



SOCIEDAD COLOMBIANA  
DE CARDIOLOGÍA & CIRUGÍA  
CARDIOVASCULAR

# Revista Colombiana de Cardiología

[www.elsevier.es/revcolcar](http://www.elsevier.es/revcolcar)



## ARTÍCULO ESPECIAL

# Exámenes diagnósticos cardiovasculares: ¿diferencias de género en su interpretación?



Mónica Acevedo<sup>a,\*</sup> y Paola Varleta<sup>b</sup>

<sup>a</sup> División de Enfermedades Cardiovasculares, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

<sup>b</sup> Centro Cardiovascular, Hospital DIPRECA, Santiago, Chile

Recibido el 13 de octubre de 2017; aceptado el 7 de diciembre de 2017

Disponible en Internet el 9 de enero de 2018

### PALABRAS CLAVE

Enfermedad  
cardiovascular;  
Diagnóstico;  
Cardiopatía  
isquémica;  
Mujer

**Resumen** Dado que la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en las mujeres, conocer las diferencias de género que existen en su diagnóstico, tratamiento y evolución resulta fundamental para el enfoque de la intervención. El rol de las técnicas no invasivas en la evaluación de las mujeres con sospecha de enfermedad cardiovascular isquémica debe tener en cuenta las diferencias anatómicas, fisiológicas y patológicas, que están directamente relacionadas con las diferencias en sus resultados e interpretación. La prueba de esfuerzo convencional tiene menor sensibilidad y especificidad en las mujeres que en los hombres, mientras que la prueba de perfusión miocárdica con talio tiene una sensibilidad más alta, pero no una especificidad mejor al electrocardiograma de esfuerzo tradicional en mujeres, y el Tc-99 sestamibi SPECT tiene una especificidad del ~90% en mujeres, la cual es similar a la del hombre. Pruebas como el ecocardiograma de estrés tienen una sensibilidad ligeramente peor en mujeres *versus* hombres, pero con una especificidad comparable. La resonancia nuclear magnética (RNM) y la angioTAC coronaria tienen en la actualidad un papel preponderante en el estudio de la enfermedad isquémica cardíaca. La sospecha clínica de enfermedad cardiovascular en la mujer, sumado a la escogencia de la mejor técnica diagnóstica y la interpretación adecuada, favorece diagnósticos y tratamientos más oportunos.

© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [macevedo@med.puc.cl](mailto:macevedo@med.puc.cl) (M. Acevedo).

**KEYWORDS**

Cardiovascular disease;  
Diagnosis;  
Ischemic heart disease;  
Woman

**Cardiovascular diagnostic tests: Gender differences in their interpretation?**

**Abstract** Given that cardiovascular disease is the main cause of death in women, awareness of the gender differences in its diagnosis, treatment and development is essential for intervention. The role of non-invasive techniques in the assessment of women with suspected ischemic heart disease should take into account the anatomical, physiological and pathological differences which are directly related to their results and interpretation. Conventional stress tests have less sensitivity and specificity in women than in men, while thallium myocardial perfusion scans have a higher sensitivity, but not a better specificity, than the conventional stress electrocardiogram in women; and the Tc-99 sestamibi SPECT has a ~90% specificity in women, which is similar to that in men. Tests such as stress echocardiograms have a slightly worse sensitivity in women *versus* men, with a comparable specificity. Nuclear magnetic resonance (NMR) and coronary CT angiography currently have a preponderant role in the study of ischemic heart disease. The clinical suspicion of cardiovascular disease in women, together with the selection of the best diagnostic technique and an adequate interpretation, favors more timely diagnoses and treatments.

© 2017 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en las mujeres en los países industrializados<sup>1</sup>. No obstante, lo que más preocupa en la actualidad, es que la letalidad por cardiopatía isquémica en algunos países latinoamericanos sigue siendo el doble en la mujer comparada con el hombre, como sucede en Chile<sup>2</sup>. El porqué de esto no está del todo claro. Las respuestas han sido múltiples; entre ellas, se ha planteado sesgo en la atención, diagnóstico y tratamiento de las mismas<sup>3-5</sup>.

Esta revisión se centrará en las técnicas diagnósticas de la cardiopatía isquémica en la mujer, tema que ha adquirido tal importancia, que la Asociación Americana del Corazón (AHA), por primera vez en 2005<sup>6</sup> y recientemente en 2014<sup>7</sup>, ha publicado consensos sobre el rol de las técnicas no invasivas en la evaluación clínica de mujeres con sospecha de enfermedad cardiovascular isquémica.

El estudio WISE<sup>8</sup>, realizado hace años en mujeres con dolor precordial, dejó muy en claro, que la enfermedad coronaria en la mujer, a diferencia del hombre, no sólo podía comprometer las arterias coronarias epicárdicas, sino que iba más allá, involucrando también la disfunción del territorio microvascular y la función endotelial. Concordante con ello, en mujeres se ven también otras manifestaciones de enfermedad coronaria, como espasmos de las arterias coronarias y disección de las coronarias epicárdicas. Es por ello que el término más correcto cuando se hace referencia a cardiopatía coronaria en la mujer, es el de "enfermedad isquémica del corazón" (sigla IHD, en inglés, que corresponde a "ischemic heart disease", y que se usará en esta revisión).

Existen numerosas diferencias anatómicas entre hombres y mujeres que pueden afectar el rendimiento diagnóstico de la electrocardiografía (ECG) y la imagen cardíaca en las mujeres. Entre ellas está el menor tamaño de las arterias coronarias, así como de la cámara del ventrículo izquierdo (volumen diastólico final: 96,4 ml en promedio en mujeres

versus 139,0 ml en hombres), y la mayor atenuación de la pared torácica secundaria al tejido mamario<sup>9</sup>. Como ejemplo, el pequeño tamaño de las arterias coronarias puede aumentar el número de segmentos no evaluables en la angiografía por tomografía computarizada. Por otro lado, el tamaño más reducido del ventrículo izquierdo en las mujeres puede disminuir la precisión de las pruebas de perfusión miocárdica con radioisótopos. En esa misma prueba, las mamas son capaces de crear artefactos de atenuación en el territorio de la arteria descendente anterior<sup>9</sup>. Finalmente, se debe saber que los estrógenos pueden causar un efecto parecido a la digital en el ECG, ya que estructuralmente son similares, y conllevan aumento en los falsos positivos de la prueba de esfuerzo<sup>10</sup> (tabla 1)<sup>11</sup>.

**Exámenes diagnósticos no invasivos de cardiopatía isquémica en la mujer**

La figura 1 propone un algoritmo modificado y simplificado para la evaluación no invasiva de mujeres con síntomas cardiovasculares que sugieran enfermedad coronaria isquémica, basado en el consenso AHA liderado por Mieres et al<sup>7</sup>. En este artículo se hará referencia sólo a las técnicas de imágenes no invasivas en cardiopatías isquémicas.

**Electrocardiografía de esfuerzo**

La electrocardiografía de esfuerzo (ECG de esfuerzo) o ergometría de esfuerzo, es el examen más usado en la investigación inicial de enfermedad coronaria estable en mujeres sintomáticas, de riesgo intermedio, que tienen un ECG de reposo normal y que pueden ejercitarse. Es el examen de primera línea en estas mujeres porque permite evaluar la capacidad funcional, tiene un valor predictivo negativo alto, existe evidencia de que el porcentaje de eventos cardiovasculares a dos años es similar que la cintigrafía de perfusión

**Tabla 1** Factores que afectan la sensibilidad y especificidad de las distintas técnicas de imágenes con estrés<sup>11</sup>

1. Menor prevalencia de enfermedad coronaria
2. Mayor prevalencia de dolor precordial atípico
3. Síntomas menos predictivos de IHD
4. Menor tolerancia al ejercicio físico
5. Diferente respuesta al ejercicio *versus* hombres
  - Capacidad de ejercicio más limitada (generalmente por edad)
  - Valores máximos de ejercicio menores
  - Menor aumento de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo
  - Aumento del débito cardíaco por incremento del volumen de fin de diástole
  - Aumento inapropiado de catecolaminas
6. Influencia de los estrógenos (remedan efecto del digital)
7. Diferencias anatómicas de vasos coronarios y cámaras cardíacas
  - Artefactos de atenuación por tejido mamario
  - Arterias coronarias más pequeñas
  - Tamaño de ventrículo izquierdo más pequeño
8. Mayor prevalencia de enfermedad coronaria de un vaso

miocárdica<sup>12</sup> y ofrece las ventajas de tener amplia accesibilidad y bajo costo.

Si bien la utilidad del ECG de esfuerzo es innegable, varios estudios han reportado que su sensibilidad y especificidad en mujeres es más baja que en hombres. Su especificidad respecto a la obstrucción epicárdica oscila entre 33 y 73% para las mujeres y 74 y 89% para los hombres. Más evidencia viene de un meta-análisis de 19 estudios con ECG de esfuerzo en mujeres, en que Kwok et al.<sup>13</sup> reportaron una sensibilidad del 61% y una especificidad promedio del 70%. Esto último significa que al menos un 30% de los ECG de esfuerzo en mujeres, son falsos positivos. Las posibles causas de esta menor precisión del ECG de esfuerzo en mujeres se enumeran en la [tabla 1](#)<sup>11</sup>.

Por las razones expuestas, se ha propuesto que en mujeres se considere realizar una aproximación que tenga en cuenta diversas variables, y no solamente la depresión del segmento ST, sino también otros parámetros como la capacidad de ejercicio, la frecuencia cardíaca máxima y la frecuencia cardíaca de recuperación postesfuerzo, entre otros. Por esto, hoy la AHA recomienda la utilización del *Duke treadmill score*<sup>14</sup>, en concomitancia al ECG de esfuerzo para mejorar el valor predictivo de este último. El *Duke treadmill score* considera el tiempo de ejercicio (o la capacidad), la variación del segmento ST y la aparición de angina en la caminadora; sirve, además, para estratificar el diagnóstico y el pronóstico cardiovascular de los pacientes. Incluso este puntaje estratifica mejor el riesgo de la mujer que el del hombre<sup>11</sup>. Así mismo, se sabe que la reducción de la capacidad funcional es un potente factor pronóstico cardiovascular: el estudio WISE demostró que mujeres, que según encuesta de actividad diaria presentaban una capacidad funcional menor de 4.7 MET en el ECG de esfuerzo, sufrían 3,7 veces más infartos y muertes cardíacas que aquellas con mejor capacidad física<sup>8</sup>.

Finalmente, se destaca el estudio WOMEN<sup>12</sup> (What Is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women),

que sin duda devolvió un merecido reconocimiento al ECG de esfuerzo. Este estudio aleatorizado comparó, en mujeres capaces de ejercitarse, si la adición de imágenes al ECG de esfuerzo mejoraba su fuerza diagnóstica. El estudio demostró que una estrategia inicial con el ECG de esfuerzo convencional era similar a los dos años de seguimiento en cuanto a eventos cardiovasculares *versus* aquellas que se habían realizado el ECG de esfuerzo más radioisótopos. Los autores, sin embargo, destacaron que estos resultados similares se dieron, solamente, en aquellas mujeres capaces de realizar al menos 5 MET en la caminadora; si alcanzaban menos de 5 MET, la prueba no era de valor diagnóstico por lo cual se sugirió indicar algún otro examen complementario para la detección de isquemia.

## Perfusión miocárdica con radioisótopos: SPECT gatillado y tomografía con emisión de positrones

### SPECT gatillado

Se ha demostrado que las técnicas de perfusión miocárdica con ejercicio o estrés farmacológico añaden un valor incremental en la estratificación de riesgo en mujeres con probabilidad pre-test intermedia.

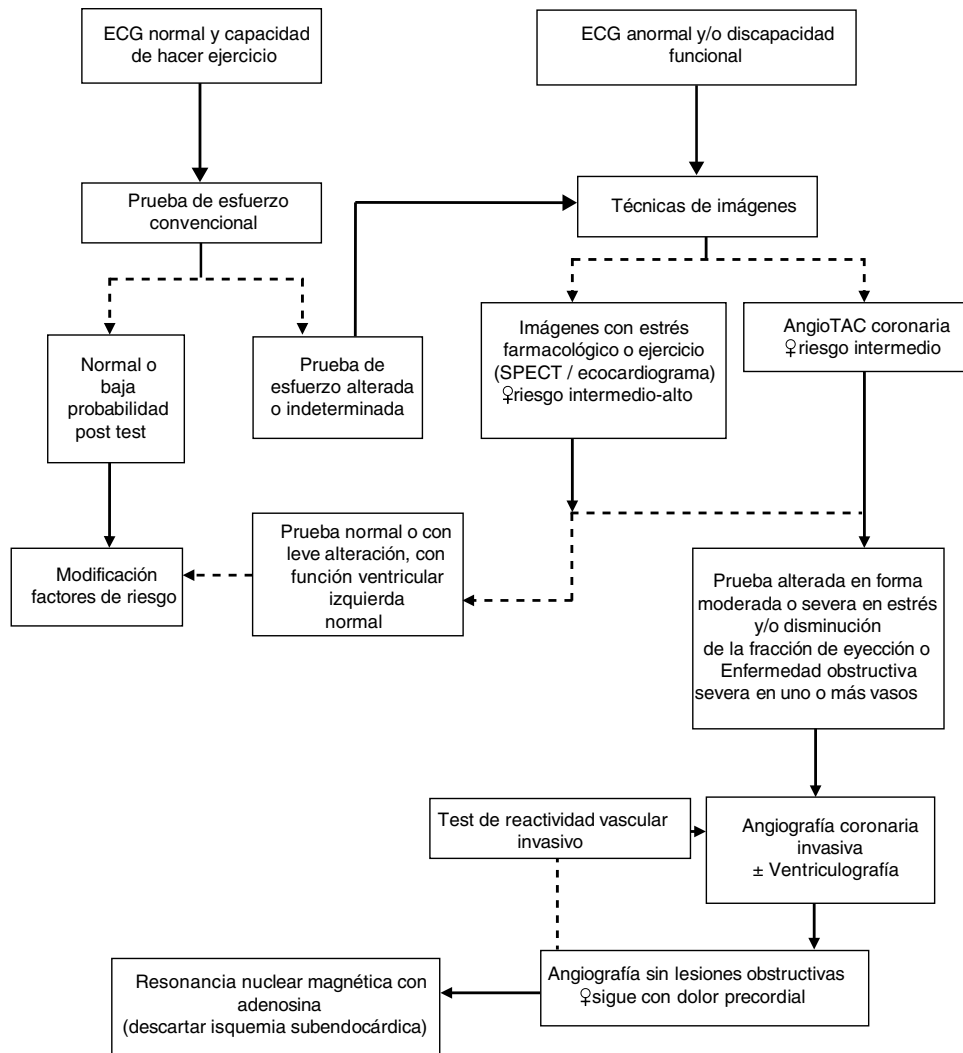
La prueba de perfusión miocárdica con talio tiene una sensibilidad más alta, pero no una especificidad mejor al ECG de esfuerzo tradicional en mujeres. Sin embargo, igual, su sensibilidad es menor a la del hombre. Al parecer esto se debe a la atenuación por el mayor volumen del tejido mamario en las mujeres. El tecnecio-99 (Tc-99) sestamibi daría una mejor especificidad que el talio, obteniéndose resultados semejantes en ambos sexos. Es importante descartar que el uso actual de sestamibi SPECT (gated single photon emission computed tomography) da información simultánea de la perfusión y de la función, mejorando los artefactos de atenuación. Así, la especificidad del Tc-99 sestamibi SPECT es de ~90% en mujeres, similar a la del hombre<sup>9,11</sup>.

El SPECT Tc-99 con estrés con adenosina o dipiridamol presenta alta sensibilidad y especificidad, independiente de los síntomas y la probabilidad pre-test de enfermedad.

### Tomografía por emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones (PET) de perfusión miocárdica ofrece mayor resolución espacial, así como mayor eficiencia de conteo y reduce los artefactos de atenuación en comparación con el SPECT Tc-99. Esto hace que sea una mejor técnica (*versus* SPECT) en las pacientes con gran volumen mamario y/u obesas). Así mismo, produce menos radiación que el SPECT. Aunque los estudios que comparan PET con SPECT en mujeres no son muchos, la evidencia sugiere mejor sensibilidad y especificidad para la primera<sup>15</sup>.

No obstante, la mayor cualidad de la PET es su habilidad para cuantificar tanto el flujo sanguíneo miocárdico (MBF = myocardial blood flow en inglés) como el flujo de reserva coronario (CFR = coronary flow reserve). Un CFR < 2 indica disfunción vascular. En este sentido, la PET reflejaría una medición que combina la enfermedad coronaria obstructiva epicárdica más la microvascular o no obstructiva, a



**Figura 1** Esquema de evaluación no invasiva en mujeres sintomáticas en riesgo intermedio o intermedio alto para enfermedad coronaria. Modificada de: Nazzal C, Campos P, Corbalán R, Lanas F, Bartolucci JPS, Cavada G, et al. The impact of Chilean health reform in the management and mortality of ST elevation myocardial infarction (STEMI) in Chilean hospitals. Rev Med Chil. 2008;136:1231-39<sup>7</sup>.

diferencia de la angiografía cuantitativa<sup>16</sup>. Por lo mismo, en mujeres con enfermedad coronaria no obstructiva y microvascular, pueden ser ambas muy prevalentes; estas dos determinaciones de la PET podrían ayudar a definir mejor la IHD, que por otros métodos, como la angiografía convencional, no sería posible detectar, salvo que concomitantemente se agregue la prueba de reactividad vascular con acetilcolina y adenosina.

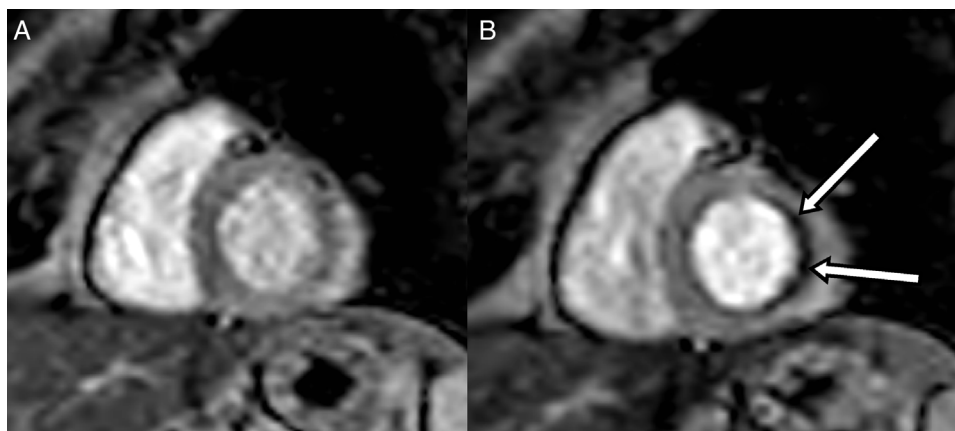
### Ecocardiografía de estrés

La ecocardiografía de estrés con ejercicio dinámico o con estrés farmacológico (dobutamina, adenosina o dipiridamol) presenta varias ventajas sobre otras pruebas diagnósticas. Es una prueba no-ionizante, que permite estudiar la enfermedad coronaria en personas incapaces de ejercitarse. Así mismo, puede detectar disfunción ventricular izquierda, ver

alteraciones de motilidad segmentarias secundarias al estrés e identificar otras causas no coronarias de dolor precordial, como disección aórtica, estenosis aórtica o enfermedad pericárdica, entre otras.

Una respuesta normal al estrés con dobutamina, se traducirá en un aumento en la contractilidad, tanto a dosis bajas como a dosis altas del fármaco, y en un movimiento hiperdinámico de todos los segmentos en el ecocardiograma. La isquemia se verá como una nueva anomalía segmentaria de movimiento, sólo a dosis altas de dobutamina, que son las que causan isquemia. La cicatriz de infarto muestra ausencia de movimiento tanto en reposo como en estrés.

La sensibilidad del ecocardiograma de estrés es ligeramente peor en las mujeres que en los hombres, pero las especificidades son comparables. En un metaanálisis reciente en 14 estudios, se reportó una sensibilidad y especificidad de esta prueba de 79 y 83% en mujeres, respectivamente.



**Figura 2** A) Resonancia nuclear magnética de reposo en mujer de 48 años con dolor coronario agudo con angiografía invasiva que no demostró enfermedad coronaria obstructiva. B) Resonancia nuclear magnética post-estrés con adenosina, en la misma mujer, que muestra isquemia subendocárdica (flechas).

### Resonancia nuclear magnética cardíaca

Su papel en la evaluación y el diagnóstico de la IHD a través de los años ha crecido en forma considerable. La resonancia nuclear magnética cardíaca (RNM) proporciona información variada: morfología cardíaca, función miocárdica, viabilidad, metabolismo y anatomía coronaria.

La ausencia de radiación ionizante, la buena resolución espacial y de contraste, y su capacidad para la cuantificación absoluta del flujo sanguíneo, ofrecen muchas ventajas potenciales para el estudio de pacientes con distintas enfermedades cardíacas<sup>7,9,11</sup>. La AHA da una recomendación de clase IIb para el estudio con RNM de mujeres sintomáticas a nivel intermedio y de alto riesgo para IHD<sup>7</sup>. Otro grupo de mujeres en que se opta por la RNM, es aquel con candidatas no adecuadas para ecocardiografía, o en mujeres jóvenes o embarazadas, en quienes la radiación es la mayor preocupación. Si bien existen pocos estudios que comparen la superioridad diagnóstica de la RNM *versus* la SPECT gatillada, Greenwood et al.<sup>17</sup> en 2014 publicaron un estudio prospectivo con resultados específicos por sexo, en el que compararon la RNM y la SPECT. La sensibilidad y la especificidad de la RNM para la detección de enfermedad cardíaca isquémica fueron comparables: 89% y 84% para las mujeres y 86% y 83% para los hombres, respectivamente. Otra ventaja futura que ofrece la RNM es que puede detectar isquemia subendocárdica (fig. 2). Recientemente, en 118 mujeres con disfunción coronaria microvascular demostrada con pruebas invasivas de reactividad vascular, la RNM con estrés con adenosina, demostró que un índice de perfusión miocárdica de 1,84 predecía las alteraciones de la prueba de reactividad vascular invasiva con una sensibilidad y una especificidad del 73% y 74%, respectivamente<sup>18</sup>.

El uso de la RNM de estrés podría tener implicaciones clínicas en aquellas mujeres que siguen con dolor precordial crónico, y cuya enfermedad microvascular sólo puede ser demostrada en forma invasiva en la actualidad.



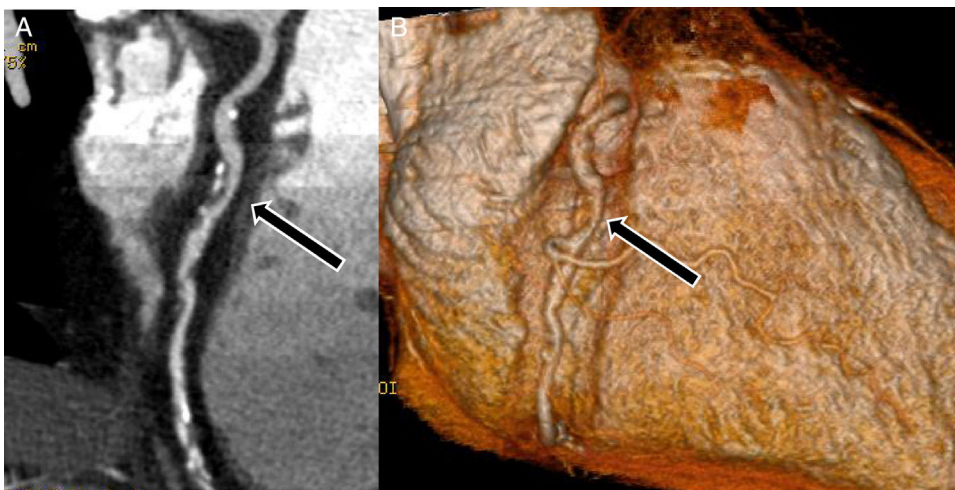
**Figura 3** Tomografía con determinación de calcio coronario en paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida en manejo con triple terapia antiretroviral: muestra calcio en tres territorios coronarios (flechas).

Fotografía perteneciente a referencia 21 de Acevedo et al.

### Angiografía coronaria por tomografía computarizada (angioTAC coronaria)

Actualmente, el uso de la angioTAC coronaria ha experimentado un aumento exponencial en clínica. La AHA, según las últimas guías, lo considera “adecuado” en mujeres sintomáticas en riesgo intermedio de enfermedad coronaria<sup>7</sup>.

La determinación de calcio coronario en la TAC coronaria, antes de inyectar contraste, es un parámetro aceptado en la determinación del riesgo cardiovascular, tanto en hombres como mujeres, y se ha incorporado como uno de los exámenes complementarios para determinar este riesgo en las últimas guías de manejo del colesterol de la AHA/ACC<sup>19,20</sup> (fig. 3)<sup>21</sup>. La radiación de la determinación de calcio es 5 veces más baja que la de la angioTAC. Su sensibilidad para enfermedad coronaria obstructiva es de 96%, pero su especificidad es baja (40-66%). El gran problema de este examen es



**Figura 4** Angiografía coronaria por tomografía computada en mujer de 54 años con dolor torácico agudo de bajo riesgo según puntaje TIMI, que acudió al servicio de urgencia, donde se le realizó examen para descartar origen coronario. A) Placa mixta en arteria coronaria derecha (flecha), B) misma paciente, reconstrucción tridimensional de la misma placa (flecha). Fotografías, gentileza del Dr. Ricardo Baeza, cardiólogo chileno.

que la ausencia de calcio no descarta la presencia de placa blanda sin calcio. Esto último, puede ser inconveniente, fundamentalmente en mujeres, porque éstas tienen menores puntajes de calcio que los hombres. Así mismo, el puntaje de calcio no se relaciona ni con severidad de la enfermedad obstructiva subyacente ni con su localización en las arterias coronarias. Su uso en estratificación del riesgo cardiovascular está dado por su alto valor predictivo negativo.

A diferencia de la determinación de calcio coronario, la angioTAC coronaria con contraste tiene alta sensibilidad y especificidad para enfermedad coronaria obstructiva, con cifras semejantes para mujeres y hombres (90 y 89% en mujeres vs. 96 y 78% en hombres)<sup>22</sup>. Este examen, a diferencia de la sola determinación de calcio, detecta tanto placas coronarias con calcio como placas mixtas y blandas (fig. 3). Al igual que el puntaje de calcio, su valor predictivo negativo es alto en mujeres (91-100%), lo que en clínica permite descartar enfermedad coronaria obstructiva sin hacer una angiografía convencional. Además de usarse para descartar enfermedad coronaria obstructiva, su empleo ha crecido debido a que en comparación a la angiografía invasiva, la angioTAC tiene una buena correlación con eventos cardiovasculares. En el estudio CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry)<sup>23</sup>, en más de 24.000 sujetos, con más de 12.000 mujeres, la mortalidad aumentó proporcionalmente de acuerdo con el número y la severidad de los vasos comprometidos. Algo destacable en este estudio fue que la mortalidad en aquellos con enfermedad no obstructiva, confirmó más riesgo sólo en las mujeres, dato que concuerda con la presentación de la IHD en la mujer<sup>11,23</sup>.

En los modelos de angioTAC más modernos, actualmente se puede realizar una tomografía computada con perfusión miocárdica, como también calcular el flujo fraccional de reserva coronaria, factor que aumenta considerablemente la precisión de esta modalidad de tomografía, que no sólo será capaz de obtener excelentes imágenes de la anatomía coronaria, sino también hacer una aproximación

funcional, permitiendo una estimación de riesgo más allá de la enfermedad obstructiva. Sin embargo, el inconveniente de este examen, es que conlleva mayor radiación incluso que una angiografía coronaria invasiva, lo cual es principalmente preocupante en mujeres<sup>11</sup>. Por ello, existen protocolos actuales con disminución de la carga ionizante.

Finalmente, existe evidencia sólida de que la angioTAC puede usarse en el servicio de urgencia para descartar etiología coronaria en pacientes que acuden a este servicio con dolor torácico agudo<sup>11,24</sup>.

En conclusión, en cardiología, se asiste a una explosión de nuevas alternativas de imágenes, que evitarán, en muchos casos, recurrir a la angiografía invasiva para el diagnóstico de enfermedad coronaria obstructiva. Por otro lado, estas nuevas herramientas ayudarán a hacer diagnósticos más precisos en mujeres con enfermedad no obstructiva. Sin embargo, conviene resaltar que el ECG de esfuerzo sigue siendo un examen de gran valor diagnóstico y pronóstico en la enfermedad cardiovascular, que realizado de manera correcta y en las pacientes indicadas, se posiciona como la herramienta número uno en el diagnóstico de la enfermedad coronaria (fig. 4).

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Bibliografía

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al., Writing Group M, American Heart Association Statistics C and Stroke Statistics S. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:e38-60.
2. Nazzari C, Campos P, Corbalán R, Lanús F, Bartolucci JPS, Cavada G, et al. The impact of Chilean health reform in the management and mortality of ST elevation myocardial infarction (STEMI) in Chilean hospitals. *Rev Med Chil*. 2008;136:1231-9.

3. Daly C, Clemens F, Lopez Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, et al., and Euro Heart Survey I. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation*. 2006;113:490–8.
4. Bugiardini R, Yan AT, Yan RT, Fitchett D, Langer A, Manfredini O, Goodman SG, Canadian Acute Coronary Syndrome Registry I and Investigators II. Factors influencing underutilization of evidence-based therapies in women. *Eur Heart J*. 2011;32:1337–44.
5. D’Onofrio G, Safdar B, Lichtman JH, Strait KM, Dreyer RP, Geda M, et al. Sex differences in reperfusion in young patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: Results from the VIRGO study. *Circulation*. 2015;131:1324–32.
6. Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, Budoff MJ, Flamm SD, Hundley WG, et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: Consensus statement from the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association. *Circulation*. 2005;111:682–96.
7. Mieres JH, Gulati M, Bairey Merz N, Berman DS, Gerber TC, Hayes SN, et al., American Heart Association Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical C, Cardiovascular I, Intervention Committee of the Council on Cardiovascular R and Intervention. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected ischemic heart disease: A consensus statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;130:350–79.
8. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:521–9.
9. Tailor TD, Kicska GA, Jacobs JE, Pampaloni MH, Litmanovich DE, Reddy GP. Imaging of Heart Disease in Women. *Radiology*. 2017;282:34–53.
10. Barrett-Connor E, Wilcosky T, Wallace RB, Heiss G. Resting and exercise electrocardiographic abnormalities associated with sex hormone use in women. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Am J Epidemiol*. 1986;123:81–8.
11. Stangl V, Witzel V, Baumann G, Stangl K. Current diagnostic concepts to detect coronary artery disease in women. *Eur Heart J*. 2008;29:707–17.
12. Shaw LJ, Mieres JH, Hendel RH, Boden WE, Gulati M, Veledar E, et al., Investigators WT. Comparative effectiveness of exercise electrocardiography with or without myocardial perfusion single photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease: Results from the What Is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women (WOMEN) trial. *Circulation*. 2011;124:1239–49.
13. Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol*. 1999;83:660–6.
14. Shaw LJ, Peterson ED, Shaw LK, Kesler KL, DeLong ER, Harrell FE Jr, et al. Use of a prognostic treadmill score in identifying diagnostic coronary disease subgroups. *Circulation*. 1998;98:1622–30.
15. Jaarsma C, Leiner T, Bekkers SC, Crijns HJ, Wildberger JE, Nagel E, et al. Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1719–28.
16. Taqueti VR, Hachamovitch R, Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, et al. Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization. *Circulation*. 2015;131:19–27.
17. Greenwood JP, Motwani M, Maredia N, Brown JM, Everett CC, Nixon J, et al. Comparison of cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease from the Clinical Evaluation of Magnetic Resonance Imaging in Coronary Heart Disease (CE-MARC) Trial. *Circulation*. 2014;129:1129–38.
18. Thomson LEJ, Wei J, Agarwal M, Haft-Baradaran A, Shuffelt C, Mehta PK, et al. Cardiac Magnetic Resonance Myocardial Perfusion Reserve Index Is Reduced in Women With Coronary Microvascular Dysfunction. *CLINICAL PERSPECTIVE*. A National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Study From the Women’s Ischemia Syndrome Evaluation. 2015:8.
19. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al., and American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:S1–45.
20. Mahabadi AA, Mohlenkamp S, Lehmann N, Kalsch H, Dykun I, Pundt N, et al., Heinz Nixdorf Recall Study I. CAC Score Improves Coronary and cardiovascular Risk Assessment Above Statin Indication by ESC and AHA/ACC Primary Prevention Guidelines. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:143–53.
21. Acevedo M, Sprecher DL, Calabrese L, Pearce GL, Coyner DL, Halliburton SS, et al. Pilot study of coronary atherosclerotic risk and plaque burden in HIV patients: ‘a call for cardiovascular prevention’. *Atherosclerosis*. 2002;163:349–54.
22. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: Results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1724–32.
23. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, et al., and Investigators C. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:849–60.
24. Goldstein JA, Gallagher MJ, O’Neill WW, Ross MA, O’Neil BJ, Raff GL. A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:863–71.