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA),

antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAII) y estatinas⁴. La eficacia y seguridad de estos medicamentos se han establecido a través de rigurosos ensayos clínicos aleatorizados que incluyeron hombres y mujeres⁴. Los datos consistentes sobre las diferencias de género en la eficacia y seguridad del tratamiento son algo limitados porque muchos ensayos clínicos postinfarto fueron realizados con pocas mujeres⁴.

Las directrices de la AHA recomiendan que las mujeres con IAMSEST sean tratadas con los mismos agentes farmacológicos que los utilizados en los hombres, tanto para el tratamiento agudo como para la prevención secundaria del IAM⁵⁴, siendo una recomendación de Clase I, Nivel de Evidencia B⁴. A pesar de esta evidencia de eficacia, los estudios observacionales muestran un uso inferior en las mujeres en comparación con los hombres con IAM⁴. Las mujeres con enfermedad coronaria no obstructiva e IAM son menos propensas a recibir medicamentos para la prevención secundaria del IAM (incluidos antiagregantes plaquetarios y estatinas)⁵⁵, y estas mujeres han aumentado las tasas de readmisión, reinfarto y muerte en el primer año después del IAM⁴.

4.2.4.1. Antiagregantes plaquetarios

En los ensayos de prevención secundaria, el beneficio de la aspirina en la prevención de eventos isquémicos recurrentes fue similar en hombres y mujeres⁴. En un metaanálisis de 2009, se analizaron ensayos de prevención secundaria controlados que compararon el uso de antiagregantes plaquetarios (principalmente aspirina) frente a placebo en hombres y mujeres⁵⁶. Se descubrió que los antiagregantes podían reducir el riesgo global de cualquier evento vascular^{56,57} y el riesgo de accidente cerebrovascular⁵⁶ en ambos sexos.

Al igual que en el caso de la aspirina, en un metaanálisis de 5 grandes ensayos clínicos aleatorizados, el tratamiento con clopidogrel se asoció con una reducción general significativa del riesgo cardiovascular en comparación con el placebo tanto en hombres como mujeres⁵⁸. Sin embargo, aunque los inhibidores de la glicoproteína IIb /IIIa se asociaron con una disminución significativa de la incidencia de muerte o IAM a los 30 días en comparación con placebo entre los hombres con SCA, las mujeres tuvieron peores resultados con este tratamiento⁴.

La administración temprana de abciximab mejoró la permeabilidad de la arteria relacionada con el infarto antes y después de la ICP, y condujo a mejoría de la supervivencia en mujeres con IAMCEST⁵⁹.

Aunque se ha discutido su eficacia y seguridad en mujeres, en un ensayo clínico se ha observado que el cangrelor reduce las probabilidades de ECAM y trombosis de *stents* en mujeres y hombres y parece ofrecer un mayor beneficio clínico neto que el clopidogrel a pesar de producir hemorragias moderadas en mayor proporción en mujeres⁶⁰.

Un menor uso de antiagregantes plaquetarios en mujeres puede deberse a un menor porcentaje de ICP en mujeres, pero las guías recomiendan la doble antiagregación tanto si la ICP se lleva a cabo como si no. También existe una mayor comorbilidad en mujeres y, en consecuencia, un mayor riesgo de complicaciones y efectos secundarios de los medicamentos, especialmente en personas de edad avanzada²⁷.

4.2.4.2. Betabloqueantes

El tratamiento con betabloqueantes se asocia con una reducción del 21% en la mortalidad, una reducción del 30% en la muerte súbita y una tasa de reinfarcto un 25% más baja, con beneficios similares, según algunos estudios, en mujeres y hombres⁴.

4.2.4.3. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina /Antagonistas de los receptores de angiotensina II

Las mujeres están infrarepresentadas en los ensayos que estudian los IECA y los ARAII en el cuidado posterior a un IAM, y no se han encontrado ensayos específicos de género⁴. Un metaanálisis de ensayos clínicos con IECA demostró una tendencia favorable hacia una mejor supervivencia (13,14% vs. 20,1%) y en mortalidad y hospitalización (20,2% vs. 29,5%) en mujeres tratadas con IECA en comparación con aquellas que no los tomaban⁶¹. Otro metaanálisis mostró que tanto las mujeres como los hombres con insuficiencia cardíaca sintomática se benefician de los IECA. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia cardíaca asintomática, no se observó un beneficio de mortalidad significativo en mujeres, pero sí en hombres⁶². Por otro lado,

se ha descrito que los IECA administrados durante el embarazo causan malformaciones congénitas, mortinatos y muertes neonatales y, por lo tanto, están contraindicados⁴.

4.2.4.4. Estatinas

Numerosos estudios demuestran un papel beneficioso de la terapia con estatinas en pacientes con riesgo de enfermedad coronaria, independientemente del sexo⁴. Un metaanálisis concluye que la terapia con estatinas es una intervención de prevención secundaria efectiva tanto en hombres como en mujeres, pero no muestra beneficio en cuanto al accidente cerebrovascular o la mortalidad por todas las causas entre las mujeres⁶³.

En general, menos mujeres que hombres con IAMCEST fueron dadas de alta con tratamiento preventivo secundario, particularmente con estatinas²⁷.

4.2.5. Otras medidas

La rehabilitación cardíaca (RC) es un componente esencial del cuidado después del IAM, está respaldada internacionalmente, está integrada en las recomendaciones para mujeres y aporta beneficios en cuanto a morbilidad y mortalidad. La RC después de un IAM es una recomendación de clase I en guías clínicas basadas en la evidencia. Aunque la derivación a RC se designa como una medida de calidad de la atención médica después de un IAM, ésta no se ha logrado alcanzar en más del 80% de mujeres elegibles en las últimas 3 décadas. Entre aquellas mujeres que no llevaron a cabo la RC se incluyen las no aseguradas, solteras, socioeconómicamente desfavorecidas, fumadoras, deprimidas, obesas, sedentarias, ancianas y no blancas y aquellos con menos educación, menos apoyo social y obligaciones familiares⁴.

La disfunción sexual en mujeres después de un IAM ha recibido menos atención en comparación con los hombres, y pocos pacientes con IAM reciben información adecuada sobre la salud y actividad sexual⁴. En el estudio *VIRGO*, solo el 12% de las mujeres jóvenes informaron haber hablado sobre actividad sexual con un médico en el mes posterior al IAM⁶⁴.

4.3. COMPLICACIONES

4.3.1. Hemorragia

Los datos de 24.045 pacientes del *Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)* indicaron que las mujeres tenían un 43% más de riesgo de sangrado durante la hospitalización⁶⁵. Las mujeres sometidas a ICP también mostraron una incidencia significativamente mayor de hemorragia intrahospitalaria, incluyendo complicaciones relacionadas con el acceso, en comparación con los hombres⁶⁶. Este aumento del riesgo de hemorragia parece estar relacionado, al menos en parte, con la dosificación inadecuada de tratamientos anticoagulantes⁶⁷.

Para las mujeres, se ha demostrado que la monitorización cuidadosa del tratamiento anticoagulante disminuye el sangrado⁴. Se estudió la efectividad de varias estrategias para evitar hemorragias (dispositivos de cierre vascular, bivalirudina, acceso radial y abordaje combinado) en una gran cohorte de más de 500.000 individuos, concluyéndose que el uso de cualquier estrategia para evitar el sangrado difería levemente entre mujeres y hombres (75,4% vs. 75,7%; $p=0,01$) y que las mujeres tenían tasas de sangrado significativamente más altas que los hombres cuando no se usaban estrategias para evitar el sangrado (12,5% vs. 6,2%; $p<0,01$)⁶⁸.

El estudio *The Study of Access Site for Enhancement of PCI for Women (SAFE-PCI)* fue el primer ensayo aleatorizado de estrategias específicas de acceso de la ICP exclusivo para mujeres⁴. El ensayo demostró reducciones en el sangrado o de complicaciones vasculares con el abordaje de acceso radial en mujeres sometidas a cateterismo cardíaco electivo o urgente⁶⁹.

4.3.2. Shock cardiogénico

Las mujeres presentan un mayor riesgo de desarrollar shock cardiogénico en el contexto de IAM^{4,31} a pesar de presentar una enfermedad coronaria menos extensa y un menor tamaño de infarto⁴. Los factores que pueden contribuir a una mayor prevalencia de shock cardiogénico en mujeres con IAM incluyen una mayor edad, mayores tasas de diabetes mellitus e hipertensión y una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca subyacente⁴.

4.3.3. Insuficiencia cardíaca

Las mujeres son más propensas a desarrollar síntomas de insuficiencia cardíaca en el marco del IAM⁴. Varios estudios han identificado que las mujeres tienen una clasificación de Killip más alta^{70,71,72} y esto puede estar relacionado con tasas más altas de hipertensión subyacente y diabetes mellitus, o bien se debe a un mayor retraso en la llegada al hospital⁴.

En uno de los estudios se muestra que, durante la hospitalización, las mujeres tenían más probabilidades de tener insuficiencia cardíaca avanzada en comparación con los hombres (19% vs. 10%)³¹.

4.3.4. Complicaciones mecánicas

Las mujeres corren un mayor riesgo de desarrollar complicaciones mecánicas después del IAM, pero los datos específicos de género sobre el tratamiento son escasos⁴. Las mujeres, los pacientes mayores y los no fumadores tienen un mayor riesgo de ruptura del tabique ventricular post-IAM⁴. Además, la rotura de la pared libre del ventrículo izquierdo^{73,74,75}, el taponamiento^{73,74,75}, y la regurgitación mitral aguda grave⁷⁶ son más comunes en mujeres después del IAM.

4.3.5. Arritmias

Aunque mujeres y hombres parecen presentar un riesgo similar para el desarrollo de arritmias ventriculares post-IAM⁷⁷, algunos autores han encontrado diferencias de género en este sentido. Así, se ha descrito que las mujeres presentan mayor riesgo de desarrollar bloqueo auriculoventricular de alto grado⁷⁸ y fibrilación auricular⁷⁹ en el contexto del IAM. Asimismo, las mujeres presentarían riesgo aumentado de fibrilación ventricular o parada cardíaca en comparación con los varones³¹. Por otro lado, se ha descrito que más hombres que mujeres experimentaban fibrilación/taquicardia ventricular los primeros dos días después del infarto²⁷. En cuanto a la morbilidad hospitalaria, según otro estudio, ésta fue significativamente más alta en las mujeres, con mayores tasas de bloqueo auriculoventricular de alto grado y fibrilación auricular y fracciones de eyección inferiores del ventrículo izquierdo³².

Actualmente, no hay recomendaciones específicas de género con respecto al uso de un desfibrilador automático implantable (DAI)⁴; sin embargo, es menos probable que

las mujeres reciban un DAI para la prevención primaria o secundaria de la muerte súbita cardíaca en comparación con los hombres⁸⁰. Dos metaanálisis han mostrado resultados contradictorios respecto al beneficio en cuanto a mortalidad por todas las causas en mujeres con DAI^{81,82}. Además, las mujeres suelen tener un mejor pronóstico después de la terapia de resincronización cardíaca en comparación con los hombres⁸³. En cualquier caso, las mujeres estuvieron infrarrepresentadas en estos ensayos de DAI, destacando una vez más la necesidad de un aumento en la inscripción de mujeres en ensayos clínicos o de ensayos específicos de género⁴.

4.4. PRONÓSTICO

Tras evaluar el estado de salud mediante cuestionarios al inicio de la hospitalización, al de un mes y al de 12 meses post-IAM, las mujeres obtenían peores resultados que los hombres⁸⁴.

A pesar de presentar una peor comorbilidad, las mujeres tuvieron una resolución completa del segmento ST a los 30 días con mayor frecuencia que los hombres (72,8% vs. 59,8%, $p=0,02$) y un menor tamaño de infarto en comparación con los varones ($12,2 \pm 19,6\%$ vs. $18,4 \pm 18,5\%$, $p=0,006$). En 6 meses, la revascularización de la lesión diana (6,9% vs. 5,2%) y los ECAM (11,4% vs. 10,3%) fueron similares para mujeres y hombres⁸⁵.

Diversos estudios muestran una mayor mortalidad en mujeres que en hombres. Así, se describió una morbimortalidad hospitalaria significativamente más alta en las mujeres (estancia hospitalaria total y la mortalidad de todas las causas mayor en mujeres vs. hombres (9% vs. 4%, $p<0,0001$)). Estas muertes se debieron principalmente a causas cardiovasculares³². Del mismo modo, otro estudio ha descrito mayores tasas de mortalidad hospitalaria en mujeres que en varones (13% vs. 4%)³¹, resultados que son muy similares a los obtenidos por otros autores (14,7% vs. 4,8%)⁸⁶. En un estudio de 5 años en 4.141 pacientes con IAM la mortalidad a los treinta días fue 1,5 veces mayor en las mujeres²⁷.

Curiosamente, en los pacientes con IAMCEST, aunque las mujeres tenían un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria, el riesgo de muerte a largo plazo era mayor en los hombres⁴⁵. Aunque un metaanálisis de pacientes con IAMCEST que se

sometieron a una ICP primaria pone en duda este hallazgo, ya que se observó que la mortalidad a corto plazo sí que era más alta en las mujeres, pero no se encontraron diferencias entre ambos grupos en la mortalidad a largo plazo⁸⁷.

Por último, en otro estudio no encontraron diferencias de género en la mortalidad por todas las causas a los 5 años en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda después de un IAMCEST⁸⁸.

4.4.1. Marcadores de severidad de enfermedad

Poco se sabe sobre los factores pronósticos de las mujeres para las complicaciones después de un IAM⁴. En pacientes con SCA se utilizan habitualmente una serie de modelos de predicción de riesgos que se llevaron a cabo en poblaciones de pacientes constituidas al menos en dos tercios por el sexo masculino; por lo que su desempeño en las mujeres no está bien establecido⁴. Los indicadores pronósticos como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y los parámetros del electrocardiograma (frecuencia cardíaca, variabilidad del ritmo cardíaco, ritmo no sinusal y anchura de QRS) predijeron la mortalidad a 5 años tanto en mujeres como en hombres, pero hubo algunas diferencias en la magnitud de los efectos⁸⁹.

4.4.2. Características clínicas

La ausencia de dolor en el pecho parece ser el marcador más fuerte de riesgo de mortalidad en mujeres que en hombres³⁵. En comparación con el IAMSEST, el IAMCEST es también un indicador pronóstico a corto plazo más sólido en las mujeres que en los hombres, con tasas de mortalidad más altas en las 24 horas iniciales de la hospitalización⁴. La diabetes mellitus es otro factor pronóstico poderoso después del IAM en las mujeres, aproximadamente doblando su riesgo de mortalidad a largo plazo⁴.

Existe evidencia de que el pronóstico hospitalario es peor para pacientes mujeres con IAMCEST. Este estudio analiza la mortalidad, obteniéndose una tasa dos veces mayor de muerte hospitalaria en mujeres³². Asimismo, una peor presentación clínica podría explicar la mayor tasa de mortalidad en mujeres con IAMCEST sometidas a ICP⁸⁶.

Otros autores observaron que la enfermedad renal crónica pre-terminal se daba con mayor frecuencia en las mujeres, pero fue exclusivamente un predictor independiente de mortalidad a los cinco años en hombres⁸⁸. La disfunción renal es más frecuente en mujeres que en hombres en pacientes con IAMCEST sometidos a ICP primaria⁹⁰.

4.4.3. Edad

Aunque la edad es un potente indicador pronóstico post-IAM en todos los pacientes, la relación entre la edad y la mortalidad post-IAM tiene menor poder predictivo en las mujeres que en los hombres⁴.

Ciertos autores describieron que la tasa incrementada de mortalidad afectaba exclusivamente a las mujeres más jóvenes, siendo significativo solo en aquellas < 60 años. Además, la mayor mortalidad no era simplemente debida a una mayor comorbilidad, un mayor tiempo de revascularización o a estrategias de revascularización menos agresivas y menos acordes con recomendaciones científicas; más bien el género femenino como tal aparece como un factor de riesgo elevado de mortalidad hospitalaria³². En comparación con los hombres, las mujeres más jóvenes parecen tener mayor riesgo de reingreso, incluso después del ajuste para los factores de confusión⁹¹.

En otro estudio el pronóstico desfavorable de las pacientes con IAM se puede explicar por la edad avanzada⁸⁹. Así, también se ha determinado un mayor riesgo de reinfarto de miocardio en mujeres de 55-69 años y de mortalidad cardiovascular en todos los grupos de edad de las mujeres⁹².

En una revisión sistemática de estudios realizados entre 1966-2012 sobre mortalidad que incluyen comparaciones basadas en el género, muestra una mayor mortalidad no ajustada para las mujeres en comparación con los hombres a los 5 y 10 años después del IAM; sin embargo, muchas de las diferencias en la mortalidad se atenuaron tras ajustarlo por edad. Así, las diferencias de género observadas en la mortalidad a largo plazo post-IAM se explican, en gran medida, por las diferencias en la edad, las comorbilidades y la utilización del tratamiento¹¹. Así, no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia entre mujeres y hombres < 80 años. Las mujeres >

80 años mostraron una mayor supervivencia que los hombres para el IAMSEST (HR no ajustado 0,9; HR ajustado para la edad 0,8)²⁷.

4.4.4. Factores de riesgo coronario tradicionales

Las mujeres hospitalizadas con un IAM tienen una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, que incluyen hipertensión, hipercolesterolemia, tabaquismo actual, diabetes mellitus y obesidad, los cuales son indicadores pronósticos establecidos⁴.

En pacientes con IAMCEST sometidos a una estrategia farmacoinvasiva, la mortalidad y las tasas de EACM fueron dos veces más altas en las mujeres; sin embargo, esto se debió a una mayor prevalencia de factores de riesgo y no al género en sí³⁰.

En un gran metaanálisis se detectó un aumento de la mortalidad en las mujeres con IAMCEST tratadas con ICP primaria, pero es probable que exista confusión debido a los factores de riesgo cardiovascular iniciales y a las diferencias en el perfil clínico de los pacientes con IAMCEST⁵¹.

4.4.5. Factores de riesgo psicosociales

Las mujeres con IAM, especialmente las mujeres jóvenes con IAM de inicio temprano, tienen una carga desproporcionada de factores de riesgo psicosociales⁴. Recientemente se han relacionado los factores psicosociales, especialmente la depresión, a resultados adversos en pacientes con cardiopatía isquémica⁹³.

En general, las mujeres más jóvenes muestran un riesgo más alto de mortalidad por todas las causas que los hombres en el mismo grupo de edad (HR 0,7 vs. 0,4), mientras que los hombres presentan un riesgo mayor que las mujeres si padecen depresión (HR 1,4 vs. 1,1)⁹⁴.

Entre los pacientes jóvenes y de mediana edad, un mayor estrés al inicio de uno de los estudios se asocia con una peor recuperación en múltiples resultados de salud post-IAM. Las mujeres sufren un mayor estrés psicológico que los hombres al inicio del estudio, lo que explica parcialmente la peor recuperación de las mujeres²⁶.

5. DISCUSIÓN

5.1. CLÍNICA Y RETRASO EN LA ATENCIÓN MÉDICA

Los estudios analizados revelan que las características clínicas de los pacientes con IAM presentan diferencias de género. Por un lado, el IAM debuta a una edad más avanzada en mujeres^{27,28,29,30} y, además, el género femenino presenta una mayor comorbilidad y factores de riesgo iniciales^{29,30,31}.

Por otro lado, los resultados de los estudios evidencian una clara diferencia en la sintomatología del IAM entre hombres y mujeres. Aunque en uno de los estudios analizados no se encontraron diferencias entre ambos géneros³¹, éste se lleva a cabo en una muestra pequeña (n=302) de un único hospital, por lo que la validez externa es limitada y cuestionable. En general, existe consenso entre los distintos autores de que la presentación clínica es significativamente diferente^{4,28,33,34,35,36,37}, describiendo una distinta frecuencia de localización del dolor^{4,28,33,34,35,36} y síntomas como fatiga, disnea, indigestión, palpitaciones, debilidad y sensación de temor más frecuentemente en las mujeres, y destacando la ausencia de dolor centrotorácico en ellas⁴.

Existe cierta controversia sobre la validez de los resultados obtenidos referentes al tiempo que transcurre hasta buscar atención médica especializada, ya que, las mujeres llaman menos frecuentemente al servicio de emergencias que los hombres³² y el tiempo hasta la búsqueda de ayuda es más prolongado⁴. En este sentido, en otro estudio no hallaron diferencias significativas en el tiempo de búsqueda de atención médica³⁹. Sin embargo, este estudio también tiene ciertas limitaciones, ya que puede presentar sesgos de memoria y aquellos pacientes que murieron a la llegada del hospital, junto con aquellos que no pudieron ser entrevistados debido a la severidad de su enfermedad, no fueron estudiados. Otros autores también observaron diferencias mínimas de género en este aspecto²⁷, aunque este estudio también presenta limitaciones tales como la inclusión exclusiva de casos de infarto que no llevaron a una hospitalización.

Hay coincidencia en que la falta de reconocimiento de los síntomas y un menor nivel educativo son factores relacionados con el retraso en la búsqueda de atención sanitaria en mujeres^{38,39}.

Numerosos autores coinciden en que existe un retraso de tiempo desde la admisión al hospital hasta la realización de una ICP^{4,29,32,40}. Aunque hay datos que corroboran esta hipótesis⁴⁰, su estudio presenta limitaciones como: sólo se incluyeron pacientes que sobrevivieron al ingreso hospitalario (se hizo una selección de pacientes con un curso clínico más favorable), no se pueden descartar sesgos de selección y las diferencias observadas podrían ser un reflejo de las características clínicas iniciales de los pacientes.

5.2. TRATAMIENTO

Focalizando en la trombolisis y la cirugía de *bypass*, los resultados de los estudios muestran que las mujeres tratadas con trombolíticos tienen una mayor morbilidad y mortalidad que los hombres^{4,43,44}. En el caso del *bypass* coronario, las mujeres también presentan una mayor morbimortalidad intrahospitalaria^{52,53} y menor probabilidad de recibir un injerto de arteria mamaria interna⁴.

Varios autores observan una menor probabilidad de someterse a una ICP para las mujeres^{27,31,32,45}, mientras existe evidencia de que la reperusión temprana es de vital importancia³⁹. A pesar de ello, se aprecian algunas discrepancias en cuanto al pronóstico tras la ICP, ya que algunos autores afirman no encontrar diferencias de género^{40,48} mientras que otros las evidencian. Dentro de estos últimos un metaanálisis refiere peores resultados en mujeres⁵¹ y otros autores afirman encontrar un beneficio para el género femenino^{49,50}. En uno de los estudios, encuentran una mayor mortalidad en mujeres con IAMCEST sometidas a ICP, mientras que no hallan diferencias en aquellos pacientes con SCASEST y angina estable⁴⁷.

Atendiendo al tratamiento médico, se observa un menor uso de fármacos en prevención secundaria en mujeres^{4,27,55}, a pesar de que los antiagregantes (aspirina^{4,56,57}, clopidogrel⁵⁸, abciximab⁵⁹, cangrelor⁶⁰), betabloqueantes⁴, IECA/ARAII^{61,62} y estatinas^{4,63} presentan beneficios en las pacientes. Aún así, uno de los estudios refiere peores resultados en mujeres con inhibidores de la glicoproteína

Ib/IIIa⁴, y puede aportar una mayor validez ya que los autores que apoyan la mejora de supervivencia en mujeres gracias al abciximab⁵⁹ llevan a cabo un estudio no aleatorizado y con potenciales sesgos de selección. Por último, en otro estudio afirman que el uso de cangrelor tiene un beneficio neto favorable para las mujeres, pero la tasa de hemorragia moderada es superior en las pacientes⁶⁰.

5.3. COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

Los diversos estudios analizados parecen coincidir en que las complicaciones son mayores en mujeres que en hombres. Ellas presentan mayor riesgo de hemorragia intrahospitalaria^{65,66,68}, shock cardiogénico^{4,31}, insuficiencia cardíaca^{31,70,71,72}, complicaciones mecánicas^{4,73,74,75,76} y arritmias⁷⁷ (bloqueo auriculoventricular^{32,78}, fibrilación auricular^{32,79}, taquicardia ventricular^{27,31}; existiendo evidencias contradictorias en dos metaanálisis respecto a la mortalidad del uso del DAI en mujeres^{81,82}). Por otro lado, según otros autores, las diferencias de género eran muy limitadas, exceptuando la taquicardia/fibrilación ventricular²⁷, aunque como se ha mencionado antes, realizaron una inclusión exclusiva de casos de infarto que no llevaron a una hospitalización.

En cuanto al pronóstico, muchos estudios están de acuerdo con que la morbimortalidad post-IAM es superior en el género femenino^{11,27,31,32,45,84,86,87,89,91,92,94}. Con más detalle, en uno de los estudios se referían a casos con IAMCEST, sólo hablaban de mortalidad intrahospitalaria y en lo que se refiere a mortalidad a largo plazo los hombres presentaban tasas mayores de mortalidad⁴⁵, no encontrándose diferencias en este último dato en otro de los estudios⁸⁷. Por el contrario, hay autores que no encontraron diferencias en cuanto a mortalidad entre hombres y mujeres^{30,89}, y en otros casos coinciden en no encontrar diferencias a nivel de ECAM^{30,85}.

Atendiendo a los factores que influyen en el pronóstico, distintos estudios apoyan la relación entre la presentación y características clínicas con la morbimortalidad^{4,32,35,86,88,92}, especialmente en mujeres.

La edad es considerada como otro factor pronóstico por varios autores, viéndose más afectadas mujeres más jóvenes^{32,93}, y aunque en un estudio observaron que el exceso

de mortalidad se debía a una edad más avanzada en las mujeres⁸⁹, los cálculos aplicados a las pacientes femeninas tuvieron un menor poder estadístico debido a que el número de mujeres estudiadas era tres veces menor. Además, en el caso de mujeres mayores de 80 años, su supervivencia era superior²⁷.

Por último, los factores de riesgo cardiovascular son también considerados como indicadores pronósticos, siendo la prevalencia de éstos mayor en mujeres^{4,30}. Sin embargo, un metaanálisis los identifica como factores de confusión al observar una mortalidad superior en mujeres⁵¹. En lo que respecta a los factores de riesgo psicosociales, las mujeres presentan una carga superior de estos factores⁴ que se traduce en un peor pronóstico para el género femenino^{26,93}, aunque los hombres que sufren depresión tienen un mayor riesgo de mortalidad⁹⁴.

6. CONCLUSIONES

1. Las mujeres que sufren un IAM presentan una edad más avanzada que los hombres.
2. Los factores de riesgo tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial y factores de riesgo psicosociales tienen un mayor peso en mujeres que en hombres.
3. La presentación clínica del IAM difiere en hombres y en mujeres. En el género femenino, el dolor centrotorácico es menos frecuente que en los hombres, siendo más frecuente el dolor en otras localizaciones. Además, ellas presentan con más frecuencia otros síntomas como fatiga, disnea, indigestión, palpitaciones, debilidad y sensación de temor.
4. La presentación clínica del IAM en mujeres dista de la presentada en las campañas de prevención, haciendo difícil reconocer sus síntomas y retrasando la búsqueda de atención médica, lo que podría contribuir a la mayor mortalidad hospitalaria observada en mujeres.
5. Las mujeres presentan una morbimortalidad mayor con el tratamiento trombolítico y con la cirugía de *bypass*, así como una menor probabilidad de recibir injerto de arteria mamaria interna. Además, se someten con menor frecuencia a una ICP.

6. El tratamiento de prevención secundaria es administrado en menor medida al género femenino, y a pesar de que fármacos como inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa obtengan peores resultados, el uso de antiagregantes, betabloqueantes, IECA/ARAII y estatinas tiene un beneficio claro en las mujeres.
7. Las complicaciones post-IAM son mayores en mujeres que en hombres, presentando éstas mayores tasas de hemorragia intrahospitalaria, shock cardiogénico, insuficiencia cardíaca, complicaciones mecánicas y arritmias lo que explica su peor pronóstico y mayor morbimortalidad.

De forma global, estos resultados ponen de manifiesto la necesidad de una mayor concienciación por parte de pacientes y profesionales sanitarios sobre las diferentes presentaciones clínicas del IAM según género, así como una mejora en estrategias políticas que fomenten dicha concienciación. Evidenciadas las diferencias de género en cuanto al IAM, se hacen imprescindibles nuevas medidas de actuación y abordaje terapéutico teniendo en cuenta el potencial beneficio diferencial según paciente. En esta línea, aumentar el uso de la reperfusión temprana y administrar tratamiento farmacológico adecuado para la prevención secundaria en mujeres podría mejorar sustancialmente la asistencia a estas pacientes.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. McGregor A, Hasnain M, Sandberg K, Morrison M, Berlin M, Trott J. How to study the impact of sex and gender in medical research: a review of resources. *Biology of Sex Differences*. 2016;7(S1).
2. Legato M, Johnson P, Manson J. Consideration of Sex Differences in Medicine to Improve Health Care and Patient Outcomes. *JAMA*. 2016;316(18):1865.
3. Oertelt-Prigione S, Regitz-Zagrosek V. Sex and gender aspects in clinical medicine. London: Springer; 2012.
4. Mehta L, Beckie T, DeVon H, Grines C, Krumholz H, Johnson M et al. Acute Myocardial Infarction in Women. *Circulation*. 2016;133(9):916-947.

5. Salud cardiovascular - Fundación Española del Corazón [Internet]. Fundaciondelcorazon.com. 2018 [cited 16 January 2018]. Available from: <http://www.fundaciondelcorazon.com/>
6. Unidad de Vigilancia Epidemiológica. Resumen de Vigilancia. Departamento de Salud – Delegación Territorial de Bizkaia. 2016
7. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics—2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2007;115(5):e69-e171.
8. Lowel H, Meisinger C, Heier M, et al. Sex specific trends of sudden cardiac death and acute myocardial infarction: results of the population-based KORA/MONICA-Augsburg register 1985 to 1998. *Dtsch Med Wochenschr* . 2002;127(44):2311-2316.
9. Higginson R. Women's help-seeking behaviour at the onset of myocardial infarction. *Br J Nurs* . 2008;17(1):10-14.
10. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Willey JZ, Woo D, Yeh RW, Turner MB; on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association [published correction appears in *Circulation*. 2015;131:e535]. *Circulation*. 2015;131:e29–e322.
11. Buchholz EM, Butala NM, Rathore SS, Dreyer RP, Lansky AJ, Krumholz HM. Sex differences in long-term mortality after myocardial infarction: a systematic review. *Circulation*. 2014;130:757–767.

12. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med* . 2007;357(5):443-453.
13. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J*. 2013;34:719–728.
14. Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TY, Mannan P, Smialek J, Virmani R. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation*. 1996;93:1354–1363.
15. Kawana A, Takahashi J, Takagi Y, Yasuda S, Sakata Y, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H; Japanese Coronary Spasm Association. Gender differences in the clinical characteristics and outcomes of patients with vasospastic angina: a report from the Japanese Coronary Spasm Association. *Circ J*. 2013;77:1267–1274.
16. Vrints CJ. Spontaneous coronary artery dissection. *Heart*. 2010;96:801– 808.
17. Vanzetto G, Berger-Coz E, Barone-Rochette G, Chavanon O, Bouvaist H, Hacini R, Blin D, Machecourt J. Prevalence, therapeutic management and medium-term prognosis of spontaneous coronary artery dissection: results from a database of 11,605 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;35:250–254.
18. Setoguchi S, Solomon DH, Levin R, Winkelmayr WC. Gender differences in the management and prognosis of myocardial infarction among patients ≥ 65 years of age. *Am J Cardiol* . 2008;101(11):1531-1536.
19. Njølstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction: a 12-year followup of the Finnmark Study. *Circulation*. 1996;93:450–456.
20. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial

- infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937–952.
21. US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: 50 years of progress: a report of the Surgeon General. 2014. <http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/full-report.pdf>. Accessed November 4, 2015.
 22. Manolio TA, Pearson TA, Wenger NK, Barrett-Connor E, Payne GH, Harlan WR. Cholesterol and heart disease in older persons and women: review of an NHLBI workshop. *Ann Epidemiol*. 1992;2:161–176.
 23. Shai I, Rimm EB, Hankinson SE, Curhan G, Manson JE, Rifai N, Stampfer MJ, Ma J. Multivariate assessment of lipid parameters as predictors of coronary heart disease among postmenopausal women: potential implications for clinical guidelines. *Circulation*. 2004;110:2824–2830.
 24. Kanaya AM, Grady D, Barrett-Connor E. Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2002;162:1737–1745.
 25. Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study [published correction appears in *JAMA*. 1991;265:3249]. *JAMA*. 1991;265:627–631.
 26. Xu X, Bao H, Strait K, Spertus J, Lichtman J, D'Onofrio G et al. Sex Differences in Perceived Stress and Early Recovery in Young and Middle-Aged Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2015;131(7):614-623.
 27. Jortveit J, Govatsmark R, Langørgen J, Hole T, Mannsverk J, Olsen S et al. Kjønnforskjeller i utredning og behandling av hjerteinfarkt. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2016;136(14/15):1215-1222.
 28. Dreyer R, Beltrame J, Tavella R, Air T, Hoffmann B, Pati P et al. Evaluation of Gender Differences in Door-to-Balloon Time in ST-Elevation Myocardial Infarction. *Heart, Lung and Circulation*. 2013;22(10):861-869.

29. Coventry L, Bremner A, Jacobs I, Finn J. Myocardial Infarction: Sex Differences in Symptoms Reported to Emergency Dispatch. *Prehospital Emergency Care*. 2012;17(2):193-202.8.
30. Lanaro E, Caixeta A, Soares J, Alves C, Barbosa A, Souza J et al. Influence of gender on the risk of death and adverse events in patients with acute myocardial infarction undergoing pharmacoinvasive strategy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2014;38(4):510-516.
31. Nguyen H, Ha D, Phan D, Nguyen Q, Nguyen V, Nguyen N et al. Sex Differences in Clinical Characteristics, Hospital Management Practices, and In-Hospital Outcomes in Patients Hospitalized in a Vietnamese Hospital with a First Acute Myocardial Infarction. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e95631.
32. Leurent G, Garlantézec R, Auffret V, Hacot J, Coudert I, Filippi E et al. Gender differences in presentation, management and inhospital outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Data from 5000 patients included in the ORBI prospective French regional registry. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2014;107(5):291-298.
33. Devon HA, Rosenfeld A, Steffen AD, Daya M. Sensitivity, specificity, and sex differences in symptoms reported on the 13-item acute coronary syndrome checklist. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000586.
34. Khan NA, Daskalopoulou SS, Karp I, Eisenberg MJ, Pelletier R, Tsadok MA, Dasgupta K, Norris CM, Pilote L; GENESIS PRAXY Team. Sex differences in acute coronary syndrome symptom presentation in young patients. *JAMA Intern Med*. 2013;173:1863–1871.
35. Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ, Peterson ED, Wenger NK, Vaccarino V, Kiefe CI, Frederick PD, Sopko G, Zheng ZJ; NRMI Investigators. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *JAMA*. 2012;307:813–822.
36. D’Onofrio G, Safdar B, Lichtman JH, Strait KM, Dreyer RP, Geda M, Spertus JA, Krumholz HM. Sex differences in reperfusion in young patients

- with ST-segment-elevation myocardial infarction: results from the VIRGO study. *Circulation*. 2015;131:1324–1332.
37. Lichtman JH, Leifheit-Limson EC, Watanabe E, Allen NB, Garavalia B, Garavalia LS, Spertus JA, Krumholz HM, Curry LA. Symptom recognition and healthcare experiences of young women with acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8(suppl 1):S31–S38.
38. Moser DK, Kimble LP, Alberts MJ, Alonzo A, Croft JB, Dracup K, Evenson KR, Go AS, Hand MM, Kothari RU, Mensah GA, Morris DL, Pancioli AM, Riegel B, Zerwic JJ. Reducing delay in seeking treatment by patients with acute coronary syndrome and stroke: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing and Stroke Council. *Circulation*. 2006;114:168–182.
39. Kim H, Lee K, Eun S, Choi S, Kim D, Park T et al. Gender Differences in Factors Related to Prehospital Delay in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Yonsei Medical Journal*. 2017;58(4):710.
40. Pilgrim T, Heg D, Tal K, Erne P, Radovanovic D, Windecker S et al. Age- and Gender-related Disparities in Primary Percutaneous Coronary Interventions for Acute ST-segment elevation Myocardial Infarction. *PLOS ONE*. 2015;10(9):e0137047.
41. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients: Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group [published correction appears in *Lancet*. 1994;343:742]. *Lancet*. 1994;343:311–322.
42. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX, Anderson JL, Jacobs AK, Halperin JL, Albert NM, Brindis RG, Creager MA, DeMets D, Guyton RA, Hochman JS, Kovacs RJ, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson WG, Yancy CW. 2013 ACCF/ AHA guideline for the

management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2013;128:e481]. *Circulation*. 2013;127:e362–e425.

43. Weaver WD, White HD, Wilcox RG, Aylward PE, Morris D, Guerci A, Ohman EM, Barbash GI, Betriu A, Sadowski Z, Topol EJ, Califf RM. Comparisons of characteristics and outcomes among women and men with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy: GUSTO-I investigators. *JAMA*. 1996;275:777–782.
44. Tjandrawidjaja MC, Fu Y, Goodman SG, Van de Werf F, Granger CB, Armstrong PW; ASSENT-2 Investigators. The impact of gender on the treatment and outcomes of patients with early reinfarction after fibrinolysis: insights from ASSENT-2. *Eur Heart J*. 2003;24:1024–1034.
45. Lawesson S, Alfredsson J, Fredrikson M, Swahn E. A gender perspective on short- and long term mortality in ST-elevation myocardial infarction — A report from the SWEDEHEART register. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(2):1041-1047.
46. Boersma E; Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J*. 2006;27:779–788.
47. de Boer S, Roos-Hesselink J, van Leeuwen M, Lenzen M, van Geuns R, Regar E et al. Excess mortality in women compared to men after PCI in STEMI: An analysis of 11,931 patients during 2000–2009. *International Journal of Cardiology*. 2014;176(2):456-463.
48. Farmer M, Stanislawski M, Plomondon M, Bean-Mayberry B, Joseph N, Thompson L et al. Sex Differences in 1-Year Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention in the Veterans Health Administration. *Journal of Women's Health*. 2017;26(10):1062-1068.

49. Stone GW, Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, O’Keefe J, Hartzler GO, Overlie P, Donohue B, Chelliah N, Vlietstra R, PuchrowiczOchocki S, O’Neill WW. 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;75:987–992.
50. Tamis-Holland JE, Palazzo A, Stebbins AL, Slater JN, Boland J, Ellis SG, Hochman JS; GUSTO II-B Angioplasty Substudy Investigators. 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;147:133–139.
51. Pancholy S, Shantha G, Patel T, Cheskin L. Sex Differences in Short-term and Long-term All-Cause Mortality Among Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated by Primary Percutaneous Intervention. *JAMA Internal Medicine.* 2014;174(11):1822.
52. Kim C, Redberg RF, Pavlic T, Eagle KA. A systematic review of gender differences in mortality after coronary artery bypass graft surgery and percutaneous coronary interventions. *Clin Cardiol.* 2007;30:491–495.
53. Bukkapatnam RN, Yeo KK, Li Z, Amsterdam EA. Operative mortality in women and men undergoing coronary artery bypass grafting (from the California Coronary Artery Bypass Grafting Outcomes Reporting Program). *Am J Cardiol.* 2010;105:339–342.
54. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, Jaffe AS, Jneid H, Kelly RF, Kontos MC, Levine GN, Liebson PR, Mukherjee D, Peterson ED, Sabatine MS, Smalling RW, Zieman SJ. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation.* 2014;130:e433-434]. *Circulation.* 2014;130:e344–e426.

55. Maddox TM, Ho PM, Roe M, Dai D, Tsai TT, Rumsfeld JS. Utilization of secondary prevention therapies in patients with nonobstructive coronary artery disease identified during cardiac catheterization: insights from the National Cardiovascular Data Registry Cath-PCI Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:632–641.
56. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849–1860.
57. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients: Antiplatelet Trialists' Collaboration [published correction appears in *BMJ*. 1994;308:1540]. *BMJ*. 1994;308:81–106.
58. Berger JS, Bhatt DL, Cannon CP, Chen Z, Jiang L, Jones JB, Mehta SR, Sabatine MS, Steinhubl SR, Topol EJ, Berger PB. The relative efficacy and safety of clopidogrel in women and men a sex-specific collaborative meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1935–1945.
59. Dziewierz A, Siudak Z, Rakowski T, Kleczyński P, Dubiel J, Dudek D. Early administration of abciximab reduces mortality in female patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention (from the EUROTRANSFER Registry). *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2012;36(3):240-246.
60. O'Donoghue M, Bhatt D, Stone G, Steg P, Gibson C, Hamm C et al. The Efficacy and Safety of Cangrelor in Women Versus Men During PCI: Insights From the CHAMPION PHOENIX Trial. *Circulation*. 2016;:CIRCULATIONAHA.115.017300.
61. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure:

- Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials [published correction appears in JAMA. 1995;274:462]. JAMA. 1995;273:1450–1456.
62. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, Rhodes S, Barrett M, Fonarow GC, Greenberg B, Heidenreich PA, Knabel T, Konstam MA, Steimle A, Warner Stevenson L. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1529–1538.
63. Gutierrez J, Ramirez G, Rundek T, Sacco RL. Statin therapy in the prevention of recurrent cardiovascular events: a sex-based meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012;172:909–919.
64. Lindau ST, Abramsohn EM, Bueno H, D’Onofrio G, Lichtman JH, Lorenze NP, Mehta Sanghani R, Spatz ES, Spertus JA, Strait K, Wroblewski K, Zhou S, Krumholz HM. Sexual activity and counseling in the first month after acute myocardial infarction among younger adults in the United States and Spain: a prospective, observational study. *Circulation*. 2014;130:2302–2309.
65. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, López-Sendón J, Montalescot G, White K, Goldberg RJ. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2003;24:1815–1823.
66. Alexander KP, Chen AY, Newby LK, Schwartz JB, Redberg RF, Hochman JS, Roe MT, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED; CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Investigators. Sex differences in major bleeding with glycoprotein IIb/ IIIa inhibitors: results from the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) initiative. *Circulation*. 2006;114:1380–1387.
67. Ahmed B, Piper WD, Malenka D, VerLee P, Robb J, Ryan T, Herne M, Phillips W, Dauerman HL. Significantly improved vascular complications

- among women undergoing percutaneous coronary intervention: a report from the Northern New England Percutaneous Coronary Intervention Registry. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009;2:423–429.
68. Daugherty SL, Thompson LE, Kim S, Rao SV, Subherwal S, Tsai TT, Messenger JC, Masoudi FA. Patterns of use and comparative effectiveness of bleeding avoidance strategies in men and women following percutaneous coronary interventions: an observational study from the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:2070–2078.
69. Rao SV, Hess CN, Barham B, Aberle LH, Anstrom KJ, Patel TB, Jorgensen JP, Mazzaferri EL Jr, Jolly SS, Jacobs A, Newby LK, Gibson CM, Kong DF, Mehran R, Waksman R, Gilchrist IC, McCourt BJ, Messenger JC, Peterson ED, Harrington RA, Krucoff MW. A registry-based randomized trial comparing radial and femoral approaches in women undergoing percutaneous coronary intervention: the SAFE-PCI for Women (Study of Access Site for Enhancement of PCI for Women) trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7:857–867.
70. Radovanovic D, Erne P, Urban P, Bertel O, Rickli H, Gaspoz JM; AMIS Plus Investigators. Gender differences in management and outcomes in patients with acute coronary syndromes: results on 20,290 patients from the AMIS Plus Registry. *Heart.* 2007;93:1369–1375.
71. Lansky AJ, Ng VG, Maehara A, Weisz G, Lerman A, Mintz GS, De Bruyne B, Farhat N, Niess G, Jankovic I, Lazar D, Xu K, Fahy M, Serruys PW, Stone GW. Gender and the extent of coronary atherosclerosis, plaque composition, and clinical outcomes in acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5(suppl):S62–S72.
72. Berthillot C, Stephan D, Chauvin M, Roul G. In-hospital complications after invasive strategy for the management of non STEMI: women fare as well as men. *BMC Cardiovasc Disord.* 2010;10:31. doi: 10.1186/1471-2261-10-31.
73. Patel MR, Meine TJ, Lindblad L, Griffin J, Granger CB, Becker RC, Van de Werf F, White H, Califf RM, Harrington RA. Cardiac tamponade in the

- fibrinolytic era: analysis of >100,000 patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J.* 2006;151:316–322.
74. Becker RC, Gore JM, Lambrew C, Weaver WD, Rubison RM, French WJ, Tiefenbrunn AJ, Bowlby LJ, Rogers WJ. A composite view of cardiac rupture in the United States National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:1321–1326.
75. Birnbaum Y, Chamoun AJ, Anzuini A, Lick SD, Ahmad M, Uretsky BF. Ventricular free wall rupture following acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 2003;14:463–470.
76. Thompson CR, Buller CE, Sleeper LA, Antonelli TA, Webb JG, Jaber WA, Abel JG, Hochman JS. Cardiogenic shock due to acute severe mitral regurgitation complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry: SHould we use emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(suppl A):1104–1109.
77. Newby KH, Thompson T, Stebbins A, Topol EJ, Califf RM, Natale A. Sustained ventricular arrhythmias in patients receiving thrombolytic therapy: incidence and outcomes: the GUSTO Investigators. *Circulation.* 1998;98:2567–2573.
78. Meine TJ, Al-Khatib SM, Alexander JH, Granger CB, White HD, Kilaru R, Williams K, Ohman EM, Topol E, Califf RM. Incidence, predictors, and outcomes of high-degree atrioventricular block complicating acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am Heart J.* 2005;149:670–674.
79. Lopes RD, Elliott LE, White HD, Hochman JS, Van de Werf F, Ardissino D, Nielsen TT, Weaver WD, Widimsky P, Armstrong PW, Granger CB. Antithrombotic therapy and outcomes of patients with atrial fibrillation following primary percutaneous coronary intervention: results from the APEX-AMI trial. *Eur Heart J.* 2009;30:2019–2028.

80. Curtis LH, Al-Khatib SM, Shea AM, Hammill BG, Hernandez AF, Schulman KA. Sex differences in the use of implantable cardioverterdefibrillators for primary and secondary prevention of sudden cardiac death. *JAMA*. 2007;298:1517–1524.
81. Ghanbari H, Dalloul G, Hasan R, Daccarett M, Saba S, David S, Machado C. Effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators for the primary prevention of sudden cardiac death in women with advanced heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2009;169:1500–1506.
82. Santangeli P, Pelargonio G, Dello Russo A, Casella M, Bisceglia C, Bartoletti S, Santarelli P, Di Biase L, Natale A. Gender differences in clinical outcome and primary prevention defibrillator benefit in patients with severe left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2010;7:876–882.
83. Zabarovskaja S, Gadler F, Braunschweig F, Ståhlberg M, Hörnsten J, Linde C, Lund LH. Women have better long-term prognosis than men after cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2012;14:1148–1155.
84. Dreyer R, Wang Y, Strait K, Lorenze N, D'Onofrio G, Bueno H et al. Gender Differences in the Trajectory of Recovery in Health Status Among Young Patients With Acute Myocardial Infarction: Results From the Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients (VIRGO) Study. *Circulation*. 2015;131(22):1971-1980.
85. Ng V, Mori K, Costa R, Kish M, Mehran R, Urata H et al. Impact of gender on infarct size, ST-segment resolution, myocardial blush and clinical outcomes after primary stenting for acute myocardial infarction: Substudy from the EMERALD trial. *International Journal of Cardiology*. 2016;207:269-276.
86. Biava L, Scacciatella P, Calcagnile C, Dalmasso P, Conrotto F, Fanelli A et al. Sex-related differences in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary PCI: A long-term mortality study. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2015;16(3):135-140.

87. Bavishi C, Bangalore S, Patel D, Chatterjee S, Trivedi V, Tamis-Holland J. Short and long-term mortality in women and men undergoing primary angioplasty: A comprehensive meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2015;198:123-130.
88. Savic L, Mrdovic I, Asanin M, Stankovic S, Krljanac G, Lasica R. Gender differences in the prognostic impact of chronic kidney disease in patients with left ventricular systolic dysfunction following ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2016;57(2):109-115.
89. Sinnecker D, Huster K, Müller A, Dommasch M, Hapfelmeier A, Gebhardt J et al. Sex differences in the non-invasive risk stratification and prognosis after myocardial infarction. *Journal of Electrocardiology*. 2014;47(6):874-880.
90. Lazaros G, Tousoulis D. The impact of renal dysfunction on the outcome of patients with myocardial infarction: Does gender really matter?. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2016;57(2):116-118.
91. Dreyer R, Ranasinghe I, Wang Y, Dharmarajan K, Murugiah K, Nuti S et al. Sex Differences in the Rate, Timing, and Principal Diagnoses of 30-Day Readmissions in Younger Patients with Acute Myocardial Infarction. *CLINICAL PERSPECTIVE*. *Circulation*. 2015;132(3):158-166.
92. Nedkoff L, Atkins E, Knuiman M, Sanfilippo F, Rankin J, Hung J. Age-specific Gender Differences in Long-term Recurrence and Mortality following Incident Myocardial Infarction: A Population-based Study. *Heart, Lung and Circulation*. 2015;24(5):442-449.
93. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasure-Smith N, Freedland KE, Jaffe AS, Leifheit-Limson EC, Sheps DS, Vaccarino V, Wulsin L; on behalf of the American Heart Association Statistics Committee of the Council on Epidemiology and Prevention and the Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic

review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:1350–1369.

94. Seeland U. Risikofaktoren: Nach Infarkt sind Männer und Frauen unterschiedlich gefährdet. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2015;140(05):310.