

TESIS DOCTORAL

SÍNDROME DE YENTL:  
¿REALIDAD ACTUAL EN EL SÍNDROME CORONARIO  
AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST?

MIGUEL ÁNGEL RAMÍREZ MARRERO

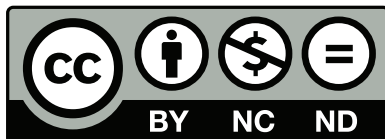
MÁLAGA, 2008



**SPICUM**  
servicio de publicaciones

AUTOR: Miguel Ángel Ramírez Marrero

EDITA: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Málaga



Esta obra está sujeta a una licencia Creative Commons:  
Reconocimiento - No comercial - SinObraDerivada (cc-by-nc-nd):

[Http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es)

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)

D. EDUARDO DE TERESA GALVÁN, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE MÁLAGA.

CERTIFICA: Que D. MIGUEL ÁNGEL RAMÍREZ MARRERO, con DNI 74.855.175-L, ha realizado bajo mi dirección su Tesis Doctoral titulada “Síndrome de Yentl: ¿Realidad actual en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST?”, habiendo el que suscribe revisado la presente Tesis y estando conforme para que pueda ser juzgada.

Málaga, 22 de Mayo de 2008.

Fdo: Eduardo de Teresa Galván

Director de Tesis Doctoral

D. MANUEL FRANCISCO JIMÉNEZ NAVARRO, FACULTATIVO DE ÁREA ESPECÍFICA DE CARDIOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA DE MÁLAGA.

CERTIFICA: Que D. MIGUEL ÁNGEL RAMÍREZ MARRERO, con DNI 74.855.175-L, ha realizado bajo mi codirección su Tesis Doctoral titulada “Síndrome de Yentl: ¿Realidad actual en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST?”, habiendo el que suscribe revisado la presente Tesis y estando conforme para que pueda ser juzgada.

Málaga, 22 de Mayo de 2008.

Fdo: Manuel F. Jiménez Navarro

Codirector de Tesis Doctoral

A mis padres, con todo mi cariño,  
afecto y admiración hacia ellos

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar agradecer al Profesor Dr. Eduardo de Teresa Galván, Director de esta Tesis Doctoral, por su inestimable implicación durante mi período de formación como residente, su apoyo constante recibido, y su excelente calidad humana.

Al Dr. Jiménez Navarro, Manolo, Codirector de esta Tesis, por su magnífica contribución, dedicación y entrega ofrecidas durante la realización de este estudio, e igualmente, por su enorme calidad humana.

A los Drs. Juan José Gómez Doblas y Fernando Cabrera Bueno, tutores durante mi período de residencia, por marcarme las directrices a seguir durante mi andadura profesional, tanto a nivel de conocimientos médicos adquiridos, como en el plano de las relaciones interpersonales.

A todo el Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario “Virgen de la Victoria” de Málaga, por el apoyo, motivación y cariño recibidos, constituyendo una auténtica familia. Los resultados arrojados por esta Tesis son el fruto del trabajo diario realizado por todos sus integrantes. Un recuerdo especial para Félix Valencia, mi excelente compañero de residencia y José Antonio y Rosa, administrativos de este Servicio, por la ayuda desinteresada recibida.

A todos los componentes del Servicio de Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Clínico, por la colaboración prestada, facilitándome en gran medida el trabajo realizado.

Por último quiero expresar mi más profundo agradecimiento a la mujer que comparte mi proyecto vital, Terelu, por su apoyo férreo a la consecución de mis objetivos, su enorme paciencia mostrada, su motivación constante y el inagotable cariño ofrecido.

## ÍNDICE:

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>8</b>
<b>1.1. MAGNITUD DEL PROBLEMA .....</b>	<b>8</b>
<b>1.2. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA MUJER .....</b>	<b>11</b>
<b>1.2.1. EDAD .....</b>	<b>11</b>
<b>1.2.2. HISTORIA FAMILIAR DE CARDIOPATIA ISQUÉMICA PRECOZ .....</b>	<b>12</b>
<b>1.2.3. HÁBITO TABÁQUICO .....</b>	<b>12</b>
<b>1.2.4. DIABETES MELLITUS .....</b>	<b>13</b>
<b>1.2.5. HIPERCOLESTEROLEMIA .....</b>	<b>13</b>
<b>1.2.6. HIPERTENSIÓN ARTERIAL .....</b>	<b>14</b>
<b>1.2.7. SEDENTARISMO Y OBESIDAD .....</b>	<b>15</b>
<b>1.2.8. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EMERGENTES .....</b>	<b>15</b>
<b>1.2.8.1. TRIGLICÉRIDOS .....</b>	<b>15</b>
<b>1.2.8.2. LIPOPROTEÍNA (A) .....</b>	<b>16</b>
<b>1.2.8.3. ESTRÉS OXIDATIVO .....</b>	<b>17</b>
<b>1.2.8.4. HOMOCISTEÍNA .....</b>	<b>17</b>
<b>1.2.8.5. ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD .....</b>	<b>19</b>
<b>1.3. PRESENTACIÓN CLÍNICA .....</b>	<b>20</b>
<b>1.4. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS NO INVASIVAS.....</b>	<b>22</b>
<b>1.4.1. PRUEBA DE ESFUERZO .....</b>	<b>23</b>
<b>1.4.2. ECOCARDIOGRAFÍA DE ESTRÉS .....</b>	<b>25</b>
<b>1.4.3. ESTUDIOS ISOTÓPICOS .....</b>	<b>27</b>
<b>1.4.4. OTRAS TÉCNICAS DE IMAGEN .....</b>	<b>28</b>
<b>1.4.4.1. TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA .....</b>	<b>28</b>
<b>1.4.4.2. RESONANCIA CARDIACA .....</b>	<b>29</b>



1.4.4.3. ÍNDICE ÍNTIMA-MEDIA DE LA ARTERIA CARÓTIDA .....	31
1.4.5. TÉCNICAS NO INVASIVAS EN ACTUAL DESARROLLO.....	32
1.4.6. RECOMENDACIONES DE LAS PRUEBAS NO INVASIVAS.....	33
1.5. CATETERISMO CARDIACO.....	34
1.6. INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO .....	38
1.6.1. ICP EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL ST....	39
1.6.2. ICP EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACIÓN DEL ST....	41
1.6.3. COMPLICACIONES DEL INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO.....	44
1.7. CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA .....	46
1.8. TRATAMIENTO MÉDICO.....	48
1.8.1. TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA .....	55
1.9. PRONÓSTICO.....	60
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	65
3. PACIENTES Y MÉTODOS.....	67
4. RESULTADOS .....	79
4.1. CARACTERÍSTICAS BASALES .....	79
4.2. PARÁMETROS RELACIONADOS CON EL SCASEST .....	87
4.3. PARÁMETROS FASE HOSPITALARIA .....	94
4.4. PARÁMETROS FASE SEGUIMIENTO .....	122
4.5. PARÁMETROS FASE GLOBAL .....	149
5. DISCUSIÓN.....	164
6. CONCLUSIONES.....	201
7. BIBLIOGRAFÍA.....	203

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. MAGNITUD DEL PROBLEMA**

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) representan la principal causa de mortalidad tanto en hombres como en mujeres de los países industrializados, a pesar de los avances significativos en el diagnóstico y tratamiento de esta entidad, producidos en los últimos 30 años (1). Es tal la magnitud de este problema, que se observa en registros epidemiológicos recientes como la mortalidad por ECV en la mujer supera ya a la producida por la suma de las siete causas de mortalidad siguientes, así como la producida por la combinación de todas las neoplasias malignas (2). En el año 1998, las ECV causaron el 37% de todas las muertes en España, y correspondieron al 34% de las muertes en varones y al 43% en las mujeres (3). No obstante, se encontraron diferencias de género en cuanto a la distribución del territorio vascular afecto, predominando la cardiopatía isquémica en el hombre (37%) seguido de la enfermedad cerebrovascular (26%), frente al predominio de ésta última en la mujer (31%), seguido de la cardiopatía isquémica (24%). De los 68,1 millones de estadounidenses que padecían ECV en 1994, 32,1 millones eran mujeres, lo cual supone una proporción de una paciente enferma por cada 5 mujeres sanas (4). Las estimaciones actuales indican que cada año son hospitalizados en Estados Unidos 1,7 millones de pacientes debido a síndrome coronario agudo (SCA) (2). Las mejoras en el tratamiento de la ECV, y en especial de la cardiopatía isquémica, así como la reducción en la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, han condicionado una reducción en las tasas de mortalidad por enfermedad coronaria en las últimas tres décadas, no obstante, esta reducción no ha sido tan pronunciada en mujeres, como se ha visto en hombres, con una tendencia actual de mortalidad creciente en el sexo femenino (5), aunque todavía encontramos tasas de incidencia y mortalidad por infarto agudo de miocardio (IAM) mayores en varones con

respecto a mujeres en todos los registros poblacionales de esta enfermedad (6). Datos europeos recientes confirman un mayor impacto sobre la mortalidad global por ECV en la mujer en relación al hombre (7). Resultados similares se observaron en EE.UU., en donde las cifras de mortalidad por ECV en 1999 fueron de 445.871 (267.268 por cardiopatía isquémica) en varones y de 512.904 en mujeres (262.391 por cardiopatía isquémica). De hecho, desde el año 1984, el número de mujeres fallecidas por ECV ha superado al de los hombres en más de 50.000 exitus por año (8), diferencia que se prevé irá en aumento en el futuro, dado el envejecimiento progresivo de la población, siendo la mujer el sexo predominante en grupos de edad avanzada, debido a su mayor longevidad.

A pesar de los datos contundentes disponibles actualmente acerca de la magnitud de este problema, tales como que el 53,5% del total de fallecimientos producidos por ECV sean mujeres, o que 1 de cada 2,4 fallecimientos en mujeres de países industrializados sea por ECV, éstos no se han reflejado en una mayor concienciación por parte de la sociedad, y en especial de la mujer, de la importancia del problema en cuestión, considerándose todavía la ECV como una “enfermedad masculina”. Incluso dentro del propio colectivo médico, se tiende a infraestimar la gravedad de esta entidad, al igual que ocurre en los medios de comunicación, punto de especial repercusión, dado que los estudios recientes muestran a los medios de comunicación como la principal fuente de información de la mujer (9). Este hecho explica la mayor concienciación de la mujer en cuanto a la problemática del cáncer de mama (que representa 1 de cada 30 fallecidas), frente a la ECV (que como hemos referido, representa 1 de 2,4 fallecimientos). Hasta la fecha, las diferentes campañas informativas que se han puesto en marcha acerca de la repercusión de la ECV en la mujer han tenido poca captación. Así, de todas las mujeres entrevistadas en 2003, sólo el 46% era consciente que la ECV

era la primera causa de mortalidad en la mujer (10). Esta falta de información, supone una de las barreras más importantes para la corrección sistemática de los factores de riesgo cardiovascular en la mujer.

Cabe esperar que iniciativas como las campañas “Go Red for Women” de la American Heart Association, “Women at Heart” de la Sociedad Europea de Cardiología y “Corazón de Mujer” de la Fundación Española de Corazón (FEC) logren mejorar la situación actual.

Otro aspecto destacable, es la llamada de atención por parte de las sociedades científicas de la posible existencia de un sesgo de género en el manejo diagnóstico y terapéutico de la enfermedad cardiovascular en general, lo cual fue denominado en el año 1991 como el *síndrome de Yentl*, aspecto del cual profundizaremos a lo largo de este estudio.

Por otro lado, el manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) sigue siendo en la actualidad un tema controvertido. De acuerdo con las guías europeas y norteamericanas, se recomienda la revascularización coronaria en pacientes de riesgo intermedio o alto, pero no en los de bajo riesgo. No obstante, los estudios actuales no reflejan esta práctica habitual. De este modo, el estudio GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) (189) englobó a 24.189 pacientes ingresados por SCA en 73 hospitales con disponibilidad de sala de hemodinámica. Se observó que a aquellos pacientes con SCASEST de bajo riesgo se les realizó mayor porcentaje de angioplastias coronarias (40%) comparado con los de riesgo intermedio (35%) y alto (25%) ( $p < 0,001$ ). Estas diferencias se mantuvieron independientemente del tipo de centro estudiado. Resultados paralelos se obtuvieron en los porcentajes de cirugía de revascularización coronaria. Un subestudio de este análisis incluyó 9.251 pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST),

de los cuales 1.763 recibieron asistencia médica en las 12 primeras horas del inicio de los síntomas (190). Un 30% de estos pacientes no recibieron tratamiento de reperfusión, especialmente ancianos, diabéticos, pacientes con insuficiencia cardíaca o cirugía coronaria previa, poblaciones que por otro lado, presentan un riesgo más elevado.

## **1.2. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA MUJER**

La identificación de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y su corrección a través de medidas preventivas ha contribuido de forma crucial en la reducción de las tasas de incidencia y mortalidad de la ECV, tanto en hombres como en mujeres. Sin embargo, la prevalencia de los FRCV en ambos géneros sigue siendo elevada, a pesar de los esfuerzos realizados por las diferentes áreas de prevención primaria y secundaria.

Los FRCV tradicionales, son idénticos en mujeres que en hombres, incluyendo la edad, hábito tabáquico, hipertensión arterial (HTA), dislipemia, diabetes mellitus (DM), historia familiar de cardiopatía isquémica precoz (previa a los 65 años en mujeres, y previa a 55 años en varones), obesidad y sedentarismo. Los únicos FRCV específicos de la mujer son el empleo de anticonceptivos orales y la menopausia. Aunque los FRCV son similares en ambos sexos, existen diferencias en cuanto a la prevalencia y la repercusión de los mismos en virtud del género.

### **1.2.1. Edad**

La influencia que ejerce la edad sobre el desarrollo de la ECV en la mujer fue inicialmente descrita en el estudio Framingham (11). En este estudio, se observó un considerable incremento (de hasta 40 veces) en la incidencia de ECV en el grupo de mujeres de mayor edad (75-84 años) frente al grupo más joven (35-44 años). Además, se encontró una marcada influencia de género en la incidencia de ECV en los grupos de menor edad (con predominio de la ECV en el varón), la cual se reducía progresivamente en grupos de edad media, hasta desaparecer en los grupos más ancianos. El

establecimiento de la ECV en mujeres que presentaban una menopausia natural (no anticipada de forma terapéutica), se producía 10 años de forma más tardía con respecto a los hombres y 20 años más tarde en el caso del IAM. La menopausia en la mujer, desempeña un papel importante en la influencia de la edad y la aparición de la ECV, existiendo un riesgo diez veces mayor de ECV tras la menopausia, comparado con un incremento de 4,6 veces en hombres de la misma edad. El mecanismo de la influencia de la menopausia es todavía incierto, aunque las hipótesis vigentes establecen la importancia del influjo hormonal, especialmente los cambios en los niveles de estrógenos, que clásicamente se han establecido como agentes cardioprotectores.

### **1.2.2. Historia familiar de cardiopatía isquémica precoz**

La presencia de historia de cardiopatía isquémica en familiares de primer grado es un FRCV importante para ambos sexos. Dada la aparición más tardía de la ECV en la mujer, se define la aparición precoz de cardiopatía isquémica por debajo de 65 años en la mujer, y de 55 años en el hombre. El estudio Framingham ha demostrado un incremento de 1,6 veces el riesgo de aparición de ECV en mujeres con historia familiar de cardiopatía isquémica precoz, respecto a las que no la presentan (12). Se cree que la historia familiar contribuye a la aparición de ECV virtud a factores genéticos y a la relación de estilos de vida imbricados en el marco familiar, tales como tabaquismo, hábito dietético o actividad física.

### **1.2.3. Hábito tabáquico**

Aproximadamente el 20% del total de las muertes por ECV son atribuibles al hábito tabáquico. Se estima que existen 22,6 millones de mujeres fumadoras en EEUU (lo que supone un 22,5% del total de la población femenina) (3). En diversos estudios, se ha encontrado una clara relación entre el tabaquismo y el riesgo de aparición de ECV. De forma global, el tabaco cuadriplica el riesgo de padecer ECV entre los fumadores

severos, y lo duplica en grados más ligeros (13). Fumar cigarrillos triplica el riesgo de sufrir IAM en mujeres premenopáusicas, y adelanta la edad de aparición de la menopausia en 1,5-2 años (14). El uso de anticonceptivos orales presenta un efecto sinérgico con el tabaco, incrementando de forma exponencial el riesgo de aparición de ECV, especialmente con el empleo de las formulaciones más antiguas, compuestas con dosis altas de estrógenos.

#### **1.2.4. Diabetes Mellitus**

Se estima que 10,6 millones de estadounidenses padecen DM, de los que 5,7 millones son mujeres (54% del total). La DM es un FRCV con mayor peso en la mujer que en el hombre, neutralizando el efecto cardioprotector de los estrógenos en la mujer premenopáusica, por lo que se iguala el riesgo de padecer ECV en la mujer diabética con respecto al hombre diabético (15). Según el estudio Framingham, la diabetes incrementa el riesgo de eventos coronarios en la mujer 5,4 veces, frente a 2,4 veces en el hombre (16). Datos del Nurse's Health Study confirman estos resultados, demostrando un incremento de 3 a 7 veces en el riesgo de ECV en la mujer diabética (17). Por otro lado, las mujeres mayores de 45 años tienen el doble de posibilidades de desarrollar DM a lo largo de su vida al compararlo con el hombre. Las mujeres diabéticas presentan un peor pronóstico a corto y largo plazo tras un IAM que las no diabéticas y los varones, con mayor riesgo de muerte cardiovascular, re-infarto o desarrollo de insuficiencia cardíaca (18,19).

#### **1.2.5. Hipercolesterolemia**

Existen 53,8 millones de mujeres y 48,2 millones de hombres adultos con cifras de colesterolemia total superiores a 200 mg/dl en EEUU en 1999. Las cifras de colesterol HDL y LDL son FRCV bien conocidos en ambos sexos (20). Las mujeres premenopáusicas presentan cifras menores de LDL y mayores de HDL con respecto a

los hombres. Conforme avanza la edad de la mujer, las cifras de LDL van incrementándose, siendo mayores que en el varón en la edad anciana. Por el contrario, los niveles de HDL permanecen más elevados que en el hombre, a pesar de la reducción paulatina que sufren con la edad. Los resultados que aportan el National Heart, Lung, and Blood Institute demuestran que los niveles de colesterol total y colesterol LDL son FRCV de mayor importancia en las mujeres de edad joven y media que en las de edad más avanzada, con un riesgo relativo (RR) de 2,44 para el colesterol total y 3,27 para el colesterol LDL frente a 1,12 y 1,13 respectivamente (21). En mujeres ancianas, cifras de colesterol HDL menores de 35 mg/dl se relacionan a un riesgo dos veces mayor de incidencia de enfermedad coronaria, que aquellas con cifras de HDL mayores de 60 mg/dl, tras un seguimiento de 4,4 años (22).

#### **1.2.6. Hipertensión arterial**

Cincuenta millones de personas en EEUU tienen HTA (definida por cifras de presión arterial sistólica mayores de 140 mm Hg ó cifras de presión arterial diastólica mayores de 90 mm Hg), lo cual representa el 25% de los adultos norteamericanos. Hasta los 55 de edad, la HTA predomina en varones, momento en el cual comienza a aumentar su incidencia en mujeres, con clara superioridad a partir de los 75 años (23). Los anticonceptivos orales aumentan el riesgo de desarrollar HTA entre 2-3 veces, especialmente en mujeres obesas (24). El estudio Framingham desvela como las mujeres hipertensas presentan un riesgo de sufrir enfermedad coronaria 2,2 veces superior con respecto a las normotensas, de forma similar a lo observado en el hombre (25).



### **1.2.7. Sedentarismo y Obesidad**

Los estudios epidemiológicos muestran de forma repetida que las mujeres tienden a ser más sedentarias y presentar más sobrepeso que los hombres. Si definimos el sobrepeso como la presencia de un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 25, y obesidad como IMC mayor o igual a 30, 108,3 millones de adultos estadounidenses tienen sobrepeso y 44,2 millones son obesos (25,6 millones de mujeres frente a 18,7 millones de varones) (3). En mujeres post-menopáusicas, existe una relación inversa entre el grado de actividad física y las tasas de mortalidad cardiovascular y mortalidad total (26). En el Nurse's Health Study, se observó como cambios saludables en el estilo de vida contribuyeron a reducir la incidencia de enfermedad coronaria (reducción del 16% con la dieta), así como un incremento del 8% en el riesgo de cardiopatía isquémica en relación al aumento del IMC (27). La obesidad se relaciona con un incremento del riesgo de aparición de enfermedad coronaria e incidencia de mortalidad cardiovascular en mujeres (RR 4,1) (28).

### **1.2.8. Factores de riesgo cardiovascular emergentes**

#### **1.2.8.1. Triglicéridos**

Algunos estudios sugieren que los triglicéridos (TG) son un FRCV importante en mujeres de edad comprendida entre 50-69 años y en pacientes con DM insulín-dependientes (29,30). En un análisis de 17 estudios (46.413 hombres y 10.864 mujeres), se observó que niveles de TG elevados se relacionaban con un incremento de aparición de complicaciones cardiovasculares del 76% en mujeres y 32% en hombres, permaneciendo esta diferencia tras ajustarlo a posibles variables confundentes (37% en mujeres y 14% en hombres) (31). Algunas de las estrategias actuales en el tratamiento de la hipertrigliceridemia incluyen medidas no farmacológicas (dieta, ejercicio físico,

control del peso y reducción de la ingesta de alcohol) y medidas farmacológicas (niacina, fibratos, y con menor importancia las estatinas).

#### **1.2.8.2. Lipoproteína (a)**

La lipoproteína a (Lip(a)), es una forma modificada de LDL, en la que la apolipoproteína (a) se une mediante enlace covalente por puentes disulfuro a la apoB. La cadena proteica de la apo (a) guarda homología parcial con el plasminógeno de la sangre. Esta similitud molecular sustenta la hipótesis que la Lip(a) interfiere en la fibrinólisis, al competir con el plasminógeno. La Lp(a) también se une a receptores de alta afinidad de los macrófagos, desencadenando la formación de la célula espumosa y su depósito en el endotelio vascular originando la placa de ateroma. Los niveles de Lip(a) se ven influenciados por cambios en la función renal (aumentan en caso de insuficiencia) y cambios en el estado hormonal del sujeto, como ocurre en la DM, menopausia o el embarazo.

Existe controversia sobre si la Lip(a) es un FRCV independiente. De tal forma, los datos arrojados por diversos estudios retrospectivos muestran una relación positiva entre Lip(a) y enfermedad coronaria. No obstante, los estudios prospectivos no son convincentes, de tal forma, estudios como el Physicians' Health Study, el Helsinki Health Study o el Quebec Cardiovascular Study no encuentran esta asociación positiva, a diferencia que ocurre en el Lipid Research Study, el British United Provident Association o el Stanford Five City Project (32). En el estudio Framingham, la Lip(a) fue un predictor independiente de IAM y ECV (RR 2,37 y 1,44 respectivamente), tras un seguimiento de 12 años (33). Por otro lado, se ha querido relacionar los niveles de Lip(a) con la incidencia de reestenosis tras angioplastia coronaria, o tras cirugía de revascularización coronaria con injerto venoso de safena, existiendo datos

controvertidos al respecto. Fármacos empleados en el tratamiento de la Lp(a) son la niacina y los estrógenos.

### **1.2.8.3. Estrés oxidativo**

Cambios oxidativos de la LDL constituyen un fenómeno crucial en la aterogénesis. Numerosos estudios con animales demuestran que el empleo de agentes antioxidantes reduce la formación de LDL oxidada, y con ello, la formación de la placa de ateroma (34). También existe evidencia que los agentes antioxidantes reducen la adhesión de monolitos, protege frente el efecto citotóxico de la LDL oxidada, inhibe la activación plaquetaria, y protege frente a la disfunción endotelial generada por la placa de ateroma, preservando la actividad del óxido nítrico derivado del endotelio. Estudios epidemiológicos relacionan un consumo elevado de antioxidantes en la dieta (tales como vitamina E y C) con tasas menores de morbi-mortalidad por enfermedad coronaria. No obstante, existe controversia sobre la utilidad del empleo de suplementos de vitamina E en la prevención de la enfermedad coronaria. De este modo, encontramos estudios a favor, como el Nurse Health Study (35) o el Cambridge Heart Antioxidant Study (36), y estudios en contra, como el realizado por el Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (37) o el Heart Outcomes Prevention Evaluation Study (38). Otros agentes antioxidantes también han sido evaluados, especialmente la vitamina C, con resultados similares a los descritos anteriormente (39,40).

### **1.2.8.4. Homocisteína**

La homocisteína es un aminoácido intermedio formado por la conversión de metionina a cisteína. Niveles elevados de homocisteína se observan con el aumento de la edad, menopausia, defectos congénitos de enzimas que intervienen en su metabolismo (como en el déficit de metil-tetrahidrofolato reductasa), estados

nutricionales carenciales (vitamina B12, ácido fólico) y otras enfermedades sistémicas (insuficiencia renal o hepática). La hiperhomocisteinemia se ha relacionado a un incremento en el riesgo de ECV. El mecanismo fisiopatológico propuesto se basa en el daño sobre el endotelio que ejerce la homocisteína, conduciendo a la aparición de disfunción endotelial, seguido de activación plaquetaria y formación de trombo.

En la mayoría de los estudios observacionales, la homocisteína aparece como factor independiente de aparición de enfermedad aterosclerótica. Así, en un estudio de casos y controles descrito por Stampfer y cols., niveles en varones de homocisteinemia superiores al percentil 95 se relacionaban con mayor riesgo de aparición de IAM (3 veces superior), que aquellos con niveles por debajo del percentil 90 (41). En otro estudio de casos y controles, se comparaban 79 mujeres menores de 45 años de edad que habían presentado un episodio de IAM, con 386 controles normales. Se encontraron niveles de homocisteinemia mayores y menores niveles de folatos en el grupo de mujeres con IAM (42). Un meta-análisis de 27 estudios no randomizados, demostró que por cada aumento en 5  $\mu\text{mol/L}$  en los niveles de homocisteinemia, se producía un aumento de 1,6-1,8 veces el riesgo de aparición de enfermedad coronaria, de forma independiente al sexo del paciente (43).

Se han descrito diferencias en los niveles de homocisteína en plasma en función del género y en función del estado hormonal (nivel de estrógenos) de la mujer (2). De tal forma, las mujeres premenopáusicas (entre 17 y 54 años) tenían menor concentración de homocisteína cuando se comparaban con varones de la misma edad. Las mujeres embarazadas, presentaron igualmente niveles inferiores que las no embarazadas o aquellas que tomaban anticonceptivos orales. Los niveles de homocisteinemia de mujeres posmenopáusicas que tomaban terapia hormonal sustitutiva fueron levemente inferiores que aquellas que no la tomaba. Con estos resultados, se llegó a la hipótesis

que niveles de estrógenos elevados se relacionaban con niveles más bajos de homocisteína.

El tratamiento de la hiperhomocisteinemia varía según la causa subyacente, empleándose no obstante de forma habitual suplementos de vitamínicos con ácido fólico, pirodoxina y vitamina B12. No obstante, estudio recientes alertan del efecto neutro, o incluso dañino de la administración de estos suplementos vitamínicos de forma sistémica en pacientes con IAM (191).

#### **1.2.8.5. Estados de hipercoagulabilidad**

Numerosos estudios han analizado la relación entre las alteraciones de la cascada de la coagulación-fibrinólisis y la aparición de enfermedad coronaria. Un meta-análisis de seis estudios epidemiológicos prospectivos (de los cuales, tan sólo el estudio Framingham incluyó a mujeres), englobó un total de 92.147 pacientes, demostrando que niveles elevados de fibrinógeno se asociaba a mayor incidencia de IAM e ictus (44). En el Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, se completó un seguimiento de 5 años en 14.477 pacientes sin antecedentes de cardiopatía isquémica, de los que más del 50% fueron mujeres. Niveles elevados de fibrinógeno se asociaron a mayor riesgo de aparición de enfermedad coronaria en ambos sexos (RR 1,48 en hombres y 1,21 en mujeres). En el análisis multivariado, el factor VIII, el factor de von Willebrand y el recuento de leucocitos fueron predictores independientes de mortalidad (45).

Los niveles de fibrinógeno, en parte están determinados genéticamente. Las mujeres tienden a presentar mayores niveles que los hombres. Situaciones como el embarazo, menopausia, el tabaco, la DM o el empleo de anticonceptivos orales aumentan sus niveles. Por el contrario, la terapia hormonal sustitutiva los disminuye. El uso de ticlopidina, se relaciona con una reducción en los niveles de fibrinógeno en pacientes con cardiopatía isquémica, ictus y enfermedad arterial periférica (46).

Alteraciones en el sistema fibrinolítico se han relacionado con la aparición de enfermedad coronaria. Un estudio observacional que incluyó 78 casos y 156 controles mostró que aquellos pacientes (independientemente del sexo) con niveles elevados del inhibidor del activador del plasminógeno tipo I (PAI-1) y del activador tisular del plasminógeno (tPA) presentaban mayor historia de IAM (47). En un subestudio del ARIC, niveles elevados de PAI-1, tPA y dímero-D se asociaron a un mayor engrosamiento de la pared de la arteria carótida, marcador empleado como índice de aterosclerosis precoz (48). Otro estudio que incluyó 3.043 pacientes con angina de pecho enfermedad coronaria angiográficamente demostrada demostró la asociación entre niveles elevados de tPA y riesgo de aparición de SCA (49).

Modificaciones del estilo de vida, como el cese del hábito tabáquico o el ejercicio físico regular parecen mejorar las alteraciones del sistema fibrinolítico. El tratamiento hormonal sustitutivo reduce los niveles de PAI-1 y tPA en mujeres menopáusicas, postulando la hipótesis que niveles elevados de estrógenos en mujeres (tanto de forma natural en mujeres premenopáusicas como tras terapia hormonal en posmenopáusicas) se asocian a menores niveles de PAI-1 y tPA (50,51).

### **1.3. PRESENTACIÓN CLÍNICA**

A pesar de la magnitud del problema de salud que supone la cardiopatía isquémica en la mujer, existe escasa evidencia sobre las características específicas de presentación clínica, tratamiento y pronóstico, en gran parte secundario a la escasa representación de la mujer en ensayos clínicos randomizados (variable entre el 20-40%). Se las suele excluir por estar en edad fértil o en una edad avanzada, momento en que aumenta la prevalencia en la mujer (52).

En las mujeres, la cardiopatía isquémica se presenta fundamentalmente como angina de pecho, mientras que en el varón como IAM o muerte súbita. En el estudio

Framingham la presentación inicial de la enfermedad coronaria era la angina de pecho en el 65% de las mujeres y en el 35% de los varones, mientras que el IAM o la muerte súbita eran la primera manifestación en el 37% de las mujeres y el 63% de los varones (53).

La sintomatología del IAM o de la angina inestable es similar en la mujer y en el hombre. Así, en un 70% de las mujeres refieren dolor torácico, porcentaje similar al de los varones. Sin embargo, en la mujer, son más frecuentes la aparición de náuseas, vómitos, dolor en región interescapular y mandibular. Las mujeres premenopáusicas suelen presentar con mayor frecuencia síntomas atípicos que las posmenopáusicas, mientras que las mujeres de edad avanzada suelen referir disnea súbita y presentar menos dolor en brazos y sudoración profusa (al igual que ocurre en varones mayores) (54). Datos del estudio CASS demostraron que al angina de pecho típica, definida como dolor retroesternal durante el ejercicio, que se alivia con el reposo o la nitroglicerina, se asociaba a enfermedad coronaria evidenciada angiográficamente en más del 80% de las mujeres. Por el contrario, cuando la presentación era dolor torácico atípico, sólo se demostraba enfermedad coronaria en el 40% de las mujeres, frente al 70% de los varones (55). Datos más recientes obtenidos por el estudio WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) contradicen los datos del estudio CASS, evidenciando como un 65% de las mujeres con enfermedad coronaria aterosclerótica no presentaba clínica típica (56).

La presencia de dolor torácico atípico o la ausencia de dolor torácico en la enfermedad coronaria son más frecuentes en la mujer, hasta el punto que se postula que el análisis de la presentación clínica y de los FRCV en la mujer tienen menor valor a la hora de predecir el riesgo de enfermedad coronaria con respecto al hombre.

Las mujeres son más propensas a atribuir los síntomas a un origen no cardíaco, a consecuencia de la baja concienciación de la magnitud de la enfermedad coronaria, como se comentó en apartados anteriores.

En un análisis post-hoc del estudio Euro Heart Survey ACS, que incluyó 10.253 pacientes con diagnóstico al alta de SCA de 25 países europeos, 3.329 pacientes eran mujeres (32,4%). En mujeres predominaba el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) con respecto a los hombres, especialmente en en pacientes menores a 65 años (57% vs. 46%,  $p < 0,0001$ ). En varones menores de 65 años, predominó el síndrome coronario con elevación del segmento ST (SCACEST) (51% vs. 39%,  $p < 0,0001$ ), con tendencia a igualarse conforme avanza la edad en ambos sexos (57). El diagnóstico más frecuente al alta a domicilio en mujeres jóvenes (menores a 65 años) fue la angina inestable (47%), seguido del IAM con onda Q (27%) y el IAM sin onda Q (25%). En hombre, el diagnóstico más frecuente fue el IAM con onda Q (40%), seguido de la angina inestable (37%) y el IAM sin onda Q (23%).

#### **1.4. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS NO INVASIVAS**

El diagnóstico de la enfermedad coronaria supone un desafío para el médico, debido a la atipicidad de la sintomatología, la escasa concienciación de la enfermedad coronaria en la mujer y la mayor dificultad de interpretación de los resultados de las pruebas diagnósticas (58). Además, se debe tener en cuenta que la definición tradicional de angina de pecho, fue establecida a partir de una cohorte de pacientes predominantemente varones, con lo cual, cabe la posibilidad de que esta definición no sea del todo extrapolable a la población femenina.

Más de la mitad de las mujeres con clínica de dolor torácico no presentan enfermedad coronaria evidenciada angiográficamente, a pesar de resultados positivos habituales en los test de inducción de isquemia.



El análisis comparativo de los resultados obtenidos con el método tradicional diagnóstico de angina de pecho (59) y el método propuesto por el grupo WISE para la identificación de enfermedad aterosclerótica coronaria en la mujer (60), revela importantes diferencias. El nuevo modelo propuesto por el grupo WISE, incluye variables tales como la presencia de dolor a nivel del cuello, fatiga o debilidad, palpitaciones, dolor punzante, sudoración, estrés emocional como factor precipitante o respuesta a tratamiento con nitratos. Empleando este método, obtenemos una probabilidad mayor (entre 1,8 a 2,3 veces) de identificar de forma no invasiva la existencia de al menos una estenosis del 50% en una arteria coronaria epicárdica, que en el caso de emplear los modelos tradicionales. Este resultado sugiere que los modelos clásicos desarrollados a partir de estudios realizados con población predominantemente masculina, pueden no ser del todo válidos en la mujer.

#### **1.4.1. PRUEBA DE ESFUERZO**

La prueba de esfuerzo supone la prueba más accesible y menos costosa para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad coronaria. No obstante, se ha observado que es un test menos apropiado para la mujer, especialmente por su mayor tasa de falsos positivos. En el estudio CASS (55) que incluyó 1465 hombres y 580 mujeres con angina de pecho, a los que se les realizó una prueba de esfuerzo y una coronariografía, se encontró una mayor tasa de falsos positivos en las mujeres, atribuido a su menor prevalencia de enfermedad coronaria. Otro estudio (61) encuentra diferencias en la validez de la prueba de esfuerzo en relación al género, incluso ajustado a riesgo de enfermedad, siendo el valor predictivo positivo de la prueba de esfuerzo del 77% en el hombre, frente a tan sólo el 47% en la mujer. Un meta-análisis sobre la validez de la ergometría en la mujer demostró una sensibilidad del 61% y una especificidad el 70% (62), frente a otro meta-análisis realizado a hombres, con cifras de sensibilidad del 68%

y especificidad del 77% (63). Se han descrito múltiples factores que determinan esta discrepancia, incluyendo la menor prevalencia y extensión de la enfermedad coronaria en la mujer, menor respuesta de la frecuencia cardiaca al ejercicio, mayor tendencia a la presencia de alteraciones basales de la repolarización en el ECG de superficie, así como la existencia de un influjo hormonal, fundamentalmente en relación a los estrógenos endógenos o por terapia sustitutiva, sobre el segmento ST, en probable relación con su similitud molecular con la digoxina (64,65).

Datos obtenidos de una cohorte de 976 mujeres sintomáticas sometidas a la realización de un test ergométrico seguido de una coronariografía, demuestran la existencia de enfermedad coronaria significativa (definida como estenosis de vaso epicárdico mayor o igual del 75%) en el 19%, 35% y 89% de las mujeres con riesgo leve, moderado y elevado respectivamente, empleando para ello el *Duke treadmill score* (escala de riesgo que incluye variables de estudio tales como cambios del segmento ST, tiempo de ejercicio o aparición de angina) (66). De esto se deduce, que la enfermedad coronaria es más prevalente en mujeres con mayor puntuación en la escala de riesgo de Duke, y que éstas, podrían beneficiarse de la realización directa de coronariografía. Esta escala de riesgo, también se asocia con el pronóstico de estos pacientes, de tal forma, que tras completarse un seguimiento de 5 años en estas 976 mujeres, los porcentajes de muerte por enfermedad coronaria oscilan entre el 5 a más del 10% en mujeres con bajo a alto riesgo.

Otros indicadores pronósticos estudiados durante la prueba de esfuerzo en la mujer son la capacidad máxima de ejercicio y la recuperación de la frecuencia cardiaca (67). Las mujeres realizan de forma más infrecuente programas de actividad física, presentando menor capacidad funcional, especialmente durante tras la menopausia, lo cual va a dificultar la aparición de isquemia durante la prueba de esfuerzo por

agotamiento precoz. Mujeres que realizan un nivel de carga de esfuerzo menor a 5 METs se han asociado a mayor riesgo de mortalidad cardiovascular (68).

**En resumen**, la estrategia más adecuada en el diagnóstico de la enfermedad coronaria en la mujer es controvertida, y el papel que puede desempeñar la prueba de esfuerzo es incierto. No obstante, se debe tener en cuenta la probabilidad pre-test de enfermedad coronaria de la mujer a la hora de una correcta interpretación de los resultados aportados por cualquier prueba complementaria (69). De esta forma, la prueba de esfuerzo no estaría recomendada en mujeres con bajo riesgo (definido como riesgo menor del 20% de aparición de enfermedad coronaria), por su probabilidad de obtener un resultado falso positivo. Esta población incluye mujeres jóvenes premenopáusicas sin FRCV con muy bajo riesgo de presentar enfermedad coronaria. En caso de haberse realizado una prueba de esfuerzo a este tipo de paciente, un resultado negativo tiene un alto valor predictivo negativo, por lo que no sería necesario completar el estudio con nuevos tests diagnósticos. En mujeres con alto riesgo para enfermedad coronaria (mayor al 80%), la estrategia diagnóstica más adecuada sería la realización de un cateterismo cardiaco. Por último, para el grupo de riesgo intermedio, existen disparidad de opiniones consecuencia de los factores señalados anteriormente, recomendándose completar el estudio con alguna prueba de imagen.

#### **1.4.2. ECOCARDIOGRAFÍA DE ESTRÉS**

La ecocardiografía de estrés puede aportar información sobre la presencia o no de disfunción ventricular izquierda sistólica o diastólica, enfermedad valvular y extensión del área necrótica y de isquemia perilesional inducible post-IAM. La ecocardiografía de esfuerzo puede realizarse mediante cinta sin fin o cicloergómetro. En pacientes con imposibilidad para realizar ejercicio física, la dobutamina es la droga más empleada

para la ecocardiografía de estrés de farmacológico. El empleo de adenosina o dipiridamol ha demostrado menor sensibilidad en la enfermedad coronaria monovaso.

Pese a que la mayoría de los estudios de eco de estrés han incluido predominantemente a hombres, existe evidencia que este test diagnóstico confiere mayor especificidad y validez que la prueba de esfuerzo convencional en la mujer (60). Debido a la presentación más tardía de la ECV en la mujer, éstas suelen presentar mayor comorbilidad asociada y mayor limitación funcional, motivos por los que es difícil alcanzar en ellas una frecuencia cardíaca adecuada en la ergometría, siendo esta prueba diagnóstica de gran utilidad en esta población.

Datos recogidos de diversos estudios incluyendo en torno a 1.000 mujeres con sospecha de enfermedad coronaria muestran que la eco de esfuerzo es una buena herramienta para el diagnóstico de esta entidad, con una sensibilidad media del 81% (89% en mujeres con enfermedad multivaso) y una especificidad del 86% (70), resultados mejores que para el hombre. No parece que existan diferencias en cuanto a la sensibilidad y la especificidad entre varones y mujeres para esta técnica de imagen. Esta prueba tiene una buena relación coste-eficacia especialmente en mujeres con riesgo intermedio de tener cardiopatía isquémica, al seleccionar mejor que la simple prueba de esfuerzo a las mujeres con isquemia severa en las que se debería hacer una coronariografía (71).

La eco-dobutamina permite la detección de enfermedad multivaso en mujeres con sospecha de enfermedad coronaria que no pueden realizar ejercicio. La mayoría de los estudios con eco-dobutamina en mujeres muestran un rango de sensibilidad del 75-93% y de especificidad del 82-88% (70,72).

La información pronóstica que aporta la ecocardiografía con dobutamina o de esfuerzo en pacientes con sospecha diagnóstica establecida o no de enfermedad

coronaria parece ser comparable en ambos sexos. La presencia de alguna de estas técnicas positivas se asocia con un riesgo incrementado de aparición de eventos cardiacos en la mujer, mientras que un estudio normal se asocia a un riesgo bajo. Un estudio reciente que incluyó 4.234 mujeres ha demostrado que las mujeres con ecodobutamina positivo tienen un riesgo de muerte cardiovascular a los 5 años 10 veces superior que el de las mujeres con prueba negativa (73). Numerosos estudios han demostrado que la eco de esfuerzo ofrece en mujeres información adicional pronóstica que los meramente aportados por la prueba de esfuerzo convencional (60, 73).

### **1.4.3. ESTUDIOS ISOTÓPICOS**

El uso de radioisótopos tales como el talio o el tecnecio en los estudios de perfusión miocárdica aporta información adicional a la ofrecida por la prueba de esfuerzo aislada, al poder identificar la presencia y extensión de enfermedad coronaria.

Un meta-análisis con talio en mujeres demostró una sensibilidad del 78% y una especificidad del 64% (62). Los resultados pueden ser menos válidos en la mujer con respecto al hombre debido a diversos artefactos, especialmente atenuación mamaria o el tamaño más reducido de las cavidades cardiacas. La atenuación mamaria generalmente produce defectos de captación del trazador a nivel de septo y pared anterior, pudiendo ser erróneamente interpretados como áreas de necrosis o isquemia. El menor tamaño de las cavidades cardiacas (en consonancia con la menor área de superficie corporal de la mujer) igualmente reduce la validez del estudio. El empleo de radioisótopos de tecnecio de alta energía reduce el problema de la atenuación mamaria permitiendo imágenes de mayor calidad, igualando la sensibilidad y especificidad en ambos sexos. En un estudio que comparaba el empleo de talio frente al tecnecio en mujeres se demostró una sensibilidad similar en ambos, pero mayor especificidad (82-92% frente a 67%) con el uso de tecnecio (74).

La presencia de un test isotópico positivo es un predictor independiente de eventos y mortalidad cardiovasculares. En múltiples estudios, el número de territorios afectados por técnicas isotópicas se ha mostrado como el factor pronóstico más sólido de mortalidad, con independencia del género (75,76).

#### **1.4.4. OTRAS TÉCNICAS DE IMAGEN**

En la actualidad se están desarrollando tres nuevas técnicas de imagen para el diagnóstico de la enfermedad coronaria subclínica; la tomografía computerizada (TC), la resonancia magnética nuclear (RMN) y el índice íntima media de la arteria carótida medido mediante ecografía en modo B.

##### **1.4.4.1. Tomografía Computerizada**

La Tomografía Computerizada coronaria detecta y cuantifica la cantidad de calcio depositado en la arteria coronaria, siendo éste un marcador de enfermedad arteriosclerótica importante. Existen dos modalidades de TC coronario, la tomografía por emisión de electrones o el TC multidetector, siendo ambos igual de válidos para la determinación del calcio coronario. No obstante, el TC multidetector presenta una velocidad de adquisición de imagen menor, mayor dosis de radiación emitida y menor reproducibilidad de resultados.

En condiciones normales, no se produce la calcificación de la pared arterial, indicando la presencia de aterosclerosis. Sin embargo, este hallazgo no es específico de obstrucción intraluminal. En un estudio que incluyó a 539 mujeres sintomáticas a las que se les realizó una coronariografía. De las 220 (41%) que mostraron arterias angiográficamente normales, ninguna de ellas presentó calcio intracoronario por TC, suponiendo un valor predictivo negativo del 100%. Por el contrario, aquellas con un *score* de calcio intermedio o alto tenían mayor riesgo de presentar enfermedad coronaria obstructiva (77). No obstante, la detección del calcio intracoronario no está

recomendada por la ACC/AHA para el diagnóstico de la enfermedad arterial obstructiva, debido a su baja especificidad (78).

La prevalencia y severidad del calcio intracoronario se relaciona con la edad y el sexo, aumentando con la edad, y siendo más infrecuente y con menor extensión en la mujer premenopáusica, aumentando tras la misma. Estos resultados sólo pueden ser extrapolados a población de raza blanca, a falta de realizar estudios con el resto de las etnias.

En un estudio que incluyó 10.377 pacientes (más de 4.000 mujeres) a los que se les cuantificó el calcio intracoronario, completándose un seguimiento medio de 5 años, se demostró que la determinación del calcio intracoronario era un predictor independiente de mortalidad por todas las causas. En las mujeres, el riesgo relativo de mortalidad se elevó 2,5 – 3,7 – 6,3 y 12,3 veces para *scores* de calcio de 11-100, 101-400, 401-1.000 y >1.000 ( $p < 0,0001$ ) (79). Un dato importante en este estudio es que para un mismo valor de score de calcio, las tasas de mortalidad en la mujer fueron entre 3 a 5 veces mayor que las del hombre. Queda por tanto por determinar el valor de corte para un índice de calcio de alto riesgo en la mujer, así como demostrar las diferencias de género en relación al *score* y el pronóstico.

**En conclusión**, existen todavía pocos datos sobre el valor del índice de calcio en mujeres añadido a los FRCV clásicos, para la estratificación del riesgo en mujeres asintomáticas. Hasta que los resultados de los estudios puestos en marcha no estén disponibles, la determinación del calcio intracoronario debería reservarse para mujeres con riesgo intermedio de enfermedad coronaria.

#### **1.4.4.2. Resonancia Cardíaca**

La RMN cardíaca ha sufrido un rápido desarrollo en la última década. Debido a su alta resolución espacial y temporal, permite el diagnóstico de la enfermedad coronaria a

partir de diversas técnicas, que incluye la visualización de las lesiones coronarias, determinación del flujo sanguíneo de las arterias coronarias (análogo a la coronariografía), evaluación de la perfusión y metabolismo del miocardio (similar al SPECT), medición de alteraciones de la contractilidad segmentaria durante el estrés (análogo a la ecocardiografía de estrés) y la identificación del área infartada de miocardio a través del realce tardío de gadolinio. De todas ellas, la determinación de la perfusión miocárdica, la función ventricular izquierda y el área infartada están en su mayor grado de desarrollo.

Hasta la fecha existen en la bibliografía pocos estudios sobre la evaluación de la cardiopatía isquémica por RMN en la mujer. Los datos actuales, a falta de realizar mayor número de estudios, apuntan a una validez de la RMN cardiaca similar a la obtenida por el *gated*-SPECT o la eco-dobutamina. Dos estudios recientes han demostrado la existencia de alteraciones en la perfusión y el metabolismo miocárdica en mujeres con síndrome X cardiaco (dolor torácico típico en ausencia de enfermedad arteria coronaria epicárdica significativa) (80,81).

La información pronóstica aportada por la RMN cardiaca está aún en estudio. Una cohorte de 279 pacientes (124 mujeres) a los que se les realizó una RMN de estrés (dobutamina-atropina) para la detección de cardiopatía isquémica encontró que la presencia de isquemia inducible o una función sistólica del ventrículo izquierdo (FEVI) < 40% fueron predictores de muerte cardiovascular o IAM tras completar un seguimiento de 20 meses (82). Por el contrario, pacientes con ausencia de isquemia inducible o una FEVI  $\geq$  40% tenían un pronóstico excelente a los 2 años. En un subestudio del estudio WISE, la presencia de un cociente disminuido de adenosina-trifosfato/fosfocreatina (marcador metabólico de isquemia) calculado por RMN se asociaba a un peor pronóstico.



#### **1.4.4.3. Índice íntima-media de la arteria carótida**

El estudio de la enfermedad aterosclerótica carotídea subclínica, en especial mediante el índice íntima-media a través de la ecocardiografía en modo B de la carótida común, es un FRCV ampliamente estudiado en la mujer. Las ventajas que aporta esta técnica son su relativa sencillez, la ausencia de empleo de radiación ionizante, el ser una técnica poco agresiva y la buena validación de los resultados obtenidos. Por el contrario, sus limitaciones son la ausencia de un método único estandarizado para su determinación, y la ausencia de datos acerca de los valores normales en las diferentes subpoblaciones.

Los valores del índice íntima-media carotídeo son levemente menores en la mujer frente al hombre, a una misma edad (83). Por otro lado, existe menor influencia de la raza en el índice íntima-media. Los valores anormales de este índice requieren un ajuste de la edad, estableciéndose por consenso cuando superan un determinado cuartil, que en mujeres de 40 años significa un índice mayor de 0,5 mm, aumentado aproximadamente en 0,10 a 0,15 mm por cada década. No obstante, se requiere el establecimiento de una definición más precisa de los valores anormales de este índice, mediante medidas y técnica de imagen estandarizados.

La determinación del índice íntima-media de la carótida común ha demostrado ser un predictor independiente de mortalidad cardiovascular en la mujer mayor de 45 años, siendo su importancia tanto o más manifiesta que en el hombre (84). Estudios observacionales demuestran que este índice tras ajustarlo a los FRCV clásicos, se asocia fuertemente con el riesgo de aparición de eventos cardiovasculares. En el Cardiovascular Health Study, las mujeres ancianas con mayor índice íntima-media tuvieron tres veces mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares que las mujeres jóvenes. La relación entre este índice y la aparición de eventos es continua, con un

incremento relativo de eventos del 40% por cada aumento de 0,15-0,20 mm del índice (85).

#### **1.4.5. TÉCNICAS NO INVASIVAS EN ACTUAL DESARROLLO**

La cardiopatía isquémica en la mujer es una entidad multifactorial. De forma general, podemos asumir que los parámetros estudiados en las técnicas diagnósticas no se han integrado de forma adecuada con los aspectos clínicos. Dada la complejidad del diagnóstico y la estratificación del riesgo de la enfermedad coronaria en la mujer, los nuevos avances técnicos en cardiología deberían integrar factores hormonales, parámetros clínicos y FRCV clásicos y emergentes con el fin de establecer el pronóstico de mujeres sintomáticas o asintomáticas con riesgo de enfermedad coronaria.

Un marcador de riesgo emergente es la *disfunción del endotelio de la arteria coronaria*. Esta, se ha mostrado como precursor de la arteriosclerosis, se ha asociado a la progresión de la placa de ateroma y determina la aparición de eventos cardiovasculares mayores (86). El mecanismo fisiopatológico subyacente parece relacionarse con una alteración de la respuesta vasomotora de la pared arterial coronaria a la estimulación endógena de la acetilcolina, tal como determina el estudio WISE (56). Un estudio reciente de 42 mujeres sintomáticas con defectos reversibles de perfusión en determinados por el SPECT miocárdico y arterias coronarias normales, demostró que la existencia de disfunción endotelial (identificada como vasoconstricción con acetilcolina) era un marcador de desarrollo de aterosclerosis coronaria (87).

Nuevos estudios deben centrarse en el análisis pronóstico de la disfunción endotelial o de la enfermedad coronaria microvascular, en mujeres sintomáticas y/o asintomáticas. Técnicas útiles para tal propósito pueden ser el test de la reactividad de la arteria braquial o el test de reserva del flujo coronario (en el caso de determinar la

disfunción endotelial), o el estudio del fondo retiniano y el índice íntima-media carotídeo (en el caso de evidenciar enfermedad de pequeño vaso).

#### **1.4.6. RECOMENDACIONES DE LAS PRUEBAS NO INVASIVAS**

La ACC/AHA recomienda la realización de una prueba de esfuerzo a las mujeres con ECG en reposo normal y buena tolerancia al ejercicio físico como examen diagnóstico inicial ante la sospecha de cardiopatía isquémica. El análisis conjunto de parámetros tales como la capacidad funcional y la frecuencia cardiaca con la evaluación tradicional de las modificaciones del segmento ST durante el esfuerzo mejora su validez diagnóstica, consiguiéndose que sea la prueba más eficiente en este grupo de mujeres.

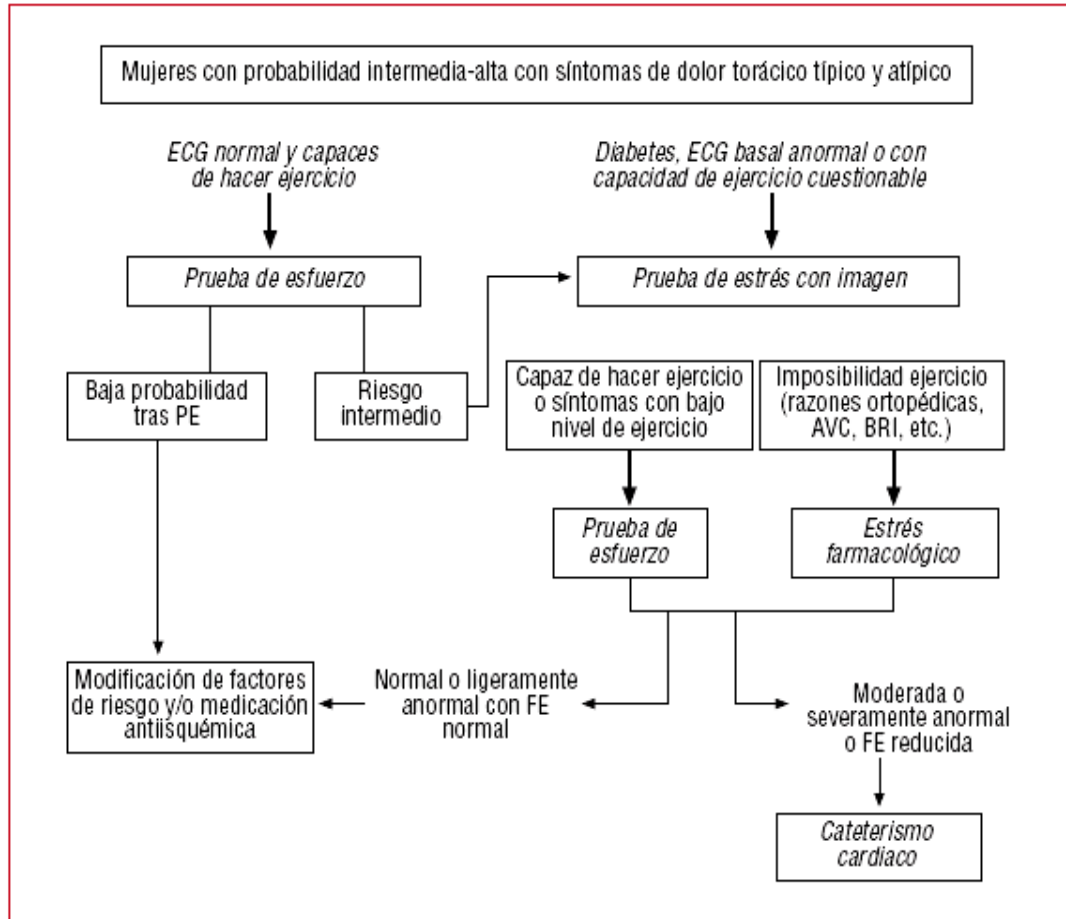
Las *guidelines* actuales recomiendan la realización de técnicas de imagen como primera opción en mujeres con sospecha de cardiopatía isquémica y ECG con alteraciones basales. También se deben realizar en mujeres con prueba de esfuerzo de riesgo indeterminado a intermedio, y en aquellas con riesgo intermedio en el *Duke treadmill score*.

A pesar que no está recogido en las guías actuales de la ACC/AHA, las mujeres diabéticas merecen especial atención, siendo candidatas a la realización de una prueba de imagen como primera opción diagnóstica, dado que su riesgo de mortalidad cardiovascular es ocho veces superior que las no diabéticas.

Otros candidatos para la realización de una prueba de imagen en primera instancia son los pacientes con riesgo intermedio-elevado, con capacidad funcional reducida, siendo la mejor opción las pruebas de estrés farmacológico.

Grupos específicos de mujeres con especial riesgo de enfermedad coronaria incluyen aquellas con síndrome metabólico u ovario poliquístico, si bien, no existe evidencia sobre su manejo diagnóstico inicial.

Mujeres asintomáticas con *score* de calcio  $\geq 400$  deberían ser incluidas dentro del grupo de alto riesgo cardiovascular.



(52)

### 1.5. CATETERISMO CARDIACO

Diversos estudios advierten la existencia de diferencias significativas en la realización de cateterismo cardíaco y revascularización coronaria en hombres con respecto a mujeres sintomáticas. No obstante, otros estudios contradicen ésta afirmación. Este hecho, ha suscitado la idea de la existencia de un sesgo de género, actualmente en controversia.

La primera vez que se documentó la existencia de un sesgo de género en la realización de cateterismo cardiaco, y posteriormente en la realización de cirugía de revascularización coronaria fue en 1987 (88). En un estudio retrospectivo que analizaba la realización de procedimientos invasivos en más de 80.000 pacientes ingresados por SCA en Massachussets y Maryland encontró mayor número de coronariografía y revascularización percutánea en los hombres con respecto a las mujeres, incluso tras el ajuste con la edad, la presentación del SCA complicado con insuficiencia cardiaca (IC), DM, raza y tipo de póliza aseguradora médica (89). Resultados similares se obtuvieron en el estudio SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) que evaluó el efecto que del captopril sobre la función ventricular izquierda y la mortalidad en pacientes con disfunción ventricular sistólica tras un IAM (90). De tal forma, a las mujeres se les realizó menor número de cateterismo cardiaco que a los hombres (15,4% vs 27,3%,  $p < 0,001$ ). Esta diferencia se mantuvo tras el análisis multivariado. En el EuroHeart Survey (91), se recogieron los datos de 197 centros de países europeos sobre 3.779 pacientes con angina estable en el año 2.002. De ellos, el 43% fueron mujeres, con peor situación clínica que los varones, y cuya edad media superaba a la de los hombres en tan sólo un año. A las mujeres se les realizaron menos pruebas no invasivas (OR 0,8, IC del 95%, 0,69-0,95), menos coronariografías (OR 0,59, IC del 95%, 0,48-0,72) y menos procedimientos de revascularización (OR 0,38, IC del 95%, 0,52-0,94), a pesar de presentar un peor perfil de riesgo, evidenciado por un peor pronóstico expresado en porcentaje de muerte e IAM al año (OR 2,07, IC del 95%, 1,16-3,72). Recientemente en el estudio CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Instable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementations of the American College of Cardiology/ American Heart Association Guidelines) (92) que incluyó a 35.875 pacientes ingresados en 391 centros estadounidenses por SCASEST, entre los años

2.000 y 2.002. De ellos, el 41% fueron mujeres, más ancianas (73 vs. 65 años) que los hombres, y con mayor prevalencia de DM e HTA. La realización de cateterismo cardiaco y procedimientos de revascularización coronaria fueron menores en la mujer, si bien, en pacientes con enfermedad coronaria significativa, las tasas de revascularización percutánea fueron similares en ambos sexos, lo cual podría justificarse por la mayor presentación de cardiopatía isquémica con arterias coronarias normales en la mujer. Similares resultados se encontraron en el estudio DESCARTES (Descripción del Estado de los Síndromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal ESpañol) (93), que incluyó 1.877 pacientes con SCASEST, de los que el 33,7% eran mujeres, con mayor edad, DM e HTA, y a las que se les realizó menor número de cateterismo cardiaco (33,2% vs. 45,6%) con respecto a los hombres, y mostraron en el estudio angiográfico mayor porcentaje de arterias coronarias normales (29,4% vs. 12,3%). En un análisis post-hoc del estudio CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrents Events) (94) que incluyó a 4.836 mujeres y 7.726 hombres con angina inestable, se evidenció que a las mujeres se les realizaba menores procedimientos invasivos (coronariografía, angioplastia y cirugía de revascularización coronaria) comparado con los hombres (47,6% vs. 60,5%,  $p=0,0001$ ). No obstante, no se encontraban diferencias significativas en relación al género en los porcentajes de revascularización coronaria (ya sea percutánea o quirúrgica) cuando se analizaban a los pacientes con enfermedad coronaria significativa (definida como enfermedad de 3 vasos o enfermedad de tronco coronario izquierdo). Al igual que en los estudios comentados anteriormente, se encontró que las mujeres presentaban con mayor frecuencia estudio angiográfico normal (26,7% vs. 13,2%). Un análisis por subgrupos del estudio GUSTO-IIb (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes) (95) que incluyó 12.142 pacientes (3.662 mujeres) ingresados por SCA, encontró igualmente que

a las mujeres se les realizaba menor número de coronariografías (53% vs. 59,3%) comparado con los hombres, mostrando además, mayor tendencia a presentar ausencia de enfermedad coronaria obstructiva significativa independientemente del tipo de SCA.

Diferentes resultados se observaron en un estudio que incluyó 2.473 pacientes ingresados por IAM, en donde si bien el porcentaje de realización de cateterismo cardiaco en la mujeres fue menor, ésta diferencia desaparecía tras ajustar el análisis con la edad (96). En la misma línea, encontramos un estudio que incluyó 190 pacientes ingresados por SCASEST en el hospital Clínic de Barcelona (97), de los que la mitad eran mujeres (95 pacientes), no encontrándose diferencias significativas en sus características clínico-epidemiológicas ni en el manejo diagnóstico ni terapéutico según el sexo. Sí se encontró mayor prevalencia de arterias coronarias normales en la mujer al compararlo con el hombre (28% vs. 4%).

El hecho que en la mujer se infrutilice la realización de una coronariografía en situaciones clínicas en las que las guías de actuación médica las recomiendan, asociado a que tras su realización se documenta en un porcentaje no despreciable la ausencia de lesiones obstructivas significativas significativamente mayor en la mujer a cualquier grupo etario con respecto al hombre, ha condicionado la aparición de la situación definida como *doble paradoja* descrita en la mujer con respecto a la enfermedad coronaria (98).

Existe un número no despreciable de coronariografías realizadas a la mujer con ausencia de enfermedad obstructiva significativa en las arterias coronarias epicárdicas. No obstante, es importante recordar, que la coronariografía sólo permite estudiar la luz interna (luminograma) de las arterias coronarias, si bien no es capaz de detectar placas de considerable tamaño que, si se asocian a un remodelado positivo del vaso, no reducen su luz. El remodelado positivo de los vasos parece ser de mayor intensidad en

las mujeres, influenciado por su estado hormonal. La coronariografía tampoco permite detectar la presencia de placas erosionadas, fenómeno que se ha descrito con mayor frecuencia en la mujer como causa de SCA, ni tampoco la disfunción endotelial y las alteraciones de la autorregulación coronaria macro y microvascular, componentes importantes en la fisiopatología de la isquemia miocárdica en la mujer, como comentamos anteriormente de acuerdo a los resultados del estudio WISE.

Las mujeres presentan de forma más frecuente que los hombres complicaciones vasculares y renales tras la realización de un cateterismo cardiaco, posiblemente atribuible a la edad más avanzada, mayor prevalencia de DM, y menor área de superficie corporal de éstas. La incidencia de IAM, ictus y muerte tras la coronariografía son similares en ambos sexos (99).

## **1.6. INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO**

El intervencionismo coronario percutáneo (ICP) suele realizarse de forma más infrecuente en las mujeres comparado con los hombres, a pesar que las guías de actuación médicas no establece diferencias de género en sus indicaciones. Este hecho, podría explicarse por la edad más avanzada de aparición de cardiopatía isquémica en la mujer, mayor comorbilidad asociada, mayor número de complicaciones relacionadas con el procedimiento, mayor aparición en la coronariografía de enfermedad coronaria difusa no revascularizable en relación fundamentalmente a la mayor prevalencia de DM o mayor tendencia a presentar enfermedad de la microvasculatura como etiopatogenia de la cardiopatía isquémica o en la posible existencia de un sesgo de género en la indicación del facultativo médico o en la aceptación de la prueba por parte del propio paciente. En la actualidad, en los Estados Unidos una tercera parte de los pacientes sometidos a ICP son mujeres. En España, este porcentaje oscila entre el 20 y el 25%.



### 1.6.1. ICP EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL ST

El EuroHeart Survey of Acute Coronary Syndromes incluyó 10.484 pacientes ingresados en 103 hospitales de 25 países europeos por SCA. De ellos, el diagnóstico inicial fue de SCACEST en el 42,3%, SCASEST en el 51,2% y SCA indeterminado en el 6,5%. Tras el alta hospitalaria, se estableció el diagnóstico de IAM con onda q en el 32,8%, IAM sin onda q en el 25,3% y angina inestable en el 41,9% restante (100). Resultados similares fueron descritos en el estudio ENACT (European Network for Acute Coronary Treatment) (101).

Diversos estudios realizados en los últimos años advierten diferencias de género en el manejo del SCASEST. En este sentido, en el estudio CRUSADE (92) a las mujeres se les realizó menor número de ICP que a los hombres (31,4% vs. 40,4%), siendo además realizadas de forma más tardía con respecto al inicio de los síntomas (25,2 horas vs. 21 horas). En un subestudio del CURE (94), se encontró que las mujeres con angina inestable recibían menor porcentaje de revascularización coronaria (29,8% vs. 40,4%), si bien esta diferencia desaparecía al analizar el subgrupo de pacientes con enfermedad coronaria angiográficamente significativa, independientemente del *TIMI risk score* que presentaban. El estudio GUARANTEE (102) incluyó cerca de 3.000 pacientes (39% mujeres) ingresados consecutivamente por angina inestable en 1996, encontrando menor empleo de coronariografía, angioplastia coronaria y cirugía de revascularización coronaria en mujeres al compararlo con los hombres. No obstante, tras ajustarlo a posibles variables confundentes, los porcentajes de angioplastias fueron similares en ambos géneros. Otros estudios, como el realizado por Bosch y cols. (97) que incluyó a 190 pacientes con SCASEST (50% mujeres), no encuentran diferencias en los porcentajes de ICP en relación al sexo (16% vs. 13%).

Varios estudios aleatorizados han demostrado la superioridad de la estrategia invasiva precoz (coronariografía y revascularización coronaria) frente a la conservadora (tratamiento farmacológico y modificación estilos de vida) en el SCASEST. Sin embargo, en las mujeres, el beneficio no es tan evidente, existiendo de hecho, resultados contradictorios al respecto.

En un subestudio del TACTICS-TIMI 18 (103) que incluyó 2.220 pacientes (34% mujeres), la estrategia invasiva precoz (tirofibán y coronariografía) demostró un beneficio en el objetivo combinado de muerte, IAM ó rehospitalización a los 6 meses, tanto en varones (OR 0,64, IC del 95%, 0,47-0,88) como en mujeres (OR 0,72, IC del 95%, 0,47-1,11), especialmente aquellas con niveles elevados de troponinas (OR 0,47, IC del 95%, 0,26-0,83).

Sin embargo, en el estudio FRISC II (104) que incluyó a 2.457 pacientes (30% mujeres) tratados con dalteparina frente a heparina no fraccionada, aleatorizados a estrategia invasiva ó conservadora, se encontró una reducción en la incidencia del objetivo combinado de muerte ó IAM al año en los varones asignados a estrategia invasiva (10% vs. 16%,  $p < 0,001$ ), pero no en mujeres (12% vs. 10%,  $p = \text{NS}$ ). Estos resultados podrían explicarse por el mayor número de pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria con respecto a estudios similares, y a una mortalidad quirúrgica significativamente mayor en mujeres respecto a varones, lo que pudo influir en el exceso de mortalidad de las mujeres aleatorizadas a la estrategia invasiva.

En el estudio RITA-3 (105) que incluyó a 1.810 pacientes (38% mujeres) aleatorizados a estrategia invasiva y conservadora, la estrategia invasiva redujo el objetivo combinado de muerte o IAM al año en varones (10% vs. 7%,  $p = 0,01$ ), si bien en mujeres lo aumentó (8,6% vs. 5,1%,  $p = 0,01$ ).

Recientemente han sido presentados los resultados de un subestudio de 184 mujeres incluidas en el OASIS 5, el estudio MICHELANGELO (pendiente de ser publicado), en el cual se observó la falta de beneficio de la estrategia invasiva como forma rutinaria de tratamiento del SCASEST en la mujer, encontrándose por el contrario porcentajes de mortalidad mayores en esta grupo comparado con la estrategia guiada por isquemia (OR 4,65, IC del 95%, 0,97-22,2).

Las discrepancias encontradas en los resultados encontrados de los diversos estudios aleatorizados podrían explicarse por la mayor heterogeneidad de la población de mujeres comparada con la de los hombres, encontrándonos una proporción de mujeres más elevada de muy bajo riesgo (20-25% del total sin lesiones obstructivas coronarias), y por lo tanto, con baja probabilidad de beneficiarse de una estrategia invasiva precoz. Por otro lado, nos encontramos con una población de mujeres con mayor morbimortalidad asociada a la revascularización coronaria comparada con los hombres, en relación a una edad más avanzada, y a una mayor comorbilidad asociada.

Un aspecto por lo tanto fundamental a la hora de elegir la estrategia terapéutica del SCASEST en la mujer es la correcta estratificación del riesgo, tal como se presentó en anteriores apartados.

#### **1.6.2. ICP EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACIÓN DEL ST**

El manejo terapéutico del IAM se basa en la restauración precoz del flujo sanguíneo en la arteria responsable, mediante fibrinólisis o angioplastia primaria. Estas dos estrategias presentan diferentes resultados en mujeres y hombres.

En el estudio PAMI (Primary Angioplasty in Myocardial Infarction) se incluyeron 395 pacientes (27% mujeres) con IAM tratados con AAS y heparina, aleatorizados a angioplastia primaria ó fibrinólisis con t-PA (106). Las tasas de re-IAM y mortalidad fueron más reducidas en el brazo de la angioplastia primaria al compararlo con la

fibrinólisis, tanto en el marco intrahospitalario (5,1% vs. 12%,  $p=0,02$ ), como a los 6 meses de seguimiento (8,5% vs. 16,8%,  $p=0,02$ ). Al realizar el análisis de género, las mujeres eran más ancianas, con mayor prevalencia de HTA, HTA, IC previa y mostraron mayor atraso en recibir tratamiento tras el establecimiento de los síntomas. La mortalidad intrahospitalaria fue 3,3 veces mayor en mujeres que en hombres (9,3% vs. 2,8%,  $p=0,005$ ). La mortalidad dentro de los pacientes tratados con t-PA fue significativamente mayor en la mujer (14% vs. 3,5%,  $p=0,006$ ), fundamentalmente debido a mayor porcentaje de hemorragia intracraneal post-fibrinólisis (5,3% vs. 0,7%,  $p=0,04$ ). Por el contrario, no se encontró diferencias de género en la mortalidad intrahospitalaria en pacientes tratados con angioplastia primaria (4% vs. 2,1%,  $p=NS$ ). En el análisis multivariado, el tratamiento con angioplastia primaria y la edad más joven fueron los únicos predictores independientes de supervivencia intrahospitalaria en la mujer.

Resultados similares encontramos en un estudio realizado a pacientes ancianos (con edad mayor o igual de 65 años) con IAM tratados mediante fibrinólisis o angioplastia primaria (107). En las mujeres predominaba el tratamiento con fibrinólisis (42,2% vs. 39,2%,  $p=0,005$ ). Tras el ajuste de edad, tanto hombres como mujeres tratados con angioplastia primaria mostraron reducciones en las tasas de mortalidad a 30 días comparado con la fibrinólisis (8,6% vs. 10,5%,  $p=0,01$  en hombres y 10,4% vs. 15,4%,  $p<0,001$  en mujeres) y al año (13,8% vs. 16,5%,  $p=0,01$  en hombres y 16,9% vs. 21%,  $p=0,02$  en mujeres). El análisis multivariado demostró que la angioplastia primaria proporcionaba un mejor pronóstico a la mujer.

En el estudio GUSTO-IIb (95), la angioplastia primaria redujo la mortalidad en comparación con la fibrinólisis (OR 0,68, IC del 95%, 0,36-1,32), tanto en varones

como en mujeres, no alcanzando la significación estadística. La angioplastia evitó más eventos en mujeres que en varones (56 vs. 42 por 1.000 pacientes tratados).

En el estudio CADILLAC (108) que incluyó 2.082 pacientes (27% mujeres), en un diseño 2x2 (balón frente a stent, abciximab vs. placebo) se demostró que el uso de stent disminuía la necesidad de nueva revascularización, tanto en varones como en mujeres. Similares resultados encontramos en el estudio Stent-PAMI (109).

Un estudio más reciente compara el pronóstico de 1.019 pacientes (22,5% mujeres) con IAM sometidos a angioplastia primaria con o sin implante de stent (109). En el 69% de las mujeres se implantó stent frente al 71% de los hombres. Se obtuvieron los mismos porcentajes de éxito del procedimiento en ambos sexos (97% en mujeres y 98% en hombres). Las mujeres presentaron mayor números de complicaciones vasculares (6% vs. 3%,  $p=0,01$ ). En ambos géneros, la angioplastia con stent se asoció a menores tasas de reestenosis frente a la angioplastia convencional (29% vs. 52% en mujeres y 26% vs. 39% en hombres). En el análisis multivariado, el sexo femenino no fue predictor independiente de mortalidad tras 6 meses de seguimiento.

En el estudio SHOCK (SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock) (110) se aleatorizó pacientes en shock cardiogénico a una estrategia invasiva precoz (coronariografía precoz seguida de angioplastia o cirugía de revascularización coronaria) y a una estrategia conservadora. A pesar que las tasa de mortalidad total a 30 días no difirieron en ambos grupos (46,7% vs. 56%,  $p=NS$ ), la mortalidad a 6 meses fue menor con la estrategia invasiva (50,3% vs. 63,1%,  $p=0,02$ ). No se encontró influencia pronóstica del género en las tasas de mortalidad de estos pacientes.

**En resumen**, los diversos estudios evidencian que las mujeres con IAM reciben tratamiento revascularizador de forma más retrasada tras el inicio de los síntomas, y presentan mayor edad y comorbilidad que los hombres. La angioplastia primaria mejora la supervivencia de la mujer a cualquier edad, al compararla con la fibrinólisis. El empleo de stents durante la angioplastia no muestra diferencias de género en el seguimiento de los pacientes con IAM, tras el ajuste con la edad y los FRCV basales.

### **1.6.3. COMPLICACIONES DEL INTERVENCIONISMO CORONARIO PERCUTÁNEO**

En los tiempos iniciales de la angioplastia con balón, el sexo femenino se asociaba a una menor tasa de éxito angiográfico, y mayor tasa de complicaciones, incluidas la oclusión aguda, el IAM peri-procedimiento, la necesidad de cirugía y las hemorragias graves. La mortalidad asociada a la ICP en la mujer duplicaba o triplicaba a la del hombre, en probable relación con la mayor comorbilidad asociada, las formas de presentación de mayor riesgo del SCA y la menor área de superficie corporal de la mujer (y en consonancia, menor calibre de las arterias coronarias).

Con las mejoras del material de las angioplastias y la generalización del uso de los stents, los resultados de la angioplastia, en cuanto a éxito angiográfico y tasa de complicaciones, mejoraron de forma importante, reduciéndose igualmente las diferencias de género. De tal forma que en la actualidad, el éxito angiográfico depende del tipo de lesión y no del sexo del paciente. De las características desfavorables de las lesiones coronarias, la calcificación es más acentuada en el hombre, mientras que la tortuosidad es mayor en la mujer (98).

No se han descrito diferencias de género en la aparición de complicaciones isquémicas de la angioplastia (secundarias a disección coronaria, pérdida de rama, oclusión transitoria del flujo,...). La elevación de marcadores de daño miocárdico tras la angioplastia es similar en ambos sexos, teniendo además la misma significación

pronóstica. Tampoco se han descrito diferencias en las tasas de oclusión subaguda ni tardía de los stents farmacoactivos.

La mortalidad del procedimiento es algo mayor en la mujer, si bien, tiende a igualarse cuando se ajusta al perfil de riesgo del paciente.

Sin embargo, las complicaciones vasculares y hemorrágicas (hematoma grande con necesidad de transfusión de hemoderivados, hematoma retroperitoneal, pseudoaneurisma, fístula arteriovenosa, necesidad de cirugía vascular reparadora) siguen siendo más frecuentes en las mujeres.

La insuficiencia renal inducida por el contraste también es más frecuente en la mujer, debido en parte a la edad más avanzada y la mayor prevalencia de HTA y DM en la población femenina.

Tras una angioplastia exitosa, la persistencia de angina es más frecuente en la mujer, en probable relación con la mayor incidencia de afectación de la microvasculatura y la disfunción endotelial. También es más frecuente la presencia de IC, a pesar que la función sistólica del ventrículo izquierdo está más preservada que en el varón (IC secundaria a disfunción diastólica atribuida a hipertrofia ventricular y mayor prevalencia de arritmias auriculares rápidas).

En la gran mayoría de los estudios, el sexo femenino no es un predictor independiente de reestenosis tras angioplastia con balón, con stent convencional o con stent liberador de fármacos. No obstante, la tasa de reestenosis en cifras absolutas tras implante de stent (ya sea convencional o recubierto) tiende a ser mayor en la mujer, favorecido por la mayor prevalencia de DM y el menor tamaño de los vasos. El beneficio en cuanto a reducción de la tasa de reestenosis y la necesidad de nuevos procedimientos aportado por los stents farmacoactivos comparado con los stents convencionales es similar en ambos sexos.

## 1.7. CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA

Se realizan en Estados Unidos aproximadamente 640.000 procedimientos de cirugía de revascularización coronaria (CRC) por año. De ellos, tan sólo el 28% corresponden a mujeres. Además, como ocurre con los estudios de ICP, el sexo femenino por sí solo un factor de riesgo independiente para la CRC (111).

Las mujeres que son remitidas para la realización de CRC presentan características clínicas y epidemiológicas diferentes a la de los hombres. Las mujeres son más ancianas, y presentan mayor comorbilidad, con mayor prevalencia de HTA, DM y enfermedad arterial periférica. Presentan también clase funcional de angina más avanzada, y en ocasiones precisan cirugía de forma más urgente. Por el contrario, las mujeres tienden a presentar menor grado de extensión de enfermedad coronaria y mejor función sistólica del ventrículo izquierdo (112).

Tras el análisis de los resultados obtenidos del mayor registro de CRC (que incluye más de 300.000 pacientes de las que el 28% son mujeres), se encontró que el sexo femenino presentó un riesgo de mortalidad intraoperatoria mayor que los hombres (de 1,4 a 4,4 veces mayor), especialmente en mujeres más jóvenes (<60 años), a pesar que la prevalencia de factores de riesgo en ambos sexos fuera prácticamente idéntica, salvo la menor área de superficie corporal de la mujer (113).

Por lo tanto, las explicaciones por las cuales el sexo femenino es por sí solo un predictor independiente de mayor mortalidad tras la CRC incluyen factores técnicos (menor área de superficie corporal y menor tamaño de las arterias coronarias), factores clínicos (mayor urgencia del procedimiento) y factores epidemiológicos (mayor edad y comorbilidad asociada) (114).



La mayoría de los estudios encuentran que las mujeres reciben menor número de injertos aortocoronarios, menor número de injerto de arteria mamaria izquierda a descendente anterior y menor porcentaje de revascularización completa.

Las mujeres tienden a desarrollar de forma más frecuente que los hombres complicaciones intraoperatorias, tales como la IC, el IAM peri-operatorio y la hemorragia. Las complicaciones neurológicas (ictus, accidente isquémico transitorio y coma) de la CRC son también más frecuentes en la mujer. Las tasas de reingreso hospitalario igualmente son más habituales en el sexo femenino durante los dos primeros meses tras la CRC (113). Los datos aportados con el empleo de cirugía “sin bomba” (115) demuestran una clara reducción en ambos sexos de las complicaciones neurológicas de la CRC al emplearse las técnicas de cirugía mínimamente invasiva con respecto a la cirugía convencional. No obstante, la importante reducción en la duración de la estancia hospitalaria observada en el hombre no se ha dado en la mujer.

A pesar que algunos estudios observaron mayor incidencia de angina recurrente tras la CRC en la mujer (116), otros más recientes muestran grados de mejoría funcional tras la cirugía similares (117).

Las tasas de supervivencia a largo plazo, IAM y necesidad de reintervención son similares en ambos sexos. No obstante, la calidad de vida tras la CRC es peor en la mujer, incluso tras el ajuste de variables de comorbilidad y situación basal previas (118). Esta recuperación tras la CRC más precaria se debe a diversos aspectos, tales como la mayor incidencia de depresión tras la cirugía en la mujer, recuperación más lenta de la situación basal previa a la cirugía y mayor percepción de síntomas tras la misma. En gran medida, los aspectos señalados previamente se relacionan con el papel o *rol* que ejerce la mujer en la sociedad. De tal forma, las mujeres que van a ser

sometidas a CRC son solteras de forma más frecuente que los hombres, tienen una clase socio-económica más baja que aquellos y peor soporte socio-familiar.

## **1.8. TRATAMIENTO MÉDICO**

A pesar de la infrarrepresentación de la mujer en los ensayos, los resultados obtenidos señalan efectos similares en ambos sexos de los diferentes fármacos que han demostrado ser beneficiosos en el tratamiento del SCA (aspirina, beta-bloqueantes (BB), inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs) y fibrinolíticos). El hecho que la mujer represente tan sólo el 20-40% del total de la población incluida en un ensayo clínico podría conducir a que la evidencia científica del arsenal terapéutico sea menos sólida en la población femenina, conduciendo al propio clínico a cuestionarse la eficacia de ciertas medidas. En un interesante meta-análisis realizado por Shekelle y cols. (119), analizan conjuntamente los resultados de los 12 ensayos clínicos más relevantes sobre el empleo de IECAs y betabloqueantes, estimando la repercusión pronóstica en relación con el sexo y otras variables epidemiológicas, en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda (de etiología predominantemente isquémica). De entre los ensayos que empleen IECAs, engloba los siguientes: Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) (120), Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) (121), Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) (122), Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) (123), SOLVD Prevention (124) y SOLVD Treatment (125) y el Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) (126). Estos estudios incluyen 2.898 mujeres y 11.674 hombres, con un seguimiento mínimo de 6 meses (CONSENSUS) y máximo de 42 meses (SAVE). El análisis conjunto de los estudios, estimó un riesgo relativo (RR) de 0,82 (0,74-0,90, IC 95%) para hombres y un RR de 0,92 (0,81-1,04, IC 95%) para mujeres con respecto al empleo de IECAs. La diferencia en la respuesta al tratamiento entre hombres y mujeres

alcanzó la significación estadística para la razón de riesgo relativo (RRR) ( $p=0,007$ ). En un análisis post hoc, Shekelle y cols. dividieron los estudios señalados en dos grupos; aquellos con tratamiento en pacientes sintomáticos (CONSENSUS, SOLVD Treatment y TRACE) y aquellos con tratamiento de pacientes con disfunción ventricular sistólica asintomática (SAVE, SOLVD Prevention y SMILE), comparando sus resultados. Se incluyó 1.079 y 1.294 mujeres en cada uno de los grupos respectivos. Los varones se beneficiaron del tratamiento con IECAs en ambos grupos, si bien, se encontró un beneficio menor en mujeres tratadas con IECAs sintomáticas con respecto a los hombres,  $RR=0,90$  (0,78-1,05, IC 95%), no se demostró beneficio en mujeres asintomáticas con disfunción ventricular sistólica,  $RR=0,96$  (0,75-1,22, IC 95%). No obstante, no se alcanzó significación estadística en la RRR entre sexos, por lo que no se puede establecer una diferencia significativa en la respuesta del fármaco entre hombres y mujeres. Por otro lado, entre los ensayos que empleen betabloqueantes, engloba en el meta-análisis: Beta-blocker Evaluation of Survival Trial (BEST) (127), Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS-II) (128), Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study (COPERNICUS) (129), Metoprolol Extended-release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF) (130) y el U.S. Carvedilol (131). Se incluyeron 2.134 mujeres y 7.885 hombres con disfunción ventricular sistólica sintomática. Se obtuvo tasas de mortalidad similares en ambos sexos con el empleo de beta-bloqueantes ( $RR=0,66$  (0,59-0,75) en hombres y  $RR=0,63$  (0,44-0,91) en mujeres, IC 95% en ambos casos). Con estos datos aportados, podemos afirmar que el empleo de IECAs y betabloqueantes proporciona beneficios en la supervivencia tanto en hombres como en mujeres con disfunción ventricular sistólica, si bien, en mujeres asintomáticas, este efecto no ha sido demostrado con el empleo de IECAs. Resultados similares se observaron en un estudio multicéntrico, del cual participó nuestro centro, que incluyó a

4.720 pacientes con IC revisados en 62 consultas específicas de insuficiencia cardiaca dentro de la comunidad autónoma de Andalucía (192).

Los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa son potentes agentes antiplaquetarios que previenen la formación de trombo y que han demostrado reducir las complicaciones isquémicas tras el ICP (132-136). En un meta-análisis de los ensayos que emplean abciximab durante el ICP en la mujer no se encontró diferencias estadísticamente significativas en el beneficio clínico ni en la reducción de eventos cardiovasculares adversos según el género, si bien, la mujer presentaba con mayor frecuencia complicaciones hemorrágicas menores comparado con placebo (6,70% vs. 4,70%,  $p=0,017$ ), pero no eventos hemorrágicos mayores (137). Por el contrario, el efecto beneficioso en cuanto a reducción de eventos cardiovasculares (definido como aparición de muerte o IAM no letal en los primeros 30 días del evento) con el empleo de eptifibatide demostrado en el estudio PURSUIT (135) no se ha encontrado en el subgrupo de mujeres (OR 1,1, IC del 95%, 0,9-1,3 en mujeres. OR 0,8, IC del 95%, 0,7-0,9 en hombres). Posteriormente, con objeto de dar respuesta a los resultados controvertidos sobre el efecto beneficioso del eptifibatide en la mujer se realizó el estudio ESPRIT (Enhanced Supresión of the Plaleted GP IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy) (138). Se obtuvo una reducción en el objetivo combinado compuesto por muerte, IAM y necesidad de revascularización urgente incluso mayor en la mujer comparado con el hombre (14,5% vs. 9%). La aparición de eventos hemorrágicos fue mayor en las mujeres que en hombres (5,5% vs. 2,6%,  $p=0,002$ ). Los efectos beneficiosos del tirofiban fueron comparados con los del abciximab en el estudio TARGET (Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy) (139), demostrándose mejores resultados con el uso del abciximab. Este efecto beneficioso del abciximab fue mayor en la mujer que en el hombre. *Por lo tanto, podemos concluir que*

*el empleo de anti IIb/IIIa en las mujeres presenta una eficacia similar comparada con los hombres, aunque puede asociarse con un aumento de eventos hemorrágicos (generalmente de escasa severidad).*

Los efectos beneficiosos de la aspirina en la prevención secundaria de las ECV están sólidamente reconocidos, tanto en hombres como en mujeres (140). Aunque existen datos significativos sobre la eficacia de la aspirina en prevención primaria en el hombre, esto no ocurre en la mujer, en donde encontramos escasos estudios al respecto, siendo predominantemente estudios observacionales, como el Nurse's Health Study (141), que encuentra una reducción en la aparición de IAM en mujeres en tratamiento con aspirina (OR 0,75, IC del 95%, 0,58-0,99). Este efecto beneficioso sólo se produjo en mujeres mayores de 49 años. De los 5 ensayos clínicos más importantes sobre la eficacia de la aspirina en prevención primaria de la ECV, tan sólo dos de ellos incluyen a mujeres; el estudio HOT (Hypertension Optimal Treatment) (142) y el estudio PPP (Primary Prevention Project) (143). El primero de ellos no encontró beneficio de la aspirina en prevención primaria de la ECV en la mujer. En el segundo de ellos, no se realizó análisis de género de los resultados obtenidos. Por todo ello, podemos concluir que existe evidencia científica sólida sobre el uso de la aspirina en prevención secundaria de la ECV en la mujer, si bien, todavía faltan datos más contundentes sobre su eficacia en prevención primaria, a expensas de la realización de ensayos clínicos controlados.

Numerosos ensayos clínicos han demostrado que la reducción de los niveles de colesterol en plasma se asocia a una disminución del riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria, enlentece la progresión de la placa aterosclerótica, e incluso puede condicionar su regresión. El grado por el cual se pueden extrapolar estos resultados a la población femenina es desconocido, dado que en la mayoría de los

estudios se excluye a la mujer, o se incluyen un número reducido de ellas, con lo que es difícil obtener la significación estadística en el análisis de los resultados. Podemos encontrar cuatro ensayos clínicos sobre prevención primaria de ECV que incluyan a mujeres. Dos de ellos (el Finnish Mental Hospital Study y el Minnesota Coronary Survey) emplearon medidas dietéticas en la reducción de los niveles de colesterol en plasma, mientras que los otros dos (el Upjohn Colestipol Study y el Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS)) emplearon medidas farmacológicas. El Finnish Mental Hospital Study (144) aleatorizó 6.435 mujeres en instituciones mentales, mayores de 15 años de edad, a dieta pobre en grasas frente a dieta control. Las mujeres incluidas en el brazo de dieta pobre en grasas presentaron una reducción del 12% de sus niveles de colesterol en plasma, aunque no se alcanzó la significación estadística en la reducción de mortalidad cardiovascular. El Minnesota Coronary Survey (145) randomizó a 4.664 mujeres a dieta pobre en grasas saturadas, dieta rica en grasas poli-insaturadas, dieta pobre en colesterol o dieta control. Se obtuvo una reducción de los niveles plasmáticos de colesterol del 15% en el grupo tratado, sin encontrarse diferencias significativas en la tasa de eventos cardiovasculares entre los brazos de intervención. El Upjohn Colestipol Study (146) aleatorizó a 1.184 mujeres a colestipol frente a placebo, completándose un seguimiento de 3 años. Los niveles de colesterolemia se redujeron en el grupo tratado, sin encontrarse nuevamente diferencias significativas en cuanto a tasas de mortalidad entre ambos grupos. Más recientemente, el AFCAPS/TexCAPS (147) ha sido el primer ensayo clínico en demostrar la eficacia de la prevención primaria en mujeres. En este estudio, se aleatorizó 6.605 pacientes (997 mujeres) con niveles elevados de colesterol en plasma y sin historia previa de ECV a tratamiento con lovastatina frente a placebo, demostrando un beneficio mayor en la mujeres comparado con el hombre en cuanto a la reducción del riesgo de aparición de

evento coronario agudo (46% vs. 37%). Los ensayos clínicos sobre prevención secundaria parecen demostrar la eficacia de la reducción de los niveles de colesterol en plasma en la mujer (148). El estudio CARE (Cholesterol and Recurrent Events) (149) randomizó a 4.159 pacientes (576 mujeres) con niveles de colesterol menores de 240 mg/dl a tratamiento con pravastatina 40 mg/día frente a placebo. Las mujeres presentaron una reducción de más del doble en el riesgo de aparición de eventos cardiovasculares recurrentes comparado con los hombres (46% vs. 20%). El estudio 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) (150) aleatorizó a 4.444 pacientes (827 mujeres) con historia a IAM o angina y niveles de colesterol en plasma elevados (213-310 mg/dl) a simvastatina frente a placebo, encontrándose una reducción del 34% en la aparición de eventos cardiovasculares mayores en la mujeres, frente al 42% en los hombres.

A pesar que los datos obtenidos apuntan a un beneficio similar de estos fármacos con independencia del sexo, éstos parecen ser empleados en menor medida en mujeres que en hombres, tal como reflejan los resultados de diversos estudios. No obstante, podemos encontrar en la bibliografía, otros estudios que contradicen esta idea de sesgo de género en el manejo farmacológico de pacientes con cardiopatía isquémica, por lo que es difícil establecer conclusiones definitivas con los datos actuales.

En el registro MITI (Myocardial Infarction Triage and Intervention) (151) que incluyó pacientes con IAM, tan sólo el 55% de las mujeres recibieron tratamiento fibrinolítico comparado con el 78% de los hombres. Resultado similar se observó en el estudio PRIAMHO II (152) que incluyó a 6.105 pacientes con IAM (25,3% mujeres), con menor empleo de fibrinólisis en la mujeres comparado con el hombre (43% vs. 51%). En el registro RICVAL (153), que incluyó 1.124 pacientes ingresados en Unidades Coronarias de la ciudad de Valencia por IAM (23,9% mujeres), tan sólo el

34,9% de los mujeres recibieron tratamiento trombolítico, frente al 46,2% de los hombres.

También se ha descrito una infrutilización de beta-bloqueantes en la mujer comparado con el hombre en el contexto del SCA. De tal forma, en el registro DESCARTES (93), encontramos una prescripción de éstos del 58,6% en la mujer, frente al 64,8% en los hombres ( $p=0,006$ ). Similares resultados se obtuvieron en otros registros españoles como el PRIAMHO II (152) (44,1% vs. 52,4%,  $p<0,001$ ) o el RICVAL (153) (7,4% vs. 13,2%,  $p=0,01$ ). En el estudio CURE (94) y CRUSADE (92) predominó nuevamente el empleo de beta-bloqueantes en el hombre (79,6% vs. 77%,  $p<0,01$ , en el primero, y 82,7% vs. 80,5%,  $p=NS$ , en el segundo).

Los IECAs por el contrario, fueron empleados en mayor proporción en los registros DESCARTES (93) y PRIAMHO II (152), probablemente por la mayor prevalencia de HTA y DM en la población femenina. No se encontraron diferencias significativas en el empleo de IECAs según el género en los estudios RICVAL (153) (22,7% vs. 17,9%) ni CURE (50,3% vs. 51,2%) (94), y por el contrario, las mujeres recibían menor empleo de IECAs en el estudio CRUSADE (92) tanto en la fase aguda como tras el alta a domicilio.

Cuando se examina el empleo de aspirina, clopidogrel y anti IIb/IIIa, se observa igualmente una tendencia a menor prescripción en la mujer, pese a los beneficios similares con independencia del género. De tal forma, en el registro DESCARTES (93), se observó que las mujeres recibieron menos aspirina que los hombres (85,2% vs. 88,8%,  $p=0,02$ ), aunque no existieron diferencias significativas con el empleo de tienopiridinas ni anti IIb/IIIa. En el registro PRIAMHO II (152), las mujeres, a pesar de presentar con mayor porcentaje que los hombres SCASEST, recibieron con menos frecuencia aspirina (70,5% vs. 76,4%,  $p<0,001$ ), clopidogrel (11,9% vs. 14,4%,  $p=0,01$ )



y anti IIb/IIIa (10,6% vs. 13,1%,  $p=0,011$ ). También encontramos menor empleo de estos fármacos durante la fase intrahospitalaria en el estudio CRUSADE (92). En éste, las mujeres recibieron tratamiento con inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en el 28,7%, frente al 38,6% de los hombre, tratamiento con aspirina en el 89,6% frente al 91,6%, y tratamiento con clopidogrel en el 35,6% frente al 41%. Estas diferencias se mantuvieron tras el alta a domicilio. Por el contrario, no se encontraron diferencias significativas de género en cuanto al empleo de aspirina en el estudio CURE (94) (99,7% vs. 99,8%), el registro RICVAL (153) (82,5% vs. 85,1%) ni en el estudio de Bosch y cols. (97) (94% vs. 95%).

A pesar que las estatinas han demostrado ser igualmente eficaces en varones que en mujeres, tanto en fase aguda como en la prevención secundaria, su utilización clínica es inadecuada, tras como se refleja en los resultados de los registros DESCARTES (93), PRIAMHO II (152) y CRUSADE (92), en donde las mujeres recibieron menor porcentaje de estatinas que los hombres. No obstante, en otros estudios como el CURE (94), no se encuentra esta diferencia. Otro problema añadido al tratamiento con estatinas, no es sólo su prescripción apropiada en la fase aguda del evento, sino en alcanzar el objetivo de mantener las cifras de colesterol LDL por debajo de los 100 mg/dl tras el alta a domicilio, cosa que se consigue en una proporción reducida de mujeres, como se ha señalado en un estudio reciente (154).

### **1.8.1. TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA**

La incidencia de la cardiopatía isquémica en la mujer aumenta tras la menopausia, aproximándose a la del hombre. Los estrógenos se han identificado como factor protector contra el desarrollo de la aterosclerosis. Las modificaciones que los estrógenos ejercen sobre el metabolismo lipídico contribuyen con aproximadamente el 30% del beneficio encontrado. También los estrógenos poseen una acción directa sobre los vasos

sanguíneos, de forma que reducen la respuesta vascular puesta en marcha tras la producción de un daño sobre el vaso. Esta respuesta en parte es dependiente de la expresión genética, ocurriendo tras varias horas o días, y en parte no mediada por expresión genética, ocurriendo minutos después de la injuria sobre el vaso (155), ayudando a prevenir el desarrollo de la aterosclerosis. Se han descrito varios receptores de estrógenos expresados en las arterias coronarias de mujeres premenopáusicas con enfermedad coronaria (156). Un estudio realizado en 1994 con necropsias demostró que la expresión de receptores de estrógenos en las células musculares lisas de la arteria coronaria. Las arterias arterioscleróticas de mujeres premenopáusicas presentan una expresión reducida de estos receptores comparado con mujeres premenopáusicas con arterias coronarias normales. Esta diferencia se pierde en la mujer posmenopáusica. Este hallazgo sugiere la existencia de una asociación entre una expresión de receptores de estrógenos reducida y la aparición de enfermedad coronaria prematura en la mujer premenopáusica. Basándose en esta línea de razonamiento, se llega a la suposición que una actividad reducida de los estrógenos, asociado a niveles circulantes en sangre reducidos de los mismos, como se observa en la menopausia o en situaciones de expresión anómala de receptores de estrógenos, conduce a la aparición de cardiopatía isquémica. Por lo que la administración de suplementos de estrógenos en estas circunstancias podría ser enormemente beneficiosa.

Los estudios observacionales realizados durante las dos décadas pasadas (157,158), inicialmente sugirieron que la terapia hormonal sustitutiva (THS), bien sea con estrógenos solamente, o asociados a progestágenos, se asociaba a una reducción del riesgo de aparición de enfermedad coronaria en mujeres. El estudio observacional con mayor cohorte de pacientes sobre la THS procede de los datos del Nurse's Health Study (159), empezado en 1976. Se incluyó 121.000 mujeres, entre 30 y 55 años de

edad. La recogida de datos se efectuaba mediante cuestionarios bianuales. Se produjeron 3.637 muertes tras los 18 años de seguimiento y tras la corrección de potenciales variables confusoras, la THS se relacionó con una reducción del riesgo de mortalidad por cardiopatía isquémica (RR 0,63). Sin embargo, este beneficio disminuye con el tiempo, con un RR de 0,80 tras 10 años, lo cual se ha atribuido a riesgo aumentado de aparición de cáncer de mama. El grupo de mayor beneficio fueron las mujeres con elevado riesgo cardiovascular (RR 0,51).

El estudio HERS (Heart Estrogen/progestin Replacement Study) (160) randomizó 2.763 mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria a THS (estrógenos y progesterona) o placebo, completándose un seguimiento de 4,1 años. A pesar de una mejoría significativa en el perfil lipídico, con un incremento del 10% del colesterol HDL y una reducción del 11% del colesterol LDL, no se encontró diferencias significativas en cifras de mortalidad cardiovascular en mujeres que tomaban THS. Sin embargo, existió una tendencia temporal significativa en virtud del tiempo desde la aleatorización del paciente. Se encontraron mayor número de eventos cardiovasculares en el grupo de THS comparado con placebo durante el primer año (RR 1,57), pero durante los últimos 2 años, esta tendencia se invirtió, con menor número de eventos en el grupo de THS (RR 0,67). Este hallazgo se ha atribuido a un posible efecto protrombótico precoz de la THS, con aparición posterior de los auténticos beneficios de la THS. El estudio HERS II (161) consiste en un seguimiento sin enmascaramiento añadido de 2,7 años completado en el 93% de los pacientes incluidos del estudio HERS, con la finalidad de dar respuesta a esta tendencia temporal de los eventos. Se encontró que los efectos beneficiosos que en los últimos años aparecieron en el estudio original no se mantuvieron tras el seguimiento añadido, con un RR de 1, y un RR de 0,99 para el seguimiento completo de 6,8 años del HERS y HERS II. Por el contrario, la THS se

asoció a un incremento del riesgo tromboembólico (RR 2,08) y cirugía biliar (RR 1,48). Como consecuencia de estos resultados, la AHA recomienda que no debe iniciarse la THS para la prevención secundaria de la ECV, y que los médicos deben valorar su suspensión en caso de desarrollo de cardiopatía isquémica (162) durante la misma.

El estudio WHI (Women's Health Initiative) (163) incluyó a más de 27.000 pacientes con edades comprendidas entre 50 y 79 años, la mayoría de ellos sin historia de cardiopatía. El 60% de ellos se randomizó a THS combinada (estrógenos asociados a progestágenos) o placebo y el 40% restante, a los que se les había realizado una histerectomía, a estrógenos solamente o placebo. En Mayo de 2002 se suspendió el brazo de THS combinada del ensayo, dado su mayor incidencia de cáncer de mama comparado con placebo (RR 1,26). Además, se asoció a un aumento significativa de aparición de cardiopatía isquémica (RR 1,29), ictus (1,41) y tromboembolismo (RR 2,11). Los beneficios de la THS incluyeron una reducción significativa del riesgo de aparición de cáncer de colon (RR 0,63) y fracturas óseas (RR 0,76). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a mortalidad por todas las causas. Basándose en estos resultados, se concluye que los riesgos de la THS superan a los beneficios, por lo que no se recomienda su uso en prevención primaria.

Se han publicado otros dos importantes ensayos clínicos sobre THS. El *estrogen replacement study* (164) que incluyó a 309 mujeres con enfermedad coronaria angiográficamente demostrada a estrógenos, estrógenos asociado a progesterona o placebo, sometiéndose a control angiográfico posterior. Ninguna de las dos brazos de tratamiento modificó la progresión natural de la enfermedad coronaria. El estudio, en un análisis *pos-hoc* del ensayo MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) (165), que incluyó a casi 8.000 mujeres posmenopáusicas randomizadas a raloxifeno o placebo, completándose un seguimiento de 4 años. No se encontró diferencias

significativas en ambos grupos en cuanto al número de eventos coronarios. Sin embargo, en el subgrupo de mujeres con mayor riesgo cardiovascular (1.035 pacientes), se produjo una disminución significativa del número de eventos cardiovasculares (RR 0,60).

**En resumen,** los resultados procedentes de los estudios HERS, HERS II y WHI no recomiendan el uso de la THS (ya sea en forma de estrógenos aislados o asociados a progestágenos) en la prevención de la ECV (primaria ni secundaria). No obstante, todavía existen numerosas cuestiones sin responder, tales como si la existencia de otras formulaciones podría ser beneficiosa o si existe algún genotipo que pueda predecir el riesgo-beneficio obtenido por la THS. Por otro lado, si la hipótesis de partida es una falacia, ¿por qué confiere protección a la mujer premenopáusica?. El tratamiento con estrógenos se ha asociado a una mejora del perfil metabólico del paciente, con reducción de los niveles de colesterol LDL, aumento del colesterol HDL, mejoría de la tolerancia a la glucosa y reducción del peso y perímetro abdominal, por lo que deben existir otros mecanismos aún desconocidos que expliquen los resultados negativos de los estudios sobre THS. Con vistas a esclarecerlos, así como dar respuestas a las preguntas formuladas anteriormente, se están llevando a cabo en la actualidad diversos ensayos clínicos, tales como el WISDOM (Women's International Study of Long-Duration Oestrogen after Menopause) sobre prevención primaria, el ESPRIT (Estrogen in the Prevention of Reinfarction Trial) sobre prevención secundaria, y los estudios angiográficos WELL-HEART (Women's Lipid Lowering Heart Atherosclerosis), WAVE (Women's Angiographic Vitamins and Estrogen) y EAGAR (Estrogen and Grafts Atherosclerosis).

## 1.9. PRONÓSTICO

La forma de presentación clínica del SCA difiere según el sexo. De tal forma, en el estudio GUSTO-IIb (95), que incluyó a 12.142 pacientes (30% mujeres) con SCA, predominó el SCACEST e IAM sin elevación del ST en el hombre y la angina inestable en la mujer. Resultados similares se obtuvieron en un análisis de subgrupos del estudio Euro Heart Survey ACS (57).

El pronóstico tras un IAM en mujeres comparado con los hombres todavía no está totalmente clarificado, especialmente a largo plazo, aunque generalmente se sostiene que la mujer presenta un peor pronóstico. Los estrógenos tienen un papel protector sobre el desarrollo de la aterosclerosis coronaria, como hemos señalado en el anterior apartado. No obstante, cuando la mujer joven sufre un IAM, suele presentar menor número de lesiones coronarias angiográficamente significativas comparado con la mujer anciana o el hombre, lo cual implica que previamente no se haya generado una respuesta de adaptación metabólica frente a la isquemia miocárdica (precondicionamiento isquémico) ni se haya desarrollado una red de colaterales apropiada para suplir el área del miocardio que sufre la injuria, mecanismos que podrían explicar su peor pronóstico (166).

En este sentido, el National Registry of Myocardial Infarction 2 (NRMII 2) (167) evaluó el pronóstico de 155.565 mujeres y 229.313 hombres ingresados en 1.685 hospitales de Estados Unidos con el diagnóstico de IAM, entre 1.994 y 1.998. Las mujeres presentaron mayores tasas de mortalidad intrahospitalaria que los hombres (16,7% vs. 11,5%; OR 1,54, IC del 95%, 1,51-1,57), encontrándose además una interesante relación de edad en la mortalidad. La proporción de mortalidad de la mujer fue el doble comparado con la del hombre en pacientes menores de 50 años, si bien, esta diferencia fue reduciéndose con el aumento de la edad, no encontrándose significación

estadística en los pacientes mayores de 74 años. Incluso tras el ajuste con los FRCV, severidad del IAM y diferencias en el manejo terapéutico, la *odds ratio* para la mortalidad fue 7 mayor en la mujer comparado con el hombre por cada 5 años de decremento en la edad (OR 7, IC del 95%, 5,9-8,1). Posibles explicaciones para esta paradoja de la edad, además de las señaladas previamente, incluyen el mayor retraso a la hora de acudir al hospital por parte de la mujer joven, especialmente por su falta de educación sanitaria, menor porcentaje de diagnóstico de IAM en el ingreso, especialmente por falta de concienciación en los médicos de la magnitud de la enfermedad coronaria en la mujer, menor empleo de tratamiento fibrinolítico (16,2% vs. 22,5%), y menor empleo de coronariografía (28,7% vs. 39,5%). Otras hipótesis propuestas serían la pérdida de los efectos cardioprotectores de los estrógenos, en situaciones de disfunción ovárica o anomalías de los receptores de estrógenos o el mayor porcentaje de muerte súbita como forma de presentación del SCA en el varón. La mortalidad tras el alta hospitalaria, tras un seguimiento de 1-3 años sigue siendo mayor en la mujer joven, siendo similar en la mujer posmenopáusica y el hombre (168). Por lo tanto, las mujeres que sufren un IAM, sobre todo si son más jóvenes de 50 años, representan un grupo de alto riesgo, por lo que deben recibir un manejo diagnóstico precoz y un tratamiento agresivo.

Se debe tener en cuenta que los hombres suelen acudir al hospital de forma más precoz que las mujeres tras el establecimiento de los síntomas. El registro MITRA (169) encontró que son pocas las mujeres que acuden a urgencias en la primera hora del inicio de los síntomas (7,6% frente al 12,6% de los hombres). Este retraso en la solicitud de asistencia médica asociado a la mayor edad y comorbilidad de la mujer pueden explicar la menor tendencia a su ingreso en una Unidad Coronaria, así como en el empleo de tratamiento fibrinolítico. En este sentido, en el estudio IBERICA (170) que incluyó

9,046 pacientes ingresados por IAM en diversos hospitales de la geografía española, el sexo femenino rozó la significación estadística a la hora de ser un predictor independiente de no ingreso en la Unidad Coronaria (OR 0,85, IC del 95%, 0,69-1,06). En el registro PRIMVAC (Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio de Valencia, Alicante y Castellón) (171), incluyó 2.377 pacientes ingresados por IAM en la Unidad de Cuidados Intensivos de 17 hospitales de la Comunidad Valenciana, de los que el 23,2% fueron mujeres. Se encontraron mayores retrasos en los tiempos de asistencia al hospital tras inicio de los síntomas (224 minutos vs. 160 minutos), inicio de fibrinólisis (250 vs. 180) e ingreso en la UCI (386 vs. 240) en la mujer comparado con los hombres. El sexo femenino se mostró como predictor independiente de mortalidad precoz (OR 1,66, IC del 95%, 1,30-2,19). Similares resultados se encontró en el registro RICVAL (153), asociándose el sexo femenino a un peor pronóstico en fase intrahospitalaria (OR 1,30, IC del 95%, 1,05-1,61). Las mujeres recibieron menor porcentaje de fibrinólisis (34,9% vs. 46,2%), a pesar de no encontrarse diferencias significativas en cuanto a contraindicación de la misma según el género (incluido retraso desde el inicio de los síntomas). Las mujeres presentaron formas de presentación del IAM de mayor riesgo, con mayor porcentaje de aparición de rotura de pared ventricular (9,5% vs. 0,1%), bloqueo cardiaco avanzado (23,2% vs. 4,3%), fibrilación ventricular (21,1% vs. 3,4%), angina post-IAM (7,4% vs. 3,6%), re-infarto (11,6% vs. 2,5%) o insuficiencia cardiaca Killip III-IV (86,3% vs. 11,2%). En el estudio GUSTO IIb (95), las mujeres también presentaron mayor tasa de complicaciones durante su ingreso hospitalario, y mayor tasa de mortalidad en los primeros 30 días tras el evento (6% vs. 4%,  $p < 0,001$ ) comparado con los hombres. No obstante, se encontró una interacción significativa entre el sexo y la forma de presentación del SCA. De tal forma, se observó una tendencia no significativa respecto a un incremento en las tasas de



mortalidad y re-infarto en mujeres sólo en el grupo de SCACEST (OR 1,27, IC del 95%, 0,98-1,63). Por el contrario, de entre los pacientes con angina inestable, el sexo femenino se mostró como un predictor independiente de evolución favorable (OR para IAM o muerte 0,65, IC del 95%, 0,49-0,87).

Centrándonos en la existencia o no de diferencias de género en el pronóstico del SCASEST, encontramos los datos obtenidos de escasos estudios, muchos de los cuales resultan ser además contradictorios. En el estudio CRUSADE (92) las mujeres presentaron mayores porcentajes de mortalidad que los hombres (5,6% vs 4,3%), re-infarto (4% vs. 3,5%), insuficiencia cardiaca (12,1% vs. 8,8%) e ictus (1,1% vs. 0,8%). No obstante, estas diferencias desaparecían tras el ajuste, encontrándose tan solo, como el sexo femenino era predictor independiente a la hora recibir transfusión de hemoderivados (OR 1,17, IC del 95%, 1,09-1,25). En el estudio CURE (94) tampoco se encontró diferencias significativas en las tasas de mortalidad, re-infarto o ictus según el género (4,4% en mujeres vs. 4,9% en hombres,  $p=0,23$ ). Las mujeres por el contrario, presentaron mayores porcentajes de isquemia recurrente o necesidad de reingreso hospitalario por angina de pecho (16,6% vs. 13,9%,  $p=0,0002$ ), especialmente en aquellas con *TIMI risk score* elevado (23,9% vs. 15,3%,  $p=0,0001$ ). Bosch y cols. (97) no encontraron diferencias de género en cuanto a mortalidad ni eventos cardiovasculares mayores durante la fase aguda. No obstante, y al contrario de lo señalado en otros estudios, las mujeres mostraron mejor evolución que los hombres, tras completarse un seguimiento de 30 meses (RR para eventos adversos 0,53, IC del 95% 0,33-0,86), diferencia que se mantenía tras el ajuste.

Un aspecto destacable, es la peor calidad de vida y menor grado de satisfacción que presenta la mujer comparado con el hombre tras sufrir un evento coronario agudo, como advierten Norris y cols. (172). Su serie incluyó 3.392 pacientes residentes en

Alberta (Canadá) (21% mujeres) con enfermedad coronaria multivaso demostrada angiográficamente. Las mujeres mostraron peor capacidad para el ejercicio, menor porcentaje de angina estable (77,9% vs. 81,7%), menor satisfacción sobre la atención y el tratamiento recibidos (86,3% vs. 88,5%) y menor calidad de vida objetivado mediante el SAQ (Seattle Angina Questionnaire) (69,9% vs. 77,3%) tras completar un seguimiento de un año.

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **2.1. HIPÓTESIS**

Existe una influencia de género en el manejo diagnóstico y terapéutico del SCASEST, realizándose a la mujer con menor frecuencia pruebas diagnósticas invasivas y prescribiéndole de forma más infrecuente fármacos recomendados por las guías de actuación clínica y dosis diarias más bajas de los mismos.

Existe una repercusión pronóstica del SCASEST según el género, con mayor mortalidad en la mujer, tanto en fase aguda como a largo plazo.

### **2.2. OBJETIVOS**

Los objetivos principales del presente estudio se especifican en los siguientes puntos:

1. Conocer si existe un sesgo de género en el manejo diagnóstico de estos pacientes durante el ingreso hospitalario, comparándose los porcentajes de realización de pruebas no invasivas (ecocardiografía-doppler, ergometría, estudio isotópico y Holter) e invasivas (cateterismo cardiaco).
2. Conocer si existen diferencias de género en el patrón angiográfico que presentan los pacientes con SCASEST a los que se les ha realizado una coronariografía durante el ingreso hospitalario, así como las repercusiones pronósticas que éstas puedan generar.
3. Conocer si existen diferencias de género en el empleo de las técnicas de revascularización coronaria (angioplastia y/o cirugía de revascularización coronaria) en los pacientes con SCASEST. Estudiar si

existe diferencia temporal en la realización de angioplastia coronaria según el sexo del paciente.

4. Describir si existen diferencias de género en los porcentajes de aparición de complicaciones secundarias al cateterismo cardiaco.
5. Conocer si existen diferencias de género en el empleo de fármacos recomendados por las guías de actuación clínica, así como en la dosis diaria de los mismos.
6. Conocer si las mujeres presentan mayor comorbilidad asociada que los hombres en el marco del SCASEST.
7. Conocer si existen diferencias de género en la aparición de formas de SCASEST complicadas (con insuficiencia cardiaca, isquemia recurrente o arritmias graves) durante la fase aguda.
8. Conocer si existen diferencias de género en el pronóstico de estos pacientes, tanto en la fase aguda como tras un seguimiento a largo plazo, estableciéndose si el sexo femenino es o no un predictor independiente de peor evolución del SCASEST.
9. Conocer si existe un sesgo de género en el manejo ambulatorio de estos pacientes tras su alta hospitalaria, en relación al tipo de consulta a la cual son derivados, a la solicitud de nuevas pruebas diagnósticas (invasivas y no invasivas) y a la prescripción farmacológica.

### **3. PACIENTES Y MÉTODOS**

#### **3.1. PACIENTES**

Se estudiaron todos los pacientes ingresados consecutivamente en el Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga con el diagnóstico de SCASEST, en la Unidad de Cuidados Intensivos (Unidad Coronaria) y/o el servicio de Cardiología, durante el periodo comprendido entre Enero de 2004 y Diciembre de 2005. Se excluyeron aquellos pacientes procedentes de otros centros para la realización de cateterismo cardíaco, con el fin de evitar un sesgo de selección. Dentro de estos centros, se incluyen el Hospital de la Axarquía, el Hospital de Antequera, el Hospital Costa del Sol y el Hospital de Ronda (pertenecientes a la provincia de Málaga), y el Hospital de “Punta de Europa” y el Hospital de la Línea (pertenecientes a la provincia de Cádiz).

Se definió como *síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST* según los criterios actuales; presencia de dolor torácico de perfil isquémico, cambios en el ECG de superficie durante la fase aguda (infradesnivelación del SST  $\geq 1$  mV o inversión de la onda T en al menos dos derivaciones contiguas) y/o elevación de marcadores de daño miocárdico (CPK, CPK-MB o Troponina T). Se diferenció entre angina inestable o IAM no Q virtud de la elevación de CPK, CPK-MB o Troponina T durante el evento.

En la búsqueda de estos pacientes se emplearon las bases informatizadas de ambos Servicios (ambas en formato *Filemaker*), revisándose individualmente cada uno de los informes médicos emitidos durante el período de tiempo referido. Finalmente se obtuvo un tamaño muestral de 715 pacientes, de los que 228 (31,9%) fueron mujeres y 487 (68,1%) hombres.

## 3.2. MÉTODOS

La recogida de los datos de filiación, clínicos y epidemiológicos de los enfermos se realizó mediante la revisión de los informes médicos emitidos, complementándose con los datos aportados por el historial médico de los mismos, con carácter retrospectivo.

De todos los enfermos, se estudiaron los siguientes apartados:

### 1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES:

Edad. Se definió paciente anciano, aquel con edad mayor o igual a 75 años.

Factores de riesgo cardiovascular:

*1.2.1. Hipertensión arterial*: Se consideró como tal si cumplía alguno de los siguientes criterios:

- Estar diagnosticada por un médico con anterioridad al SCASEST.
- El paciente este tomando previo al ingreso hospitalario medicación antihipertensiva.
- El paciente presentaba de forma repetida durante el ingreso hospitalario cifras de PA  $\geq$  140/90 mmHg.

*1.2.2. Dislipemia*: Se consideró como tal si cumplía alguno de los siguientes criterios:

- Estar diagnosticada por un médico con anterioridad al SCASEST.
- El paciente este tomando previo al ingreso hospitalario medicación hipolipemiente.
- Presentar durante el ingreso cifras de colesterol total y/o triglicéridos en plasma mayores a 200 mg/dl.

*1.2.3. Hábito tabáquico*: Se consideraron fumadores a los pacientes que han fumado habitualmente dentro del año anterior al ingreso.

1.2.4. *Diabetes Mellitus*: Se consideró como tal si:

- Estaba diagnosticada por un médico previo al ingreso por SCASEST.
- Si el paciente estaba en tratamiento previo con insulina y/o antidiabéticos orales.
- El paciente presentaba durante el ingreso hospitalario cifras de glucemia basal > 125 mg/dl.

1.2.5. *Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz*: presencia de familiares de primer grado con antecedentes de cardiopatía isquémica antes de los 65 años para la mujer y de los 55 años para el hombre.

1.3. Otras características basales:

1.3.1. *Hábito enólico y/o consumo otras drogas de abuso*.

1.3.2. *Fibrilación auricular (FA) o flutter auricular*: se definió como tal cuando existía un diagnóstico de FA o flutter realizado por un médico previo al ingreso.

1.3.3. *Cardiopatía estructural*: se consideró como tal cuando existía un diagnóstico previo realizado por un médico de estenosis aórtica significativa (al menos moderada), insuficiencia aórtica significativa, insuficiencia mitral significativa y/o ser portador de prótesis valvular.

1.3.4. *Cardiopatía isquémica previa*: presencia de cardiopatía isquémica diagnosticada por un médico previa al ingreso hospitalario.

1.3.5. *Revascularización coronaria previa*: se consideró como tal cuando se había realizado previo al ingreso algún procedimiento de revascularización coronaria (angioplastia convencional o con implante de stent y/o cirugía de revascularización coronaria).

1.3.6. *Pruebas diagnósticas realizadas previamente*: se evaluó la realización de pruebas diagnósticas efectuadas de forma previa al ingreso hospitalario,

incluyéndose la ecocardiografía-doppler, el cateterismo cardiaco o la ventriculografía.

1.3.7. *Portador de dispositivo automático implantable (DAI).*

1.3.8. *Tratamiento farmacológico previo:* se analizó el empleo de fármacos previo al ingreso, tales como la aspirina, clopidogrel, anticoagulantes orales (acenocumarol o warfarina), beta-bloqueantes (BB), IECAs, ARA-II, estatinas, fibratos, ezetimibe, antagonistas del calcio (dihidro y no dihidropiridínicos), nitratos, trimetazidina, diuréticos y espironolactona.

1.4. Comorbilidad asociada. Se empleó el índice de Charlson a la hora de evaluar la comorbilidad asociada. Este índice consta de 17 variables, a las que se le atribuye una puntuación, de acuerdo con la siguiente tabla:

VARIABLES	PUNTUACIÓN
IAM	1
ICC	1
Enfermedad arterial periférica	1
Accidente cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Enfermedad reumática	1
Úlcus péptico	1
Enfermedad hepática leve	1
DM leve-moderada	1
DM avanzada (complicaciones crónicas)	2
Hemi/paraplejía	2
Tumor sólido maligno	2
Insuficiencia renal crónica	2
Enfermedad hepática moderada-severa	3
Tumor metastático	6
SIDA	6

Se definió *insuficiencia renal crónica* si el paciente presentaba durante el ingreso un aclaramiento de creatinina en plasma (ClCr) < 60 ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup> empleando la fórmula MDRD abreviada, según la cual:



$$\text{Filtrado Glomerular} = 186 * \text{Cr}^{-1,154} * \text{edad}^{-0,203} * (0,742 \text{ si mujer y/o } 1,210 \text{ si afroamericano})$$

Se estudió también la presencia o no de *anemia* durante el ingreso hospitalario, definida según los criterios de la OMS, como cifras de hemoglobina en sangre (Hb) < 12 g/dl en mujeres y < 13 g/dl en hombres.

## 2. PARÁMETROS RELACIONADOS CON EL SCASEST:

2.1. Tipo de SCASEST. Angina inestable o IAM sin onda Q, de acuerdo a los criterios expuestos previamente.

2.2. Cambios del electrocardiograma (ECG) de superficie. Presencia de alteraciones del segmento ST o de la onda T objetivados en el ECG de superficie (empleándose las 12 derivaciones convencionales) durante el evento agudo.

2.3. Marcadores de daño miocárdico. Estudio del valor pico alcanzado tras la seriación enzimática realizada en fase aguda (cada 4 horas), tras completarse un mínimo de 12 horas tras el inicio de los síntomas. Se analizaron los valores de CPK, CPK-MB (siendo el intervalo superior de normalidad en nuestro laboratorio para la CPK de 195 UI/l, en aquella época) y troponina T (TnT) (considerándose un valor positivo si era > 0,1 ngr/ml). Actualmente en nuestro centro se procede a la determinación de la troponina I (TnI).

2.4. TIMI Risk Score. Determinación pronóstica del SCASEST mediante el empleo de la escala de riesgo TIMI (TIMI Risk Score), compuesta por 7 variables a las que se le asignan a cada una de ellas una puntuación de uno. Su valor, por lo tanto, oscilará entre 0 y 7. Se definió la presencia de un TIMI Risk Score de riesgo si la puntuación obtenida era mayor o igual de 3.

VARIABLES	PUNTUACIÓN
Edad superior a 65 años	1
3 o más FRCV	1
Estenosis coronaria significativa conocida (ó IAM, CRC o ICP previos)	1
Cambios del segmento ST	1
Dos o más episodios de angina en las últimas 24 horas	1
Tratamiento con aspirina en los últimos 7 días	1
Marcadores de daño miocárdico elevados	1

2.5. Complicaciones en fase aguda del SCASEST. Se analizaron las siguientes complicaciones producidas durante el período de tiempo de ingreso hospitalario:

- *Insuficiencia cardiaca*: presencia de signos de insuficiencia cardiaca izquierda y/o derecha (estertores pulmonares, ritmo de galope por S3, edemas en miembros, anasarca, ingurgitación yugular,...) y/o hallazgos radiológicos compatibles. Se incluyó la situación de shock cardiogénico.
- *Isquemia recurrente*: presencia de nuevo episodio de dolor torácico de perfil isquémico, con o sin cambios eléctricos, después de las primeras 24 horas del ingreso.
- *Eventos arrítmicos mayores*: presencia de fibrilación ventricular, taquicardia ventricular sostenida y/o bloqueo auriculoventricular de alto grado en el curso del SCASEST
- *Fallecimiento por causa cardiovascular*

### 3. PARÁMETROS FASE PREALTA:

3.1. Lugar de procedencia. Según el Servicio desde el cual era trasladado el paciente a planta de Cardiología. Se diferenció entre Urgencias hospitalarias, Unidad Coronaria y traslado interservicios (Medicina Interna, Angiología y C. Vascular, Nefrología, Neumología, Digestivo y Neurología).

3.2. Estancia media. Número de días de ingreso hospitalario hasta el alta a domicilio o fallecimiento del paciente.

3.3. Parámetros bioquímicos. Se analizaron los niveles de *glucemia* en las primeras horas del SCASEST (revisándose para ello la primera determinación analítica realizada en Urgencias de este hospital), los niveles de *hemoglobina glicosilada (HbA1c)* (a lo largo del ingreso hospitalario) y el *perfil lipídico* durante el ingreso (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos en plasma).

3.4. Pruebas diagnósticas. Se analizaron las siguientes pruebas diagnósticas realizadas durante el ingreso hospitalario:

- *Ecocardiograma-doppler*. Se definió la función sistólica global del ventrículo izquierdo (FSG) conservada cuando era > 55%, deprimida en grado ligero entre 45 y 55%, moderado entre 35 y 45% y severo <35%.
- *Holter*.
- *Prueba de esfuerzo*. Se consideró prueba de esfuerzo positiva si el enfermo presentaba durante la realización de la misma dolor torácico de las mismas características que motivaron su ingreso hospitalario y/o presentaba cambios eléctricos durante la realización de la misma (descenso del segmento ST superior a 1 mm a 80 mlsg. del punto J). Se consideró como prueba de esfuerzo no concluyente si el paciente era incapaz de alcanzar el 85% de la frecuencia cardiaca máxima teórica para su edad. En caso contrario de las dos situaciones anteriores, se consideró la prueba de esfuerzo como negativa.

- *Estudios isotópicos* (tanto con el esfuerzo como con estrés farmacológico). Se consideró una prueba positiva si evidenciaba una o más zonas de isquemia inducible en cualquier territorio del miocardio.
- *Cateterismo cardiaco*. Se analizaron los siguientes puntos:
  - *Carácter urgente* en la realización del cateterismo cardiaco, en el caso que no estuviera programado su realización para ese día en concreto.
  - *Tiempo hasta su realización* expresado en horas desde el inicio de los síntomas
  - *Complicaciones* secundarias al mismo, tales como complicaciones vasculares de la zona de acceso (incluyendo la formación de un hematoma anemizante, pseudoaneurisma, fístula arteriovenosa o la trombosis arterial), nefrotoxicidad por contraste, isquémicas (en relación a pérdida de rama, rotura coronaria, fenómeno de no-reflow, o trombosis-reestenosis intrastent en el caso de efectuarse una angioplastia), tromboembólicas y/o fallecimiento periprocedimiento.
  - *Ventriculografía*.
  - *Lesiones coronarias significativas*. Definidas como la existencia de una o más estenosis angiográficamente demostradas, mayores o iguales al 70% en las arterias coronarias epicárdicas (incluyéndose también lesiones en los injertos aortocoronarios en pacientes con CRC previa) , salvo en el tronco coronario izquierdo (TCI) donde el límite se establece en el 50%. Se diferenció además el territorio de la arteria afecta en tercios (proximal, medio, distal o

múltiples segmentos). Se definió *enfermedad de tres vasos* cuando se evidenciaba angiográficamente la existencia de estenosis significativas en los tres vasos principales (descendente anterior (DA), circunfleja (Cx) y coronaria derecha (CD)), o en el TCI y la CD dominante o en el TCI y la descendente posterior (DP) con patrón de dominancia izquierda. Se definió como *arterias coronarias normales* la ausencia de lesiones significativas en el árbol coronario.

- *Función sistólica ventricular (FVI) deprimida*. Definida como la existencia de una fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 45%, demostrada por ecocardiografía y/o ventriculografía, durante el ingreso hospitalario.

3.5. Revascularización coronaria. Necesidad de revascularización quirúrgica y/o percutánea durante el ingreso hospitalario. En el caso de la revascularización percutánea, se analizó el número de stents implantados y el tipo de los mismos, diferenciando entre los stents convencionales y los stents farmacoactivos (dentro de los cuales se diferenció entre los stents liberadores de rapamicina, paclitaxel y zotarolimus/everolimus). Se definió *revascularización completa* atendiendo a criterios anatómicos (ausencia de estenosis angiográficamente significativas en vasos mayores de 2 mm de diámetro) e *incompleta* cuando a pesar de realizarse una angioplastia exitosa (aquella que conseguía una estenosis coronaria residual menor al 20%, con vaso distal con flujo TIMI III post-angioplastia), aún quedaban otras lesiones coronarias significativas en el resto del árbol coronario. Definimos como situación *no revascularizable* aquella en la cual se desestimó la opción percutánea, bien por la extensión de la enfermedad, o por decidirse en Sesión Médico-Quirúrgica el manejo quirúrgico de la enfermedad.

3.6. Tratamiento farmacológico. Se estudió el empleo de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (antiIIb/IIIa) durante la fase aguda (tirofibán y abciximab), además de la prescripción de fármacos en aquellos pacientes que recibieron el alta hospitalaria (aspirina, clopidogrel, anticoagulantes orales (acenocumarol o warfarina), BB, IECAs, ARA-II, antagonistas del calcio (dihidro y no dihidropiridínicos), estatinas, fibratos, ezetimibe, nitratos, trimetazidina, diuréticos y antagonistas de la aldosterona (espironolactona o eplerenona). Se analizó las dosis empleadas de cada uno de los fármacos más frecuentes de cada grupo terapéutico, expresadas en mg/día.

#### 4. PARÁMETROS FASE SEGUIMIENTO:

4.1. Tipo de consulta. Referida a la clase de consulta a la que se deriva el paciente tras el alta, diferenciándose entre consulta especializada cardiológico (consulta jerarquizada de cardiología, consulta de angina refractaria, consulta de rehabilitación cardiaca o consulta de IC), consulta especializada no cardiológica (Medicina Interna, Nefrología u otras) o centro de salud exclusivamente.

4.2. Pruebas diagnósticas. Realizadas durante la fase de seguimiento, incluyendo la ecocardiografía-doppler, Holter, prueba de esfuerzo, estudios isotópicos y cateterismo cardiaco durante el seguimiento.

4.3. Implante de dispositivo. Necesidad de implante de DAI, resincronizador cardiaco (TRC), marcapasos (MP) o neuroestimulador (TENs) durante el período de seguimiento.

4.4. Tratamiento médico prescrito tras la última revisión recogida de cada uno de los pacientes, incluyendo las dosis diarias de los mismos.

4.5. Complicaciones durante el seguimiento. Entre las que se incluyeron:

- Muerte de origen cardiovascular (incluida muerte súbita) u otra.

- Ingreso hospitalario por cuadro de SCA (con y sin elevación del ST)
- Ingreso hospitalario que motive revascularización coronaria (PCI y/o CRC)
- Ingreso hospitalario por eventos arrítmicos graves.
- Ingreso hospitalario por IC descompensada.

El seguimiento tras el alta hospitalaria de estos enfermos se realizó revisando los datos recogidos en las bases informatizadas del Servicio de Cardiología de este hospital, las historias clínicas, entrevista personal con el paciente o mediante contacto telefónico con el enfermo o su familia. Se perdieron en el seguimiento 23 pacientes, lo que constituye un seguimiento del 96,6% de los pacientes. De los 23 enfermos sin seguimiento completado, 14 (60,8%) eran extranjeros, lo cual puede explicarse por el elevado turismo observado en nuestra provincia.

### 3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

A la hora de efectuarse el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 13.0. para Windows. El riesgo relativo se empleó como contraste de asociación con su correspondiente intervalo. Las variables cualitativas se expresaron en porcentajes y se analizaron los contrastes de asociación (riesgo relativo) mediante el test de la Chi Cuadrado o en su defecto test de Fischer. Las variables cuantitativas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar y las diferencias se analizan mediante t de Student tras comprobar que las variables cuantitativas siguen una distribución normal (test de Kolmogorov-Smirnov) y la igualdad de las variancias (test de Levene). En los casos en los que existió más de dos grupos por comparar, se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA) de una o más vías según el caso. El análisis multivariable para predicción de complicaciones mayores en el seguimiento (muerte y/o reinfarto) se realizó mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox en el que se incluyeron las variables que consideramos necesarias para ajustar el modelo correctamente. Se hallaron los cocientes de riesgo y se calcularon los intervalos de confianza del 95% para las variables significativas. En todos los casos los contrastes se realizaron de forma bilateral y el grado de significación exigido fue una  $p < 0.05$ .



## **4. RESULTADOS**

### **4.1. CARACTERÍSTICAS BASALES**

#### **4.1.1. Edad (Tabla 1)**

La edad media del total de la muestra (715 pacientes) fue 66,27 años, con una desviación estándar  $\pm 11,29$  años. El paciente más anciano presentó 93 años de edad, frente a 34 años del más joven.

Las 228 mujeres incluidas en el estudio (31,9% del total) mostraron una edad media más avanzada,  $70,50 \pm 9,99$  años comparado con los 487 hombres (68,1% del total) incluidos, cuya edad media fue  $64,29 \pm 11,32$  años ( $p = 0,0001$ ).

El 25,7% del total de pacientes incluidos (184 sujetos) presentaban edad  $\geq 75$  años. El 39% de las mujeres (89 pacientes) eran ancianas frente al 19,5% (95 pacientes) de los hombres ( $p = 0,0001$ ).

#### **4.1.2. Factores de riesgo cardiovascular (Tabla 1)**

*a) Hipertensión arterial:* 451 sujetos (63,1%) estaban diagnosticados a su ingreso de HTA. El 70,2% de las mujeres (160 pacientes) presentaban cifras de presión arterial elevadas frente al 59,8% (291 sujetos) de los hombres ( $p = 0,004$ ).

*b) Diabetes Mellitus:* 288 pacientes (40,3%) eran diabéticos a su ingreso, con predominio del sexo femenino. De este modo, el 49,6% de las mujeres (113 pacientes) eran diabéticas frente al 35,9% (175 pacientes) de los hombres ( $p = 0,0001$ ). 105 sujetos (14,7%) precisaban aporte exógeno de insulina (insulíndependientes), de los que 48 eran mujeres (21,1% del total de las mujeres) frente a 57 varones (11,7%) ( $p = 0,001$ ).

*c) Dislipemia:* 363 pacientes (50,8%) presentaron alteraciones del metabolismo lipídico a su ingreso. No se encontraron diferencias de género con respecto a esta entidad (53,9% mujeres (123 pacientes) frente a 49,3% hombres (240 sujetos),  $p = 0,139$ ).

d) *Tabaquismo*: 252 sujetos eran fumadores (35,2%), predominando este hábito de forma claramente manifiesta en el sexo masculino (48% varones (234 pacientes) frente a 7,9% de las mujeres (18 pacientes),  $p = 0,0001$ ).

e) *Antecedente familiar*: A 79 pacientes de la muestra (11%) se le reportaron durante la anamnesis, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz. El 7,9% (18 pacientes) fueron mujeres, frente al 12,5% (61) de los hombres ( $p = 0,041$ ).

	<b>Global</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>p</b>
<b>Edad (años)</b>	66,27 ± 11,29	70,50 ± 9,99	64,29 ± 11,32	0,0001
<b>Anciano</b>	184 (25,7)	89 (39)	95 (19,5)	0,0001
<b>HTA</b>	451 (63,1)	160 (70,2)	291 (59,8)	0,004
<b>DM</b>	288 (40,3)	113 (49,6)	175 (35,9)	0,0001
<b>Dislipemia</b>	363 (50,8)	123 (53,9)	240 (49,3)	0,139
<b>Tabaquismo</b>	252 (35,2)	18 (7,9)	234 (48)	0,0001
<b>AF CI precoz</b>	79 (11)	18 (7,9)	61 (12,5)	0,041

**Tabla 1.** Características basales. Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje del total del grupo (entre paréntesis).

#### 4.1.3. Otras características clínicas y epidemiológicas previas al ingreso

a) *Hábito enólico y/o consumo de drogas*. 58 pacientes (8,1%) presentaron hábito enólico significativo, predominando en el sexo masculino. De este modo, 55 hombres (11,3%) reconocían en la anamnesis etilismo, frente a 3 mujeres (1,3%) ( $p = 0,0001$ ). En lo referente al consumo de otras drogas, tan sólo 5 sujetos reconocieron su adicción (0,7%), siendo todos ellos varones.

b) *Fibrilación/Flutter auricular*. El 8,7% (62) de los pacientes presentó en el ingreso o previo al mismo algún tipo de taquiarritmia documentada. 28 fueron mujeres (12,3%) frente a 34 hombres (7%) ( $p = 0,015$ ).

c) *Cardiopatía estructural*. 30 pacientes (4,2%) mostraron antecedentes de cardiopatía estructural previa al ingreso hospitalario, sin encontrar diferencias significativas en su distribución respecto al sexo (*Tabla 2*).

	<b>Global</b>	<b>Mujer</b>	<b>Hombre</b>	<b>P</b>
<b>C. Estructural</b>	30 (4,2)	11 (4,8)	19 (3,9)	0,348
<b>V. aórtica</b>	22 (3,1)	6 (2,6)	16 (3,3)	
<b>V. mitral</b>	5 (0,7)	3 (1,3)	2 (0,4)	
<b>Prótesis valvular</b>	3 (0,4)	2 (0,9)	1 (0,2)	

**Tabla 2.** Cardiopatía estructural previa. V =Valvulopatía. Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje del total del grupo (entre paréntesis).

d) *Cardiopatía isquémica previa*. 369 pacientes (51,6%) presentaron antecedentes personales de cardiopatía isquémica previa al ingreso hospitalario. De ellos, 109 eran mujeres (47,8%), frente a 260 hombres (53,4%) (*Tabla 3*).

e) *Revascularización coronaria previa*. 148 sujetos (20,7%) fue sometido a algún procedimiento de revascularización coronaria previo al ingreso hospitalario, ya sea percutáneo, quirúrgico o ambos. Estas estrategias fueron realizadas de forma más frecuente en los varones que en las mujeres. De tal forma, a 114 hombres (23,4%) se les realizó algún procedimiento de revascularización coronaria frente a 34 mujeres (14,9%) ( $p = 0,005$ ) (*Tabla 3*).

	<b>Global</b>	<b>Mujer</b>	<b>Hombre</b>	<b>p</b>
<b>C. Isquémica previa</b>	369 (51,6)	109 (47,8)	260 (53,4)	0,095
<b>Revascularización previa</b>	148 (20,7)	34 (14,9)	114 (23,4)	0,005
<b>ICP</b>	97 (13,6)	22 (9,6)	75 (15,4)	
<b>CRC</b>	42 (5,9)	8 (3,5)	34 (7)	
<b>ICP y CRC</b>	9 (1,3)	4 (1,8)	5 (1)	

**Tabla 3.** C. Isquémica y revascularización coronaria previas. ICP =Intervencionismo coronario percutáneo, CRC =Cirugía de revascularización coronaria. Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje del total del grupo (entre paréntesis).

f) *Pruebas diagnósticas previas (Tabla 4).* A 211 pacientes (29,5%) se les realizó previo al ingreso hospitalario uno o más *cateterismos cardiacos*, con predominio del sexo masculino. De este modo, 158 varones (32,4%) fueron sometidos a esta prueba, comparado con las 53 mujeres (23,2%) a las que se les efectuó ( $p = 0,007$ ). De la misma forma, se les realizó mayor número de *ventriculografías* a los varones (26,5% frente 18,4%,  $p = 0,011$ ). No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la solicitud de *estudios ecocardiográficos* en relación al sexo (39,5% en mujeres frente a 41,5% en hombres,  $p = 0,335$ ), ni en los porcentajes de *cuantificación* de la función sistólica del ventrículo izquierdo (FVI), ya sea mediante técnicas invasivas o no invasivas (48,2% en mujeres comparado con 52,4% de hombre,  $p = 0,172$ ). De los 365 (51%) pacientes a los que se les midió la FVI previo al ingreso hospitalario, 94 presentaron *función sistólica deprimida*, predominando en el sexo masculino, si bien no alcanzó la significación estadística (27,5% frente a 21,4%,  $p = 0,138$ ).

	<b>Global</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>P</b>
<b>Cateterismo</b>	211 (29,5)	53 (23,2)	158 (32,4)	0,007
<b>Ventriculografía</b>	171 (23,9)	42 (18,4)	129 (26,5)	0,011
<b>Ecocardiografía</b>	292 (40,8)	90 (39,5)	202 (41,5)	0,335
<b>FVI conocida</b>	365 (51)	110 (48,2)	255 (52,4)	0,172
<b>FVI deprimida</b>	94 (13,1)	24 (21,4)	70 (27,5)	0,138

**Tabla 4.** Pruebas diagnósticas previas. FVI =Función sistólica del ventrículo izquierdo.

Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje del total del grupo (entre paréntesis).

g) *Portador de dispositivo.* 3 pacientes (0,4%) eran portadores de DAI en el momento del ingreso hospitalario, todos ellos varones, por arritmias ventriculares.

h) *Tratamiento farmacológico previo (Tabla 5).* 346 pacientes (48,4%) seguían tratamiento con AAS previo al ingreso hospitalario, especialmente los hombres (50,1% frente a 44,7%,  $p = 0,104$ ), al igual que ocurría con el empleo de *clopidogrel* (10,9% frente a 6,1%,  $p = 0,027$ ). Analizando conjuntamente el empleo de *antiagregantes*, se observa una mayor prescripción de fármacos antiagregantes previo al ingreso en el sexo masculino (56,1% frente a 48,7%,  $p = 0,039$ ), probablemente en relación con la mayor frecuencia de antecedentes personales de cardiopatía isquémica y revascularización percutánea que acontece en los varones. También encontramos mayor empleo de *estatinas* en el hombre (33,5% frente a 25,4%,  $p = 0,018$ ), así como una tendencia no significativa en el uso de *beta-bloqueantes* (36,1% frente a 30,7%,  $p = 0,089$ ). Por el contrario, encontramos mayor prescripción de *IECAs* en la mujer (34,2% frente a 26,9%,  $p = 0,028$ ), *ARA-II* (17,1% frente a 8,6%,  $p = 0,01$ ) así como el empleo de *IECAs* y/o *ARA-II* (50% frente a 35,2%,  $p = 0,0001$ ), lo cual podría justificarse por la mayor prevalencia de HTA y diabetes mellitus existente en el sexo femenino. En las mujeres

predominó la prescripción de *anticoagulantes orales* (acenocumarol o warfarina), en probable relación con su mayor prevalencia de fibrilación / flutter auricular como vimos anteriormente, en este sentido, 15 mujeres tomaban anticoagulantes orales (6,6%) comparado con otros 15 hombres (3,1%) ( $p = 0,027$ ). En la mujer se prescribió con más frecuencia fármacos *diuréticos* (27,6% frente a 12,7%,  $p = 0,0001$ ) y *antialdosterónicos* (3,5% frente a 1%,  $p = 0,025$ ), en probable relación con la mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca asociada (como veremos más adelante). No encontramos diferencias estadísticamente significativas en el empleo del resto de fármacos, tal como queda recogido en la tabla 5.

	<b>Global</b>	<b>Mujer</b>	<b>Hombre</b>	<b>P</b>
<b>AAS</b>	346 (48,4)	102 (44,7)	244 (50,1)	0,104
<b>Clopidogrel</b>	67 (9,4)	14 (6,1)	53 (10,9)	0,027
<b>Antiagregantes</b>	384 (53,7)	111 (48,7)	273 (56,1)	0,039
<b>Betabloqueantes</b>	246 (34,4)	70 (30,7)	176 (36,1)	0,089
<b>ACA</b>	205 (28,7)	67 (29,4)	138 (28,3)	0,744
<b>IECAs</b>	209 (29,2)	78 (34,2)	131 (26,9)	0,028
<b>ARA-II</b>	81 (11,3)	39 (17,1)	42 (8,6)	0,01
<b>IECA-ARAI</b>	285 (39,9)	114 (50)	171 (35,2)	0,0001
<b>Estatina</b>	221 (30,9)	58 (25,4)	163 (33,5)	0,018
<b>Fibrato</b>	21 (2,9)	4 (1,8)	17 (3,5)	0,147
<b>Ezetimida</b>	3 (0,4)	0 (0)	3 (0,6)	0,315
<b>Anticoagulantes</b>	30 (4,2)	15 (6,6)	15 (3,1)	0,027
<b>Nitratos</b>	204 (28,5)	69 (30,3)	135 (27,7)	0,269
<b>Trimetazidina</b>	40 (5,6)	13 (5,7)	27 (5,5)	0,528
<b>Diurético</b>	125 (17,5)	63 (27,6)	62 (12,7)	0,0001
<b>Antialdosterona</b>	13 (1,8)	8 (3,5)	5 (1)	0,025

**Tabla 5.** Tratamiento farmacológico previo. ACA = Antagonistas del calcio, IECAs = Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, ARA-II = antagonistas del receptor de la angiotensina. Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje del total del grupo (entre paréntesis).

#### 4.1.4. Comorbilidad asociada

a) *Anemia*. 192 pacientes (26,9%) presentaron en el momento del ingreso cifras reducidas de hemoglobina, predominando en el sexo femenino. De esta forma, 80 mujeres (35,1%) mostraron anemia frente a 112 hombres (23%) ( $p=0,001$ ).

b) *Índice de Charlson (Tabla 6)*. En las mujeres se observó mayor prevalencia de IC comparado con los hombres (28,5% frente a 12,3%,  $p=0,0001$ ), demencia (5,3% frente a 0,6%,  $p=0,0001$ ), DM avanzada con aparición de complicaciones crónicas en órganos diana (22,4% frente a 5,7%,  $p=0,0001$ ) e insuficiencia renal (29,8% frente a 21,4%,  $p=0,009$ ). Se observó además, la existencia de una tendencia no significativa a mostrar mayor prevalencia de enfermedad reumática en la mujer (3,5% frente a 1,4%,  $p=0,068$ ). Por el contrario, el hombre presentó mayor prevalencia de enfermedades broncopulmonares comparado con la mujer (18,7% frente a 8,8%,  $p=0,0001$ ) y ulcus péptico (9,7% frente a 5,7%,  $p=0,048$ ). En los varones se encontró además tendencia no significativa a mostrar mayores tasas de IAM (46,8% frente a 41,7%,  $p=0,113$ ), enfermedad arterial periférica (11,3% frente a 7,5%,  $p=0,070$ ) y ACV previo (9,9% frente a 7,5%,  $p=0,185$ ). No se encontró diferencias estadísticamente significativas en el resto de variables estudiadas, tal como se señala en la tabla 6. Destacar la ausencia de casos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en la muestra objeto de este estudio.

De acuerdo a la baremación explicada en el apartado anterior, se obtuvo un índice de Charlson (ICh) medio para el total de los sujetos de la muestra de 2,355, con una desviación estándar de  $\pm 2,132$ . La población femenina presentó una mayor comorbilidad asociada, con una cifra media de ICh mayor comparada con el hombre ( $2,679 \pm 2,411$  frente a  $2,203 \pm 1,973$ ,  $p=0,005$ ).

	<b>Global</b>	<b>Mujer</b>	<b>Hombre</b>	<b>P</b>
<b>IAM previo</b>	323 (45,2)	95 (41,7)	228 (46,8)	0,113
<b>IC previa</b>	125 (17,5)	65 (28,5)	60 (12,3)	0,0001
<b>E. arterial periférica</b>	72 (10,1)	17 (7,5)	55 (11,3)	0,070
<b>ACV previo</b>	65 (9,1)	17 (7,5)	48 (9,9)	0,185
<b>Demencia previa</b>	15 (2,1)	12 (5,3)	3 (0,6)	0,0001
<b>Broncopatía previa</b>	111 (15,5)	20 (8,8)	91 (18,7)	0,0001
<b>E. reumática previa</b>	15 (2,1)	8 (3,5)	7 (1,4)	0,068
<b>Úlcus péptico previo</b>	60 (8,4)	13 (5,7)	47 (9,7)	0,048
<b>E. Hepática leve</b>	45 (6,3)	17 (7,5)	28 (5,7)	0,236
<b>E. Hepática moderada-severa</b>	8 (1,1)	1 (0,4)	7 (1,4)	0,218
<b>DM leve-moderada</b>	199 (27,8)	60 (26,3)	139 (28,5)	0,299
<b>DM complicaciones crónicas</b>	79 (11)	51 (22,4)	28 (5,7)	0,0001
<b>Hemi/paraplejía</b>	17 (2,4)	6 (2,6)	11 (2,3)	0,471
<b>I.Renal (ClCr&lt;60 ml/min)</b>	172 (24,1)	68 (29,8)	104 (21,4)	0,009
<b>Tumor sólido maligno</b>	38 (5,3)	14 (6,1)	24 (4,9)	0,306
<b>Metástasis tumor sólido</b>	3 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)	0,685
<b>SIDA</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NS
<b>INDICE CHARLSON</b>	2,355 ± 2,132	2,679 ± 2,411	2,203 ± 1,973	0,005

**Tabla 6.** Cálculo del índice de Charlson. IAM = Infarto agudo de miocardio, IC =Insuficiencia cardiaca, ACV =Accidente cerebro-vascular, E =Enfermedad, I =Insuficiencia, SIDA =Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida. Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje del total del grupo (entre paréntesis).

#### 4.1.5. Conclusiones

Las mujeres ingresadas en nuestro centro por SCASEST son más ancianas comparado con los hombres, mostrando mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, tales como hipertensión arterial y diabetes mellitus, con mayor necesidad de aporte de insulina exógena para su correcto control glucémico y mayor porcentaje de aparición de complicaciones crónicas asociadas a esta entidad. Estos hallazgos podrían justificar su mayor prescripción de IECAs y/o ARA-II previo al ingreso hospitalario. Presentan además con más frecuencia que los varones ritmos cardiacos diferentes al sinusal (fibrilación/flutter auricular) y en consecuencia mayor



empleo de anticoagulantes orales, y una mayor tendencia a desarrollar anemia. Por el contrario muestran menor porcentaje de antecedentes de cardiopatía isquémica y realización de procedimientos de cateterismo cardiaco y revascularización coronaria, lo cual se traduce en el menor empleo de fármacos antiagregantes plaquetarios, beta-bloqueantes y estatinas previo al ingreso hospitalario. Las mujeres presentan con más frecuencia signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, lo cual se asocia a su mayor empleo de fármacos diuréticos y antagonistas de la aldosterona. El sexo femenino se relaciona con mayor prevalencia de demencia, enfermedad reumática e insuficiencia renal. En conclusión, los datos obtenidos reflejan una mayor senectud y comorbilidad asociada en la mujer ingresada por SCASEST en nuestro centro.

## **4.2. PARÁMETROS RELACIONADOS CON EL SCASEST**

### **4.2.1. Tipo de SCASEST**

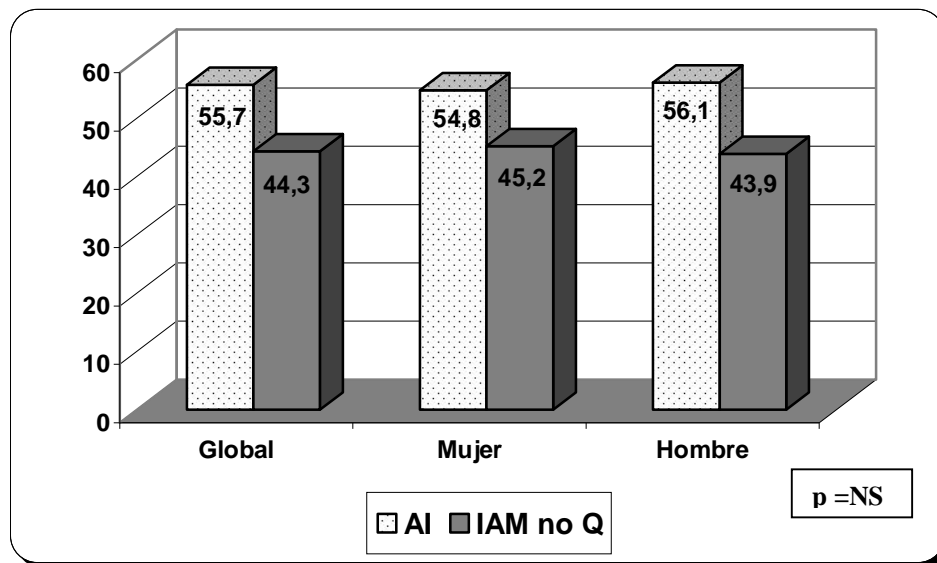
398 pacientes (55,7%) ingresaron por *angina inestable* (AI), sin encontrar diferencias significativas en relación al género. El 54,8% (125 sujetos) de las mujeres presentaron AI comparado con el 56,1% (273) de los hombres ( $p=0,42$ ).

317 pacientes (44,3%) ingresaron por *infarto agudo de miocardio (IAM) sin onda Q*, sin encontrar nuevamente diferencias de sexo (45,2% de mujeres (103) frente al 43,9% (214) de los hombres,  $p=0,40$ ) (*Figura 1*).

### **4.2.2. Cambios documentados en el ECG de superficie**

a) *Cambios en el segmento ST*. 236 pacientes (33%) mostraron durante la fase aguda evento isquémico cambios del segmento ST documentados en el ECG de superficie, predominado en el sexo femenino, aunque sin alcanzar la significación estadística. De este modo, se objetivó cambios dinámicos del ST en 83 mujeres (36,4%) comparado con 153 hombres (31,4%),  $p=0,109$ .

b) *Cambios en la onda T*. 115 pacientes (16,1%) mostraron durante la fase aguda evento isquémico cambios dinámicos de la onda T documentados en el ECG de superficie, sin encontrar diferencias estadísticamente significativa en relación al género. Se objetivó cambios de la onda T en 38 mujeres (16,7%) comparado con 77 hombres (15,8%),  $p=0,425$ .



**Figura 1.** Distribución del tipo de SCASEST. Resultados expresados en porcentaje del total del grupo.

#### 4.2.3. Marcadores de daño miocárdico

a) *Troponina T (TnT)*. 317 (44,3%) pacientes presentaron valores de TnT considerados como anormales ( $>0,1$  nanogramo/ml), sin encontrar diferencias en la distribución del género (103 mujeres (45,2%) frente a 214 hombres (43,9%),  $p=0,409$ ). Por el contrario, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación al sexo en el pico máximo alcanzado de TnT en aquellos pacientes con TnT positiva, tras

la realización de la seriación enzimática ( $0,264 \pm 0,646$  en mujeres comparado con  $0,383 \pm 0,825$ ,  $p = 0,059$ ).

b) *Creatín fosfokinasa (CPK) y fracción MB (CPK-MB)*. Del total de los 317 pacientes ingresados por IAM no Q, 190 (59,9%) elevaron CPK durante la seriación enzimática efectuada en Urgencias, analizándose el pico máximo de CPK y CPK (MB) tras completar la misma. Se encontró diferencias estadísticamente significativas en relación al sexo, con pico de CPK máximo de  $1027,790 \pm 789,916$  en hombres frente a  $774,670 \pm 465,971$  en mujeres ( $p = 0,034$ ) y pico máximo de CPK-MB de  $151,890 \pm 125,284$  en hombres frente a  $122,080 \pm 101,113$  ( $p = 0,133$ ).

#### **4.2.4. TIMI Risk Score**

El *TIMI Risk Score* medio calculado para el total de la muestra fue 2,840 con una desviación estándar de  $\pm 1,373$ . Se encontró peor puntuación en la mujer comparado con el hombre ( $3,1 \pm 1,334$  frente a  $2,73 \pm 1,376$ ,  $p = 0,001$ ). De esta forma, se observó una puntuación TIMI de riesgo (considerada como  $\geq 3$ ) con más frecuencia en la mujer (163 mujeres (71,5%) frente a 275 hombres (56,5%),  $p = 0,0001$ ).

#### **4.2.5. Complicaciones en fase aguda**

a) *Insuficiencia cardiaca*. 106 pacientes (14,8%) presentaron en el contexto del SCASEST signos y/o síntomas de IC, predominando de forma manifiesta en el sexo femenino. De este modo, 59 mujeres (25,9%) mostraron IC frente a 47 (9,7%) hombres ( $p = 0,0001$ ). 35 (4,9%) pacientes debutaron con shock cardiogénico, predominando nuevamente en la mujer (20 mujeres (8,8%) frente a 15 hombres (3,1%),  $p = 0,001$ ). Tras el análisis conjunto con posibles variables de confusión, entre las que se incluyeron la presencia de HTA, DM, dislipemia, tratamiento farmacológico previo, comorbilidad expresada mediante el índice de Charlson, el score TIMI, anemia, disfunción ventricular

sistólica, FA-flutter auricular y la edad, el sexo femenino se mostró como predictor independiente de aparición de SCASEST complicado con IC (véase tabla 7).

	<b>ODDS RATIO (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b>Sexo femenino</b>	<b>2,13 (1,27-3,55)</b>	<b>0,004</b>
<b>Edad</b>	1,04 (1,01-1,07)	0,003
<b>Índice de Charlson</b>	1,33 (1,18-1,49)	0,0001
<b>TIMI Risk Score</b>	1,27 (1,01-1,59)	0,039
<b>Anemia</b>	1,83 (1,07-3,10)	0,025
<b>Disfunción sistólica VI</b>	2,23 (1,32-3,76)	0,002
<b>Beta-bloqueante previo</b>	0,46 (0,26-0,82)	0,008
<b>IECAs previo</b>	0,58 (0,33-1,02)	0,061

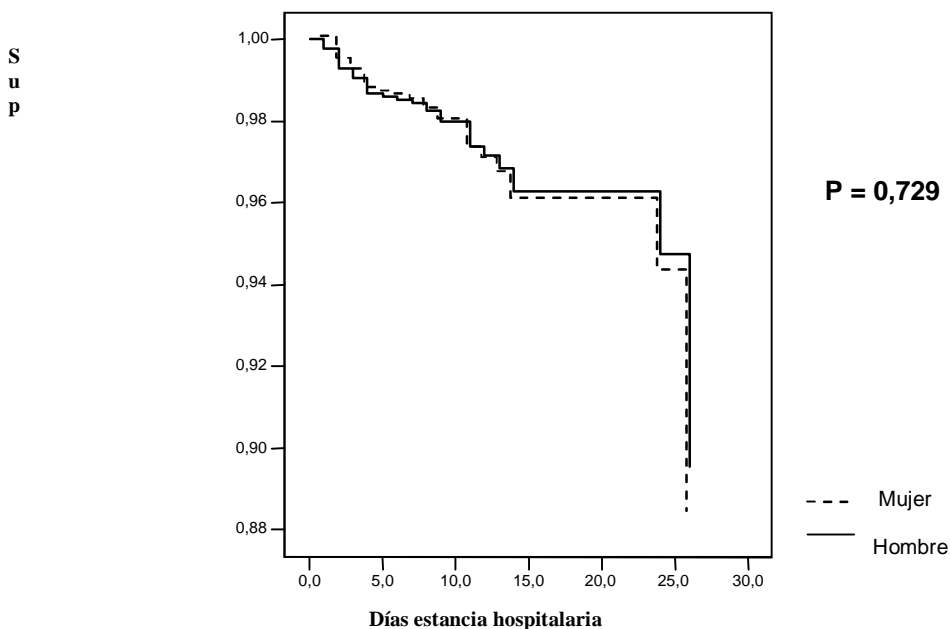
**Tabla 7.** Predictores independientes de aparición de SCASEST complicado en fase aguda con IC.

*b) Isquemia recurrente.* 31 pacientes (4,3%) presentaron isquemia recurrente (IR) tras el evento coronario agudo, siendo más frecuente en el sexo masculino, aunque sin alcanzar la significación estadística. De este modo, 23 hombres (4,7%) mostraron IR frente a 8 (3,5%) mujeres ( $p = 0,298$ ).

*c) Eventos arrítmicos mayores.* 20 pacientes (2,8%) presentaron eventos arrítmicos mayores durante la fase aguda del evento isquémico. No se encontró diferencias significativas en relación al género (7 (3,1%) mujeres frente a 13 (2,7%) hombres,  $p = 0,465$ ). En la mujer predominó la aparición de bloqueo AV avanzado, con 5 casos de los 7 producidos (71,4%), mientras que en el hombre predominó la aparición

de arritmias ventriculares malignas con 9 casos sobre 13 posibles (69,2%), no alcanzándose la significación estadística, probablemente por el escaso número de eventos producidos ( $p = 0,182$ ).

d) *Mortalidad.* 40 pacientes (5,6%) fallecieron durante el ingreso hospitalario, todos ellos de causa atribuible cardiovascular. Se observó mayores tasas de mortalidad en mujeres al compararlas con los hombres, aunque sin alcanzar significación estadística. De este modo, 17 mujeres (7,5%) fallecieron en el marco intrahospitalario, frente a 23 hombres (4,7%),  $p = 0,097$ . Al realizar el análisis de supervivencia mediante regresión de Cox, incluyéndose las mismas variables introducidas en el apartado de SCASEST complicado con IC, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación al género, con una OR en la mujer de 0,87 (IC del 95%, 0,41-1,86). (Véase figura 2).

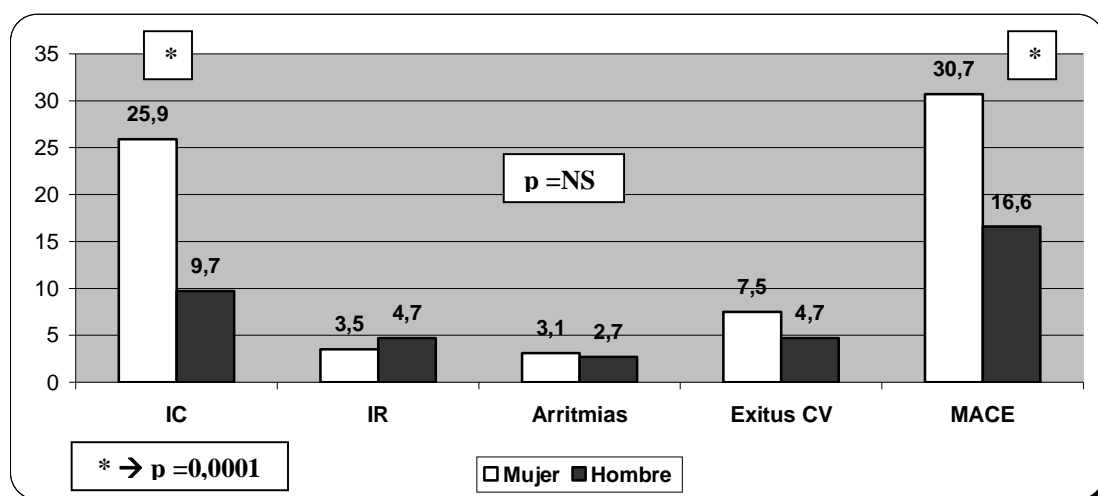


**Figura 2.** Gráfica de supervivencia acumulada según el género.

e) *Eventos cardiovasculares mayores*. 151 pacientes (21,1%) presentaron algún tipo de complicación cardiovascular atribuible al evento coronario agudo, predominando de forma significativa en el sexo femenino. De hecho, 70 mujeres (30,7%) frente a 81 hombres (16,6%) mostraron algún tipo de evento cardiovascular mayor ( $p = 0,0001$ ). Esta marcada diferencia, se debe principalmente al mayor porcentaje de IC asociado al SCA que encontramos en la mujer. El sexo femenino se mostró como predictor independiente de aparición de SCASEST complicado en el análisis multivarido, tal como se representa en la *tabla 8*.

	<b>ODDS RATIO (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b>Sexo femenino</b>	<b>1,73 (1,07-2,80)</b>	<b>0,024</b>
<b>DM</b>	2,10 (1,24-3,56)	0,006
<b>Indice de Charlson</b>	1,53 (1,35-1,73)	0,0001
<b>TIMI Risk Score</b>	1,63 (1,31-2,02)	0,0001
<b>Anemia</b>	2,57 (1,58-4,17)	0,0001
<b>Disfunción sistólica VI</b>	1,97 (1,21-3,21)	0,006
<b>Beta-bloqueante previo</b>	0,40 (0,23-0,70)	0,001
<b>IECAs previo</b>	0,49 (0,29-0,84)	0,010

**Tabla 8.** Predictores independientes de aparición de SCASEST complicado.



**Figura 3.** Complicaciones en fase aguda. IC =Insuficiencia cardiaca, IR=Isquemia recurrente, MACE =Eventos cardiovasculares mayores. Resultados expresados en porcentaje del total del grupo.

Se analizaron los predictores independientes de mortalidad intrahospitalaria en relación al género del paciente, incluyéndose en el análisis multivariado variables tales como la edad, la presencia de FRCV (HTA, DM y/o dislipemia), anemia, ingreso hospitalario por IAM no Q, índice de Charlson, TIMI Risk Score y disfunción sistólica del VI. En la mujer, un índice de Charlson mayor y el ingreso por IAM sin onda Q predecían mayor mortalidad durante la fase hospitalaria (OR 1,36, IC del 95%, 1,18-1,56 y OR 8,50, IC del 95%, 1,09-66,10, respectivamente). Por otro lado, la presencia de HTA, DM y un mayor índice de Charlson se mostraron como predictores independientes de mortalidad en fase aguda (OR 2,66, IC del 95%, 1,09-6,51, OR 3,61, IC del 95%, 1,24-10,50 y OR 1,67, IC del 95%, 1,41-1,98, respectivamente).

#### 4.2.6. Conclusiones

No se encontraron diferencias significativas en relación al género con respecto a la forma de presentación del SCASEST, ya sea angina inestable o IAM sin onda Q.

Tampoco en la aparición de cambios dinámicos documentados en el ECG de superficie durante la fase aguda del evento isquémico, si bien, existió una tendencia no significativa hacia una mayor frecuencia en el desarrollo de cambios evolutivos del segmento ST en la mujer. No encontramos diferencias significativas en los porcentajes de pacientes con troponina T positiva en relación al sexo, no obstante, en aquellos pacientes que elevaron marcadores de daño miocárdico tras la realización de la seriación enzimática, fueron los hombres los que generaron un mayor pico tanto de TnT, como de CPK y CPK (MB).

Las mujeres tuvieron formas de presentación del SCASEST de mayor riesgo, con mayor frecuencia de aparición de IC incluida shock cardiogénico, persistiendo esta diferencia tras el ajuste. Además, en éstas se encontraron mayores porcentajes de mortalidad intrahospitalaria comparado con los hombres, si bien se observó que esta diferencia desaparecía tras el ajuste. En ambos géneros, un índice de Charlson más elevado se relacionó con un pronóstico más desfavorable durante la fase hospitalaria.

### **4.3. PARÁMETROS FASE HOSPITALARIA**

#### **4.3.1. Lugar de procedencia**

449 pacientes (62,8%) ingresaron en nuestro centro desde Urgencias, mientras que 255 pacientes (35,7%) ingresaron directamente a la Unidad Coronaria. Tan sólo 11 pacientes procedían de otros servicios, entre lo que se incluyeron Angiología y Cirugía Vascular, Nefrología, Neumología, Digestivo y Neurología. No encontramos diferencias significativas en relación al lugar de procedencia de los pacientes, según su género. De este modo, 150 mujeres (65,8%) fueron ingresadas en planta hospitalaria desde Urgencias, 74 (32,5%) desde la Unidad Coronaria y 4 (1,8%) mujeres fueron



traslados interservicios. Por otro lado, 299 hombres (61,4%) procedieron de Urgencias, 181 (37,2%) de la Unidad Coronaria y 7 (1,4%) de otros servicios ( $p = 0,462$ ).

En lo referente al servicio al cual fueron ingresados los pacientes, Cardiología o Medicina Interna, tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en relación al sexo ( $p = 0,461$ ). De este modo, 673 pacientes (94,1%) ingresaron a cargo de Cardiología, 15 sujetos (2,1%) a cargo de Medicina Interna y tan sólo 1 (0,1%) a cargo de otros servicios (concretamente Angiología y Cirugía Vascular). Los 26 pacientes restantes (3,6%) fallecieron en Urgencias o en la Unidad Coronaria. En lo referente al sexo femenino, 211 mujeres (92,5%) fueron ingresadas a cargo de Cardiología, 7 (3,1%) a cargo de Medicina Interna, mientras que las 10 restantes (4,4%) fallecieron antes de subir a planta. Por el otro lado, 462 hombres (94,9%) fueron asignados a Cardiología, 8 (1,6%) a Medicina Interna, 1 (0,2%) a Angiología y finalmente 16 (3,3%) fallecieron en Urgencias o la Unidad Coronaria.

#### **4.3.2. Estancia media**

La estancia media hospitalaria fue de 7,32 días, con una desviación estándar de  $\pm 4,86$  días. En mujeres fue mayor que en hombres, con una estancia media de  $8,19 \pm 6,30$  días comparado con  $6,91 \pm 3,95$  días ( $p = 0,001$ ).

#### **4.3.3. Parámetros bioquímicos**

a) *Perfil glucémico.* Se determinaron las cifras de glucemia venosa en la fase aguda del evento coronario, además de las cifras de hemoglobina glicosilada (HBA1c) en sangre durante la estancia hospitalaria del paciente. Las cifras medias de glucemia obtenidas en los 715 pacientes incluidos en nuestro estudio fueron  $140,13 \pm 70,53$  mg/dl. Se encontró diferencias significativas en función del género del paciente, de tal forma que las mujeres presentaron cifras mayores comparado con los hombres, lo cual va en consonancia con la mayor prevalencia de diabetes mellitus en la población

femenina, como señalamos el anterior apartado. Las cifra media de glucemia fue  $154,36 \pm 82,31$  mg/dl en la mujer, frente a  $133,47 \pm 63,28$  mg/dl en el hombre ( $p = 0,0001$ ). Esta diferencia también la encontramos en las cifras de HbA1c en los 205 (28,6%) pacientes analizados. La cifra media de HbA1c en esta muestra de pacientes fue  $6,77 \pm 1,55$  %. En las 62 mujeres estudiadas (27,2%), fue  $7,37 \pm 1,48$  %, comparado con cifras de  $6,51 \pm 1,51$  % encontradas en los 143 hombres (29,3%) analizados ( $p = 0,0001$ ).

*b) Perfil lipídico.* Se analizó el perfil lipídico en 519 pacientes (72,5%) durante el ingreso hospitalario, de los que 155 fueron mujeres y 364 varones. Las cifras medias de colesterol total fueron  $183,87 \pm 38,85$  mg/dl,  $108,43 \pm 32,25$  mg/dl de colesterol LDL,  $41,85 \pm 10,94$  mg/dl de colesterol HDL y  $171,42 \pm 106,58$  mg/dl de triglicéridos. En las mujeres se encontraron cifras más elevadas de colesterol total ( $190,34 \pm 39,25$  mg/dl) y colesterol HDL ( $46,59 \pm 10,92$  mg/dl) comparado con los hombres ( $181,12 \pm 38,40$  mg/dl y  $39,83 \pm 10,32$  mg/dl respectivamente), en ambos casos con significación estadística ( $p = 0,013$  y  $0,0001$ , respectivamente). Estas diferencias podrían explicarse por la mayor prescripción previa al ingreso hospitalario de estatinas en hombres. No encontramos diferencias significativas en relación al sexo en las cifras de colesterol LDL ni de triglicéridos en plasma (véase *Tabla 9*).

	<b>Global</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>P</b>
<b>Colesterol total</b>	183,87 (38,85)	190,34 (39,25)	181,12 (38,40)	0,013
<b>c-LDL</b>	108,43 (32,25)	109,79 (33,38)	107,86 (31,79)	0,532
<b>c-HDL</b>	41,85 (10,94)	46,59 (10,92)	39,83 (10,32)	0,0001
<b>Triglicéridos</b>	171,42 (106,58)	170,67 (108,93)	171,74 (105,72)	0,917

**Tabla 9.** Perfil lipídico en fase intrahospitalaria. Resultados expresados en cifras medias (mg/dl) y desviación estándar (entre paréntesis).

b) *Función renal.* Se analizaron las cifras de creatinemia de los 715 pacientes durante la fase aguda del evento coronario. La cifra media de creatinemia fue de  $1,20 \pm 3,12$  mg/dl. No se encontraron diferencias significativas en relación al género del paciente, con cifras medias de creatinemia de  $1,04 \pm 0,48$  mg/dl en mujeres y de  $1,27 \pm 3,77$  mg/dl en varones ( $p = 0,34$ ). No obstante, al calcular las cifras de aclaramiento de creatinina, se observó una función renal más reducida en las mujeres ( $66,95 \pm 26,70$  ml/min frente a  $78,24 \pm 22,44$  ml/min,  $p = 0,0001$ ). Los porcentajes de insuficiencia renal fueron previamente expuestos (véase índice de Charlson).

c) *Hemoglobina en sangre.* Se analizaron las cifras de hemoglobina en sangre (Hb) en los 715 pacientes durante el ingreso hospitalario. La cifra media de Hb fue  $13,23 \pm 1,80$  g/dl, encontrándose cifras más reducidas en las mujeres comparado con los hombres ( $12,18 \pm 1,51$  g/dl frente a  $13,71 \pm 1,72$  g/dl,  $p = 0,0001$ ). Los porcentajes de anemia fueron previamente expuestos (véase comorbilidad asociada).

#### **4.3.4. Pruebas diagnósticas intrahospitalarias**

a) *Ecocardiograma-doppler.* A 220 pacientes (30,8%) se les efectuó al menos un estudio ultrasónico durante su ingreso hospitalario, predominantemente en el sexo femenino. En este sentido, a 88 mujeres (38,6%) se les realizó al menos un ecocardiograma comparado con los 132 hombres (27,1%) ( $p = 0,001$ ). Se encontraron además diferencias significativas en los porcentajes de disfunción ventricular sistólica medida por ecocardiografía en relación al género del paciente (véase Tabla 10).

	<b>Global</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>P</b>
<b>ECO realizado</b>	220 (30,8)	88 (38,6)	132 (27,1)	0,022
<b>FSG conservada</b>	111 (15,5)	45 (19,7)	66 (13,6)	
<b>Disfunción leve</b>	33 (4,6)	16 (7)	17 (3,5)	
<b>Disfunción moderada</b>	32 (4,5)	11 (4,8)	21 (4,3)	
<b>Disfunción severa</b>	44 (6,2)	16 (7)	28 (5,7)	

**Tabla 10.** Función sistólica global medida por ecocardiografía. FSG =Función sistólica global del ventrículo izquierdo. Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje del total del grupo (entre paréntesis).

*b) Holter.* Tan solo 1 paciente (0,1%) se realizó un Holter durante su estancia hospitalaria, siendo de sexo masculino.

*c) Prueba de esfuerzo.* A 119 pacientes (16,6%) se les solicitó una prueba de esfuerzo durante su ingreso hospitalario, existiendo un predominio por el sexo masculino. De esta forma, 94 hombres (19,3%) realizaron una ergometría frente a 25 mujeres (11%) ( $p = 0,003$ ). No encontramos diferencias significativas en relación al género en lo referente al resultado de este test (*Véase tabla 11*).

	<b>Global</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>P</b>
<b>Negativa</b>	30 (24,8)	6 (24)	24 (25)	0,304
<b>Positiva</b>	53 (43,8)	14 (56)	39 (40,6)	
<b>No concluyente</b>	38 (31,4)	5 (20)	33 (34,4)	

**Tabla 11.** Resultado de la prueba de esfuerzo. Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje del total del grupo (entre paréntesis).

d) *Estudios isotópicos.* A 41 pacientes (5,7%) se les realizó al menos un estudio isotópico durante su ingreso hospitalario, con predominio por el sexo femenino, aunque sin alcanzar la significación estadística, probablemente en relación con el escaso número de pruebas solicitadas. De este modo, a 17 mujeres (7,5%) se les efectuó un estudio gammagráfico frente a 24 hombres (4,9%) ( $p = 0,120$ ). No encontramos diferencias significativas en función del sexo en relación al tipo de test realizado (esfuerzo o estrés farmacológico), prescribiéndose 10 gammagrafías de esfuerzo (59%) y 7 de estrés farmacológico (41%) en las mujeres, comparado con 13 (54%) y 11 (46%) respectivamente en los hombres ( $p = 0,38$ ). De la misma forma, no se encontraron diferencias en los porcentajes de positividad del estudio isotópico (8 (47%) en mujeres comparado con 13 (54%) en hombres,  $p = 0,549$ ).

e) *Cateterismo cardiaco.* A 514 pacientes (71,9%) se les realizó un cateterismo cardiaco durante el ingreso hospitalario, con predominio por el sexo masculino. De tal modo, el cateterismo fue efectuado en 363 hombres (74,5%) frente a 151 mujeres (66,2%) ( $p = 0,014$ ). Al incluir en el análisis posibles variables confundentes, tales como la edad del paciente, la comorbilidad asociada expresada mediante el índice de Charlson, la presencia a no de anemia e insuficiencia renal, el score TIMI o la aparición de eventos cardiovasculares asociados al SCASEST, se observó como desaparecía este sesgo de género, por lo cual, el sexo femenino no se encontró que fuese un predictor negativo de realización de cateterismo cardiaco (véase tabla 12).

No se encontró diferencias significativas en el *carácter urgente* del mismo. Así, 97 procedimientos se consideraron urgentes (13,6%), correspondiendo 28 de ellos a mujeres (18,5%) y 69 hombres a hombres (19%) ( $p = 0,505$ ).

	<b>ODDS RATIO (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<i>Sexo femenino</i>	<b>0,85 (0,59-1,23)</b>	<b>0,400</b>
Edad (años)	0,95 (0,93-0,96)	0,0001
Indice de Charlson	0,86 (0,77-0,96)	0,007
Anemia	0,87 (0,57-1,31)	0,506
Insuficiencia renal	0,69 (0,42-1,14)	0,150
TIMI Risk Score	1,37 (1,18-1,60)	0,0001
MACE ingreso	1,06 (0,67-1,69)	0,779

**Tabla 12.** Predictores independientes de realización de cateterismo cardiaco durante el ingreso hospitalario.

El *período de tiempo* medio, expresado en horas, comprendido entre la instauración de los síntomas y la realización del cateterismo cardiaco fue de  $85,18 \pm 60,08$  horas. Existió mayor retraso a la hora de proceder a la realización de la coronariografía en la mujer, comparado con el hombre, sin alcanzar la significación estadística ( $91,25 \pm 61,25$  horas frente a  $82,66 \pm 59,19$  horas,  $p = 0,14$ ).

En 36 procedimientos (7%) ocurrió algún tipo de *complicación* relacionada con el propio cateterismo cardiaco y/o angioplastia si procediese, siendo más frecuentes en el sexo femenino. De este modo, en 16 de los procedimientos realizados a mujeres (10,6%) ocurrió algún tipo de complicación, frente a 20 (5,5%) de los efectuados en los hombres ( $p = 0,034$ ). No se encontró diferencias de género en el tipo de complicación producida (*tabla 13*).

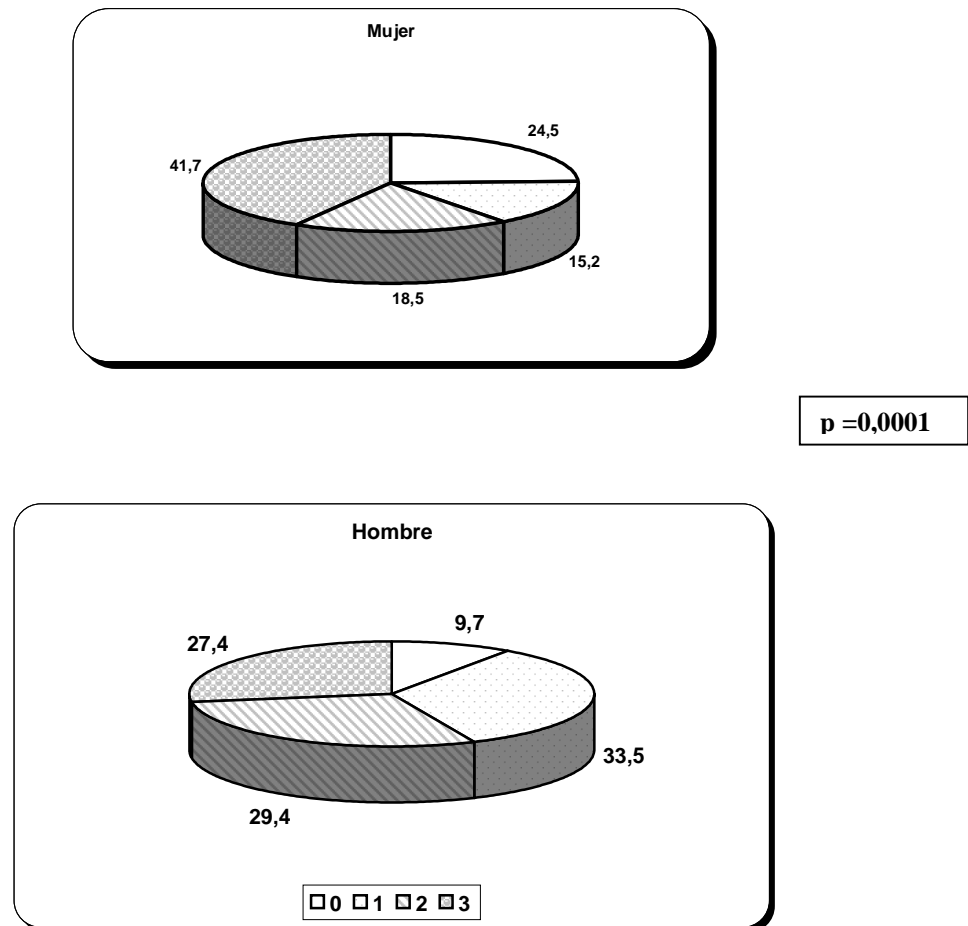
	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>p</b>
<b>Vasculares</b>	6 (4)	4 (1,1)	0,173
<b>Nefrotoxicidad</b>	1 (0,7)	5 (1,4)	
<b>Isquemia</b>	3 (2)	6 (1,7)	
<b>ACV-AIT</b>	1 (0,7)	1 (0,3)	
<b>Exitus</b>	3 (2)	3 (0,8)	
<b>Otras</b>	2 (1,3)	1 (0,3)	

**Tabla 13.** Tipo de complicación secundaria a la realización del cateterismo durante el ingreso. Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje del total del grupo (entre paréntesis).

En 450 procedimientos (62,9%), se realizó además de una coronariografía, una *ventriculografía*, siendo más frecuente en el sexo masculino. En 327 cateterismos en hombres (67,1%) se efectuó una *ventriculografía*, comparado con los 123 (53,9%) de las mujeres ( $p=0,0001$ ). Este hallazgo puede explicarse por la mayor prevalencia de DM y enfermedad renal de la mujer, conduciendo a su vez a la mayor realización de pruebas diagnósticas no invasivas a la hora de cuantificar la FVI.

En lo referente al *número de lesiones coronarias angiográficamente significativas* diagnosticadas, se encontró que en 72 pacientes (14,1%) existía ausencia de las mismas (“arterias coronarias normales”), con clara predisposición por el sexo femenino (37 mujeres (24,5%) frente a 35 hombres (9,7%),  $p=0,0001$ ). De la misma manera, en las mujeres se encontró el extremo opuesto, apareciendo de forma más frecuente la

existencia de enfermedad coronaria de tres vasos (63 mujeres (41,7%) comparado con 99 hombres (27,4%),  $p=0,0001$ ) (véase Figura 4).



**Figura 4.** Lesiones coronarias angiográficamente significativas. . Resultados expresados en porcentaje del total del grupo.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la localización de las lesiones en relación al género del paciente. (Véase *Tabla 14*).



	<b>Global</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>P</b>
<b>TCI</b>	42 (8,2)	13 (8,6)	29 (8)	0,476
<b>DA</b>	329 (64,3)	101 (66,9)	228 (63,2)	0,242
<b>Cx</b>	269 (52,5)	77 (51)	192 (53,2)	0,361
<b>CD</b>	298 (58,2)	86 (57)	212 (58,7)	0,392

**Tabla 14.** Localización de lesión coronaria significativa. TCI =Tronco coronario izquierdo, DA = Descendente anterior, Cx = Circunfleja, CD = Coronaria derecha. . Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje del total del grupo (entre paréntesis).

De la misma forma, no encontramos diferencias estadísticamente significativas según el sexo en lo referente a la localización de la lesión dentro del vaso coronario. De las 101 mujeres que presentaron enfermedad significativa de la arteria *descendente anterior*, 19 se localizaron en el tercio proximal (12,6%), 31 en el tercio medio (20,5%), 9 en el tercio distal (6%), 5 en alguna diagonal (3,3%), 35 mostraron lesión en múltiples segmentos (23,2%) y en 2 se evidenció reestenosis intrastent (1,3%). En lo referente a los hombres, 56 mostraron lesión en el tercio proximal (15,5%), 62 en el tercio medio (17,2%), 14 en el tercio distal (3,9%), 18 en alguna diagonal (5%), 74 mostraron lesión en múltiples segmentos (20,5%) y en 4 se evidenció reestenosis intrastent (1,1%) (p =0,70). De las 77 mujeres que presentaron enfermedad significativa de la arteria *circunfleja*, 22 se localizaron en el tercio proximal (14,6%), 12 en el tercio medio (7,9%), 4 en el tercio distal (2,6%), 22 en alguna marginal (14,6%), 17 mostraron lesión en múltiples segmentos (11,3%) y no se evidenciaron reestenosis intrastent. En lo referente a los hombres, 49 mostraron lesión en el tercio proximal (13,6%), 19 en el tercio medio (5,3%), 11 en el tercio distal (3%), 66 en alguna marginal (18,3%), 44 mostraron lesión en múltiples segmentos (12,2%) y en 3 se evidenció reestenosis

intrastent (0,8%) ( $p = 0,718$ ). De las 86 mujeres que presentaron enfermedad significativa de la arteria coronaria derecha, 24 se localizaron en el tercio proximal (15,9%), 12 en el tercio medio (7,9%), 5 en el tercio distal (3,3%), 7 a nivel de descendente posterior /tronco posterolateral (4,6%), 37 mostraron lesión en múltiples segmentos (24,5%) y en 1 se evidenció reestenosis intrastent (0,7%). En lo referente a los hombres, 71 mostraron lesión en el tercio proximal (19,7%), 46 en el tercio medio (12,7%), 14 en el tercio distal (3,9%), 21 a nivel de la descendente posterior /tronco posterolateral (5,8%), 55 mostraron lesión en múltiples segmentos (15,2%) y en 5 se evidenció reestenosis intrastent (1,4%) ( $p = 0,174$ ).

Finalmente, de los 514 pacientes a los que se le realizó cateterismo cardiaco durante el ingreso, 37 habían recibido previamente cirugía de revascularización coronaria (sobre un total de 51 casos en nuestra muestra global, 12 mujeres y 39 hombres), encontrándose lesiones en alguno de los puentes aorto-coronarios en 34 de ellos (91,9%), sin encontrar diferencias significativas en relación al género. De éstos, 8 sujetos eran mujeres, encontrándose lesión de algún by-pass en la totalidad de los casos (100%), y 28 eran hombres, encontrándose lesión en 26 de ellos (89,7%) ( $p = 0,47$ ).

f) *Función sistólica del ventrículo izquierdo*. Se cuantificó durante el ingreso hospitalario la FVI de 664 pacientes (92,9%) ya sea mediante ecocardiografía y/o ventriculografía, de los cuales 209 sujetos eran mujeres y 455 hombres. No encontramos diferencias significativas en relación al sexo con respecto a los porcentajes de cuantificación de la FVI ni en los porcentajes de disfunción ventricular sistólica (véase Tabla 15). La fracción de eyección media del ventrículo izquierdo de los pacientes a su ingreso fue  $56,39 \pm 13,03\%$ . En las mujeres fue  $57,83 \pm 13,01\%$  y en hombres  $55,85 \pm 13,01\%$  ( $p = 0,147$ ).

	<b>Global</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>P</b>
<b>FVI medida</b>	664 (92,9)	209 (91,7)	455 (93,4)	0,832
<b>FSG conservada</b>	395 (55,4)	125 (54,8)	270 (55,6)	
<b>Disfunción leve</b>	98 (13,7)	28 (12,3)	70 (14,4)	
<b>Disfunción moderada</b>	89 (12,4)	28 (12,3)	61 (12,5)	
<b>Disfunción severa</b>	82 (11,3)	28 (12,3)	54 (10,9)	
<b>FVI deprimida</b>	171 (23,7)	56 (24,6)	115 (23,4)	0,361

**Tabla 15.** Resultados de cuantificación de la FVI. Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje del total del grupo (entre paréntesis).

#### 4.3.5. Revascularización coronaria

A 514 pacientes se les realizó al menos un cateterismo cardiaco durante el ingreso, de los cuales 363 fueron hombres (70,6%) y 151 fueron mujeres (29,4%). En 308 sujetos (60,2%) se asoció al procedimiento la *angioplastia coronaria con implante de stent*, especialmente en el sexo masculino. En 228 hombres se llevó a cabo la revascularización percutánea (63,2%) comparado con 80 mujeres (53%),  $p = 0,021$ . Tan sólo 14 intentos de angioplastia resultaron *fallidas* (2,7%), sin encontrarse relación significativa con el sexo (3 mujeres (2%) frente a 11 hombres (3%),  $p = 0,37$ ).

En lo referente al *tipo de stent* empleado en la angioplastia, en 69 pacientes (22,4%) se empleó el stent convencional, en 202 farmacoactivo (65,6%) y en 37 fue una combinación de ambos (12%). No se encontraron diferencias de género en el tipo de stent implantado. En 16 mujeres (20%) fue convencional, 51 farmacoactivo (63,8%) y 13 (16,3%) de ambos tipos; mientras que en 53 hombres (23,3%) fue convencional, 151 (66,1%) recubierto y 24 (10,6%) combinado ( $p = 0,38$ ).

Al analizar el *tipo de stent liberador de drogas* empleado, se observó que predominó en stent recubierto de paclitaxel, implantado en 126 pacientes (52,7%), seguido del recubierto de rapamicina con 94 casos (39,3%), seguido de la combinación de ambos con 14 casos (5,9%) y finalmente los recubiertos de zotarolimus o everolimus con 5 casos (2,1%), explicado por su incorporación más reciente. Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en relación al sexo con respecto a este punto, si bien en mujeres predominó el empleo de stent recubierto de rapamicina (48,4%), mientras que en el hombre predominó el empleo del stent recubierto de paclitaxel (56%) (véase tabla 16).

	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>p</b>
<b>Rapamicina</b>	31 (48,4)	63 (36)	0,281
<b>Paclitaxel</b>	28 (43,8)	98 (56)	
<b>Rapa-paclitaxel</b>	3 (4,7)	11 (6,3)	
<b>Everolimus/Zotarolimus</b>	2 (3,1)	3 (1,7)	

**Tabla 16.** Tipo de stent liberador de drogas. Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje del total del grupo (entre paréntesis).

No se encontró diferencias estadísticamente significativas en relación al sexo en cuanto al *número medio de stents implantados* por paciente, siendo  $1,05 \pm 1,34$  en mujeres y de  $1,14 \pm 1,19$  en hombres ( $p = 0,39$ ).

Se encontró una tendencia no significativa a una mayor revascularización percutánea de lesiones severas de DA y CD en mujeres comparado con los hombres, sin encontrar otras diferencias en el resto de lesiones del árbol coronario (véase tabla 17).

	<b>Global</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>P</b>
<b>TCI</b>	12 (3,9)	4 (5)	8 (3,5)	0,381
<b>DA</b>	159 (51,6)	47 (58,8)	112 (49,1)	0,088
<b>Cx</b>	108 (35,1)	23 (28,8)	85 (37,3)	0,107
<b>CD</b>	113 (36,7)	35 (43,8)	78 (34,2)	0,083
<b>Puente Safena</b>	9 (2,9)	1 (1,3)	8 (2,9)	0,273

**Tabla 17.** Tipo de lesión coronaria revascularizada mediante stent. Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje del total del grupo (entre paréntesis).

Se analizó la *longitud máxima de la o las lesiones angiográficas* observadas en los 440 pacientes en los que se documentó enfermedad coronaria de al menos un vaso, así como la *longitud y diámetro mayores del stent implantado* si procediese, con el fin de profundizar en la anatomía coronaria de estos pacientes. No se encontraron diferencias de género en relación a la longitud mayor de la estenosis coronaria ( $17,48 \pm 12,13$  mm en la mujer comparado con  $18,20 \pm 12,65$  mm en el hombre,  $p = 0,65$ ), ni en relación a la longitud mayor del stent implantado ( $19,21 \pm 6,09$  mm frente a  $18,96 \pm 5,47$  mm respectivamente,  $p = 0,74$ ), aunque se encontró un menor calibre del stent implantado en la mujer ( $2,85 \pm 0,39$  mm frente a  $3,15 \pm 0,40$  mm,  $p = 0,048$ ), lo cual podría explicarse por el menor tamaño de las arterias coronarias de la mujer comparado con el hombre, acorde con su menor superficie corporal.

210 pacientes recibieron tratamiento con *inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa* (anti IIb-IIIa) (29,4%), siendo los dos empleados en nuestro centro el abciximab y el tirofiban. No se encontró diferencias en relación al género del paciente, con 67 mujeres (29,4%) que recibieron este grupo de fármacos comparado con 143 hombres (29,4%)

( $p=0,53$ ). Tampoco se observó diferencias significativas en cuanto al tipo de anti IIB-IIIa empleado en relación al sexo; a 33 mujeres (49,3%) se le pautó tirofiban y a 34 (50,7%) abciximab, comparado con 84 (58,7%) y 59 (41,3%) hombres respectivamente ( $p =0,43$ ).

Al analizar el *número de vasos revascularizados* de forma percutánea, seleccionamos aquellos pacientes en los que se evidenció enfermedad coronaria angiográficamente significativa de al menos un vaso coronario. Se incluyó un total de 440 pacientes (85,9% del total de pacientes a los que se les realizó durante el ingreso hospitalario al menos un cateterismo cardiaco). De ellos 114 fueron mujeres (25,9%) y 326 hombres (74,1%). No se encontró diferencias de sexo en lo referente al número de vasos revascularizados de forma percutánea, tal como se refleja en la *tabla 18*. Por el contrario, sí se observaron diferencias estadísticamente significativas de género en el tipo de revascularización conseguida, con mayor predominio de revascularización percutánea completa en el hombre comparado con la mujer (45,7% frente a 30,7%,  $p =0,013$ ) (véase *tabla 19*).

	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>p</b>
<b>0</b>	34 (29,8)	91 (27,9)	0,468
<b>1</b>	55 (48,2)	168 (51,5)	
<b>2</b>	20 (17,5)	61 (18,7)	
<b>3</b>	5 (4,4)	6 (1,8)	

**Tabla 18.** Número de vasos revascularizados mediante stent en pacientes con enfermedad coronaria de al menos un vaso. Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje del total del grupo (entre paréntesis).

	<b>Global</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>P</b>
<b>Completa</b>	184 (41,8)	35 (30,7)	149 (45,7)	0,013
<b>Incompleta</b>	135 (30,7)	45 (39,5)	90 (27,6)	
<b>No revascularizable</b>	121 (27,5)	34 (29,8)	87 (26,7)	

**Tabla 19.** Tipo de revascularización percutánea conseguida en pacientes con enfermedad coronaria de al menos un vaso. Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje del total del grupo (entre paréntesis).

Durante el ingreso hospitalario, 15 pacientes fueron sometidos a *cirugía de revascularización coronaria* (2,1%), sin predominio alguno por el género. De hecho, 4 sujetos fueron mujeres (1,8%) y 11 (2,3%) varones ( $p = 0,45$ ). En 2 de las 4 mujeres (50%) se obtuvo una revascularización completa, frente a las restantes 2 incompleta. De los 11 hombres, en 7 se consiguió una revascularización coronaria completa (70%) y en 3 (30%) incompleta. El otro varón restante falleció en el marco intraoperatorio.

Al realizar nuevamente el análisis del tipo de revascularización efectuada en los pacientes con enfermedad coronaria evidenciada angiográficamente (incluida la CRC), se encontró como era previsible, un predominio del varón en la revascularización completa (47,7% comparado con 32,5% en la mujer,  $p = 0,013$ ) (véase figura 20).

	<b>Global</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>P</b>
<b>Completa</b>	192 (43,8)	37 (32,5)	155 (47,7)	0,013
<b>Incompleta</b>	138 (31,4)	46 (40,4)	92 (28,3)	
<b>No revascularizable</b>	110 (24,8)	31 (27,2)	79 (24)	

**Tabla 20.** Tipo de revascularización global conseguida en pacientes con enfermedad coronaria de al menos un vaso. Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje del total del grupo (entre paréntesis).

De los 110 pacientes con enfermedad coronaria angiográficamente significativa documentada que no recibieron ningún tipo de procedimiento de revascularización durante el ingreso, 26 de ellos (23,6%) fueron candidatos de recibir tratamiento de revascularización coronaria tras el alta domiciliaria, tras presentarse en sesión médico-quirúrgica (7 de forma percutánea y 19 quirúrgica). Los 84 restantes (71,8%), fueron desestimados tras la sesión, por las características anatómicas de la lesión (tamaño del vaso, extensión de la enfermedad, vaso distal, miocardio viable,...), o bien por rechazo del propio paciente a recibir cualquier procedimiento (tal como ocurrió en 6 pacientes). De los 26 sujetos candidatos, 6 fueron mujeres (23,1%) y 20 (76,9%) hombres ( $p = 0,34$ ).

Al realizarse el análisis conjunto de *revascularización coronaria por cualquier método* (percutáneo ó quirúrgico) en el total de los pacientes incluidos en el estudio (715 pacientes), se observó nuevamente un predominio del sexo masculino, justificado por la mayor frecuencia de angioplastia e implante de stent en el varón. De este modo, 237 hombres (48,9%) se sometieron durante su estancia hospitalaria a algún procedimiento coronario frente a 83 mujeres (36,4%) ( $p = 0,01$ ). No obstante, si se seleccionaba nuevamente a aquellos pacientes con enfermedad coronaria documentada



angiográficamente (440 pacientes), no se observó diferencias estadísticamente significativas en relación al género, tanto a nivel de los porcentajes de revascularización coronaria percutánea (80 mujeres (70,2%) frente a 228 hombres (69,9%),  $p = 0,531$ ), quirúrgica (4 mujeres (3,5%) frente a 10 hombres (3,1%),  $p = 0,512$ ) ni la suma de ambas (83 mujeres (72,8%) comparado con 237 hombres (72,7%),  $p = 0,543$ ). Por lo tanto, estos datos indican, que a pesar de encontrarse datos globales de menor empleo de procedimientos de revascularización en la mujer (mayor porcentaje de arterias coronarias “normales” o enfermedad aterosclerótica difusa), *estas diferencias desaparecen al seleccionar aquellos pacientes con enfermedad coronaria angiográficamente significativa*. Para completar el análisis estadístico, efectuó un análisis multivariado, en donde se incluyeron variables que pudieran interferir sobre estos resultados, tales como la edad, el índice de Charlson, la presencia de DM e insuficiencia renal, el score TIMI, el antecedente de cardiopatía isquémica sin revascularización previa, y el número de lesiones angiográficamente significativas. Encontramos un sesgo de género en la realización de angioplastia coronaria, con una OR en el sexo femenino de 0,60 (IC del 95%, 0,40-0,91) en el análisis de la muestra total. Dado que se incluyó la variable *número de lesiones coronarias* no podemos atribuir esta diferencia al mayor porcentaje de coronarias “normales” en la mujer, por lo tanto cabría pensar si realmente en la mujer se infrutiliza la angioplastia, o por el contrario, las características anatómicas encontradas angiográficamente (enfermedad más difusa y de pequeño vaso) determinan la imposibilidad para la revascularización percutánea. Tal como referimos anteriormente, se revisaron las causas por las cuales no se procedió a ningún tipo de revascularización coronaria en pacientes con enfermedad evidenciada, de acuerdo a los resultados de la Sesión Médico Quirúrgica, observándose en la gran mayoría se desestimaba por las características anatómicas (y en menor grado

por negativa del paciente), por lo cual, los datos apuntan a que sea probablemente los resultados angiográficos observados los que determinen la revascularización percutánea del paciente, y no el género del mismo. Esta hipótesis se consolida, cuando esta diferencia se anula al seleccionar pacientes con enfermedad coronaria de al menos un vaso (véase tabla 21).

	MUESTRA TOTAL (715p)		LESION CORONARIA (440p)	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
<b>Sexo femenino</b>	<b>0,55 (0,36-0,84)</b>	<b>0,006</b>	<b>0,98 (0,58-1,65)</b>	<b>0,962</b>
<b>Edad (años)</b>	1,003 (0,98-1,02)	0,728	1,01 (0,99-1,03)	0,305
<b>Indice de Charlson</b>	0,82 (0,71-0,94)	0,006	0,85 (0,73-0,99)	0,038
<b>DM</b>	0,72 (0,46-1,13)	0,161	0,67 (0,40-1,11)	0,125
<b>Insuficiencia renal</b>	0,59 (0,31-1,12)	0,108	0,60 (0,30-1,22)	0,161
<b>TIMI Risk Score</b>	1,12 (0,93-1,34)	0,207	1,12 (0,92-1,38)	0,249
<b>AP CI no revascularizada</b>	1,80 (1,20-2,71)	0,004	1,81 (1,14-2,89)	0,012
<b>Número lesiones coronarias</b>	1,62 (1,32-1,98)	0,0001	0,59 (0,44-0,79)	0,0001

**Tabla 21.** Predictores independientes de realización de angioplastia coronaria e implante de stent durante el ingreso, en la muestra total y en los pacientes con enfermedad coronaria de al menos un vaso.

No se realizó este mismo análisis con la variable dependiente *revascularización global intrahospitalaria* (ICP y/o CRC), dado el escaso número de pacientes sometidos a CRC durante el ingreso, por lo que la modificación de los resultados expuestos sería prácticamente inexistente.

#### 4.3.6. Tratamiento farmacológico al alta hospitalaria

Como se señaló previamente, de los 715 pacientes que constituyen la muestra objeto de estudio, 40 fallecieron (5,6%) durante el ingreso hospitalario. Por lo tanto, 675 pacientes fueron dados de alta a domicilio. De ellos, 211 fueron mujeres (31,3%) y 464 fueron hombres (68,7%).

a) *Antiagregantes plaquetarios.* 642 pacientes (95,1%) recibieron al alta hospitalaria tratamiento antiagregante plaquetario (AAS y/o clopidogrel), sin encontrar diferencias de género (198 mujeres (93,8%) frente a 444 (95,7%) hombres,  $p = 0,19$ ).

Al analizar el tipo de antiagregante plaquetario empleado, se encontró que a 619 sujetos se les prescribió AAS al alta (91,7%), sin diferencia de género (189 mujeres (93,8%) frente a 430 (92,7%) hombres,  $p = 0,11$ ). A 342 pacientes se les pautó clopidogrel (50,7%), observándose en este caso un predominio por el sexo masculino (256 hombres (55,2%) comparado con 86 (40,8%) mujeres,  $p = 0,0001$ ), justificado por el mayor porcentaje de angioplastia coronaria con implante de stent en el varón.

b) *Dicumarínicos.* 36 pacientes (5,3%) recibieron tratamiento con anticoagulantes orales al alta hospitalaria (acenocumarol ó warfarina), sin encontrarse diferencias de género; 13 mujeres (6,2%) comparado con 23 (5%) hombres ( $p = 0,31$ ), a pesar de existir mayor porcentaje de fibrilación / flutter auricular en la mujer, lo cual podría explicarse por la mayor edad y comorbilidad asociada de la mujer, pudiendo contraindicar la anticoagulación oral a favor de la antiagregación plaquetaria a altas dosis.

c) *Beta-bloqueantes.* A 520 pacientes (77%) se les pautó tratamiento con BB al alta domiciliaria, con predominio por el sexo masculino; 368 varones (79,3%) frente a

152 (72%) mujeres,  $p = 0,025$ . No se encontraron diferencias significativas de género en relación al tipo de BB prescrito (véase *tabla 22*).

	<b>Global</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>p</b>
<b>Atenolol</b>	291 (54,9)	78 (51)	213 (56,5)	0,209
<b>Carvedilol</b>	170 (32,1)	53 (34,6)	117 (31)	
<b>Bisoprolol</b>	52 (9,8)	20 (13,1)	32 (8,5)	
<b>Metoprolol</b>	16 (3)	2 (1,3)	14 (3,7)	
<b>Otros</b>	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,3)	

**Tabla 22.** Tipo de beta-bloqueante prescrito al alta hospitalaria. Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje del total del grupo (entre paréntesis).

Se analizó la *dosis media diaria* de BB prescrita al alta (expresada en mg/día), sin encontrar diferencias significativas en relación al género, salvo con el carvedilol, donde se encontraron dosis más elevadas en el sexo masculino (véase *tabla 23*).

	<b>Global</b>	<b>Mujer</b>	<b>Hombre</b>	<b>P</b>
<b>Atenolol</b>	55,84 (21,58)	57,89 (24,56)	55,56 (20,30)	0,42
<b>Carvedilol</b>	15,56 (10)	12,38 (5,64)	16,84 (11,52)	0,08
<b>Bisoprolol</b>	4,95 (2,12)	5 (1,98)	4,91 (2,28)	0,89
<b>Metoprolol</b>	109,37 (37,5)	100 (0)	110,71 (40)	0,71

**Tabla 23.** Dosis media diaria de beta-bloqueante prescrita al alta hospitalaria. Resultados expresados en miligramos/día de fármaco  $\pm$  desviación estándar (entre paréntesis).

d) *Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensiva (IECAs) / antagonistas del receptor II de la aldosterona (ARA-II)*. 336 pacientes (49,8%) recibieron tratamiento con IECAs al alta hospitalaria, con predominio significativo por el sexo femenino, explicado en parte por la mayor prevalencia de HTA, DM e insuficiencia renal encontradas en la mujer. De este modo, a 122 mujeres (57,8%) se les pautó IECAs frente a 214 (46,1%) hombres,  $p = 0,003$ ). No encontramos diferencias de género en relación al tipo de IECA prescrito ni las dosis media diaria empleadas (véase tablas 24 y 25).

	<b>Global</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>p</b>
<b>Enalapril</b>	298 (89)	112 (91,8)	186 (87,3)	0,68
<b>Ramipril</b>	13 (3,9)	4 (3,3)	9 (4,2)	
<b>Lisinopril</b>	11 (3,3)	2 (1,6)	9 (4,2)	
<b>Captopril</b>	6 (1,8)	1 (0,8)	5 (2,3)	
<b>Perindopril</b>	5 (1,5)	2 (1,6)	3 (1,4)	
<b>Otros</b>	2 (0,6)	1 (0,8)	1 (0,5)	

**Tabla 24.** Tipo de IECA prescrito al alta hospitalaria.

	<b>Global</b>	<b>Mujer</b>	<b>Hombre</b>	<b>p</b>
<b>Enalapril</b>	16,04 (10,82)	15,52 (11,01)	16,58 (10,8508)	0,42
<b>Ramipril</b>	4,03 (1,26)	3,75 (1,44)	4,16 (1,25)	0,60
<b>Lisinopril</b>	15 (7,07)	20	13,88 (7,40)	0,29
<b>Captopril</b>	33,33 (21,53)	25	35 (10,56)	0,13
<b>Perindopril</b>	4	4	4	NS

**Tabla 25.** Dosis media diaria de IECAs prescrita al alta hospitalaria. Expresada en mg/día.

En lo referente a la prescripción de ARA-II, 71 pacientes recibieron este grupo farmacológico al alta a domicilio (10,5%), nuevamente con predominio en la mujer (31 pacientes (14,7%) frente a 40 (8,6%) hombres,  $p = 0,014$ ). Como ocurrió con los IECAs, no encontramos diferencias de género en relación al tipo de ARA-II pautado ni la dosis diaria administrada (véase tablas 26 y 27).

	<b>Global</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>p</b>
<b>Losartán</b>	33 (46,5)	16 (51,6)	17 (42,5)	0,81
<b>Telmisartán</b>	13 (18,3)	4 (12,9)	9 (22,5)	
<b>Eprosartán</b>	8 (11,3)	3 (9,7)	5 (12,5)	
<b>Valsartán</b>	6 (8,5)	3 (9,7)	3 (7,5)	
<b>Candesartán</b>	5 (7)	3 (9,7)	2 (5)	
<b>Otros</b>	6 (8,5)	2 (6,5)	4 (10)	

**Tabla 26.** Tipo de ARA-II prescrito al alta hospitalaria. Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje del total del grupo (entre paréntesis).

	<b>Global</b>	<b>Mujer</b>	<b>Hombre</b>	<b>p</b>
<b>Losartán</b>	56,81 (24,42)	54,68 (24,52)	58,82 (24,90)	0,63
<b>Telmisartán</b>	76,92 (11,09)	54,68 (24,52)	80	0,13
<b>Eprosartán</b>	600	600	600	NS
<b>Valsartán</b>	146,66 (32,65)	133,33 (46,18)	160	0,37
<b>Candesartán</b>	19,2 (7,15)	21,33 (9,23)	16	0,49

**Tabla 27.** Dosis media diaria de ARA-II prescrita al alta hospitalaria. Resultados expresados en miligramos/día de fármaco  $\pm$  desviación estándar (entre paréntesis).

El análisis conjunto de los porcentajes de IECAs y/o ARA-II prescritos al alta a domicilio resaltó nuevamente el empleo predominante de estos fármacos en el sexo femenino como era esperable. De este modo, a 405 pacientes (60%) se les pautó alguno de ellos tras el alta, de los cuales, 153 fueron mujeres (72,5%) frente a 252 hombres (54,3%) ( $p=0,0001$ ).

*e) Antagonistas del calcio.* A 245 pacientes se les prescribió tratamiento con ACA al alta a domicilio (36,3%). Predominaron los dihidropiridínicos frente a los no dihidropiridínicos, con 215 pacientes a los que se les pautó amlodipino (87,8%), frente a 27 sujetos con diltiazem (11%) y 3 con verapamilo (1,2%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación al género del paciente en relación a la prescripción farmacológica de ACA al alta hospitalaria. De esta forma, a 69 mujeres se le pautó amlodipino (86,2%), a 11 diltiazem (13,8%) y a ninguna verapamilo, frente a 146 (84,5%), 16 (9,7%) y 3 (5,8%) hombres respectivamente ( $p=0,44$ ).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación al sexo con respecto a la dosis media diaria de amlodipino prescrita ( $7,15 \pm 2,64$  mg/día en mujeres frente a  $7,55 \pm 2,50$  mg/día en hombres,  $p=0,29$ ).

*f) Hipolipemiantes.* A 414 pacientes (61,3%) se les pautó *estatinas* al alta domiciliaria, siendo más frecuente en el varón comparado con la mujer, aunque sin alcanzarse la significación estadística (291 hombres (62,7%) frente a 123 mujeres (58,3%),  $p=0,15$ ), a pesar de presentar las mujeres peor perfil lipídico que los hombres. No se observaron diferencias significativas de género en relación al tipo de estatina prescrita, ni con respecto a la dosis media diaria empleada (*véase tablas 28 y 29*).

	<b>Global</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>p</b>
<b>Simvastatina</b>	213 (51,7)	66 (53,7)	147 (50,9)	0,37
<b>Pravastatina</b>	33 (8)	6 (4,9)	27 (9,3)	
<b>Fluvastatina</b>	28 (6,8)	6 (4,9)	22 (7,6)	
<b>Atorvastatina</b>	137 (33,3)	45 (36,6)	92 (31,8)	
<b>Otras</b>	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,3)	

**Tabla 28.** Tipo de estatina prescrita al alta hospitalaria. Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje del total del grupo (entre paréntesis).

	<b>Global</b>	<b>Mujer</b>	<b>Hombre</b>	<b>p</b>
<b>Simvastatina</b>	22,58 (7,97)	21,38 (5,55)	23,17 (8,87)	0,13
<b>Pravastatina</b>	26,06 (10,28)	23,33 (8,16)	26,66 (10,74)	0,48
<b>Fluvastatina</b>	70 (20)	80	67,27 (21,86)	0,17
<b>Atorvastatina</b>	23,13 (11,03)	22 (9,90)	23,69 (11,55)	0,40

**Tabla 29.** Dosis media diaria de estatina prescrita al alta hospitalaria. Resultados expresados en miligramos/día de fármaco  $\pm$  desviación estándar (entre paréntesis).

A 21 pacientes (3,1%) se les pautó al alta domiciliaria tratamiento con *fibratos*, con cierta predisposición por el sexo masculino, como se observó con el empleo de estatinas. De este modo, a 18 hombres (3,9%) se les prescribió fibratos frente a tan sólo 3 mujeres (1,4%),  $p=0,06$ , a pesar de presentar un perfil lipídico más desfavorable.

Finalmente, se analizó el empleo de *ezetimibe* al alta del paciente, encontrándose un porcentaje pequeño de enfermos en los que se pautó, en parte por lo novedoso del fármaco, y en parte por no tener un control lipídico posterior al empleo de fármacos de



primera elección con vistas a valorar la necesidad de su introducción a la farmacopea del paciente. Tan sólo en 4 sujetos se prescribió (0,4%), todos ellos varones.

g) *Nitratos*. A 290 pacientes se les pautó tratamiento antianginoso con nitratos (43%) al alta hospitalaria, sin encontrar diferencias de género (98 mujeres (46,4%) frente a 192 (41,4%) hombres,  $p = 0,12$ ). Sí se observaron diferencias de sexo con respecto a la forma de administración (oral o trasdérmica) de los mismos; 79 mujeres (80,6%) emplearon la presentación tópica (parche) y 19 la forma oral (19,4%), comparado con los 118 (61,5%) y 74 (38,5%) hombres respectivamente ( $p = 0,001$ ). También hallamos diferencias de género en la dosis media diaria de nitratos empleadas, siendo mayores en varones (véase tabla 30).

	<b>Global</b>	<b>Mujer</b>	<b>Hombre</b>	<b>p</b>
<b>N. tópico</b>	10,73 (4,44)	9,74 (3,50)	11,34 (4,92)	0,014
<b>N. oral</b>	50,32 (2,73)	48,94 (3,15)	50,72 (2,61)	0,014

**Tabla 30.** Dosis media diaria de nitratos (N) prescrita al alta hospitalaria. Resultados expresados en miligramos/día de fármaco  $\pm$  desviación estándar (entre paréntesis).

h) *Trimetazidina*. 28 pacientes fueron subsidiarios de la prescripción de trimetazidina al alta (4,1%), sin encontrarse predominio por ningún género; 8 mujeres (3,8%) comparado con 20 hombres (4,3%),  $p = 0,46$ .

i) *Diuréticos*. A 141 pacientes (20,9%) se les pautó tras el ingreso algún fármaco diurético, especialmente en mujeres, donde existió un claro predominio, justificado por la mayor prevalencia de IC en el sexo femenino tal como se expuso anteriormente. De tal modo, 67 mujeres (31,8%) emplearon tratamiento deplectivo, comparado con 74 hombres (15,9%),  $p = 0,0001$ . No encontramos diferencias significativas en relación al

género en relación con el tipo de diurético prescrito, predominado en ambos sexos la torasemida, seguida de la furosemida. Por el contrario, se emplearon dosis mayores de furosemida en la mujer con respecto al hombre (véase tablas 31 y 32).

	<b>Global</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>p</b>
<b>Furosemida</b>	28 (20)	13 (19,7)	15 (20,3)	0,17
<b>Torasemida</b>	87 (62,1)	45 (68,2)	42 (56,8)	
<b>Tiazidas</b>	18 (12,9)	7 (10,6)	11 (14,9)	
<b>Otros</b>	5 (5)	1 (1,5)	6 (8,1)	

**Tabla 31.** Tipo de diurético prescrito al alta hospitalaria. Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje del total del grupo (entre paréntesis).

	<b>Global</b>	<b>Mujer</b>	<b>Hombre</b>	<b>p</b>
<b>Furosemida</b>	51,42 (21,38)	53,33 (19,69)	40	0,036
<b>Torasemida</b>	7,01 (2,55)	7,21 (2,59)	6,89 (2,54)	0,56
<b>HCTZ</b>	18,05 (6,39)	17,85 (6,68)	18,18 (6,52)	0,92

**Tabla 32.** Dosis media diaria de diurético prescrita al alta hospitalaria. HCTZ =Hidroclorotiazida. Resultados expresados en miligramos/día de fármaco  $\pm$  desviación estándar (entre paréntesis).

j) *Antagonistas de la aldosterona.* 13 pacientes (1,9%) recibieron tratamiento con antagonistas de la aldosterona al alta a domicilio, en todos ellos espirolactona. Se observó un predominio por el sexo femenino, sin bien no se alcanzó la significación estadística, probablemente por el escaso número de pacientes tratados (7 mujeres (3,3%))

comparado con 6 (1,3%) hombres,  $p = 0,074$ ). No encontramos diferencias de género en relación a la dosis media diaria empleada (25 mg/día en mujeres frente a  $29,16 \pm 10,20$  mg/día en hombres,  $p = 0,3$ ).

#### **4.3.7. Conclusiones**

Las mujeres presentaron mayor estancia media, peor perfil glucémico y lipídico, cifras más reducidas de Hb (no de anemia) y función renal más deteriorada al ingreso comparado con los hombres. Durante su estancia hospitalaria, se les realizó con mayor frecuencia pruebas diagnósticas no invasivas (ecocardiograma-doppler y estudios isotópicos), y con menor frecuencia estudios de intervencionismo (cateterismo cardiaco). No obstante, al incluir en el análisis posibles variables de confusión, se observó como el sesgo de género en relación a la realización de cateterismo desaparecía, en probable relación con la mayor comorbilidad asociada en la mujer. Por otro lado, existieron tiempos de demora en la realización de la coronariografía mayores para las mujeres y mayor proporción de complicaciones asociadas. En la mujer se encontraron los extremos opuestos en relación al número de lesiones angiográficamente significativas, dado que o bien presentaba coronarias “normales”, o bien enfermedad multivaso. No encontramos diferencias de género en la FVI medida por ECO y/o ventriculografía. Las mujeres eran sometidas con menor frecuencia a procedimientos de revascularización coronaria, especialmente angioplastia con implante de stent, lo cual podría explicarse inicialmente por las características anatómicas descritas (ausencia de lesiones coronarias significativas o existencia de enfermedad coronaria difusa no revascularizable) o la mayor edad y comorbilidad asociada. No obstante tras efectuar el análisis multivariado se observó como nuevamente este sesgo de género desaparecía al analizarse pacientes con enfermedad coronaria angiográfica evidenciada. Finalmente, se encontró una infrautilización de los fármacos recomendados por las guías de práctica

clínica, tales como antiagregantes plaquetarios, especialmente el clopidogrel, en relación con la menor proporción de angioplastia coronaria con stent efectuada en la mujer. También se observó menor uso de BB y estatinas. Por el contrario, en la mujer se empleó de forma más frecuente IECAS y/ ARA-II (justificado por la mayor prevalencia de HTA, DM e insuficiencia renal) así como diuréticos y espironolactona, probablemente consecuencia del mayor porcentaje de antecedente de IC en el sexo femenino.

#### **4.4. PARÁMETROS FASE SEGUIMIENTO**

De los 675 pacientes dados de alta hospitalaria, se completó el seguimiento en 652 de ellos (96,6%), de los que 206 sujetos eran mujeres (31,6%) y los 446 restantes hombres (68,4%). Este hecho implicó una pérdida de seguimiento en 23 sujetos (5 mujeres y 18 hombres). Se completó una mediana de seguimiento de 24 meses, con un mínimo de 1mes y máximo de 40 meses.

##### **4.4.1. Tipo de consulta**

463 pacientes (71%) tuvieron seguimiento especializado por cardiología, con predominio por el sexo masculino; 340 hombres (76,2%) frente a 123 mujeres (59,7%),  $p = 0,0001$ . Se analizó el porcentaje de pacientes remitidos al alta a consulta de rehabilitación cardíaca, siendo un total de 35 pacientes (5,2%), nuevamente con mayor proporción de hombres (34 hombres (7,6%) comparado con 1 mujer (0,5%),  $p = 0,0001$ ), lo cual podría justificarse por su mayor edad y comorbilidad asociada.

##### **4.4.2. Pruebas diagnósticas realizadas durante el seguimiento**

a) *Ecocardiograma-doppler*. Durante el seguimiento, se realizó al menos un ecocardiograma a 216 pacientes (33,1%), sin encontrarse diferencias significativas

según el género (73 mujeres (35,4%) frente a 143 (32,1%) hombres,  $p = 0,22$ ). Tampoco encontramos diferencias de sexo en la FVI calculada (véase tabla 33).

b) *Holter*. A 36 pacientes (5,5%) se les realizó un Holter durante el seguimiento, con predominio por el sexo masculino, aunque sin alcanzar la significación estadística (29 varones (6,5%) frente a 7 (3,4%) mujeres,  $p = 0,073$ ).

	<b>Global</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>p</b>
<b>ECO realizado</b>	216 (33,1)	73 (35,4)	143 (32,1)	0,54
<b>FSG conservada</b>	123 (18,9)	41 (19,9)	82 (18,4)	
<b>Disfunción leve</b>	23 (3,5)	6 (2,9)	17 (3,8)	
<b>Disfunción moderada</b>	29 (4,4)	8 (3,9)	21 (4,7)	
<b>Disfunción severa</b>	40 (6,1)	17 (8,3)	23 (5,2)	

**Tabla 33.** Resultados de cuantificación de la FVI durante el seguimiento. Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje del total del grupo (entre paréntesis).

c) *Prueba de esfuerzo*. 142 pacientes (21,8%) realizaron una ergometría durante el período de seguimiento, especialmente en varones; 125 hombres (28%) comparado con 17 mujeres (8,3%),  $p = 0,0001$ . Se observó mayor porcentaje de pruebas no concluyentes en mujeres comparado con los hombres (50% frente a 13,5%,  $p = 0,0001$ ). (Véase tabla 34).

	<b>Global</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>p</b>
<b>Negativa</b>	95 (66)	8 (44,4)	87 (69)	0,0001
<b>Positiva</b>	23 (16)	1 (5,6)	22 (17,5)	
<b>No concluyente</b>	26 (18,1)	9 (50)	17 (13,5)	

**Tabla 34.** Resultado de la prueba de esfuerzo durante el seguimiento. Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje del total del grupo (entre paréntesis).

d) *Estudios isotópicos.* A 78 pacientes (12%) se les realizó al menos un estudio isotópico durante el seguimiento, con predominio por el sexo masculino. De este modo, a 61 hombres (13,7%) se les efectuó un estudio gammagráfico frente a 17 mujeres (8,3%) ( $p = 0,029$ ). Además, encontramos diferencias significativas en función del sexo en relación al tipo de test realizado (esfuerzo o estrés farmacológico), prescribiéndose 41 gammagrafías de esfuerzo (67,2%) y 20 de estrés farmacológico (32,8%) en los hombres, comparado con 7 (41,2%) y 10 (58,8%) respectivamente en las mujeres ( $p = 0,031$ ). Por el contrario, no se encontraron diferencias en los porcentajes de positividad del estudio isotópico (5 (26,3%) en mujeres comparado con 20 (30,3%) en hombres,  $p = 0,48$ ).

e) *Cateterismo cardiaco.* A 117 pacientes (17,9%) se les realizó un cateterismo cardiaco durante el seguimiento, sin encontrarse diferencias en relación al género. De tal modo, el cateterismo fue efectuado en 84 hombres (18,8%) frente a 33 mujeres (16%) ( $p = 0,224$ ). Tampoco se observaron diferencias significativas a la hora de analizar el porcentaje de *ventriculografías* realizadas durante el estudio angiográfico, si bien existió mayor tendencia hacia el sexo masculino (23 estudios en mujeres (11,2%) frente a 65 (14,6%) en hombres,  $p = 0,144$ ).

En 7 procedimientos (6,1%) existió algún tipo de *complicación* relacionada con el propio cateterismo cardiaco y/o angioplastia si procediese, con tendencia a presentarse en el sexo femenino, aunque sin alcanzarse la significación estadística, en probable relación con el escaso número de eventos producidos (4 eventos en mujeres (12,1%) comparado con 3 en hombres (3,7%),  $p = 0,103$ ). Se encontraron diferencias de género en relación al tipo de complicación encontrada, con predominio de las de tipo vascular en el sexo femenino (*véase tabla 35*).

En lo referente al *número de lesiones coronarias angiográficamente significativas* diagnosticadas, se encontró que en 18 pacientes (15,4%) existía ausencia de las mismas (“arterias coronarias normales”), siendo más frecuente en la mujer (6 mujeres (17,6%) frente a 12 hombres (14,5%)). De la misma manera, en las mujeres se encontró el extremo opuesto, apareciendo de forma más frecuente la existencia de enfermedad coronaria de tres vasos (14 mujeres (41,2%) comparado con 18 hombres (21,7%),  $p = 0,048$ ) (*véase Figura 5*).

	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>p</b>
<b>Vasculares</b>	4 (12,1)	0 (0)	0,01
<b>Nefrotoxicidad</b>	0 (0)	0 (0)	
<b>Isquemia</b>	0 (0)	2 (2,4)	
<b>ACV-AIT</b>	0 (0)	0 (0)	
<b>Exitus</b>	0 (0)	1 (1,2)	
<b>Otras</b>	0 (0)	0 (0)	

**Tabla 35.** Tipo de complicación secundaria a la realización del cateterismo durante el seguimiento. Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje del total del grupo (entre paréntesis).

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la localización de las lesiones en relación al género del paciente. (Véase *Tabla 36*).

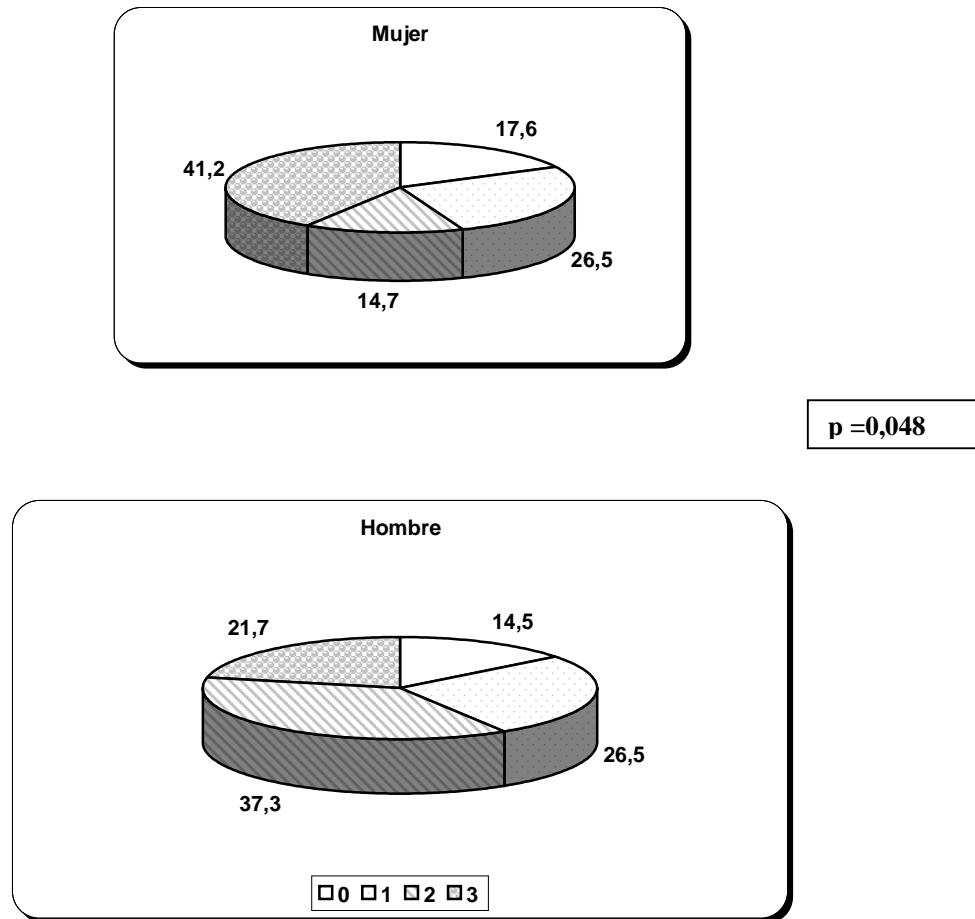
	<b>Global</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>p</b>
<b>TCI</b>	12 (10,3)	3 (8,8)	9 (10,8)	0,51
<b>DA</b>	73 (62,4)	23 (67,6)	50 (60,2)	0,29
<b>Cx</b>	63 (53,8)	21 (61,8)	42 (50,6)	0,18
<b>CD</b>	69 (59)	18 (52,9)	51 (61,4)	0,26

**Tabla 36.** Localización de lesión coronaria significativa. TCI =Tronco coronario izquierdo, DA = Descendente anterior, Cx = Circunfleja, CD = Coronaria derecha. . Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje del total del grupo (entre paréntesis).

De la misma forma, no encontramos diferencias estadísticamente significativas según el sexo en lo referente a la localización de la lesión dentro del vaso coronario. De las 23 mujeres que presentaron enfermedad significativa de la arteria *descendente anterior*, 4 se localizaron en el tercio proximal (11,8%), 4 en el tercio medio (11,8%), 1 en el tercio distal (2,9%), 1 en alguna diagonal (2,9%), 10 mostraron lesiones en múltiples segmentos (29,4%) y en 3 se evidenció reestenosis intrastent (8,8%). En lo referente a los hombres, 11 mostraron lesión en el tercio proximal (13,3%), 9 en el tercio medio (10,8%), 4 en el tercio distal (4,8%), 5 en alguna diagonal (6%), 15



mostraron lesión en múltiples segmentos (18,1%) y en 6 se evidenció reestenosis intrastent (7,2%) (p =0,85).



**Figura 5.** Lesiones coronarias angiográficamente significativas observadas durante el seguimiento. Resultados expresados en porcentaje del total del grupo.

De las 21 mujeres que presentaron enfermedad significativa de la arteria *circunfleja*, 4 se localizaron en el tercio proximal (11,8%), 1 en el tercio medio (2,9%), 0 en el tercio distal, 7 en alguna marginal (20,6%), 7 mostraron lesión en múltiples

segmentos (20,6%) y en 2 casos (5,9%) se evidenció reestenosis intrastent. En lo referente a los hombres, 11 mostraron lesión en el tercio proximal (13,3%), 5 en el tercio medio (6%), 5 en el tercio distal (6%), 10 en alguna marginal (12%), 7 mostraron lesión en múltiples segmentos (8,4%) y en 4 se evidenció reestenosis intrastent (4,8%) ( $p = 0,28$ ). De las 18 mujeres que presentaron enfermedad significativa de la arteria coronaria derecha, 5 se localizaron en el tercio proximal (14,7%), 2 en el tercio medio (5,9%), 1 en el tercio distal (2,9%), 1 a nivel de descendente posterior /tronco posterolateral (2,9%), 6 mostraron lesión en múltiples segmentos (17,6%) y en 3 se evidenció reestenosis intrastent (8,8%). En lo referente a los hombres, 16 mostraron lesión en el tercio proximal (19,3%), 14 en el tercio medio (16,9%), 1 en el tercio distal (1,2%), 7 a nivel de la descendente posterior /tronco posterolateral (8,4%), 9 mostraron lesión en múltiples segmentos (10,8%) y en 4 se evidenció reestenosis intrastent (4,8%) ( $p = 0,44$ ).

Finalmente, de los 117 pacientes a los que se les realizó cateterismo cardiaco durante el seguimiento, 13 habían recibido previamente cirugía de revascularización coronaria, encontrándose lesiones en alguno de los puentes aorto-coronarios en todos ellos. De éstos, 3 sujetos eran mujeres y 10 hombres.

f) *Función sistólica del ventrículo izquierdo.* Se cuantificó durante el seguimiento la FVI de 271 pacientes (41,6%) ya sea mediante ecocardiografía y/o ventriculografía, de los cuales 85 (41,3%) sujetos eran mujeres y 186 (41,7%) hombres. No encontramos diferencias significativas en relación al sexo con respecto a los porcentajes de cuantificación de la FVI ni en los porcentajes de disfunción ventricular sistólica (véase *Tabla 37*). La fracción de eyección media del ventrículo izquierdo de los pacientes tras

completar el seguimiento fue  $52,89 \pm 15,69\%$ . En las mujeres fue  $51,82 \pm 17,60\%$  y en hombres  $53,24 \pm 15,11\%$  ( $p=0,67$ ).

	<b>Global</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>p</b>
<b>FSG conservada</b>	163 (59,8)	54 (63,6)	109 (58,6)	0,353
<b>Disfunción leve</b>	29 (10,7)	5(5,9)	24 (12,9)	
<b>Disfunción moderada</b>	38 (14)	10 (11,7)	28 (15)	
<b>Disfunción severa</b>	41 (15,1)	16 (18,8)	25 (13,5)	
<b>FVI deprimida</b>	79 (29,1)	26 (30,5)	53 (28,5)	0,392

**Tabla 37.** Resultados de cuantificación de la FVI tras el seguimiento. Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje del total del grupo (entre paréntesis).

#### 4.4.3. Implante de dispositivos

Durante el seguimiento se implantó 7 dispositivos (1,1%), predominando en el sexo masculino (6 en hombres (1,3%) comparado con 1 en mujeres (0,5%),  $p=0,29$ ). El tipo de dispositivo implantado viene recogido en la *tabla 38*. Tras el seguimiento, 85 pacientes presentaban *fibrilación / flutter auricular* (13%), con predominio por el sexo femenino, sin alcanzar la significación estadística (33 mujeres (16%) frente a 52 (11,7%) hombres,  $p=0,08$ ).

	<b>Global</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>p</b>
<b>DAI</b>	1 (14,3)	0 (0)	1 (16,7)	0,688
<b>Resincronizador</b>	2 (28,6)	0 (0)	2 (28,6)	
<b>Marcapasos</b>	4(57,1)	1 (100)	3 (45,3)	

**Tabla 38.** Tipo de dispositivo implantado durante el seguimiento. Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje del total del grupo (entre paréntesis).

#### 4.4.4. Tratamiento farmacológico tras el seguimiento

a) *Antiagregantes plaquetarios.* 571 pacientes (87,6%) recibieron durante el seguimiento tratamiento antiagregante plaquetario, con claro predominio por el sexo masculino (407 hombres (91,3%) frente a 164 (79,6%) mujeres,  $p = 0,00001$ ).

Al analizar el tipo de antiagregante plaquetario empleado, se encontró que a 538 sujetos se les prescribió AAS (82,5%), especialmente en varones (382 (85,7%) comparado con 156 mujeres (75,7%),  $p = 0,002$ ). A 163 pacientes se les pautó clopidogrel (25%), observándose nuevamente un predominio por el sexo masculino (122 hombres (27,4%) frente a 41 (19,9%) mujeres,  $p = 0,025$ ).

b) *Dicumarínicos.* 57 pacientes (8,7%) recibieron tratamiento con anticoagulantes orales durante el seguimiento (acenocumarol ó warfarina), con tendencia no significativa por el sexo femenino; 22 mujeres (10,7%) comparado con 35 (7,8%) hombres ( $p = 0,149$ ).

c) *Beta-bloqueantes.* A 467 pacientes (71,6%) se les pautó tratamiento durante el seguimiento, con predominio por el sexo masculino; 347 varones (77,8%) frente a 120 (58,3%) mujeres,  $p = 0,0001$ . Vemos por lo tanto como la diferencia de prescripción de BB en relación al género del paciente se incrementa notablemente tras el alta

hospitalaria. Se encontraron diferencias significativas de género en relación al tipo de BB prescrito (véase *tabla 39*).

	<b>Global</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>p</b>
<b>Atenolol</b>	236 (50,4)	56 (46,7)	180 (51,7)	0,043
<b>Carvedilol</b>	158 (33,8)	38 (31,7)	120 (34,5)	
<b>Bisoprolol</b>	58 (12,4)	24 (20)	34 (9,8)	
<b>Metoprolol</b>	14 (3)	2 (1,7)	12 (3,4)	
<b>Otros</b>	2 (0,4)	0 (0)	2 (0,6)	

**Tabla 39.** Tipo de beta-bloqueante prescrito durante el seguimiento. Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje del total del grupo (entre paréntesis).

Se analizó la *dosis media diaria* de BB prescrita al alta (expresada en mg/día), sin encontrar diferencias significativas en relación al género, salvo con el carvedilol, donde se encontraron dosis más elevadas en el sexo masculino, al igual que se observó tras el alta domiciliaria (véase *tabla 40*).

	<b>Global</b>	<b>Mujer</b>	<b>Hombre</b>	<b>P</b>
<b>Atenolol</b>	55,59 (23,66)	57,72 (27,58)	54,94 (22,37)	0,44
<b>Carvedilol</b>	16,39 (10,58)	11,75 (6,05)	17,86 (11,28)	0,002
<b>Bisoprolol</b>	5,02 (3,41)	5,31 (3,92)	4,81 (3,04)	0,59
<b>Metoprolol</b>	121,42 (42,58)	100 (0)	125 (45,22)	0,46

**Tabla 40.** Dosis media diaria de beta-bloqueante prescrita durante el seguimiento. Resultados expresados en miligramos/día de fármaco  $\pm$  desviación estándar (entre paréntesis).

d) *Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs) / antagonistas del receptor II de la aldosterona (ARA-II)*. 306 pacientes (46,9%) recibieron tratamiento con IECAs durante el seguimiento, con nuevo predominio por el sexo femenino. De este modo, a 117 mujeres (56,8%) se les pautó IECAs frente a 189 (42,4%) hombres,  $p = 0,0001$ ). No encontramos diferencias de género en relación al tipo de IECA prescrito ni las dosis media diaria empleadas (véase tablas 41 y 42).

	<b>Global</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>p</b>
<b>Enalapril</b>	252 (82,4)	104 (89,7)	148 (77,9)	0,06
<b>Ramipril</b>	25 (8,2)	5 (4,3)	20 (10,5)	
<b>Lisinopril</b>	14 (4,6)	3 (2,6)	11 (5,8)	
<b>Perindopril</b>	9 (2,9)	1 (0,9)	8 (4,2)	
<b>Captopril</b>	4 (1,3)	2 (1,7)	2 (1,1)	
<b>Otros</b>	2 (0,7)	1 (0,9)	1 (0,5)	

**Tabla 41.** Tipo de IECA prescrito durante el seguimiento. Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje del total del grupo (entre paréntesis).

	<b>Global</b>	<b>Mujer</b>	<b>Hombre</b>	<b>p</b>
<b>Enalapril</b>	15,85 (10,40)	15,57 (10,73)	16,05 (10,20)	0,72
<b>Ramipril</b>	4,91 (2,24)	5,25 (3,11)	4,82 (2,07)	0,71
<b>Lisinopril</b>	8,92 (6,25)	11,66 (7,63)	8,18 (6,03)	0,41
<b>Perindopril</b>	4	4	4	NS
<b>Captopril</b>	31,25 (16,13)	18,75 (8,83)	43,75 (8,83)	0,106

**Tabla 42.** Dosis media diaria de IECAs prescrita durante el seguimiento. Resultados expresados en miligramos/día de fármaco  $\pm$  desviación estándar (entre paréntesis).

En lo referente a la prescripción de ARA-II, 97 pacientes recibieron este grupo farmacológico al alta a domicilio (14,9%), sin encontrar diferencias de género (33 mujeres (16%) frente a 64 (14,3%) hombres,  $p = 0,32$ ). Como ocurrió con los IECAs, no encontramos diferencias de género en relación al tipo de ARA-II pautado ni la dosis diaria administrada (véase tablas 43 y 44).

	<b>Global</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>p</b>
<b>Losartán</b>	39 (40,2)	17 (51,5)	22 (34,4)	0,55
<b>Candesartán</b>	18 (18,6)	6 (18,2)	12 (18,8)	
<b>Valsartán</b>	17 (17,5)	5 (15,2)	12 (18,8)	
<b>Telmisartán</b>	12 (12,4)	2 (6,1)	10 (15,6)	
<b>Eprosartán</b>	1 (1)	0 (0)	1 (1,6)	
<b>Otros</b>	10 (10,3)	3 (9,1)	7 (10,9)	

**Tabla 43.** Tipo de ARA-II prescrito durante el seguimiento. Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje del total del grupo (entre paréntesis).

	<b>Global</b>	<b>Mujer</b>	<b>Hombre</b>	<b>p</b>
<b>Losartán</b>	58,97 (22,57)	58,82 (24,90)	59,09 (21,19)	0,97
<b>Candesartán</b>	17,55 (10)	22,66 (10,63)	15 (9,04)	0,12
<b>Valsartán</b>	136,47 (37,57)	160	126,66 (41,19)	0,09
<b>Telmisartán</b>	76,66 (11,54)	80	76 (12,64)	0,67
<b>Eprosartán</b>	600	0	600	NS

**Tabla 44.** Dosis media diaria de ARA-II prescrita durante el seguimiento. Resultados expresados en miligramos/día de fármaco  $\pm$  desviación estándar (entre paréntesis).

El análisis conjunto de los porcentajes de IECAs y/o ARA-II prescritos durante el seguimiento resaltó nuevamente el empleo predominante de estos fármacos en el sexo femenino. De este modo, a 394 pacientes (60,4%) se les pautó alguno de ellos, de los cuales, 148 fueron mujeres (71,8%) frente a 246 hombres (55,2%) ( $p = 0,0001$ ).

*e) Antagonistas del calcio.* A 254 pacientes se les prescribió tratamiento con ACA durante el seguimiento (39%). Predominaron los dihidropiridínicos frente a los no dihidropiridínicos, con 218 pacientes a los que se les pautó amlodipino (85,8%), frente a 34 sujetos con diltiazem (13,4%) y 3 con verapamilo (0,8%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación al género del paciente en relación a la prescripción farmacológica de ACA. De esta forma, a 69 mujeres se le pautó amlodipino (85,2%), a 11 diltiazem (13,6%) y a 1 verapamilo (1,2%), frente a 149 (85,6%), 23 (13,2%) y 2 (1,2%) hombres respectivamente ( $p = 0,94$ ).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación al sexo con respecto a la dosis media diaria de amlodipino prescrita ( $7,46 \pm 2,94$  mg/día en mujeres frente a  $7,57 \pm 2,74$  mg/día en hombres,  $p = 0,79$ ).

*f) Hipolipemiantes.* A 428 pacientes (65,6%) se les pautó *estatinas* durante el seguimiento, siendo más frecuente en el varón comparado con la mujer (316 hombres (70,9%) frente a 112 mujeres (54,4%),  $p = 0,0001$ ), a pesar de presentar las mujeres peor perfil lipídico que los hombres. No se observaron diferencias significativas de género en relación al tipo de estatina prescrita, ni con respecto a la dosis media diaria empleada (véase tablas 45 y 46).



	<b>Global</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>p</b>
<b>Simvastatina</b>	192 (44,8)	53 (46,9)	139 (44)	0,49
<b>Pravastatina</b>	40 (9,3)	9 (8)	31 (9,8)	
<b>Fluvastatina</b>	22 (5,1)	3 (2,7)	19 (6)	
<b>Atorvastatina</b>	175 (40,8)	48 (42,5)	127 (40,2)	

**Tabla 45.** Tipo de estatina prescrita durante el seguimiento. Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje del total del grupo (entre paréntesis).

	<b>Global</b>	<b>Mujer</b>	<b>Hombre</b>	<b>p</b>
<b>Simvastatina</b>	22,91 (7,91)	22,45 (7,04)	23,09 (8,23)	0,61
<b>Pravastatina</b>	24,75 (11,98)	28,88 (10,27)	23,54 (8,38)	0,24
<b>Fluvastatina</b>	73,63 (16,77)	80	72,63 (17,90)	0,49
<b>Atorvastatina</b>	28,91 (18,36)	27,29 (19,54)	29,52 (17,94)	0,47

**Tabla 46.** Dosis media diaria de estatina prescrita durante el seguimiento. Resultados expresados en miligramos/día de fármaco  $\pm$  desviación estándar (entre paréntesis).

A 22 pacientes (3,4%) se les pautó al alta domiciliaria tratamiento con *fibratos*, sin encontrar diferencias de sexo. De este modo, a 17 hombres (3,8%) se les prescribió fibratos frente a 5 mujeres (2,4%),  $p=0,25$ .

Finalmente, también se analizó el empleo de *ezetimibe* durante el seguimiento, encontrándose un incremento en su prescripción con respecto a su empleo tras el alta a domicilio. El ezetimibe fue prescrito en 26 sujetos (4%), sin encontrarse diferencias de género. De este modo, se pautó a 7 mujeres (3,4%) comparado con 19 hombres (4,3%),  $p=0,38$ .

g) *Nitratos*. A 267 pacientes se les pautó tratamiento antianginoso con nitratos (41%) durante el seguimiento, sin encontrar diferencias de género (86 mujeres (41,7%) frente a 181 (40,6%) hombres,  $p = 0,42$ ). Sí se observaron nuevamente diferencias de sexo con respecto a la forma de administración de los mismos; 68 mujeres (79,1%) emplearon la presentación tópica y 18 la forma oral (20,9%), comparado con los 113 (62,4%) y 68 (37,6%) hombres respectivamente ( $p = 0,004$ ). No hallamos diferencias de género en la dosis media diaria de nitratos empleadas (véase tabla 47).

	<b>Global</b>	<b>Mujer</b>	<b>Hombre</b>	<b>p</b>
<b>N. tópico</b>	11,18 (4,54)	10,66 (3,44)	11,50 (5,08)	0,22
<b>N. oral</b>	51,04 (9,07)	50 (4,85)	51,32 (9,91)	0,58

**Tabla 47.** Dosis media diaria de nitratos (N) prescrita durante el seguimiento. Resultados expresados en miligramos/día de fármaco  $\pm$  desviación estándar (entre paréntesis).

h) *Trimetazidina*. 39 pacientes fueron subsidiarios de la prescripción de trimetazidina al alta (6%), con tendencia no significativa por el sexo masculino; 30 hombres (6,7%) frente a 9 (4,4%) mujeres,  $p = 0,15$ .

i) *Diuréticos*. A 193 pacientes (29,6%) se les pautó tras el seguimiento algún fármaco diurético, con claro predominio nuevamente por las mujeres. De tal modo, 97 mujeres (47,1%) emplearon tratamiento deplectivo, comparado con 96 hombres (21,5%),  $p = 0,0001$ . No encontramos diferencias significativas en relación al género en relación con el tipo de diurético prescrito, ni con las dosis media diaria de fármaco empleadas (véase tablas 48 y 49).

	<b>Global</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>p</b>
<b>Furosemida</b>	64 (32,7)	36 (36,4)	28 (28,9)	0,48
<b>Torasemida</b>	94 (48)	47 (47,5)	47 (48,5)	
<b>Tiazidas</b>	34 (17,3)	15 (15,2)	19 (19,6)	
<b>Otros</b>	4 (2)	1 (1)	3 (3,1)	

**Tabla 48.** Tipo de diurético prescrito durante el seguimiento. Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje del total del grupo (entre paréntesis).

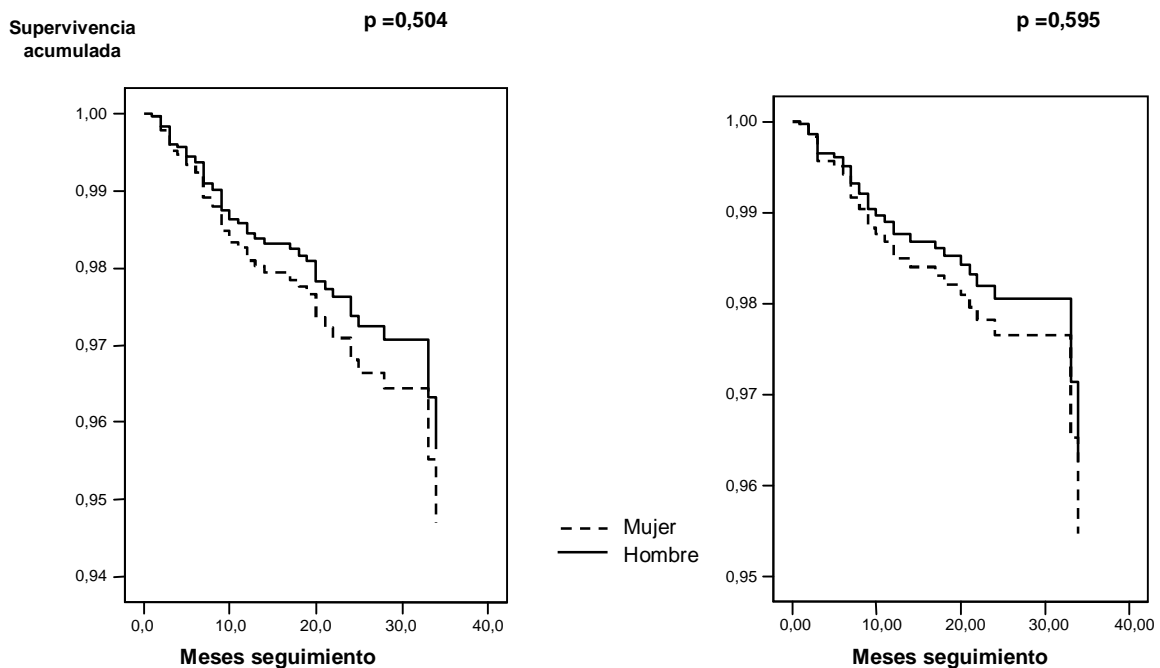
	<b>Global</b>	<b>Mujer</b>	<b>Hombre</b>	<b>p</b>
<b>Furosemida</b>	62, 18 (30,47)	29,85 (4,97)	30,81 (5,82)	0,18
<b>Torasemida</b>	7 (2,93)	7,5 (2,60)	6,51 (3,19)	0,10
<b>HCTZ</b>	16,91 (9,67)	20 (13,19)	14,47 (4,68)	0,09

**Tabla 49.** Dosis media diaria de diurético prescrita durante el seguimiento. Resultados expresados en miligramos/día de fármaco  $\pm$  desviación estándar (entre paréntesis).

j) *Antagonistas de la aldosterona.* 27 pacientes (4,1%) recibieron tratamiento con antagonistas de la aldosterona durante el seguimiento, predominantemente espironolactona (tan sólo un paciente varón empleó tratamiento con eplerenona). Las mujeres recibieron mayor porcentaje de estos fármacos que los hombres (15 (7,3%) mujeres frente a 12 (2,7%) hombres,  $p = 0,007$ ). No encontramos diferencias de género en relación a la dosis media diaria empleada de espironolactona ( $30,35 \pm 20,04$  mg/día en mujeres frente a  $36,36 \pm 23,35$  mg/día en hombres,  $p = 0,49$ ).

#### 4.4.5. Complicaciones durante el seguimiento

a) *Fallecimiento*. Durante el seguimiento fallecieron por cualquier causa 54 pacientes (8,3%), con predominio por el sexo femenino; 25 mujeres (12,1%) comparado con 29 hombres (6,5%) ( $p = 0,013$ ). Al analizar exclusivamente las tasas de mortalidad de origen cardiovascular, se mantuvo esta diferencia de género. Se produjo un total de 36 muertes por causa cardiovascular (5,5%), de las cuales, 19 se produjeron en mujeres (9,2%) y 17 (3,8%) en varones ( $p = 0,005$ ). Se realizó un análisis de supervivencia mediante regresión de Cox, en donde se incluyó posibles variables confundentes tales como la edad, la presencia de HTA, DM, DL, índice de Charlson, score TIMI, disfunción ventricular sistólica izquierda, presencia de FA-flutter auricular, anemia y tratamiento farmacológico al final del seguimiento. El sexo femenino no predijo mayor riesgo de mortalidad total ni cardiovascular durante el seguimiento; OR 1,22 (IC 95%, 0,67-2,21,  $p = 0,504$ ) y OR 1,21 (IC del 95%, 0,59-2,48,  $p = 0,595$ , respectivamente). (Véase figuras 6 y 7).



**Figuras 6 y 7.** Gráficas de supervivencia total (izquierda) y cardiovascular (derecha) acumulada según el género.

Se analizaron los predictores independientes de mortalidad total durante el seguimiento en ambos sexos, incluyéndose en el análisis multivariado variables tales como la edad, la presencia de FRCV (HTA, DM, dislipemia), anemia, ingreso hospitalario inicial por IAM no Q, índice de Charlson, TIMI Risk Score, disfunción sistólica global del VI y tratamiento prescrito durante el seguimiento (AAS, BB, IECAs y/o estatinas). En la mujer, una edad más avanzada, un mayor índice de Charlson y el ingreso inicial por IAM no Q se relacionaron con peor pronóstico a largo plazo (OR 1,09, IC del 95%, 1,03-1,15, OR 1,43, IC del 95%, 1,22-1,67 y OR 3,10, IC del 95%, 1,21-7,95 respectivamente), mientras que el tratamiento con BB se asoció a mejor evolución (OR 0,18, IC del 95%, 0,06-0,53). Por otro lado, en el hombre, un valor del índice de Charlson más elevado, un mayor TIMI Risk Score y la presencia de disfunción sistólica del VI predecía un peor pronóstico tras completar el seguimiento (OR 1,37, IC del 95%, 1,12-1,66, OR 1,47, IC del 95%, 1,05-2,06 y OR 2,58, IC del 95% 1,03-6,41, respectivamente). Por el contrario, el tratamiento con BB, IECAs y estatinas se asoció a mejor pronóstico a largo plazo (OR 0,41, IC del 95%, 0,18-0,91, OR 0,29, IC del 95%, 0,11-0,75 y OR 0,24, IC del 95%, 0,10-0,55, respectivamente).

*b) Ingreso hospitalario por SCA.* 134 pacientes ingresaron durante el seguimiento por episodio coronario agudo (20,6%), sin encontrarse diferencias de sexo (42 mujeres (20,4%) frente a 92 (20,6%) hombres,  $p = 0,51$ ). Se analizó en tipo de SCA por el cual fue ingresado el paciente en el hospital, sin encontrarse tampoco diferencias significativas en relación al sexo (véase tabla 50). Resumiendo, 37 pacientes volvieron

a ingresar por un episodio de IAM (con o sin onda Q) (5,7%), de los cuales 13 fueron mujeres (6,3%) y 24 (5,4%) hombres,  $p = 0,37$ .

	<b>Global</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>p</b>
<b>IAMSEST</b>	17 (12,7)	6 (14)	11 (12,1)	0,96
<b>AISEST</b>	93 (69,4)	29 (67,4)	64 (70,3)	
<b>IAMCEST</b>	20 (14,9)	7 (16,3)	13 (14,3)	
<b>AICEST</b>	4 (3)	1 (2,3)	3 (3,3)	

**Tabla 50.** Tipo de SCA motivo de ingreso hospitalario durante el seguimiento. SEST = sin elevación del SST. CEST = con elevación del SST. Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje del total del grupo (entre paréntesis).

c) *Ingreso hospitalario por necesidad de revascularización coronaria.* A 117 pacientes se les realizó al menos un cateterismo cardiaco durante el seguimiento debido al desarrollo de un SCA durante el mismo, de los cuales 84 fueron hombres (18,8%) y 33 fueron mujeres (16%). En 63 sujetos (53,8%) se asoció al procedimiento la *angioplastia coronaria con implante de stent*, sin encontrarse diferencias de género. En 46 hombres se llevó a cabo la revascularización percutánea (55,4%) comparado con 17 mujeres (50%),  $p = 0,37$ . Tan sólo 1 intento de angioplastia resultó *fallida* (0,9%), ocurriendo en un varón.

En lo referente al *tipo de stent* empleado en la angioplastia, en 8 pacientes (12,7%) se empleó el stent convencional, en 51 farmacoactivo (81%) y en 4 fue una combinación de ambos (6,3%). Estos resultados alertan del mayor empleo de stents recubiertos durante el seguimiento, con respecto al ingreso. De este modo, en el ingreso

se empleó stent farmacoactivo en el 77,6% de los casos, mientras que en el seguimiento fue del 87,3%. Por otro lado, no se encontraron diferencias de género en el tipo de stent implantado. En 1 mujer (5,9%) fue convencional y en 16 farmacoactivo (94,1%), mientras que en 7 hombres (15,2%) fue convencional, 35 (76,1%) recubierto y 4 (8,7%) combinado ( $p = 0,24$ ).

Al analizar el *tipo de stent liberador de drogas* empleado, se observó que predominó nuevamente el stent recubierto de paclitaxel, implantado en 26 pacientes (47,3%), seguido del recubierto de rapamicina con 17 casos (30,9%), seguido los stents recubiertos de zotarolimus/everolimus con 9 casos (16,4%) (más empleados que durante el ingreso) y finalmente la combinación de rapa y paclitaxel con 3 casos (5,5%). Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en relación al sexo con respecto a este punto (véase tabla 51).

Se encontró una tendencia no significativa a un mayor *número medio de stents implantados* en el varón, siendo  $1,14 \pm 1,38$  en varones frente a  $0,79 \pm 1$  en mujeres ( $p = 0,18$ ), lo cual podría justificarse por la mayor prevalencia de enfermedad multivaso, difusa y avanzada en la mujer, y por tanto no subsidiaria a la revascularización.

	Mujeres	Hombres	p
<b>Rapamicina</b>	5 (31,3)	12 (30,8)	0,96
<b>Paclitaxel</b>	8 (50)	18 (46,2)	
<b>Rapa-paclitaxel</b>	1 (6,3)	2 (5,1)	
<b>Everolimus/Zotarolimus</b>	2 (12,5)	7 (7,9)	

**Tabla 51.** Tipo de stent liberador de drogas implantado durante el seguimiento.

Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje del total del grupo (entre paréntesis).

Al analizar el *número de vasos revascularizados* de forma percutánea durante el seguimiento, seleccionamos aquellos pacientes en los que se evidenció enfermedad coronaria angiográficamente significativa de al menos un vaso coronario. Se incluyó un total de 99 pacientes (84,6% del total de pacientes a los que se les realizó durante el seguimiento al menos un cateterismo cardiaco). De ellos 28 fueron mujeres (28,3%) y 71 hombres (71,7%). No se encontró diferencias de sexo en lo referente al número de vasos revascularizados de forma percutánea ni en lo referente al tipo de revascularización percutánea obtenida. (véase tablas 52 y 53.)

	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>p</b>
<b>0</b>	12 (42,8)	24 (33,8)	0,512
<b>1</b>	14 (50)	34 (47,9)	
<b>2</b>	2 (7,2)	11 (15,5)	
<b>3</b>	0 (0)	2 (2,8)	

**Tabla 52.** Número de vasos revascularizados mediante stent durante el seguimiento en pacientes con enfermedad coronaria de al menos un vaso. Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje del total del grupo (entre paréntesis).

	<b>Global</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>p</b>
<b>Completa</b>	25 (25,2)	5 (17,9)	20 (28,2)	0,567
<b>Incompleta</b>	38 (38,4)	11 (39,3)	27 (38)	
<b>No revascularizable</b>	36 (36,4)	12 (42,8)	24 (33,8)	



**Tabla 53.** Tipo de revascularización percutánea conseguida durante el seguimiento en pacientes con enfermedad coronaria de al menos un vaso. Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje del total del grupo (entre paréntesis).

Durante el seguimiento, 26 pacientes fueron sometidos a *cirugía de revascularización coronaria* (4%), con predominio por el sexo masculino (22 hombres (4,9%) frente a 4 (1,9%) mujeres,  $p = 0,049$ ).

Se realizó un nuevo análisis del tipo de revascularización obtenida de forma global (percutánea y/o quirúrgica) durante el seguimiento, para lo cual, se seleccionó a aquellos pacientes que mostraron enfermedad coronaria de al menos un vaso, incluyéndose no sólo aquellos con diagnóstico angiográfico establecido mediante cateterismo cardiaco durante el seguimiento (99 pacientes), sino también aquellos pendientes de revascularización tras el alta a domicilio, obteniéndose un tamaño muestral de 117 pacientes, de los cuales 86 fueron varones (73,5%) y 31 mujeres (26,5%). Un paciente varón falleció en el marco intraoperatorio. Se encontraron diferencias significativas en función del sexo del sujeto, con mayor porcentaje de revascularización global completa en el varón comparado con la mujer (*véase tabla 54*).

	<b>Global</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>p</b>
<b>Completa</b>	41 (35)	7 (22,6)	34 (40)	0,051
<b>Incompleta</b>	46 (39,3)	13 (41,9)	33 (38,8)	
<b>No revascularizable</b>	29 (25,7)	11 (35,5)	18 (21,2)	

**Tabla 54.** Tipo de revascularización global conseguida durante el seguimiento en pacientes con enfermedad coronaria de al menos un vaso. Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje del total del grupo (entre paréntesis).

Al realizarse el análisis conjunto de *revascularización coronaria por cualquier método* (percutáneo ó quirúrgico) en el total del número de pacientes con seguimiento completado (652 pacientes), se observó un predominio del sexo masculino. De este modo, 68 hombres (15,2%) se sometieron durante el seguimiento a algún procedimiento coronario frente a 20 mujeres (9,7%) ( $p = 0,034$ ). No obstante, y tal como se observó anteriormente, cuando se seleccionó aquellos pacientes con evidencia de enfermedad coronaria (117 pacientes), esta diferencia desaparecía (20 mujeres (64,5%) comparado con 68 (79,1%) hombres,  $p = 0,09$ ).

*d) Ingreso hospitalario por eventos arrítmicos graves.* 20 pacientes (3,1%) sufrieron algún episodio grave de arritmia cardíaca que precisó ingreso hospitalario, con mayor tendencia por el sexo masculino, aunque sin alcanzar la significación estadística (17 hombres (3,8%) frente a 3 (1,5%) mujeres,  $p = 0,079$ ). El análisis multivariado, en el cual se incluyó las mismas variables que se emplearon en el análisis de la mortalidad durante el seguimiento, reveló que el sexo femenino protegía de la aparición de eventos arrítmicos graves durante el seguimiento, con una OR 0,189 (IC del 95%, 0,04-0,85,  $p = 0,031$ ) (véase tabla 55).

	<b>ODDS RATIO (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<i>Sexo femenino</i>	<b>0,18 (0,04-0,85)</b>	<b>0,031</b>
Anemia	3,64 (1,33-9,90)	0,011
Indice de Charlson	1,18 (0,94-1,48)	0,130
FVI deprimida	5,20 (1,83-14,75)	0,002
Estatina seguimiento	0,27 (0,10-0,75)	0,012

**Tabla 55.** Predictores de aparición de eventos arrítmicos graves durante el seguimiento.

e) *Ingreso hospitalario por IC descompensada.* 63 pacientes (9,7%) ingresaron durante el seguimiento por IC, con franco predominio del sexo femenino; 41 mujeres (19,9%) frente a 22 hombres (4,9%),  $p = 0,0001$ . El sexo femenino fue predictor independiente de necesidad de reingreso hospitalario por IC durante el seguimiento, con una OR 4,21 (IC del 95%, 2,22-7,99,  $p = 0,0001$ ). (Véase tabla 56)

	<b>ODDS RATIO (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<i>Sexo femenino</i>	<b>4,21 (2,22-7,99)</b>	<b>0,0001</b>
Indice de Charlson	1,20 (1,04-1,37)	0,008
Anemia	2,42 (1,29-4,56)	0,006
FVI deprimida	4,23 (2,17-8,24)	0,0001
FA-Flutter auricular	2,46 (1,21-5,02)	0,013
Antagonista de aldosterona	0,36 (0,132-1,01)	0,053

**Tabla 56.** Predictores de necesidad de reingreso hospitalario por IC durante el seguimiento.

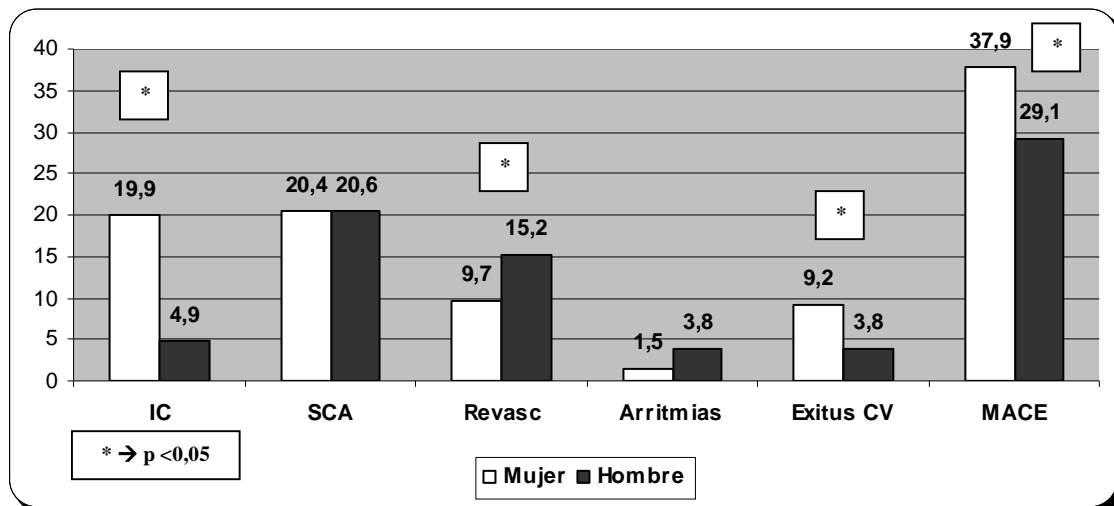
f) *Eventos cardiovasculares mayores durante el seguimiento.* En resumen, 208 pacientes (31,9%) presentaron algún tipo de complicación cardiovascular grave durante el seguimiento. En las mujeres se encontraron mayores tasas de eventos mayores, virtud a sus mayores proporciones de ingresos por IC y mortalidad comparadas con los hombres. De este modo, 78 mujeres (37,9%) desarrollaron algún tipo de complicación frente a 130 hombres (29,1%),  $p = 0,017$ . Al realizar el análisis multivariado, esta diferencia de género desaparecía, encontrándose una OR para el sexo femenino de 1,21 (IC del 95%, 0,836-1,76,  $p = 0,310$ ). (Véase tabla 57).

Al analizar el *número de ingresos hospitalarios durante el seguimiento*, encontramos un predominio por el sexo femenino ( $0,57 \pm 0,13$  comparado con  $0,40 \pm 0,18$ ,  $p = 0,032$ ).

	<b>ODDS RATIO (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b><i>Sexo femenino</i></b>	<b><i>1,21 (0,83-1,76)</i></b>	<b><i>0,310</i></b>
HTA	1,65 (1,13-2,39)	0,008
Indice de Charlson	1,10 (1,01-1,21)	0,050
TIMI Risk Score	1,26 (1,09-1,45)	0,001
Anemia	1,55 (1,03-2,33)	0,033
IECAs	0,66 (0,46-0,94)	0,025
Antagonista aldosterona	0,37 (0,16-0,87)	0,022

**Tabla 57.** Predictores de aparición de eventos cardiovasculares durante el seguimiento.

En la *figura 8* se representan los porcentaje de aparición de complicaciones cardiovasculares durante el seguimiento, en función del género del paciente.



**Figura 8.** Complicaciones durante el seguimiento. Resultados expresados en porcentaje del total del grupo.

#### 4.4.6. Conclusiones

El seguimiento médico de las mujeres fue realizado de forma más infrecuente por un cardiólogo comparado con los hombres, además de ser incluidas en menor grado en programas de prevención y rehabilitación cardiaca. Esto podría justificarse por el peor grado funcional encontrado en la mujer, virtud a su mayor edad y comorbilidad asociada. Además, durante el seguimiento se les solicitó con menor frecuencia pruebas de inducción de isquemia (ergometría y/o estudios isotópicos) que en varones. En el caso de la prueba de esfuerzo, con mayor frecuencia presentaba un resultado no concluyente en la mujer, al no alcanzar la frecuencia cardiaca submáxima, probablemente por su peor capacidad física por los motivos descritos. Por este motivo, se les realizó con más frecuencia a las mujeres pruebas de estrés farmacológico. No se encontraron diferencias significativas en la prescripción del cateterismo cardiaco durante el seguimiento, aunque nuevamente, el sexo femenino tendió a presentar mayor número de complicaciones secundarias al intervencionismo coronario. Nuevamente se

observó que en mujeres mostraban mayor proporción de coronarias “normales” y enfermedad de tres vasos. Las mujeres presentaron menores tasas de revascularización coronaria (percutánea y/o quirúrgica) durante el seguimiento, si bien cuando seleccionábamos a los pacientes con evidencia angiográfica de enfermedad coronaria, esta diferencia desaparecía, si bien se obtuvieron menores porcentaje de revascularización completa en la mujer. De forma general, se encontró un mayor empleo de stents farmacoactivos durante el seguimiento con respecto al ingreso en ambos sexos. No se encontraron diferencias de género en los porcentajes de pacientes con disfunción sistólica del VI. En lo referente a la prescripción farmacológica, en las mujeres fue más frecuente el empleo de IECAs, diuréticos y antagonistas de la aldosterona, mientras que en varones fue más frecuente el empleo de antiagregantes, BB y estatinas (resultados similares a los hallados tras el alta domiciliaria, incluso con diferencias más marcadas de género en alguno de ellos). Las mujeres presentaron peor evolución durante el seguimiento a expensas de mayores tasas de mortalidad global, mortalidad cardiovascular e IC, requiriendo por este motivo, un mayor número de reingresos hospitalarios comparado con los hombres. Éstos por su parte, mostraron mayor tendencia a desarrollar eventos arrítmicos graves, e implante de dispositivos (especialmente DAI). Tras el ajuste, el sexo femenino se mostró como predictor independiente de aparición de eventos cardiovasculares mayores durante el seguimiento y de necesidad de reingreso hospitalario por IC durante el mismo, mientras que el sexo masculino predecía un mayor riesgo de aparición de eventos arrítmicos graves durante el seguimiento. Un índice de Charlson más elevado predijo mayor riesgo de mortalidad total tras el seguimiento en ambos sexos, mientras que el tratamiento con BB se mostró como factor protector.

#### 4.5. PARÁMETROS FASE GLOBAL

Se analizaron una serie de variables acaecidas durante la fase de ingreso intrahospitalaria y/o seguimiento, a fin de hallar posibles diferencias de género. Tales variables fueron las siguientes:

##### 4.5.1. Pruebas diagnósticas realizadas de forma global

a) *Ecocardiograma*. A 351 pacientes (49,1%) se les realizó al menos un estudio ultrasónico a lo largo del ingreso intrahospitalario y/o período de seguimiento, predominando en el sexo femenino. De esta forma, a 131 mujeres (57,5%) se les efectuó un ecocardiograma-doppler comparado con 220 hombres (45,2%),  $p = 0,001$ . Esta diferencia de género desapareció tras el ajuste (OR sexo femenino 1,20, IC del 95%, 0,81-1,78,  $p = 0,34$ ).

b) *Holter*. A 37 pacientes (5,2%) se les solicitó un estudio de Holter de forma global, especialmente en los hombres; 30 varones (6,2%) frente a 7 mujeres (3,1%),  $p = 0,055$ . Tras el ajuste, el sexo femenino predecía menor probabilidad de colocación de Holter (OR 0,36, IC del 95%, 0,14-0,93,  $p = 0,036$ ).

c) *Prueba de esfuerzo*. A 225 pacientes (31,5%) se les realizó una ergometría, con claro predominio por el sexo masculino (187 hombres (38,4%) frente a 38 (16,7%) mujeres,  $p = 0,0001$ ). Tras el ajuste, el sexo femenino predecía menor probabilidad de realización de ergometría (OR 0,49, IC del 95%, 0,31-0,78,  $p = 0,003$ ).

d) *Estudios isotópicos*. Se solicitó al menos un estudio con isótopos en 110 pacientes (15,4%), sin encontrarse diferencias de género (31 mujeres (13,6%) comparado con 79 (16,2%) hombres,  $p = 0,214$ ). Tampoco se encontró diferencias de género tras el ajuste (OR sexo femenino 1,42, IC del 95%, 0,82-2,45,  $p = 0,201$ ).

e) *Cateterismo cardiaco*. A 559 (78,2%) pacientes se les realizó al menos un cateterismo cardiaco de forma global, con predominio por el sexo masculino. De esta

forma, 385 hombres (79,1%) fueron sometidos a al menos un estudio angiográfico, frente a 164 mujeres (71,9%),  $p = 0,023$ . En consonancia con estos resultados, existió mayor porcentaje de *ventriculografías* llevadas a cabo en varones comparado con las mujeres (348 (71,5%) frente a 134 (58,8%) respectivamente,  $p = 0,001$ ). Las mujeres presentaron mayor número de *complicaciones* globales asociadas al cateterismo comparado con los hombres (19 mujeres (11,6%) frente a 23 (6%) varones,  $p = 0,021$ ). Tras el ajuste, el sexo femenino no fue predictor independiente de realización de cateterismo cardiaco (véase tabla 58).

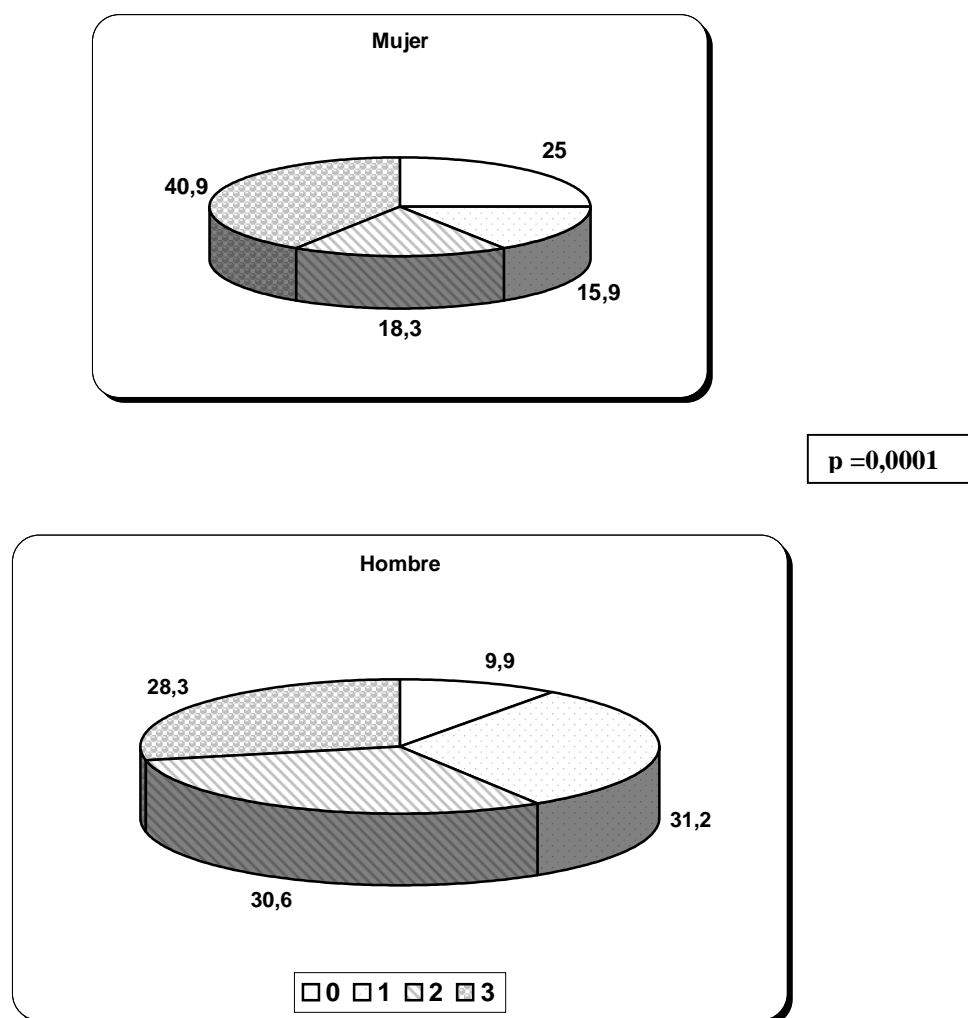
	<b>ODDS RATIO (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b><i>Sexo femenino</i></b>	<b><i>0,92 (0,61-1,37)</i></b>	<b><i>0,693</i></b>
Edad	0,94 (0,64-0,92)	0,0001
Indice de Charlson	0,85 (0,76-0,95)	0,006
Anemia	0,95 (0,61-1,48)	0,843
TIMI Risk Score	1,34 (1,14-1,59)	0,0001
Insuficiencia renal	0,63 (0,37-1,07)	0,093
MACE global	1,40 (0,91-2,13)	0,117

**Tabla 58.** Predictores de cateterismo cardiaco de forma global.

En lo referente al *número de lesiones coronarias angiográficamente significativas*, se encontró nuevamente diferencias de género, con mayores porcentajes de arterias coronarias “normales” y enfermedad de tres vasos en las mujeres (véase figura 9). Tras el ajuste, el sexo femenino se asoció a menor aparición de enfermedad coronaria, con una OR 0,27 (IC del 95%, 0,16-0,45,  $p = 0,0001$ ).



Se analizó el pronóstico según el género, en aquellos pacientes con evidencia angiográfica de enfermedad coronaria de al menos un vaso. En la mujer, se asoció a mayor riesgo de eventos cardiovasculares mayores y disfunción ventricular sistólica deprimida (OR 4,52, IC del 95%, 1,42-14,33 y OR 4,92, IC del 95%, 1,08-6,49, respectivamente), mientras que en el varón se asoció a mayor riesgo de aparición de isquemia recurrente y disfunción ventricular sistólica (OR 7,77, IC del 95%, 1,70-35,45 y OR 4,47, IC del 95%, 1,21-16,44, respectivamente).



**Figura 9.** Lesiones coronarias angiográficamente significativas (global). Resultados expresados en porcentaje del total del grupo.

f) *Función sistólica del VI*. En 678 (94,8%) pacientes se determinó la fracción de eyección del VI mediante ecocardiografía y/o ventriculografía de forma global., sin encontrarse diferencia de sexo (213 mujeres (93,4%) frente a 465 (95,5%) hombres,  $p = 0,16$ ). Tampoco se encontraron diferencias de género en los porcentajes de disfunción sistólica del VI (55 mujeres (25,8%) comparado con 116 (24,9%) hombres,  $p = 0,43$ ) ni tras el ajuste (OR sexo femenino 1,07, IC del 95%, 0,67-1,97,  $p = 0,542$ ).

#### **4.5.2. Implante de dispositivos global**

Un total de 10 pacientes fueron portadores de dispositivos (1,4%) durante el estudio global, con predominio por el sexo masculino, aunque sin alcanzar la significación estadística, en probable relación con el escaso número de implantes. En 9 varones (1,8%) se implantó algún tipo de dispositivo comparado con una única mujer (0,4%),  $p = 0,12$ . Tras el ajuste, persistía la ausencia de diferencia de género (OR sexo femenino 0,19, IC del 95%, 0,02-1,61,  $p = 0,128$ ). En 96 pacientes se observó la *presencia de fibrilación / flutter auricular* de forma global (13,4%), con tendencia no significativa por el sexo femenino (37 mujeres (16,2%) frente a 59 (12,1%) hombres,  $p = 0,084$ ). Tras el ajuste, el sexo femenino predecía mayor riesgo de presentar fibrilación / flutter auricular (OR 1,72, IC del 95%, 0,99-2,98,  $p = 0,053$ ).

#### **4.5.3. Revascularización coronaria global**

A 336 pacientes (47%) se les realizó al menos un procedimiento de *angioplastia coronaria e implante de stent*, con predominio por el sexo masculino; 248 hombres (50,9%) comparado con 88 (38,6%) mujeres,  $p = 0,001$ .

En 38 sujetos (5,3%), se efectuó *cirugía de revascularización coronaria*, con nuevo predominio por el sexo masculino (31 hombres (6,4%) frente a 7 (3,1%) mujeres,  $p = 0,045$ ). Tras el ajuste, el sexo femenino predecía menor probabilidad de

recibir CRC, aunque sin alcanzar la significación estadística (OR 0,44, IC del 95%, 0,18-1,05,  $p=0,065$ ). (Véase tabla 59).

	<b>ODDS RATIO (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<i>Sexo femenino</i>	<b>0,44 (0,18-1,05)</b>	<b>0,065</b>
Edad	0,98 (0,94-1,01)	0,257
DM	1,04 (0,47-2,31)	0,912
Indice de Charlson	0,85 (0,66-1,09)	0,218
TIMI Risk Score	0,97 (0,72-1,32)	0,889
<i>Nº de lesiones coronarias</i>	<b>2,37 (1,55-3,63)</b>	<b>0,0001</b>
FVI deprimida	0,97 (0,44-2,17)	0,957

**Tabla 59.** Predictores de recibir cirugía de revascularización coronaria de forma global.

Analizando los datos de forma conjunta, 371 pacientes (51,9%) se sometieron a algún procedimiento de revascularización coronaria, especialmente en el hombre; 277 hombres (56,9%) comparado con 94 (41,2%) mujeres,  $p=0,0001$ .

Se realizó un nuevo análisis seleccionándose aquellos pacientes en los que se evidenció enfermedad coronaria de al menos un vaso, obteniéndose un total de 470 pacientes (un varón fallecido intraoperatorio). Se observó la desaparición de diferencias de género tanto a nivel de la revascularización percutánea (88 mujeres (71,5%) frente a 248 (71,5%) hombres,  $p=0,543$ ), quirúrgica (7 (5,7%) frente a 31 (8,8%),  $p=0,20$ ) como de ambas (94 (77,2%) comparado con 277 (79,8%),  $p=0,273$ ).

Por el contrario, sí se encontró diferencias de género en el tipo de revascularización coronaria realizada en estos 470 pacientes estudiados, con predominio de revascularización completa en el varón (*véase tabla 60*).

	<b>Global</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>p</b>
<b>Completa</b>	211 (44,9)	41 (33,3)	170 (49,2)	0,010
<b>Incompleta</b>	156 (35,4)	49 (39,8)	107 (30,9)	
<b>No revascularizable</b>	102 (19,7)	33 (26,8)	69 (19,9)	

**Tabla 60.** Tipo de revascularización global conseguida en pacientes con enfermedad coronaria de al menos un vaso. Resultados expresados en número de pacientes y porcentaje del total del grupo (entre paréntesis).

En total, 102 pacientes con enfermedad coronaria documentada angiográficamente no fueron candidatos a ningún procedimiento de revascularización coronaria tras ser presentados en Sesión Médico-Quirúrgica, por diversos motivos encontrados (enfermedad coronaria difusa con mal lecho distal, negativa del paciente, ...). Tal como se observa en la tabla anterior, este hecho se encontró predominantemente en la mujer.

De forma similar a lo que se realizó en el apartado de revascularización coronaria durante el ingreso hospitalario (*véase página 101*), se completó el estudio realizándose un estudio multivariado, incluyendo posibles variables confundentes tales como el sexo del paciente. La edad, índice de Charlson, score TIMI, presencia de insuficiencia renal, DM, antecedentes de cardiopatía isquémica no revascularizada y número de lesiones angiográficamente significativas evidenciadas. Este análisis se efectuó tanto en el total del tamaño muestral, como en el subgrupo de pacientes con enfermedad coronaria

documentada. El sexo femenino predecía menor probabilidad de recibir angioplastia coronaria, con una OR 0,60 (IC del 95%, 0,40-0,91, p =0,017) en el total de la muestra, pero no en el grupo de pacientes con enfermedad coronaria (OR del 0,97, IC del 95%, 0,60-1,58, p =0,916) (véase tabla 61). Estos hallazgos podrían justificarse con la mayor extensión de la enfermedad coronaria en la mujer, tal como se comentó anteriormente.

	<b>MUESTRA TOTAL (715p)</b>		<b>LESION CORONARIA (470p)</b>	
	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b>Sexo femenino</b>	<b>0,60 (0,40-0,91)</b>	<b>0,017</b>	<b>0,97 (0,60-1,58)</b>	<b>0,916</b>
<b>Edad (años)</b>	1,00 (0,98-1,02)	0,960	1,003 (0,98-1,025)	0,813
<b>Indice de Charlson</b>	0,78 (0,68-0,90)	0,121	0,85 (0,76-0,95)	0,004
<b>DM</b>	0,64 (0,41-0,99)	0,048	0,67 (0,42-1,08)	0,103
<b>Insuficiencia renal</b>	0,61 (0,33-1,13)	0,121	0,66 (0,34-1,28)	0,225
<b>TIMI Risk Score</b>	1,01 (0,85-1,21)	0,839	1,04 (0,86-1,26)	0,662
<b>AP CI no revascularizada</b>	1,70 (1,14-2,53)	0,009	1,72 (1,13-2,62)	0,011
<b>Número lesiones coronarias</b>	1,77 (1,45-2,16)	0,0001	0,65 (0,49-0,87)	0,004

**Tabla 61.** Predictores independientes de realización de angioplastia coronaria e implante de stent de forma global, en la muestra total y en los pacientes con enfermedad coronaria de al menos un vaso.

Resultados similares se obtuvieron tras analizar los pacientes que recibieron algún procedimiento de revascularización coronaria (ICP y/o CRC), tal como se expone en la *tabla 62*.

	MUESTRA TOTAL (715p)		LESION CORONARIA (470p)	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
<b>Sexo femenino</b>	<i>0,50 (0,33-0,78)</i>	<i>0,002</i>	<i>0,84 (0,49-1,42)</i>	<i>0,527</i>
<b>Edad (años)</b>	0,99 (0,97-1,02)	0,895	1,00 (0,97-1,02)	0,99
<b>Indice de Charlson</b>	0,82 (0,73-0,92)	0,001	0,80 (0,71-0,90)	0,0001
<b>DM</b>	0,75 (0,46-1,21)	0,245	0,66 (0,39-1,11)	0,122
<b>FVI deprimida</b>	1,47 (0,88-2,46)	0,137	1,32 (0,79-2,22)	0,281
<b>TIMI Risk Score</b>	1,13 (0,93-1,38)	0,202	1,15 (0,93-1,43)	0,178
<b>AP CI no revascularizada</b>	1,63 (1,08-2,47)	0,020	1,63 (1,02-2,61)	0,038
<b>Número lesiones coronarias</b>	2,75 (2,19-3,45)	0,0001	0,91 (0,67-1,24)	0,573

**Tabla 62.** Predictores independientes de revascularización coronaria global, en la muestra total y en los pacientes con enfermedad coronaria de al menos un vaso.

#### 4.5.4. Tratamiento farmacológico prescrito de forma global

a) *Antiagregantes plaquetarios.* 595 pacientes (86%) emplearon previo ingreso hospitalario y/o durante el seguimiento tratamiento con antiagregantes plaquetarios, con franco predominio por el sexo masculino; 423 hombres (90,2%) frente a 172 (77,1%) mujeres,  $p = 0,0001$ . Se analizó además el empleo de AAS, encontrándose el mismo resultado (396 (84,4%) en hombres comparado con 167 (74,9%) mujeres,  $p = 0,002$ ). Se encontró además un mayor uso de clopidogrel en el varón (144 hombres (30,7%) frente a 48 (21,5%) mujeres,  $p = 0,007$ ). Tras el ajuste, el sexo femenino predecía menor probabilidad de empleo de antiagregantes (OR 0,34, IC del 95%, 0,20-0,57,  $p = 0,0001$ ).

b) *Beta-bloqueantes.* A 473 pacientes (68,3%) se les prescribió tratamiento con BB, con claro predominio por el sexo masculino. De tal modo, a 353 hombres (75,3%) se les pautó este tipo de fármaco, comparado con 120 mujeres (53,8%),  $p = 0,0001$ . Tras

el ajuste, el sexo femenino predecía menor probabilidad de empleo de BB (OR 0,40, IC del 95%, 0,27-0,60,  $p=0,0001$ ).

c) *IECAs y ARA-II*. A 315 pacientes (45,5%) se les pautó tratamiento con IECAs, especialmente en mujeres (121 mujeres (54,3%) frente a 194 (41,4%) hombres,  $p=0,001$ . 136 (19,7%) pacientes tomaron ARA-II, con predominio nuevamente por el sexo femenino (56 mujeres (25,1%) comparado con 80 (17,1%) hombres,  $p=0,009$ ). Por otro lado, 408 pacientes tomaron IECAs y/o ARA-II (59%), aumentándose la diferencia de género observada con el tratamiento aislado (156 mujeres (70%) frente a 252 (53,7%) hombres,  $p=0,0001$ ). Tras el ajuste, el sexo femenino predecía mayor probabilidad de empleo de IECAs-ARA-II (OR 1,61, IC del 95%, 1,07-2,41,  $p=0,020$ ).

d) *Estatinas*. A 440 pacientes (63,6%) se les prescribió estatinas, con predominio por el sexo masculino; 326 hombres (69,5%) comparado con 114 (51,1%) mujeres,  $p=0,0001$ . Tras el ajuste, el sexo femenino predecía menor probabilidad de empleo de estatinas (OR 0,52, IC del 95%, 0,35-0,79,  $p=0,002$ ).

e) *Diuréticos*. A 251 pacientes (36,3%) se les prescribió algún tipo de diurético, con claro predominio por el sexo femenino; 126 mujeres (56,5%) frente a 125 hombres (26,7%),  $p=0,0001$ . Tras el ajuste, el sexo femenino predecía mayor probabilidad de empleo de diuréticos (OR 2,76, IC del 95%, 1,87-4,08,  $p=0,0001$ ).

f) *Antagonistas de la aldosterona*. 28 pacientes (4%) tomaron tratamiento con antagonistas de la aldosterona (sobre todo espironolactona), con claro predominio por el sexo femenino (16 mujeres (7,2%) frente a 12 (2,6%) hombres,  $p=0,005$ ). Tras el ajuste, no se encontraron diferencias de género en la prescripción de este grupo farmacológico (OR sexo femenino 1,50, IC del 95%, 0,60-3,77,  $p=0,380$ ).

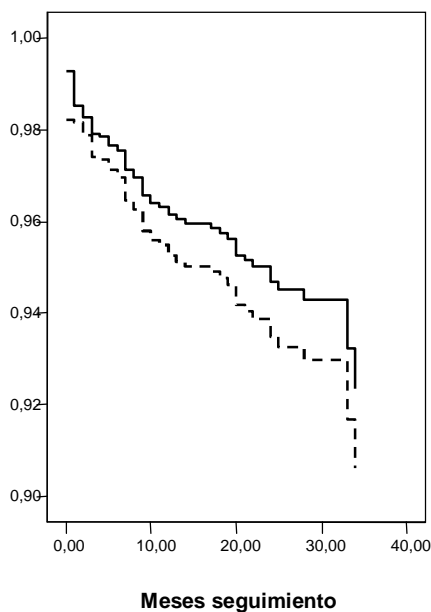
#### 4.5.5. Eventos cardiovasculares mayores globales

a) *Fallecimiento*. 94 pacientes (13,6%) fallecieron por cualquier causa durante el ingreso hospitalario o el seguimiento, predominando en el sexo femenino (42 mujeres (18,8%) frente a 52 (11,1%) hombres,  $p = 0,004$ ). Esta diferencia se incrementó al analizarse las tasas de mortalidad de causa cardiovascular. De este modo, 76 pacientes fallecieron por causas atribuidas a un origen cardiovascular (11%), 36 mujeres (16,1%) y 40 hombres (8,5%),  $p = 0,003$ . Se realizó un análisis de supervivencia mediante regresión de Cox, en donde se incluyó posibles variables confundentes tales como la edad, la presencia de HTA, DM, DL, índice de Charlson, score TIMI, disfunción ventricular sistólica izquierda, presencia de FA-flutter auricular, anemia y tratamiento farmacológico global recibido. El sexo femenino no predijo mayor riesgo de mortalidad total ni cardiovascular durante el seguimiento; OR 1,23 (IC 95%, 0,79-1,93,  $p = 0,353$ ) y OR 1,17 (IC del 95%, 0,67-2,03,  $p = 0,572$ , respectivamente). (Véase figuras 10 y 11).

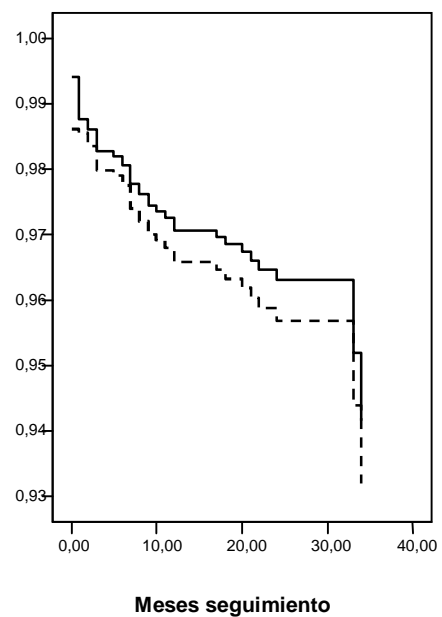
Supervivencia  
acumulada

$p = 0,353$

$p = 0,572$



--- Mujer  
— Hombre





**Figuras 10 y 11.** Gráficas de supervivencia total (derecha) y cardiovascular (izquierda) acumulada según el género.

Se analizaron los predictores independientes de mortalidad total de forma global en ambos sexos, incluyéndose en el análisis multivariado variables tales como la edad, la presencia de FRCV (HTA, DM, dislipemia), anemia, ingreso hospitalario inicial por IAM no Q, índice de Charlson, TIMI Risk Score, disfunción sistólica global del VI y tratamiento prescrito (AAS, BB, IECAs y/o estatinas). En la mujer, una edad más avanzada, un mayor índice de Charlson y el ingreso inicial por IAM no Q se relacionaron con peor pronóstico global (OR 1,04, IC del 95%, 1,01-1,08, OR 1,47, IC del 95%, 1,30-1,67 y OR 5,00, IC del 95%, 2,24-11,15 respectivamente), mientras que el tratamiento con BB se asoció a mejor evolución (OR 0,10, IC del 95%, 0,04-0,28). Por otro lado, en el hombre, la presencia de DM, un valor del índice de Charlson más elevado, un mayor TIMI Risk Score y la presencia de disfunción sistólica del VI predecían un peor pronóstico (OR 2,74, IC del 95%, 1,37-5,47, OR 1,50, IC del 95%, 1,31-1,71, OR 1,52, IC del 95%, 1,18-1,95 y OR 2,68, IC del 95%, 1,36-5,27, respectivamente). Por el contrario, el tratamiento con BB, IECAs y estatinas se asoció a mejor pronóstico global (OR 0,33, IC del 95%, 0,18-0,63, OR 0,21, IC del 95%, 0,10-0,46 y OR 0,28, IC del 95%, 0,14-0,53, respectivamente).

b) *Insuficiencia cardiaca.* 137 pacientes (19,7%) presentaron SCASEST complicado con IC y/o reingreso hospitalario por IC durante el seguimiento, con franco predominio por el sexo femenino; 76 mujeres (33,9%) comparado con 61 (13%) hombres,  $p = 0,0001$ . Tras el ajuste, el sexo femenino predijo mayor riesgo de aparición de IC global, con una OR de 2,62 (IC del 95%, 1,61-4,25,  $p = 0,0001$ ). (Véase tabla 63)

	<b>ODDS RATIO (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<i>Sexo femenino</i>	<b>2,62 (1,61-4,25)</b>	<b>0,0001</b>
Edad (años)	1,03 (1,01-1,06)	0,006
Indice de Charlson	1,27 (1,14-1,42)	0,0001
Anemia	1,71 (1,04-2,80)	0,033
FA-Flutter auricular	2,02 (1,08-3,77)	0,0001
FVI deprimida	3,78 (2,33-6,13)	0,0001
Estatina	0,57 (0,35-0,93)	0,024

**Tabla 63.** Predictores de aparición de IC de forma global.

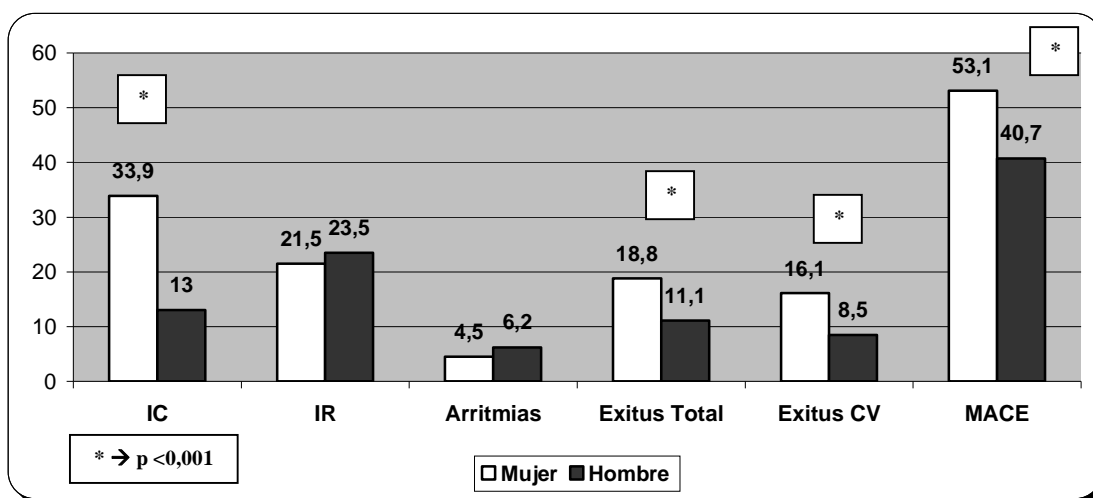
*c) Isquemia recurrente.* 158 pacientes (22,8%) presentaron SCASEST complicado con IR y/o reingreso hospitalario por SCA durante el seguimiento, sin encontrarse diferencias significativas según el género; 48 mujeres (21,5%) comparado con 110 (23,5%) hombres,  $p = 0,32$ .

*d) Arritmia grave.* 39 pacientes (5,6%) presentaron SCASEST complicado eventos arrítmicos graves y/o reingreso hospitalario por dicha causa durante el seguimiento, sin encontrarse diferencias significativas según el género; 10 mujeres (4,5%) comparado con 29 (6,2%) hombres,  $p = 0,23$ .

*e) Eventos cardiovasculares mayores.* 311 pacientes (44,7%) presentaron algún tipo de complicación durante la fase intrahospitalaria y/o seguimiento. Las mujeres mostraron un peor pronóstico que los hombres, de tal forma que 119 mujeres (53,1%) sufrieron algún tipo de evento cardiovascular mayor, comparado con 192 (40,7%) hombres,  $p = 0,001$ . Tras el ajuste, se encontró que el sexo femenino predecía mayor

riesgo de aparición de complicaciones cardiovasculares mayores, aunque sin alcanzar la significación estadística (OR sexo femenino 1,36 (IC del 95% 0,94-1,97, p =0,101).

En *la figura 12* se representan los porcentaje de aparición de complicaciones cardiovasculares de forma global, en función del género del paciente.



**Figura 12.** Eventos cardiovasculares mayores globales. Resultados expresados en porcentaje del total del grupo.

#### 4.5.6. Otros resultados de interés

El sexo femenino predijo mayor riesgo de presentar DM, mayor comorbilidad expresada mediante el índice de Charlson y ser más ancianas, mientras que predijo menor probabilidad de ser seguidas en consultas de prevención y rehabilitación cardiaca, sin alcanzar la significación estadística, tal como queda reflejado en *la tabla 64*.

	<b>ODDS RATIO (IC 95%)</b>	<b>p</b>
Anciano	1,78 (1,18-2,68)	0,005
DM	1,77 (1,18-2,64)	0,023
Indice de Charlson	1,14 (1,04-1,26)	0,004
Rehabilitación cardiaca	0,18 (0,023-1,39)	0,100

**Tabla 64.** Predictores independientes asociados al sexo femenino.

#### **4.5.7. Conclusiones**

En el análisis global (fase intrahospitalaria y seguimiento) se observó como a las mujeres se les realizó con menor frecuencia comparado con los hombres pruebas de esfuerzo, Holter y cateterismo cardiaco (incluida la ventriculografía), y de forma más frecuente el ecocardiograma-doppler. Tras el ajuste, esta diferencia de género se mantuvo tan solo en la realización de ergometría. Presentaron con mayor frecuencia ambos extremos de patrón angiográfico, es decir, mayores porcentajes de arterias coronarias “normales” y enfermedad coronaria avanzada, manteniéndose tras el ajuste. No obstante, las tasas de revascularización coronaria fueron menores en la mujer, ya sea por procedimientos percutáneos como quirúrgicos, desapareciendo no obstante esta diferencia tras el ajuste en pacientes con enfermedad angiográfica evidenciada, lo cual podría justificarse por la mayor existencia de enfermedad coronaria difusa y por lo tanto no subsidiaria de revascularización. No se encontraron diferencias de género respecto a los porcentajes de disfunción sistólica del VI. Las mujeres presentaron con mayor frecuencia, aunque sin alcanzar la significación estadística, fibrilación / flutter auricular. En lo referente al tratamiento farmacológico pautado, en las mujeres se observó mayor prescripción de IECAS y/o ARA-II, diuréticos (manteniéndose tras el ajuste) y

antagonistas de la aldosterona, mientras que en el hombre mayor empleo de antiagregantes plaquetarios, BB y estatinas. La mujer mostró un peor pronóstico que el hombre, con mayores tasas de mortalidad por cualquier causa, mayor mortalidad de origen cardiovascular y mayor aparición de IC. Por el contrario, los hombres tuvieron mayor tendencia a sufrir eventos arrítmicos graves, aunque sin alcanzar la significación estadística, y mayor implante de dispositivos, especialmente el DAI. No obstante, tras el ajuste, no se observaron diferencias de género en la mortalidad total ni cardiovascular, manteniéndose tan solo el sexo femenino como predictor independiente de aparición de IC de forma global. Un índice de Charlson más elevado predijo peor pronóstico en ambos géneros, al contrario que el haber recido tratamiento con BB, que se asoció con un pronóstico más favorable.

## **DISCUSIÓN:**

El presente estudio proporciona una visión real y de conjunto de la situación del manejo diagnóstico y terapéutico, las características clínico-epidemiológicas y el pronóstico intrahospitalario y a largo plazo, en un contexto muy definido, como es el de los pacientes ingresados en nuestro centro por un episodio de SCASEST, centrándonos en la diferenciación por sexos.

En la actualidad, los datos recogidos en una gran parte de los registros y otros estudios observacionales realizados advierten de un sesgo de género en el manejo diagnóstico y terapéutico en el contexto de la cardiopatía isquémica, con infrautilización en la mujer de procedimientos de revascularización coronaria y empleo de grupos farmacológicos recomendados por las guías de actuación clínica, pese a presentar formas de presentación de la enfermedad de mayor riesgo. Este hecho, ha despertado el interés de la comunidad científica, especialmente en los últimos años, en la profundización del estudio de la cardiopatía isquémica en la mujer, llevando a cabo campañas de información y divulgación de la importancia de la enfermedad cardiovascular (ECV) en el sexo femenino, no en vano, supone la primera causa de mortalidad en este grupo, por delante incluso de la suma de las restantes causas de fallecimiento (incluida la patología neoplásica). Pese a que la importancia de la ECV en la mujer está establecida, incluso en tiempos actuales nos encontramos con una falta de concienciación sobre la envergadura de esta enfermedad, tanto a nivel de la sociedad que nos rodea, como, y lo que es aún más inaceptable, dentro del propio colectivo médico. Un aspecto que puede obstaculizar el correcto ejercicio médico, es la falta de representación suficiente de la mujer en los ensayos clínicos randomizados, con lo que los profesionales se encuentran con un *vacío científico* referente al tipo de actitud diagnóstica y terapéutica que debe realizar, no en vano, y de acuerdo a lo que

recomiendan las guías actuales, las medidas de manejo de la cardiopatía isquémica en la mujer deben equipararse a la de los hombres, pese a que esta entidad presente una serie de mecanismos fisiopatológicos propios e inherentes al sexo femenino.

Centrándonos en la cardiopatía isquémica, y dentro de ella, en el síndrome coronario agudo, es en el SCASEST donde se encuentran datos de manejo más controvertidos en la literatura médica actual, estando su manejo menos “protocolizado” comparado con el SCACEST, motivo por el cual se optó por el análisis de las diferencias de género en éste subgrupo de pacientes tal como se refirió previamente.

### **Diferencias de género en las características clínicas y epidemiológicas.**

En la mayoría de los estudios, las mujeres ingresadas por un episodio de SCASEST presentan mayor edad y mayores porcentajes de HTA ó DM comparado con los hombres, los cuales por su lado, muestran mayores antecedentes de hábito tabáquico, cardiopatía isquémica y revascularización coronaria previas (94,153). La Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias de la Sociedad Española de Cardiología, dentro del estudio “Enfermedad Cardiovascular en la Mujer. Estudio de la Situación en España” ha llevado a cabo recientemente un análisis conjunto de los datos recogidos en 6 registros sobre SCA en nuestro país (RISCI, PRIAMHO I y II, DESCARTES y TRIANA 1 y 2), cuyos resultados están pendientes de ser publicados (173). Se incluyó un total de 48.369 pacientes, de los cuales 11.776 (24,3%) fueron mujeres y 36.593 (75,7%) hombres. De ellos, 13.405 (27,7% del total) sufrieron un SCASEST, 3.566 (26,6%) mujeres y 9.839 (73,4%) hombres. Las mujeres con SCASEST presentaron mayor edad (expresada en años) comparado con los hombres ( $70,9 \pm 10,5$  frente a  $64,9 \pm 12,0$ ,  $p < 0,001$ ), mayores porcentajes de HTA (67,4% frente a 46,9%,  $p < 0,001$ ), DM (41,3% frente a 25,8%,  $p < 0,001$ ), dislipemia (39,6% frente a 37,5%,  $p = 0,029$ ) e IC (16,8% frente a 8,1%,  $p < 0,001$ ). Por el contrario, los hombres

mostraron mayores porcentajes de tabaquismo (55,8% frente a 8,9%), IAM previo (29,2% frente a 23,1%,  $p < 0,001$ ), revascularización coronaria previa (8,3% frente a 5,6%,  $p < 0,001$ ) y claudicación intermitente (11,9% frente a 5,1%,  $p < 0,001$ ). No se encontraron diferencias significativas de género en los porcentajes de ACV previo (8,0% de mujeres comparado con 9,6% de hombres). En el estudio CRUSADE (92), encontramos resultados similares, con una mayor edad en las mujeres comparado con los hombres (73,0 frente a 65,0 años), mayores porcentajes de HTA (74,8% frente a 66,2%), DM (35,6% frente a 30,6%), IC previa (23,2% frente a 16,2%) y ACV previo (12,6% frente a 10,0%). Existió tendencia no significativa a presentar peor función renal en la mujer (14,0% frente a 13,8%). Los hombres por el contrario, mostraron mayores porcentajes de tabaquismo (32% frente a 21,8%), historia familiar de cardiopatía isquémica (38,4% frente a 34,9%), hipercolesterolemia (48,8% frente a 44,5%), IAM previo (34% frente a 29,2%) y revascularización percutánea (24,5% frente a 19,3%) y quirúrgica (24,7% frente a 15,6%) previas. *En nuestra serie, los resultados estuvieron en consonancia con los señalados previamente.* De este modo, las mujeres presentaron mayor edad ( $70,5 \pm 9,9$  frente a  $64,2 \pm 11,3$ ,  $p = 0,0001$ ), mayores porcentajes de HTA (70,2% frente a 59,8%,  $p = 0,004$ ), DM (49,6% frente a 35,9%,  $p = 0,0001$ ), IC previa (28,5% frente a 12,3%,  $p = 0,0001$ ), insuficiencia renal crónica (29,8% frente a 21,4%,  $p = 0,009$ ) y anemia (35,1% frente a 23,0%,  $p = 0,001$ ). Por el contrario, en los hombres existieron mayores porcentajes de tabaquismo (48% frente a 7,9%,  $p = 0,0001$ ), antecedentes familiares de cardiopatía isquémica (12,5% frente a 7,9%,  $p = 0,041$ ), revascularización coronaria previa (23,4% frente a 14,9%,  $p = 0,005$ ) y enfermedad arterial periférica (11,3% frente a 7,5%,  $p = 0,07$ ). No se encontraron diferencias de género en los porcentajes de dislipemia ni ACV previo.



A la hora de definir la comorbilidad asociada del paciente, la inmensa mayoría de los estudios publicados sobre cardiopatía isquémica generalmente se basan de forma exclusiva en la presencia o no de FRCV. De forma más infrecuente, se complementa el análisis incluyendo variables de estudio tales como la presencia o no de broncopatía, insuficiencia renal, ACV ó enfermedad arterial periférica, siendo muy limitado encontrar en la bibliografía actual el empleo de índices o *scores* de comorbilidad tales como el índice de Charlson, en el estudio de la enfermedad coronaria en relación al género. De entre los escasos datos reportados en la bibliografía médica sobre este aspecto, destacamos el registro llevado a cabo por la Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (174), que incluyó a 46.007 pacientes ingresados por IAM ó angina inestable en 32 centros andaluces durante los años 2000 a 2003. De ellos, 16.391 (36,5%) fueron mujeres y 29.616 (65,4%) hombres. Se encontró que las mujeres presentaron mayor comorbilidad comparado con los hombres, definida mediante el índice de Charlson, diferenciando 4 grupos de riesgo según éste tenga un valor de 0, 1, 2 ó  $\geq 3$ . De este modo, 44,5% mujeres mostraron un índice de Charlson de 0 (mínima expresión de comorbilidad asociada) comparado con el 56,7% de los hombres, mientras que el 5,5% de las mujeres frente al 4,4% de los varones presentaron puntuaciones  $\geq 3$  (expresión de comorbilidad severa asociada), ( $p < 0,0001$ ). En nuestra serie, se observó en la mujer mayores porcentajes de demencia (5,3% frente a 0,6% de los hombres,  $p = 0,0001$ ), complicaciones crónicas asociadas a la DM (22,4% frente a 5,7%,  $p = 0,0001$ ) y enfermedad reumática asociada (3,5% frente a 1,4%,  $p = 0,068$ ). Por el contrario, los hombres mostraron mayores cifras de broncopatía (18,7% frente a 8,8%,  $p = 0,00001$ ), ulcus péptico (9,7% frente a 5,7%,  $p = 0,048$ ) y una tendencia no significativa a mayores porcentajes de IAM (46,8% frente a 41,7%,  $p = 0,113$ ). No se encontraron diferencias de

género en las restantes variables incluidas en la determinación del índice de Charlson. Las mujeres incluidas en nuestro estudio además de presentar mayor edad biológica que los hombres, tal como señalamos previamente, se acompañan de mayor pluripatología asociada, definida por cifras más elevadas del índice de Charlson ( $2,67 \pm 2,41$  frente a  $2,20 \pm 1,97$ ,  $p = 0,005$ ), variable que va a tener una importante implicación en el manejo diagnóstico-terapéutico y repercusión pronóstica de nuestros pacientes tal como se expondrá más adelante.

### **Diferencias de género en el manejo diagnóstico**

En la actualidad, los datos disponibles en la literatura médica sobre la existencia de un sesgo de género en el empleo de pruebas diagnósticas en pacientes que sufren un evento coronario agudo son controvertidos. En un considerable número de estudios, se observa una tendencia a realizar mayor porcentaje de test diagnósticos no invasivos en el sexo femenino, comparado con el mayor empleo del cateterismo cardiaco en el sexo masculino, si bien en otros, esta diferencia de sexo desaparece, no encontrándose diferencias en relación al manejo diagnóstico de estos pacientes.

En el estudio comentado previamente realizado por la Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias de la Sociedad Española de Cardiología (173), al analizar el grupo de pacientes con SCASEST, se observaron mayores porcentajes de realización de estudios ultrasónicos cardiacos en mujeres comparado con los hombres (39% frente a 36%,  $p < 0,05$ ) y mayor empleo de eco de estrés (5% frente a 3%,  $p < 0,05$ ). Por el contrario, predominó la solicitud de pruebas de esfuerzo y cateterismo cardiaco en hombres (30% frente a 20% y 16% frente a 14% respectivamente,  $p < 0,05$ ). No se encontraron diferencias de sexo en la realización de test isotópicos (4% en ambos géneros). Similares resultados se obtuvieron en el estudio CRUSADE (92). De esta forma, a las mujeres se les realizaron un ECG de superficie en los primeros 10 minutos

tras asistir a urgencias hospitalarias de forma más infrecuente que a los hombres (25,2% frente a 29,3%,  $p < 0,05$ ). Estas además fueron atendidas en menor medida por un cardiólogo durante la hospitalización (53,4% frente a 63,4%,  $p < 0,05$ ). Las mujeres recibieron con mayor frecuencia tests de isquemia inducible (13,2% frente a 11,7%,  $p < 0,05$ ), mientras que los varones fueron sometidos a mayor número de angiografías coronarias (71,1% frente a 60,1%,  $p < 0,05$ ). Además, se encontraron tiempos puerta-aguja más prolongados en las mujeres (26,5 horas frente a 22,6 horas,  $p < 0,05$ ). En el estudio CURE (94), se encontraron menores porcentajes de cateterismo cardiaco en mujeres, tanto durante el ingreso inicial (25,4% frente a 29,5%,  $p = 0,0001$ ) como tras completarse un seguimiento de nueve meses (14% frente a 16%,  $p = 0,006$ ). En un estudio realizado por Bodí y colaboradores (175) que incluyó 823 pacientes (280 mujeres) ingresados por sospecha de SCASEST, se observó un empleo predominante de la ergometría por el sexo masculino (45% frente a 37%,  $p = 0,03$ ), el cual mostraba además mayor porcentaje de positividad del test (39% frente a 26%,  $p = 0,02$ ), frente a la mayor tasa de prueba no concluyente de la mujer (38% frente a 24%,  $p = 0,009$ ). No se encontraron diferencias de género en el empleo de pruebas de imagen (9% en mujeres comparado con 6% de hombres). Se observó mayor empleo de cateterismo cardiaco en el hombre (40% frente a 26%,  $p < 0,0001$ ), si bien esta diferencia desapareció tras el ajuste. El registro RICVAL (153) incluyó a todos los pacientes vivos, en las primeras 24 horas de evolución, con el diagnóstico definitivo de IAM, en las Unidades Coronarias de Cuidados Intensivos de la ciudad de Valencia, en el período comprendido entre Diciembre de 1993 a Noviembre de 1994, sumando un total de 1.124 pacientes, de los que 269 (23,9%) fueron mujeres. No se encontraron diferencias de género en los porcentajes de realización de ecocardiogramas (28,3% en mujeres frente a 26,9% en hombres), estudios isotópicos (0,7% frente a 2,1%) ni coronariografías (4,1%

frente a 5,7%). Sí se encontró un mayor requerimiento de colocación de catéter de Swan-Ganz en la mujer (12,3% frente a 6,5%,  $p = 0,002$ ), explicado por las formas de presentación de mayor riesgo del IAM en la mujer, con mayores porcentajes de aparición de bloqueos cardiacos avanzados, fallo de ventrículo derecho o complicaciones mecánicas secundarias al IAM. En un estudio de Bosch y colaboradores (97) que incluyó 190 pacientes (50% mujeres) ingresados por SCASEST no se observaron diferencias de género en el empleo de pruebas diagnósticas tanto invasivas como no invasivas, salvo en el caso de la gammagrafía cardiaca, utilizada de forma más frecuente en los varones (22% frente a 16%,  $p < 0,05$ ). De este modo los porcentajes de coronariografía fueron del 54% en mujeres y del 53% en hombres.

**En resumen**, se observan *datos en ocasiones contradictorios sobre la posible existencia de un sesgo de género en relación al manejo diagnóstico de pacientes que sufren un evento isquémico*. En nuestra serie, encontramos durante el ingreso hospitalario una tendencia no significativa hacia mayor prescripción de estudios isotópicos en la mujer (7,5% frente a 4,9%,  $p = 0,120$ ), frente a mayor porcentaje de realización de ergometrías en el hombre (19,3% frente a 11%,  $p = 0,003$ ), justificado por la peor capacidad funcional de la mujer en relación a su mayor edad media y mayor comorbilidad asociada. No encontramos diferencias de género en los porcentajes de función sistólica del VI determinada (91,7% en mujeres comparado con 93,4% en varones), si bien el método de cuantificación varió en función del sexo del paciente, siendo más invasivo en el caso del género masculino. De este modo, en la mujer se solicitaron mayor número de ecocardiogramas durante el ingreso (38,6% frente a 27,1%,  $p = 0,001$ ) y en varones mayor realización de ventriculografías (67,1% frente a 53,9%,  $p = 0,0001$ ). El cateterismo cardiaco se efectuó de forma más frecuente en el hombre (74,5% frente a 66,2%,  $p = 0,014$ ), no obstante, esta diferencia desaparecía tras

el análisis multivariado. Esto se explica por la existencia de factores asociados independientes al propio sexo del paciente que determinan la menor prescripción del estudio angiográfico en la mujer, como lo fue su mayor edad (OR para la realización de cateterismo cardiaco durante el ingreso de 0,95, IC del 95%, 0,93-0,96) y su mayor comorbilidad asociada expresada mediante el índice de Charlson (OR 0,86, IC del 95%, 0,77-0,96). Señalar la importancia que cobra en nuestro estudio el índice de Charlson como predictor independiente a la hora de realizar un cateterismo cardiaco, de forma que índices crecientes predicen menor probabilidad de prescripción de angiografía coronaria. Este hallazgo no ha sido recogido en la literatura médica hasta la fecha.

Otro aspecto importante a señalar de los resultados obtenidos en nuestra serie, es el empleo de una estrategia predominantemente intervencionista de los pacientes ingresados en nuestro centro en comparación con los descritos por el EuroHeart Survey ACS (100). De este modo, de forma global se realizó un cateterismo cardiaco en el 71,9% de nuestros pacientes durante el ingreso hospitalario, frente al 52% de los pacientes incluidos en el EuroHeart Survey ACS con diagnóstico de SCASEST. Porcentajes similares encontramos en el empleo de tests de inducción de isquemia (22,3% de nuestros pacientes frente al 24% del EuroHeart Survey ACS). Por el contrario, en nuestro centro se realizó menor número de ecocardiogramas (30,8% frente al 60,5%), si bien durante el ingreso se cuantificó la FVI en 92,9% de los pacientes, por lo que podemos deducir que se solicitaron menos estudios ultrasónicos motivado por el alto porcentaje de pacientes a los cuales se les llevó a cabo la realización de una ventriculografía durante el cateterismo cardiaco (62,9%). Estas diferencias podrían justificarse por las desigualdades encontradas en las características basales de ambos grupos, de tal forma en los pacientes incluidos en el EuroHeart Survey ACS a pesar de presentar cifras de edad media (65,8 años) y prevalencia de HTA (63,6%) e

hipercolesterolemia (54,6%) similares a nuestra población, mostraron una prevalencia mucho más reducida de DM (tan sólo el 23,5% frente al 40,3% de nuestra serie). Además en mayor porcentaje fueron seguidos durante el ingreso hospitalario por facultativos médicos no cardiólogos (17,4% de los pacientes a cargo de Medicina Interna frente al 2,1% de nuestra serie), y por último, fueron pacientes incluidos durante los años 2000 y 2001, en los cuales evidentemente se realizaban en menor porcentaje estudios angiográficos con respecto a los años 2004 y 2005 correspondientes a la inclusión de nuestros pacientes.

Menores porcentajes de cateterismo cardiaco en relación a nuestra serie se encontraron también en el registro PEPA (176) que incluyó a 4.115 pacientes ingresados por SCASEST en 18 hospitales españoles, en donde a tan solo el 32% de ellos se les realizó dicho estudio, frente al empleo más frecuente de pruebas de esfuerzo (37%). Llama la atención la escasa utilización de procedimientos invasivos en el Reino Unido tal como se recogió en el estudio PRAIS-UK (177), en el cual se incluyeron a 1.046 pacientes ingresados por SCASEST en 56 hospitales durante los años 1998 y 1999. La realización de cateterismo cardiaco tan sólo se efectuó en el 10% de los casos, llegando al 27% tras completar un seguimiento de 6 meses. Estos datos se corroboraron posteriormente con el estudio ENACT (101).

Tras completar el seguimiento de nuestros pacientes se observó la realización global de un cateterismo cardiaco en el 78,2% de los casos, con predominio por el sexo masculino (79,1% frente a 71,9%,  $p = 0,023$ ). Esta diferencia de género no obstante desaparecía tras el análisis multivariado (OR para sexo femenino de 0,92, IC del 95%, 0,61-1,37). Nuevamente, el índice de Charlson se mostró como predictor independiente de realización de angiografía coronaria de forma global (OR 0,85, IC del 95%, 0,76-0,95). El sexo femenino predecía menor realización de prueba de esfuerzo (OR 0,49, IC

del 95%, 0,31-0,78) y colocación de Holter (OR 0,36, IC del 95%, 0,14-0,93). No se encontraron diferencias de género en la solicitud de estudios isotópicos ni ecocardiográficos tras el ajuste (OR 1,42, IC del 95%, 0,82-2,45 y OR 1,20, IC del 95%, 0,81-1,78, respectivamente). En el estudio CRUSADE (92) por el contrario, el sexo femenino se mostró como un factor “protector” de realización de cateterismo cardiaco (OR de 0,86, IC del 95%, 0,82-0,91) prediciendo mayor empleo de test no invasivos para la detección de isquemia (OR 1,07, IC del 95%, 1,00-1,14). Resultados equiparables se obtuvieron en el estudio CURE (94). Dado que las características clínico-epidemiológicas basales y la gravedad de las formas de presentación del SCASEST de los pacientes incluidos en estos dos grandes estudios y los incluidos en nuestra serie eran equiparables, y con el fin de dar una explicación plausible a los resultados contrapuestos entre éstos (existencia frente a ausencia de sesgo de género en la realización de cateterismo cardiaco), se analizaron las variables incluidas en el análisis multivariado de los primeros. Entre ellas, destacamos la edad, la presencia de FRCV clásicos, procedimientos de revascularización previos, IC previa e insuficiencia renal, si bien no se incluyó una variable que englobase de forma íntegra la diferencia de pluripatología entre los pacientes estudiados, es decir, algún índice de comorbilidad como el índice de Charlson, a diferencia de lo que se realizó en el presente estudio. Este hecho podría justificar en parte la discrepancia de resultados obtenidos.

Otro aspecto importante, es la mayor proporción de arterias coronarias normales o sin lesiones angiográficamente significativas en la mujer comparado con el hombre (94, 97, 105, 173, 175, 178, 179), que junto a la infrautilización del cateterismo cardiaco ha generado la aparición del concepto de *doble paradoja* descrita en la mujer con respecto a la enfermedad coronaria (98). No obstante debemos tener en cuenta que en la mujer, la cardiopatía isquémica puede asociarse de forma más frecuente a fenómenos de

disfunción endotelial y las alteraciones de la autorregulación coronaria macro y microvascular, los cuales pasan inadvertidos en el estudio angiográfico convencional. En nuestra serie, el 24,5% de las mujeres presentaron coronarias “normales” durante el ingreso, comparado con el 9,7% de los hombres ( $p = 0,0001$ ). Esta diferencia se mantuvo tras completarse el seguimiento (25% frente a 9,9%,  $p = 0,0001$ ). Se observó además como en la mujer se encontraban patrones angiográficos opuestos, evidenciándose no solo ausencia de enfermedad coronaria de forma más frecuente que en el hombre, sino además mayores porcentajes de enfermedad de tres vasos, tanto durante el ingreso como de forma global (41,7% frente a 27,4% y 40,9% frente a 28,4%,  $p = 0,0001$ , respectivamente). El estudio CURE (94) por el contrario, encontró mayor porcentaje de enfermedad coronaria significativa (definida como enfermedad de triple vaso o enfermedad de TCI > 50%) en el varón (44,7% frente a 34,9%,  $p = 0,00001$ ). Esta discrepancia con los resultados arrojados por la mayoría de estudios observacionales podría explicarse por la muestra más sesgada de pacientes incluidos en un ensayo clínico, excluyéndose con frecuencia pacientes de edad más avanzada y mayor comorbilidad. Otros estudios, como el llevado a cabo por Roeters van Lennepe y colaboradores (179) no encuentran diferencias de sexo en la extensión de la enfermedad coronaria tras analizar los resultados de una muestra de 1.894 pacientes (368 mujeres) con enfermedad coronaria angiográficamente significativa (definida como estenosis coronaria  $\geq 60\%$ ) conocida tras cateterismo realizado previamente por sospecha de enfermedad coronaria en la ciudad de Goes (Holanda).

En nuestro estudio no se encontraron diferencias de género en relación al tipo de lesión angiográficamente significativa evidenciada mediante el cateterismo cardiaco, tanto durante el ingreso hospitalario como tras el seguimiento, resultados acordes con lo recogido en la literatura médica actual (94, 179).



Las mujeres mostraron mayor número de complicaciones atribuibles al cateterismo cardiaco (asociado o no a angioplastia coronaria). De esta forma, el 10,6% de las mujeres mostraron alguna complicación comparado con el 5,5% de los hombres ( $p = 0,034$ ) en relación al cateterismo cardiaco realizado durante el ingreso hospitalario, mientras que el 12,1% de las mujeres frente al 3,7% de los hombres ( $p = 0,103$ ) en relación al cateterismo realizado durante el seguimiento. En ambos casos predominó la aparición de complicaciones vasculares en la mujer (4% frente a 1,1% durante el ingreso y 12,1% frente a 0% tras el seguimiento).

Finalmente, se encontraron en nuestra serie tiempos de realización del cateterismo cardiaco (expresado en horas desde el inicio de los síntomas) más prolongados en la mujer comparado con los hombres, rozándose la significación estadística ( $91,25 \pm 61,25$  frente a  $82,66 \pm 59,19$ ,  $p = 0,14$ ), hecho descrito en numerosos estudios previos (92, 94, 153, 173), los cuales tratan de encontrar una explicación basándose en la menor concienciación de la mujer ante la magnitud que representa la ECV dentro del sexo femenino, lo cual condiciona su asistencia a la urgencia hospitalaria de forma más tardía tras el inicio de los síntomas, sumado a la mayor atipicidad del cuadro clínico, que dificulta el diagnóstico precoz en urgencias por parte del facultativo médico.

### **Diferencias de género en el empleo de procedimientos de revascularización coronaria**

En la actualidad, los datos obtenidos en la bibliografía especializada apuntan a la posible existencia de un sesgo de género a la hora de llevar a cabo procedimientos de revascularización coronaria, bien sean mediante intervencionismo percutáneo (ICP) o mediante cirugía de revascularización coronaria (CRC), en pacientes que sufren enfermedad coronaria, a pesar que las guías de actuación médicas no establecen

diferencias de género en sus indicaciones. Para justificar esta infrautilización terapéutica en la mujer, se han expuesto argumentos orientados a la mayor edad y comorbilidad asociada de la mujer con cardiopatía isquémica, asociado a la aparición de mayor probabilidad de aparición de complicaciones secundarias a estos procedimientos. Esta política de manejo fue denominada en el año 1991 como el *síndrome de Yentl* (190), el cual condujo a un retraso en la instauración de este tipo de tratamiento en la mujer. Incluso en los tiempos actuales, se observa que este fenómeno sigue estando vigente en la práctica médica habitual. De este modo, se describen en el estudio CRUSADE (92) porcentajes globales de revascularización percutánea y quirúrgica menores en mujeres comparados con los varones, a pesar de ser una población de mayor riesgo (31,4% frente a 40,4% y 9,0% frente a 14% respectivamente,  $p < 0,05$ ), encontrándose además, tiempos (expresados en horas) puerta-balón más prolongados (25,2 frente a 21,0,  $p < 0,05$ ), de tal forma que el 44,3% de las mujeres recibieron un procedimiento percutáneo en las primeras 24 horas tras acudir a urgencias, frente al 51,9% de los hombres ( $p < 0,05$ ). Tras el análisis multivariado, este sesgo de género su mantuvo, determinándose una OR para el sexo femenino de 0,91 (IC del 95%, 0,86-0,96) para el IPC, y de 0,59 (IC del 95%, 0,54-0,64) para la CRC. No obstante, los autores encontraron que esta diferencia de sexo desaparecía al seleccionar al subgrupo de pacientes a los cuales se les había realizado un cateterismo cardiaco (OR 0,97, IC del 95%, 0,91-1,03), y aquellos con evidencia angiográfica de enfermedad significativa, definida como presencia de estenosis  $>70\%$  en una, dos o tres arterias coronarias epicárdicas (OR 1,04, IC del 95%, 0,98-1,12). De estos resultados se deduce que la infrautilización de procedimientos de revascularización coronaria y en concreto de la angioplastia coronaria observada en el sexo femenino, se debe de forma predominante a la menor realización de cateterismo cardiaco en la mujer, dado que cuando comparamos

a aquellas sometidas a coronariografía, o que presentan enfermedad coronaria demostrada angiográficamente, desaparece esta diferencia. Este razonamiento cobra más fuerza cuando los autores de este estudio encontraron que el sexo femenino predecía menor empleo de cateterismo cardiaco, tal como se expuso previamente (OR =0,86). En el estudio CURE (92) se observaron resultados idénticos, con menores porcentajes ajustados de revascularización coronaria por cualquier procedimiento en las mujeres (29,8% frente a 40,4%,  $p =0,0001$ ), desapareciendo nuevamente estas diferencias al seleccionar a los sujetos con enfermedad coronaria significativa documentada angiográficamente (69,2% frente a 72,7%,  $p =0,10$ ). Por tanto, las diferencias de sexo observadas al analizar los porcentajes de revascularización coronaria son atribuibles bien a la infrautilización del cateterismo cardiaco en la mujer (39,4% frente a 45,5%,  $p =0,0001$ ) y/o al mayor porcentaje de arterias coronarias sin lesiones significativas presente en dicho género (26,7% frente a 13,2%,  $p =0,00001$ ) (ambos resultados ajustados a la edad, presencia de FRCV y tratamiento previo). Bodí y colaboradores (175) encontraron nuevamente menores porcentajes de revascularización coronaria en la mujer (12% frente a 21%,  $p =0,002$ ), si bien al realizar el análisis multivariado (incluyendo en el análisis variables tales como la edad, la presencia de FRCV, los hallazgos del ECG o la presencia de ergometría positiva), el sexo masculino no predecía mayor probabilidad de recibir estos procedimientos terapéuticos, ni tampoco de recibir mayor porcentaje de cateterismo cardiaco. El estudio GUARANTEE (102) arrojó resultados superponibles. Con todo ello, podemos concluir diciendo que los resultados de la mayoría de los estudios que encuentran inicialmente una infrautilización de los procedimientos de revascularización coronaria (ICP y/o CRC) en la mujer tras efectuarse el análisis global, observan como esta diferencia se disipa tras seleccionar a la población con enfermedad coronaria evidenciada, y por tanto

población con potencial para recibir este tipo de estrategias, por lo que estas diferencias se deben a otro tipo de variables, especialmente el menor número de cateterismos cardiacos al que son sometidas las mujeres, a pesar de ser una población de mayor riesgo (“se trata menos porque se diagnostica menos”), o bien por presentar mayor porcentaje de coronarias “normales” (“no se trata porque no hay nada que tratar”). Nuevamente se echa de menos el no haberse incluido en el análisis multivariado un índice de comorbilidad, siendo éste reducido a la presencia o no de FRCV concomitantes, sin prestarse atención a otras enfermedades cardiacas o extracardiacas asociadas del paciente, las cuales podrían actuar como factores confundentes en el análisis estadístico.

Otros estudios no encontraron, ni siquiera tras el análisis bivariado, diferencias de género en los porcentajes de revascularización coronaria, o incluso, encontraron predominio por el sexo femenino. En este sentido, Ben-Ami y colaboradores (181) estudiaron una serie prospectiva de 226 pacientes (31,2% mujeres) ingresados en Israel por episodio de angina inestable durante el año 2000. Las mujeres presentaron edad más avanzada, y mayores porcentajes de HTA y DM comparado con los hombres. No se encontraron diferencias de género en los porcentajes de ICP según el sexo (13% mujeres frente a 16,7% hombres). En otro estudio, Bosch y colaboradores (97) tampoco encuentran diferencias en relación al manejo terapéutico según el sexo en su serie de 190 pacientes (95 mujeres) con SCASEST, con porcentajes de PCI y CRC del 17% y 14% en mujeres, y del 14% y 12% en varones. Un estudio holandés (179) incluyó 1.894 pacientes (368 mujeres) con evidencia angiográfica de enfermedad coronaria durante el período de tiempo comprendido entre los años 1981 y 1997. Se diferenciaron dos períodos, uno comprendido entre 1981 - 1989 (período I) y otro, entre 1990 - 1997 (período II), en relación al momento evolutivo en el cual se encontraba la

angioplastia coronaria (más o menos novedosa). Se encontró un predominio por los procedimientos de revascularización coronaria en la mujer (24,2% PCI y 35,1% CRC) comparado con los hombres (18% y 31,9% respectivamente) ( $p = 0,021$ ) durante el período I, sin observarse diferencias de género durante el período II (en el cual, se produjo un incremento considerable de procedimientos percutáneos en decremento de la CRC en ambos sexos).

En nuestra serie, a 512 pacientes se les realizó un cateterismo cardiaco durante el ingreso, de los cuales 151 fueron mujeres (29,4%) y 363 (70,6%) hombres. Existió un predominio de procedimientos percutáneos en el hombre (63,2% frente a 53%,  $p = 0,021$ ), sin encontrarse diferencias de género en relación a los porcentajes de revascularización quirúrgica (2,3% frente a 1,8%), probablemente debido al escaso número de procedimientos realizados durante el ingreso (un total de 15). Al analizar conjuntamente ambos procedimientos en el total de la muestra (715 pacientes), nuevamente se encontró un predominio por el sexo masculino (48,9% comparado con 36,4%,  $p = 0,01$ ), motivado por el mayor empleo de ICP. La diferencia de género en relación al manejo intervencionista de estos pacientes, se mantuvo tras el ajuste (OR sexo femenino 0,55, IC del 95%, 0,36-0,84), manteniéndose en el análisis de la revascularización total durante el ingreso hospitalario (ICP y/o CRC) dado el escaso número de procedimientos quirúrgicos. Cabe destacar como el índice de Charlson se asoció a menor realización de angioplastia coronaria (OR 0,82, IC del 95%, 0,71-0,94), en probable relación con la mayor extensión de la enfermedad coronaria, y por tanto no subsidiaria de ser revascularizada de forma percutánea, especialmente por la mayor prevalencia de DM avanzada de la mujer. Al igual que observamos en los estudios previamente descritos, estas diferencias de género en el empleo de procedimientos de revascularización coronaria desaparecerían al seleccionar a aquellos pacientes con

enfermedad coronaria significativa de al menos un vaso, constituyendo una muestra total de 440 pacientes (114 mujeres). De esta forma, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación al género, tanto a nivel de los porcentajes de revascularización coronaria percutánea (70,2% de las mujeres frente al 69,9% de los hombres,  $p = 0,531$ ), quirúrgica (3,5% frente a 3,1%,  $p = 0,512$ ) ni la suma de ambas (72,8% comparado con 72,7%,  $p = 0,543$ ). Estos resultados se mantuvieron tras el ajuste de variables (OR para el sexo femenino en relación al ICP 0,98, IC del 95% 0,58-1,65). Nuevamente el índice de Charlson predijo menor empleo de angioplastia coronaria (OR 0,85, IC del 95%, 0,73-0,99). No encontramos diferencias de género en relación al tipo de stent implantado (convencional y/o farmacoactivo), ni en el número de vasos revascularizados. Por el contrario, se observaron menores porcentajes de revascularización completa por cualquier procedimiento en la mujer (32,5% frente a 47,7%,  $p = 0,013$ ) y mayores porcentajes de ausencia de revascularización (27,2% frente a 24%), hallazgo que podría consolidar la idea de mayor gravedad de la enfermedad coronaria en la mujer, máxime, cuando al analizarse individualmente los casos de ausencia de revascularización en pacientes con enfermedad coronaria evidenciada, fue la imposibilidad para tal efecto debido a la enfermedad difusa y generalizada el motivo principal encontrado.

En lo referente a los resultados obtenidos tras el análisis de los porcentajes de revascularización total (ingreso y seguimiento), nuevamente encontramos un predominio en los porcentajes de revascularización percutánea, quirúrgica y la suma de ambas en el sexo masculino, de tal forma que al 50,9% de los varones se les realizó al menos una angioplastia coronaria con implante de stent, comparado con el 38,6% de las mujeres ( $p = 0,001$ ). El 6,4% de los hombres se sometieron a CRC frente al 3,1% de las mujeres ( $p = 0,045$ ), y al 56,9% de los varones se les realizó algún procedimiento de

revascularización coronaria frente al 41,2% de las mujeres ( $p = 0,0001$ ). Estas diferencias de género se mantuvieron tras el ajuste de variables, encontrándose una OR para el sexo femenino de 0,60 (IC del 95%, 0,40-0,91) a la hora de analizar el ICP, OR 0,44 (IC del 95%, 0,18-1,05) para CRC y OR 0,50 (IC del 95%, 0,33-0,78) para revascularización por cualquier método.

Al seleccionar a los sujetos que mostraron enfermedad coronaria significativa (470 pacientes), estas diferencias de género en el manejo terapéutico desaparecieron nuevamente. El 71,5% tanto de los hombres como de las mujeres recibieron al menos una angioplastia coronaria con implante de stent, mientras que el 5,7% de las mujeres comparado con el 8,8% de los hombres fueron sometidos a revascularización quirúrgica ( $p = 0,20$ ). Por lo tanto, al 77,2% de las mujeres frente al 79,8% de los hombres se les realizó al menos un procedimiento de revascularización coronaria ( $p = 0,27$ ). El análisis multivariado descartó que el sexo del paciente fuese un predictor independiente a la hora de realizarse procedimientos de revascularización coronaria. De esta forma, se encontró una OR para el sexo femenino e ICP de 0,97 (IC del 95%, 0,60-1,58) y de 0,84 (IC del 95%, 0,49-1,42) para el sexo femenino y la revascularización coronaria por cualquier método.

Nuevamente, el índice de Charlson apareció como factor protector de realización de ICP (OR 0,85, IC del 95%, 0,76-0,95) y procedimientos de revascularización global (OR 0,80, IC del 95%, 0,71-0,90), aspecto no descrito en la literatura médica disponible, tal como ocurría al analizar los factores predictores de realización de cateterismo cardiaco.

Otro aspecto a destacar es el elevado porcentaje de procedimientos de revascularización coronaria realizado en nuestro centro en pacientes con SCASEST, al compararlo con los porcentajes publicados en el EuroHeart Survey ACS (170). De esta

forma, en nuestra serie al 44,9% de los pacientes se les llevó a cabo un ICP y/o CRC durante el ingreso hospitalario frente al 30,8% de los pacientes con SCASEST incluidos en el EuroHeart. Menores porcentajes encontramos también en el registro PEPA (176), con un 13% de los pacientes incluidos revascularizados durante el ingreso hospitalario, porcentaje que se alzaba hasta el 22% de los pacientes tras completar un seguimiento a 3 meses (en nuestra serie el porcentaje se incrementaba al 51,9% tras completar un seguimiento de 24 meses). En el estudio PRAIS-UK (177), el 31% de los pacientes fueron sometidos a algún procedimiento de revascularización coronaria previo alta domiciliaria. Este porcentaje se incrementaba en nueve puntos tras completar un seguimiento de 6 meses.

No se encontraron diferencias de género a la hora de analizar el empleo de anti IIb-IIIa durante el ingreso en nuestra serie. De esta forma, el 29,4% de pacientes de ambos géneros recibieron tratamiento con alguno de ellos. Durante el seguimiento por el contrario, predominó la prescripción de anti IIb-IIIa en el varón (5,6% frente a 2,4%,  $p = 0,05$ ). En ningún caso, se observaron diferencias de género en relación al tipo de fármaco empleado. La infrautilización de anti IIb-IIIa en la mujer con SCASEST es un hecho ya descrito en otros estudios (93, 94, 152, 173), el cual resulta ser paradójico, dado la existencia de formas de presentación de mayor riesgo en la misma. Una explicación razonable a fin de justificar este hecho, podría ser la evidencia controvertida disponible actualmente sobre el efecto beneficioso de estos fármacos en el sexo femenino, asociado a la mayor aparición de complicaciones hemorrágicas (generalmente de escasa gravedad) en la mujer (132-139).

### **Diferencias de género en el manejo farmacológico**

Los datos recogidos en la bibliografía médica actual acerca del manejo farmacológico del SCASEST en relación al sexo del paciente apuntan de forma



mayoritaria hacia la existencia de un sesgo de género, con infrautilización en la mujer de los fármacos recomendados por las guías de actuación clínica habituales en el marco de la enfermedad coronaria. El hecho que la mujer represente tan sólo el 20-40% del total de la población incluida en un ensayo clínico podría conducir a que la evidencia científica del arsenal terapéutico sea menos sólida en la población femenina, conduciendo al propio clínico a cuestionarse la eficacia de ciertas medidas, y por tanto su infrautilización en la práctica médica habitual. En este sentido, el estudio CRUSADE (92) encontró menores porcentajes de empleo en las primeras 24 horas del evento agudo de aspirina en la mujer comparado con el hombre (89,6% frente a 91,6%), heparina (80% frente a 84%), BB (75,8% frente a 77,7%), IECAs (42,2% frente a 42,4%) y clopidogrel (35,6% frente a 41%). Tras el ajuste, el sexo femenino se predecía menor prescripción de heparina (OR 0,91, IC del 95%, 0,86-0,97) e IECAs (OR 0,95, IC del 95%, 0,90-0,99) en fases agudas del SCASEST. Esta infrautilización farmacológica se mantuvo tras el alta a domicilio, de tal modo que se encontraron nuevamente menores porcentajes en la mujer de aspirina (87,5% frente a 90,5%), BB (80,5% frente a 82,7%), IECAs (55,3% frente a 55,5%), estatinas (55,9% frente a 63,4%) y clopidogrel (48% frente a 53,2%). Tras el ajuste, el sexo femenino predecía menor prescripción farmacológica tras el alta hospitalaria de aspirina (OR 0,91, IC del 95%, 0,85-0,98), IECAs (OR 0,93, IC del 95%, 0,88-0,98) y estatinas (OR 0,92, IC del 95%, 0,88-0,98). El estudio CURE (92) no encontró diferencias de género en el empleo durante la fase inicial del evento agudo de aspirina (65,8% de las mujeres comparado con el 66,6% de los hombres), estatinas (25,3% frente a 25,4%) ni BB (58,1% frente a 59,1%), predominando no obstante la prescripción de IECAs en la mujer en la fase aguda (41,3% frente a 37,8%,  $p < 0,01$ ). Durante la estancia hospitalaria, el empleo de aspirina, estatinas, BB e IECAs aumentó de forma significativa en el global de la muestra

estudiada, con predominio en el uso de BB en hombres comparado con mujeres tanto en la fase intrahospitalaria (79,6% frente a 77%,  $p < 0,01$ ), como tras el alta a domicilio (73,1% frente a 68,4%,  $p < 0,001$ ), sin encontrarse diferencias de género en la restante medicación. Según comentan los autores en el estudio, estas diferencias de género en el manejo farmacológico de los pacientes se mantuvieron tras completarse un seguimiento medio de nueve meses, aunque no describieron los resultados al respecto. Los autores trataron de explicar el menor empleo de tratamiento con BB en la mujer virtud a su menor antecedente de IAM previo comparado con el hombre (23,9% frente a 36,9%,  $p = 0,0001$ ), a su vez que atribuyen la mayor prescripción de IECAs en el sexo femenino a su efecto reno-protector, dada su mayor prevalencia de DM (24,6% frente a 20,9%,  $p = 0,0001$ ). En esta línea, el análisis realizado por Alonso y colaboradores (173) evidenció la existencia de diferencias en el manejo farmacológico del SCASEST en relación al sexo del paciente, con mayor prescripción de BB y estatinas en los hombres comparado con las mujeres (44% frente a 41% y 63% frente a 56%, respectivamente), propiciado por la mayor prevalencia de cardiopatía isquémica previa en el varón, y mayor prescripción de IECAs y diuréticos en las mujeres (39% frente a 32% y 33% frente a 19%, respectivamente), en probable relación con la mayor prevalencia de HTA, DM e IC de la mujer. No se encontraron diferencias de género en los restantes agentes farmacológicos. El registro RICVAL (153) observó menor empleo de BB en la mujer durante su ingreso en la Unidad Coronaria por un evento coronario agudo (7,4% frente a 13,2%,  $p < 0,01$ ), pudiéndose explicar por la aparición más frecuente de IC avanzada (Killip III o IV), fallo de ventrículo derecho y BAV avanzados en la mujer (40,1% frente a 18,8%, 5,2% frente a 2% y 11,9% frente a 6,1% respectivamente,  $p < 0,001$ ).

Otros estudios, por el contrario nos advierten la ausencia de diferencias de género en el manejo del SCASEST. En este sentido, Ben-Ami y colaboradores (181) no

encontraron diferencias en la prescripción de heparina, aspirina ni IECAs en relación al sexo del paciente. Existió un empleo predominante de estatinas en el hombre (48,1% frente a 35,4%,  $p = 0,07$ ), y, al contrario de lo expuesto en los estudios señalados previamente, predominó el uso de BB en la mujer (88,5% frente a 75,7%,  $p = 0,02$ ), a pesar de presentar un perfil clínico similar (más ancianas y mayor prevalencia de HTA y DM). Bosch y colaboradores (97) tampoco observaron la existencia de un sesgo de género en el manejo farmacológico de estos pacientes, con porcentajes similares de aspirina, heparina, tienopiridinas, BB y antagonistas del calcio, tanto durante la estancia hospitalaria, como tras el alta a domicilio.

Por lo tanto, en la actualidad encontramos en la bibliografía datos controvertidos acerca del manejo con fármacos en pacientes con SCASEST según sean de un sexo u otro, datos que en algunos estudios, incluso se convierten en contradictorios. No obstante debemos señalar que la mayoría de las grandes series publicadas al respecto, advierten una infrautilización en la mujer de fármacos que han demostrado de forma sólida los beneficios pronósticos en el contexto de la cardiopatía isquémica (antiagregantes plaquetarios, BB, IECAs y estatinas), reduciendo el riesgo de aparición de futuros eventos cardiovasculares en aproximadamente una cuarta parte, tanto en hombres como en mujeres (182).

En nuestra serie, al analizar el *tratamiento prescrito previo al ingreso hospitalario*, se encontraron mayores porcentajes de empleo de antiagregantes, clopidogrel y estatinas en los hombres comparado con las mujeres, virtud a la mayor frecuencia de antecedentes de cardiopatía isquémica revascularizada en el varón. De este modo, el 56,1% de los hombres tomaban a su ingreso antiagregantes plaquetarios frente al 48,7% de las mujeres ( $p = 0,039$ ). Dada la mayor prevalencia de revascularización percutánea mediante stent y enfermedad arterial periférica de los

hombres, era predominante su empleo de clopidogrel (10,9% frente al 6,1%,  $p = 0,027$ ). No encontramos diferencias de género en la prescripción de aspirina previo al ingreso, aunque sí de estatinas (33,5% en varones frente al 25,4% de las mujeres,  $p = 0,018$ ). En el hombre predominó además el empleo de BB, aunque sin alcanzar la significación estadística (36,1% frente a 30,7%,  $p = 0,089$ ). Por otro lado, en la mujer predominó el empleo de IECAs (34,2% frente a 26,9%,  $p = 0,028$ ), ARA-II (17,1% frente a 8,6%,  $p = 0,01$ ) e IECAs y/o ARA-II (50% frente a 35,2%,  $p = 0,0001$ ), justificado por la mayor prevalencia de HTA, DM e insuficiencia renal, motivado por el efecto reno-protector de estos fármacos. Además predominó en este género el empleo de diuréticos (27,6% frente a 12,7%,  $p = 0,0001$ ) y antagonistas de la aldosterona (3,5% frente a 1%,  $p = 0,025$ ) explicado por la mayor frecuencia de antecedentes de IC, con probable peor clase funcional en la mujer. Se observó además mayor prescripción de anticoagulantes orales en el sexo femenino (6,6% frente a 3,1%,  $p = 0,027$ ), en relación con su mayor frecuencia de fibrilación / flutter auricular, en decremento de menor empleo de antiagregantes plaquetarios. No se encontraron diferencias en el resto de la medicación pautaada previo ingreso hospitalario según el sexo del paciente.

*Tras el alta a domicilio*, se produjo un incremento considerable en la prescripción de clopidogrel en ambos géneros, motivado por el alto porcentaje de angioplastia coronaria e implante de stent. Predominó nuevamente su empleo en varones comparado con las mujeres (55,2% frente a 40,8%,  $p = 0,0001$ ), justificado por su mayor número absoluto de procedimientos percutáneos. Desaparecieron las diferencias de género en el empleo de antiagregantes, motivado por el aumento de prescripción de los mismos especialmente en el sexo femenino, y al incremento de tratamiento anticoagulante oral en el hombre en decremento de la antiagregación plaquetaria por mayor aparición de taquiarritmias durante la fase intrahospitalaria. En los hombres predominó el

tratamiento con BB (79,3% frente a 72%,  $p = 0,025$ ) a pesar de la existencia de porcentajes de IAM no Q y disfunción ventricular sistólica similares en ambos géneros. Se encontró además una mayor prescripción de estatinas en el hombre, aunque sin alcanzar la significación estadística (62,7% frente a 58,3%,  $p = 0,157$ ), a pesar de encontrar un perfil lipídico más desfavorable en la mujer y mayor prevalencia de DM. Por el contrario, en la mujer se encontraron nuevamente un predominio por el empleo de IECAs (57,8% frente a 46,1%,  $p = 0,003$ ), ARA-II (14,7% frente a 8,6%,  $p = 0,014$ ), IECAs-ARA-II (72,5% frente a 54,3%,  $p = 0,0001$ ), diuréticos (31,8% frente a 15,9%,  $p = 0,0001$ ) y espironolactona (3,3% frente a 1,3%,  $p = 0,074$ ) justificado por los motivos anteriormente expuestos. No se encontraron diferencias de género en relación al tipo de medicamento prescrito dentro de cada grupo farmacológico empleado ni en relación a la dosis máxima alcanzada de cada uno de ellos tras el alta domiciliaria, salvo en el caso de los nitratos y la furosemida. En el primer caso, se observaron dosis diaria más elevadas en el hombre tanto en la forma oral ( $50,7 \pm 2,6$  frente a  $48,9 \pm 3,1$  mg/día) como tópica ( $11,3 \pm 4,9$  frente a  $9,7 \pm 3,5$ ),  $p = 0,014$ . Este hecho podría explicarse por el mayor antecedente de cardiopatía isquémica previo al ingreso, además de mayor aparición de isquemia recurrente durante la estancia hospitalaria en el varón. En segundo lugar, existió mayor dosis diaria empleada en la mujer de furosemida ( $53,3 \pm 19,6$  frente a 40 mg/día,  $p = 0,036$ ), explicada por la mayor prevalencia de IC previa al ingreso y durante el propio evento coronaria en la mujer. Se alcanzó además una mayor dosis diaria de carvedilol en el hombre, aunque sin llegar a la significación estadística ( $16,8 \pm 11,5$  frente a  $12,3 \pm 5,6$  mg/día,  $p = 0,08$ ).

*Tras completarse el seguimiento, se produjo una reducción significativa en la prescripción de antiagregantes plaquetarios en ambos sexos, especialmente en el femenino. Esta reducción podría explicarse por la importante disminución en el empleo*

de clopidogrel tras el seguimiento, al haberse cumplido el tiempo mínimo de doble antiagregación tras implante de stent coronario (en el período de tiempo estudiado oscilaba entre 1 mes y los 6 meses de duración según el tipo de stent), y el aumento de tratamiento anticoagulante oral motivado por el incremento en la aparición de fibrilación / flutter auricular. Se mantuvo el empleo predominante en el varón de clopidogrel (27,4% frente a 19,9%,  $p = 0,025$ ), aspirina (85,7% frente a 75,7%,  $p = 0,002$ ) y antiagregantes orales en general (91,3% frente a 79,6%,  $p = 0,0001$ ). Nuevamente, el sexo masculino recibió mayores porcentajes de BB (77,8% frente a 58,3%,  $p = 0,0001$ ) y estatinas (70,9% frente a 54,4%,  $p = 0,0001$ ). Por su parte, volvió a ser más frecuente la prescripción en la mujer de IECAs (56,8% frente a 42,4%,  $p = 0,0001$ ), IECAs-ARA-II (71,8% frente a 55,2%,  $p = 0,0001$ ), diuréticos (47,1% frente a 21,5%,  $p = 0,0001$ ) y antagonistas de la aldosterona (7,3% frente a 2,7%,  $p = 0,007$ ). No encontramos diferencias de género en relación al tipo de fármaco empleado dentro de cada grupo terapéutico, salvo sutiles variaciones en los porcentajes del BB prescrito, ni tampoco en relación a la dosis diaria máxima alcanzada de los fármacos, salvo en el empleo de mayores dosis de carvedilol en el hombre ( $17,8 \pm 11,2$  frente a  $11,7 \pm 6,0$  mg/día,  $p = 0,002$ ).

El análisis conjunto del *tratamiento farmacológico prescrito global*, es decir, teniendo en cuenta el tratamiento empleado previo al ingreso y tras completar el seguimiento, confirmó las diferencias de género en el manejo medicamentoso de los pacientes ingresados por episodio de SCASEST descritas previamente, predominando en el hombre el uso de aspirina (84,4% frente a 74,9%,  $p = 0,002$ ), clopidogrel (30,7% frente a 21,5%,  $p = 0,007$ ), antiagregantes plaquetarios (90,2% frente a 77,1%,  $p = 0,0001$ ), BB (75,3% frente a 53,8%,  $p = 0,0001$ ) y estatinas (69,5% frente a 51,1%,  $p = 0,0001$ ), mientras que en la mujer se encontraron mayor porcentaje de empleo de

IECAs (54,3% frente a 41,4%,  $p = 0,001$ ), ARA-II (25,1% frente a 17,1%,  $p = 0,009$ ), IECAs-ARA-II (70% frente a 53,7%,  $p = 0,0001$ ), diuréticos (56,5% frente a 26,7%,  $p = 0,0001$ ) y antagonistas de la aldosterona (7,2% frente a 2,6%,  $p = 0,005$ ).

Las diferencias de género en el manejo farmacológico señaladas anteriormente se mantuvieron tras el análisis multivariado, encontrándose una OR en la mujer de 0,34 (IC del 95%, 0,20-0,57) para el empleo global de antiagregantes, 0,40 (IC del 95%, 0,27-0,60) para betabloqueantes, 0,52 (IC del 95%, 0,35-0,79) para estatinas, 1,61 (IC del 95%, 1,07-2,41) para IECAs-ARA-II y 2,76 (IC del 95%, 1,87-4,08) para diuréticos. Desaparecieron las diferencias de género en el empleo de antagonistas de la aldosterona tras el ajuste de variables (OR 1,50, IC del 95%, 0,60-3,77).

Finalmente, un aspecto destacable es la adecuada prescripción farmacológica que reciben los pacientes ingresados por un episodio de SCASEST en nuestro centro, encontrándose porcentajes elevados de empleo de fármacos recomendados por las guías de actuación médica. Si comparamos los resultados de nuestro centro con los publicados en el EuroHeart Survey ACS (91) se observan mayores porcentajes de prescripción farmacológica tras el alta a domicilio de los pacientes ingresados por un episodio de SCASEST. De esta forma encontramos en el EuroHeart porcentajes de empleo del 83,1% de aspirina, 14,8% clopidogrel (9,5% ticlopidina), 71,8% BB, 55,7% IECAs-ARA-II y 53,1% estatinas, comparado con el 91,7%, 50,7% (en nuestro centro no se prescribe ticlopidona), 77%, 60% y 61,3% respectivos de nuestra serie. De la misma manera, se observa en el estudio PRAIS-UK (177) un empleo más limitado de estos fármacos en relación al nuestro.

### **Repercusión pronóstica del género del paciente**

El pronóstico tras un IAM en mujeres comparado con los hombres todavía no está totalmente clarificado, especialmente a largo plazo, aunque generalmente se sostiene

que la mujer presenta una peor evolución clínica, con mayores porcentajes de aparición de complicaciones durante la fase aguda y eventos cardiovasculares mayores durante el seguimiento, incluido la mortalidad, especialmente en mujeres menores de 50 años, grupo etario considerado de alto riesgo (95, 153, 167-171).

Por el contrario, existen escasos estudios que analicen el pronóstico del SCASEST en relación al género del paciente, tanto durante la fase aguda, como tras el seguimiento a medio o largo plazo. Se une además que los resultados de muchos de éstos resultan ser contradictorios. El análisis realizado por la Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias de la Sociedad Española de Cardiología (173), desveló porcentajes más elevados de los eventos cardiovasculares mayores estudiados durante la fase intrahospitalaria (exitus, reinfarto, angina post-infarto, insuficiencia cardiaca o shock cardiogénico) en las mujeres comparado con los hombres, dentro del subgrupo del SCASEST (salvo en la variable angina post-infarto en la cual no se alcanzó la significación estadística). Los autores advierten que, pese a que la frecuencia del SCA en las mujeres es menor que en los hombres, las formas en las que se presenta parecen más graves en las mujeres, pudiéndose explicar por las diferentes características basales encontradas en ambos sexos. La mortalidad a corto plazo (definida como aquella producida en los primeros 28 días tras el evento) fue del 9,3% en el total de pacientes incluidos. En las mujeres existió mayor porcentaje de mortalidad (12,1% frente a 8,3%,  $p < 0,001$ ), lo cual traduce un riesgo relativo de la mortalidad un 50% superior en el sexo femenino. Los resultados obtenidos en relación a la mortalidad a largo plazo (tras completar el primer año de seguimiento), permiten establecer cifras del 17,9%, con nuevo predominio por la mujer (21,7% frente a 16,6%,  $p = 0,001$ ). El subgrupo de pacientes con SCASEST de este estudio, el cual analizó conjuntamente los resultados de 6 grandes registros españoles sobre SCA, cuenta entre sus datos los correspondientes al



estudio DESCARTES (93), en el que se analizaron las cifras de mortalidad a 6 meses del evento isquémico (medio plazo), encontrándose nuevamente peores cifras en la mujer (9,3% frente a 8,4%,  $p < 0,05$ ). No obstante, los autores observaron como tras el análisis multivariado (en donde se incluyeron variables tales como la edad, HTA, DM, tabaquismo, IAM previo, tratamiento prescrito y realización de coronariografía), estas diferencias de género en cuanto a la mortalidad intrahospitalario, a corto y largo plazo desaparecían, por lo que el sexo femenino no se mostraba como factor predictor independiente de mortalidad, siendo el exceso de la misma encontrada en la mujer explicable por otros factores, tales como la edad, la presencia de DM o la existencia de un IAM previo.

En un reciente estudio publicado por Perers y colaboradores (183), se analizaron a 1.618 pacientes con SCA ingresados en una Unidad Coronaria en la ciudad de Goteborg, completándose un seguimiento de 5 años. Se realizó una estratificación del SCA en 4 subgrupos (IAMCEST, IAMSEST y AI de alto o bajo riesgo). No se encontraron diferencias de género en relación a la mortalidad tras completarse el seguimiento a largo plazo, tras el análisis del total de los pacientes incluidos en la muestra (21% en mujeres frente a 18,2% en hombres,  $p = 0,20$ ), manteniéndose tras el ajuste de la edad ( $p = 0,34$ ). Tampoco se encontraron diferencias de género en la aparición de MACEs durante el seguimiento (incluyéndose la aparición de IAM, necesidad de revascularización percutánea y/o quirúrgica y mortalidad cardiovascular), salvo el la necesidad de ingreso hospitalario por IC, la cual fue más frecuente en la mujer ( $p = 0,005$ ), aunque nuevamente desaparecía esta diferencia tras el ajuste con la edad ( $p = 0,23$ ). El tratamiento previo con diurético apareció como un predictor independiente de mortalidad a largo plazo en hombres, mientras que cifras elevadas de creatinina en plasma al ingreso lo fue en mujeres. Por otro lado, el IAMSEST se

relacionó con peor pronóstico a largo plazo que el IAMCEST en términos de mortalidad cardiovascular previo al ajuste de variables, aunque no tras el mismo. También se asoció a mayor necesidad de revascularización durante el seguimiento, tanto antes como después del ajuste.

Los autores del estudio CRUSADE (92) encontraron un pronóstico más desfavorable en la mujer durante la fase hospitalaria. De tal forma, en el sexo femenino se hallaron mayores porcentajes comparado con los hombres de exitus (5,6% frente a 4,3%), exitus o IAM (8,6% frente a 7,1%), reinfarto (4% frente a 3%), shock cardiogénico (3,1% frente a 2,7%), IC (12,1% frente a 8,8%), ictus (1,1% frente a 0,8%) y necesidad de transfusión de glóbulos rojos (17,2% frente a 13,2%). No obstante, y como ocurría en los otros estudios, estas diferencias de género en relación al pronóstico intrahospitalario se esfumaban tras el análisis multivariado, apareciendo tan sólo la necesidad de transfusión de hemoderivados como único predictor independiente en la mujer (OR 1,17, IC del 95%, 1,09-1,25), hecho que atribuyen los autores a la mayor frecuencia de sangrado en la mujer secundario a técnicas de intervencionismo percutáneo. Similares resultados encontraron Gan y colaboradores (184) en su estudio que incluyó a 138.956 pacientes estadounidenses (49% mujeres) que habían sufrido un IAM entre los años 1994 a 1995. Observaron una mortalidad a 30 días del evento del 21% en mujeres comparado con el 17,2% en hombres ( $p < 0,05$ ). No obstante tras el análisis multivariado el sexo femenino no se mostraba como factor predictor independiente de mortalidad precoz tras un IAM (OR 1,02, IC del 95%, 0,99-1,04).

En el estudio CURE (94) no se encontraron diferencias significativas en las tasas ajustadas de mortalidad cardiovascular, re-infarto o ictus según el género a 30 días del evento (4,4% en mujeres vs. 4,9% en hombres,  $p=0,23$ ), aunque sí tras completar el seguimiento, a favor del sexo masculino (9,7% frente a 11,1%,  $p = 0,04$ ). Las mujeres

por el contrario, presentaron mayores porcentajes de isquemia recurrente o necesidad de reingreso hospitalario por angina de pecho (16,6% vs. 13,9%,  $p=0,0002$ ), especialmente en aquellas con *TIMI risk score* elevado (23,9% vs. 15,3%,  $p=0,0001$ ).

Bosch y colaboradores (97) no encontraron diferencias de género en el pronóstico intrahospitalario de los pacientes incluidos en su estudio. De tal forma, analizaron la aparición de angina recurrente con cambios ECG durante el ingreso, con una OR para el sexo femenino de 1,09 (IC del 95%, 0,78-1,51), un objetivo combinado constituido por el exitus o IAM (OR para sexo femenino 1 (IC del 95%, 0,44-2,25) y otro endpoint múltiple formado por el exitus, angina recurrente con cambios ECG o IAM (OR 1, IC del 95%, 0,69-1,45). No obstante, tras analizar la aparición de acontecimientos adversos (compuesto por exitus, IAM o angina recurrente) tras completar un seguimiento medio de 30 meses, encontró que el sexo femenino predecía mejor evolución clínica (OR 0,53, IC del 95%, 0,33-0,85,  $p < 0,01$ ), hallazgo que contradice lo expuesto en los estudios anteriormente comentados. Señalar como esta diferencia desaparecía tras incluir en el análisis multivariado el número de vasos estenosados (OR 0,71, IC del 95%, 0,35-1,47), la cual actuaría evidentemente como un factor confusor.

En esta misma línea, Bodí y colaboradores (175) tampoco encontraron influencia pronóstica del sexo del paciente, observándose porcentajes similares de angina recurrente durante la fase hospitalaria en ambos géneros (13% de las mujeres frente al 15% de los hombres), IAM (1% frente al 2%), muerte (3% en ambos sexos) y un objetivo compuesto por IAM o muerte (5% en ambos grupos). Mismos resultados se encontraron en el estudio de Ben-Ami (181), con tasas de rehospitalización similares en ambos sexos (53,3% en mujeres frente al 63,7% de los hombres,  $p = NS$ ). Los hombres presentaron mayor tendencia a desarrollar re-IAM (9,6% frente a 2,7%,  $p = 0,06$ ), enfermedad vascular periférica (3,7% frente a 0%,  $p = 0,09$ ) y necesidad de CRC

(6,7% frente a 1,3%,  $p = 0,08$ ). Tras completarse un seguimiento de 2 años, no se encontraron diferencias de género en relación a la mortalidad (13,3% en mujeres frente a 16,7% en hombres,  $p = \text{NS}$ ). El género del paciente no apareció como predictor independiente de supervivencia en el análisis multivariado, pese a que el sexo masculino tendió a desarrollar mayor porcentaje de eventos.

En nuestra serie, al analizar los porcentajes de eventos cardiovasculares desarrollados durante el *ingreso hospitalario*, se encontró una tendencia a presentar mayores cifras de mortalidad en el sexo femenino, aunque sin alcanzar la significación estadística. De este modo, 17 mujeres (7,5%) fallecieron durante la fase aguda comparado con 23 (4,7%) hombres ( $p = 0,09$ ). Señalar que todos los exitus producidos en este período fueron atribuidos a causa cardiovascular. En mujeres fue más frecuente la aparición de IC en el marco intrahospitalario, con una diferencia absoluta de más de 15 puntos a favor (25,9% frente a 9,7%,  $p = 0,0001$ ). De la misma manera, también predominó en la mujer el desarrollo de shock cardiogénico (8,8% frente a 3,1%,  $p = 0,001$ ). No encontramos diferencias de género en los porcentajes de aparición de isquemia recurrente ni eventos arrítmicos mayores durante la estancia hospitalaria (3,5% en mujere frente a 4,7% en hombres y 3,1% frente a 2,7%, respectivamente,  $p = \text{NS}$ ). Analizando estos datos de forma conjunta se observó mayor desarrollo de MACEs en la mujer durante la fase aguda (30,7% frente a 16,6%,  $p = 0,0001$ ), a expensas fundamentalmente de la alta incidencia de IC en el contexto del SCASEST.

Tras el análisis multivariado, el sexo femenino no fue un predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria, con una OR de 0,87 (IC del 95%, 0,41-1,86). El antecedente de DM y un índice de Charlson más elevado predecían mayor riesgo de mortalidad, encontrándose una OR de 3,08 (IC del 95%, 1,43-6,62) y de 1,63 (IC del 95%, 1,44-1,86) respectivamente. De forma paradójica, el tratamiento previo con

estatinas se asoció a un incremento del riesgo de mortalidad (OR 2,38, IC del 95%, 1,02-5,54), pudiéndose explicar por su mayor asociación a la aparición de enfermedad coronaria previa al ingreso hospitalario. En el lado opuesto, el tratamiento farmacológico previo con IECAs fue un factor protector de exitus en fase aguda (OR 0,38, IC del 95%, 0,16-0,90). Tras el ajuste de variables, el sexo femenino fue un predictor independiente de aparición de IC en el marco del evento isquémico (OR 2,13, IC del 95%, 1,27-3,55) así como de aparición de MACEs (OR 1,73, IC del 95%, 1,07-2,80), mientras que fue un factor protector de aparición de isquemia recurrente (OR 0,37, IC del 95%, 0,13-1,01) y eventos arrítmicos graves (OR 0,39, IC del 95%, 0,14-1,10), aunque sin alcanzar la significación estadística en ninguno de ellos. Es destacable el hecho que un índice de Charlson mayor se asociara de forma independiente a un riesgo incrementado de desarrollar IC (OR 1,33, IC del 95%, 1,18-1,49) y MACEs (OR 1,53, IC del 95%, 1,35-1,73) durante la fase aguda, al igual que se observó tras el análisis de la mortalidad. Además rozó la significación como predictor independiente de eventos arrítmicos (OR 1,17, IC del 95%, 0,97-1,41,  $p=0,06$ ).

Tras completarse el *seguimiento a largo plazo*, se observó un pronóstico más desfavorable en la mujer, produciéndose 25 (12,1%) exitus femeninos independientemente de la causa, comparado con 29 (6,5%) fallecidos varones ( $p=0,01$ ). Esta diferencia de sexo se incrementó tras seleccionar la etiología cardiovascular como causa del exitus (9,2% frente a 3,8%,  $p=0,005$ ). El sexo femenino mostró nuevamente mayores porcentajes de necesidad de reingreso hospitalario por IC (19,9% frente a 4,9%,  $p=0,0001$ ) y aparición de MACEs (37,9% frente a 29,1%,  $p=0,01$ ). Por el contrario, los hombres presentaron mayores porcentajes de necesidad de revascularización coronaria durante el seguimiento (15,2% frente a 9,7%,  $p=0,03$ ), a pesar de no encontrar diferencias de género respecto a la necesidad de ingreso

hospitalario por episodio de SCA (20,6% frente a 20,4%,  $p = 0,51$ ). Además, tampoco se encontraron diferencias de sexo en el número de cateterismos realizados durante el seguimiento (18,8% frente a 16%,  $p = 0,22$ ), por lo que, y de acuerdo a lo expuesto en apartados posteriores, esta diferencia podría explicarse con varios razonamientos; el mayor número de revascularizaciones coronarias programadas tras el alta a domicilio (20 hombres frente a 6 mujeres) y, de forma paradójica, por la mayor frecuencia de coronarias “normales” y enfermedad coronaria avanzada irrevascularizable encontrada en la mujer. Por otro lado, los hombres tendieron a presentar mayor número de eventos arrítmicos significativos durante el seguimiento, aunque sin alcanzar la significación estadística (3,8% frente a 1,5%,  $p = 0,07$ ), justificado por el número tan reducido de eventos. El análisis multivariado mostró nuevamente la falta de influencia del género del paciente con respecto a la mortalidad total y cardiovascular producida tras el seguimiento. De este modo se encontró una OR para el sexo femenino de 1,22 (IC del 95%, 0,67-2,21) respecto a la mortalidad por cualquier causa, y de 1,21 (IC del 95%, 0,59-2,48) respecto a la mortalidad de origen cardiovascular. Nuevamente la presencia de un índice de Charlson más elevado predijo un mayor riesgo de mortalidad total (1,39, IC del 95%, 1,23-1,56) y cardiovascular (1,23, IC del 95%, 1,07-1,43). El sexo femenino se mostró como un importante predictor independiente de riesgo de necesidad de ingreso hospitalario por IC durante el seguimiento (OR 4,21, IC del 95%, 2,22-7,99), mientras que se mostró como factor protector de aparición de eventos arrítmicos graves (OR 0,18, IC del 95%, 0,04-0,85). No se encontraron diferencias de género tras el ajuste en el resto de variables pronósticas estudiadas. El índice de Charlson predijo durante el seguimiento, mayor riesgo de aparición de IC que precisase ingreso hospitalario (OR 1,20, IC del 95%, 1,04-1,37) y MACEs (OR 1,10, IC del 95%, 1,00-1,21).

Analizando los datos de *forma global (fase intrahospitalaria y seguimiento)*, se encontró una evolución más desfavorable en el sexo femenino, con porcentajes de mortalidad total y cardiovascular mayores comparado con los hombres. En este sentido, se produjeron 42 fallecimientos por cualquier causa en mujeres (18,8%) frente a 52 (11,1%) exitus masculinos ( $p = 0,004$ ). Al analizar los fallecimientos por causa exclusivamente cardiovascular, se encontraron 36 (16,1%) bajas en mujeres frente a 40 (8,5%) en hombres ( $p = 0,003$ ). Además, en las mujeres se produjeron mayores porcentajes de insuficiencia cardíaca (tanto durante el ingreso hospitalario en el contexto del SCASEST, como necesidad de reingreso durante el seguimiento) comparado con los hombres (33,9% frente a 13%,  $p = 0,0001$ ) y mayores porcentajes de MACEs de forma global (53,1% frente a 40,7%,  $p = 0,001$ ). No se encontraron diferencias en relación a la aparición de isquemia recurrente ni eventos arrítmicos graves (21,5% frente a 23,5% y 4,5% frente a 6,2% respectivamente). Tras el análisis multivariado, el sexo femenino no se mostró como predictor independiente de mortalidad total ni cardiovascular (OR 1,23 (0,79-1,93) y OR 1,17 (0,67-2,03) respectivamente). Nuevamente un mayor índice de Charlson predecía un evolución más desfavorable en estos pacientes, con una OR para mortalidad total de 1,44 (IC del 95%, 1,31-1,57) y de 1,46 (IC del 95%, 1,30-1,64) para exitus cardiovascular. Por otro lado, el sexo femenino predecía mayor riesgo de aparición de IC global (OR 2,62, IC del 95%, 1,61-4,25). No se encontró influencia del sexo en relación al riesgo de desarrollo de isquemia recurrente, eventos arrítmicos graves ni MACEs. El índice de Charlson predijo mayor riesgo de aparición de IC (OR 1,27, IC del 95%, 1,14-1,42), eventos arrítmicos (OR 1,27, IC del 95%, 1,08-1,49) y MACEs (OR 1,30, IC del 95%, 1,17-1,44).

Finalmente reseñar el escaso número de mujeres que fueron derivadas a *programas de Prevención y Rehabilitación Cardíaca* en comparación con los hombres durante el seguimiento (0,5% frente a 7,6%,  $p = 0,0001$ ), a pesar de ser pacientes de peor riesgo pronóstico, diferencia que, no obstante, desapareció tras el ajuste de variables (OR para el sexo femenino de 0,18, IC del 95%, 0,02-1,39), justificado fundamentalmente por la mayor edad y comorbilidad asociada de las mismas, por lo que se podría atribuir una peor capacidad funcional y menor adherencia de estos programas en la mujer.

### **Repercusión pronóstica del índice de Charlson**

Se han ideado numerosas herramientas en otras áreas de la salud con la finalidad establecer el pronóstico del paciente atendiendo a la comorbilidad asociada. Entre estas herramientas, destacamos el índice de Charlson, desarrollado inicialmente por Charlson y colaboradores en una cohorte de 685 pacientes con diversas enfermedades médicas (193). Posteriormente se ha ampliado la utilización de este índice en el campo de la geriatría y de la oncología.

En nuestra serie, la presencia de un valor del índice de Charlson más elevado, se asoció a un peor pronóstico expresado en términos de mortalidad total y/o cardiovascular, tanto durante la fase intrahospitalaria como durante el seguimiento a largo plazo, tal como se expresa en la tabla 65.

De forma paralela, un índice de Charlson más elevado se asoció a un pronóstico más desfavorable al analizarse los datos en función del sexo de paciente, tal como queda reflejado en la tabla 66.



	<b>ODDS RATIO (IC 95%)</b>	<b>P</b>
<b>M. Intrahospitalaria</b>	1,63 (1,44-1,86)	0,0001
<b>M. Total Seguimiento</b>	1,39 (1,23-1,56)	0,0001
<b>M. Cardiovascular Seguimiento</b>	1,23 (1,07-1,43)	0,004
<b>M. Total Global</b>	1,44 (1,31-1,57)	0,0001
<b>M. Cardiovascular Global</b>	1,46 (1,30-1,64)	0,0001

**Tabla 65.** Repercusión pronóstica del índice de Charlson. M =Mortalidad.

	<b>Género</b>	<b>ODDS RATIO (IC 95%)</b>	<b>P</b>
<b>M. Intrahospitalaria</b>	Mujer	1,36 (1,18-1,56)	0,0001
	Hombre	1,67 (1,41-1,98)	0,0001
<b>M. Total Seguimiento</b>	Mujer	1,43 (1,22-1,67)	0,0001
	Hombre	1,37 (1,12-1,66)	0,001
<b>M. Total Global</b>	Mujer	1,47 (1,30-1,67)	0,0001
	Hombre	1,50 (1,31-1,71)	0,0001

**Tabla 66.** Repercusión pronóstica del índice de Charlson en relación al género.

La importancia de este hallazgo radica en la existencia escasa de datos en la bibliografía médica actual que describa esta asociación pronóstica en el marco del síndrome coronario agudo. En este sentido, un estudio realizado por el grupo VPM-IRYSS-Andalucía incluyó a 46.007 pacientes (35,6% mujeres) ingresados en centros andaluces durante los años 2000-2003 con el diagnóstico principal de IAM o AI (185). Los autores observaron como pacientes con valores elevados del índice de Charlson (definidos como >3) predecían menor empleo de pruebas invasivas (OR 0,54, IC del 95%, 0,47-0,62) y menor empleo de angioplastia coronaria (OR 0,48, IC del 95%, 0,39-

0,59). No obstante, en este estudio no se analizó la influencia pronóstica de este marcador. Otro estudio, incluyó 1.035 pacientes ingresados en el Hospital Clínic de Valencia con diagnóstico de IAM (527 sin elevación del segmento ST), durante los años 2000 a 2003, estratificando a los pacientes de acuerdo a su comorbilidad asociada, para lo cual se empleó el índice de Charlson, diferenciando 4 categorías (según éste cobrase un valor de 0, 1, 2 o  $\geq 3$ ). Los autores encontraron mayores porcentajes de mortalidad y/o re-IAM a 30 días y tras completar un seguimiento de un año en el grupo de mayor comorbilidad, diferencia que se mantuvo tras el análisis multivariado (186). Similares resultados obtuvieron Sachdey y colaboradores (187) tras analizar una cohorte de 1.471 pacientes con enfermedad coronaria evidenciada angiográficamente, entre los años 1985 y 1989. Estos autores observaron la existencia de una relación lineal entre un mayor índice de Charlson y un peor pronóstico a largo plazo, con resultados próximos a los obtenidos con la variable fracción de eyección del ventrículo izquierdo residual, concluyendo por tanto, en la importancia del análisis de la comorbilidad asociada en los estudios, principalmente en los ensayos clínicos, y ser una variable tomada en cuenta a la hora de establecer decisiones médicas individuales.

A la hora de establecer el pronóstico de pacientes con SCASEST, se han ideado múltiples modelos de estratificación del riesgo, como el GUSTO, TIMI o el PURSUIT (188). Tan sólo el *score* PURSUIT engloba entre sus variables el estudio de comorbilidad mediante el índice de Charlson, siendo el modelo de mayor valor del índice “c” o área bajo la curva, lo cual determina su mayor poder de predicción.

**En resumen,** el índice de Charlson se muestra como un potente factor pronóstico en pacientes ingresados por SCASEST, independientemente de su género, por lo que a la hora de establecer modelos de estratificación de riesgo, éste debería ser integrado.

## **CONCLUSIONES:**

1. En nuestro centro, las mujeres ingresadas por SCASEST reciben un manejo diagnóstico intrahospitalario y tras el seguimiento diferente al de los hombres, en lo referente a pruebas no invasivas, infrautilizándose la prescripción de test de esfuerzo y Holter, a favor de un mayor empleo de estudios ecocardiográficos durante la fase aguda. No existe un sesgo de género en la realización del cateterismo cardiaco en pacientes con SCASEST, tanto en fase hospitalaria como tras completarse el seguimiento.
2. Las mujeres con SCASEST presentan un patrón angiográfico diferente al de los hombres, con predominio de “coronarias normales” y enfermedad aterosclerótica coronaria difusa y avanzada.
3. No existe un sesgo de género en la aplicación de técnicas de revascularización coronaria en pacientes con enfermedad coronaria angiográficamente documentada, si bien, en las mujeres se obtienen menores porcentajes de revascularización completa comparado con el hombre, dado su patrón angiográfico diferente.
4. Las mujeres presentan mayor porcentaje de complicaciones relacionadas al cateterismo cardiaco, predominando las de tipo vascular.
5. Existe una infrautilización de fármacos recomendados por las guías de práctica clínica habituales en la mujer, con cifras de prescripción de antiagregantes plaquetarios, betabloqueantes y estatinas más reducidas. En la mujer existe mayor empleo de IECAS y/o ARA-II y diuréticos justificado por su mayor prevalencia de HTA, DM e IC.

6. Las mujeres ingresadas por SCASEST muestran una edad más avanzada y una mayor comorbilidad asociada.
7. Las mujeres con SCASEST presentan un pronóstico en fase aguda y tras el seguimiento similar al de los hombres, en términos de mortalidad.
8. Las mujeres presentan mayor riesgo de desarrollo de insuficiencia cardiaca en comparación con el hombre, tanto en el marco del evento agudo como tras el seguimiento.
9. Las mujeres tienden a recibir menor atención cardiológica tras el alta domiciliaria, además de ser con menor frecuencia incluidas en programas de Prevención y Rehabilitación Cardíaca.
10. La presencia de enfermedad coronaria angiográficamente documentada predice en la mujer la aparición de eventos cardiovasculares mayores, mientras que en el hombre la aparición de isquemia recurrente.
11. En ambos géneros, una comorbilidad mayor (expresada mediante el índice de Charlson) se asoció a un pronóstico más desfavorable, tanto en fase aguda como tras completarse el seguimiento, en términos de mortalidad.

## **BIBLIOGRAFÍA:**

1. World Health Organization (WHO). The world health report 2004. Disponible en [www.who.int/whr/en/](http://www.who.int/whr/en/)
2. American Heart Association. Woman and cardiovascular disease: statistics. Statistical fact sheet-populations [citado Dic 2005]. Disponible en: [www.americanheart.org/downloadable/heart/](http://www.americanheart.org/downloadable/heart/)
3. ADe la Mata I, López-Bescós L, Heras M, Banegas JR, Marrugat J, Villar F, et al. Resultados y comentarios. En: Ministerio de Sanidad y Consumo y Sociedad Española de Cardiología, editores. Cardiopatía isquémica en España. Análisis de la situación 2001. Madrid: Aula Médica; 2001. p. 35-91.
4. National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III). 1988-94. CDC/NCHS and the American Heart Association.
5. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, King K, Limacher M, Oparil S, et al. Guide to preventive cardiology in women. Circulation 1999;99:2480-4.
6. Tunstall-Pedoe H, Morrison C, Woodward M, Fitzpatrick B, Watt G. Sex Differences in Myocardial Infarction and Coronary Deaths in the Scottish MONICA Population of Glasgow 1985 to 1991. Presentation, diagnosis, treatment, and 28-day case fatality of 3991 events in men and 1551 events in women. Circulation 1996;93(11):1981-92.
7. Petersen S, Peto V, Scaborough P, Raymer M. British Heart Foundation Health Promotion Research Group. Coronary Heart Disease Statistics 2005. British Heart Foundation 2005. Disponible en: [www.heartstats.org/temp/CHD\\_2005\\_Whole\\_spdocument.pdf](http://www.heartstats.org/temp/CHD_2005_Whole_spdocument.pdf)

8. American Heart Association. 2002. Heart and stroke statistical update. Dallas. Texas: American Heart Association, 2001.
9. Alfonso F, Bermejo J, Segovia J. Enfermedades cardiovasculares en la mujer: ¿por qué ahora?. Rev Esp Cardiol 2006;59(3):259-63.
10. Mosca L, Ferris A, Fabunmi R, Robertson RM. Tracking women's awareness of heart disease. An American Heart Association National Study. Circulation 2004;109:573-9.
11. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease mortality and morbidity in the sexes; a 26-years follow-up of the Framingham population. Am Heart J 1986;111:383-90.
12. Schildkraut JM, Meyers RH, Cupples LA, et al. Coronary risk associates with age and sex of parenteral heart disease in the Framingham Study. Am J Cardiol 1989;64:555-9.
13. Willett WC, Green A, Stampfer MJ, et al. Relative and absolute risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. N Eng J Med 1987;317:1303-9.
14. Hansen EF, Andresen LT, von Eyben FE. Cigarettes smoking and age at first myocardial infarction and influence of gender and extent of smoking. Am J Cardiol 1993;171:1439-42.
15. 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 man? The Rancho Bernardo Study. JAMA 1991;265:627-31.
16. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose intolerance as risk factors of cardiovascular disease: the Framingham Study. Diabetes Care 1979;2:120-6.

17. Manson JE, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 1991;151:1141-7.
18. Savage MP, Krolewski AS, Kenien GG, et al. Acute myocardial infarction in diabetes mellitus and significance of congestive heart failure as a prognostic factor. *Am J Cardiol* 1988;62:665-9.
19. Chun BY, Dobson AJ, Heller RF. The impact of diabetes on survival among people with first myocardial infarction. *Diabetes Care* 1997;20:704-8.
20. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson P, et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: the Framingham Study. *JAMA* 1986;256:2835-8.
21. Manolio TA, Pearson TA, Wenger NK, et al. Cholesterol and heart disease in older persons and women: review of an NHLBI workshop. *Ann Epidemiol* 1992;2:161-76.
22. Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, et al. HDL cholesterol predicts coronary heart disease mortality in older persons. *JAMA* 1995;274:539-44.
23. Cornoni-Huntley J, LaCroix AZ, Havlik RJ. Race and sex differentials in the impact of hypertension in the United States: the Antional Health and Nutrition Examination Survey: I-Epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 1989;149:780-8.
24. The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Int Med* 1997;157:2413-46.

25. Stokes J, Kannel WB, Wolf PA, et al. Blood pressure as a risk factor of cardiocascular disease: the Framingham Study –30 years of follow-up. *Hypertension* 1989;13(Suppl I):113-8.
26. Kushi LH, Fee RH, Folsom AR, et al. Physical activity and mortality in post-menopausal women. *JAMA* 1997;277:1287-92.
27. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and lifestyle in women. *N Eng J Med* 2000;343:530-7.
28. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Body weight and mortality among women. *N Eng J Med* 1995;333:677-85.
29. Castelli WP. Epidemiology of triglycerides: A review from Framingham. *Am J Cardiol* 1992;70:3H-9H.
30. Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F, et al. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-years follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989;32:300-4.
31. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridaemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998;81:7B-12B.
32. Ridker PM. Novel risks factor and markers for coronary disease. *Adv Intern Med* 2000;45:391-418.
33. Bostom AG, Gagnon DR, Cupples LA, et al. A prospective investigation of elevated lipoprotein (a) detected by electrophoresis and cardiovascular heart disease in women. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;90:1688-95.
34. Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF. Antioxidants and atherosclerotic Heart disease. *N Eng J Med* 1997;337:408-16.



35. Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ, et al. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in post-menopausal women. *N Eng J Med* 1996;334:1156-62.
36. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996;347:781-6.
37. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: Results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;354:447-55.
38. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, et al. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Eng J Med* 2000;342:154-60.
39. Enstrom JE, Kanim LE, Klein MA. Vitamin C intake and mortality among a sample of the United States population. *Epidemiology* 1992;3:194-202.
40. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Eng J Med* 1993;328:1444-9.
41. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992;268:877-81.
42. Schwartz SM, Siscovick DS, Malinow MR, et al. Myocardial infarction in young women in relation to plasma total homocysteine, folate, and a common variant in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Circulation* 1997;96:412-7.

43. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-57.
44. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993;118:956-63.
45. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, et al. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1997;96:1102-8.
46. de Maat MP, Arnold AE, van Buuren, et al. Modulation of plasma fibrinogen levels by ticlopidine in healthy volunteers and patients with stable angina pectoris. *Thromb Haemost* 1996;76:166-70.
47. Thogersen AM, Jansson JH, Boman K, et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: Evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation* 1998;98:2241-7.
48. Salomaa V, Stinson V, Kark JD, et al. Association of fibrinolytic parameters with early atherosclerosis. The ARIC Study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *Circulation* 1995;91:284-90.
49. Juhan-Vague I, Pyke SD, Alessi MC, et al. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. ECAT Study Group. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities. *Circulation* 1996;94:2057-63.
50. Brussaard HE, Gevers Leuven JA, Frolich M, et al. Short-term oestrogen replacement therapy improves insulin resistance, lipids and fibrinolysis in postmenopausal women with NIDDM. *Diabetologia* 1997;40:843-9.

51. Gebara OC, Mittleman MA, Sutherland P, et al. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 1995;91:1952-8.
52. Heras M. Cardiopatía isquémica en la mujer: presentación clínica, pruebas diagnósticas y tratamiento de los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol* 2006;59(4):371-81.
53. Kannel WB. The Framingham Study: historical insight on the impact of cardiovascular risk factors in men versus women. *J Gend Specif Med* 2002;5:27-37.
54. Goldberg R, Goff D, Cooper L, Luepker R, Zapka J, Bittner V, et al. Age and sex differences in presentation of symptoms among patients with acute coronary disease: the REACT Trial. Rapid Early Action for Coronary Treatment. *Coron Artery Dis* 2000;11:399-407.
55. Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K, Rogers WJ, Tyras DH, Berger R, et al. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS). *Circulation* 1981;64:360-7.
56. Olson MB, Kelsey SF, Matthews K, Shaw LJ, Sharaf B, Pohost GM, Cornell CE, McGorray S, Vido D, Merz CNB. Symptoms, myocardial ischaemia and quality of life in women: Results from the NHLBI-sponsored WISE Study. *Eur Heart J* 2003;24:1506-14.
57. Rosengren A, Wallentin L, Gitt Ak, Behar S, Battler A, Hasdai D. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004;25:663-70.
58. Duvall WL. Cardiovascular Disease in Women. *Mt Sinai J Med* 2002;69(5):338-49 Review.

59. Diamond GA, Staniloff HM, Forrester JS, Pollack BH, Swan HJC. Computer assisted diagnosis in the noninvasive evaluation of patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:444-55.
60. Merz CNB, Johnson D, Kelsey S, Reis SE, Lewis JF, Reichek N, Rogers WJ, Pepine CF, Shaw LJ. Diagnostic, Prognostic, and Cost Assessment of Coronary Artery Disease in Women. *Am J Manag Care* 2001;7:959-65.
61. Barolsky SM, Gilbert CA, Faruqi A, et al. Differences in electrocardiographic response to exercise of women and men: A non-Bayesian factor. *Circulation* 1979;60:1021-7.
62. Kwok Y, Kim C, Grady D, et al. Meta-analysis of exercise testing to detect artery coronary disease in women. *Am J Cardiol* 1999;83:660-6.
63. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 1989;80:87-98.
64. Isaac D, Walling A. Clinical evaluation of women with ischemic heart disease: diagnosis and no invasive testing. *Can J Cardiol* 2001;17 Suppl D:38D-48D.
65. DeCara JM. Noninvasive Cardiac Testing in Women. *JAMWA* 2003;58:254-63.
66. Alexander KP, Shaw LJ, Shaw LK, DeLong ER, Mark DB, Peterson ED. Value of exercise treadmill testing in women. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:289.
67. Shetler K, Marcus R, Froelicher VF, Vora S, Kalisetti D, Prakash M, Do D, Myers J. Heart rate recovery: validation and methodologic issues. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1980-7.
68. Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, Budoff MJ, Flamm SD, Hundley WG, Marwick TH, Mosca L, Patel AR, Quinones MA, Redberg RF, Taubert KA, Taylor AJ, Thomas GS, Wenger NK. Role of non-invasive 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.

69. Gibbons RJ, Balady GF, Brickers JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Moss AN, O'Reilly MG, Winters WL Jr, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC Jr: American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). AAC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 2002;106:1883-92.
70. Dionosopoulos PN, Collins JD, Smart SC, Knickelbine TA, Sagar KB. The value of dobutamine stress echocardiography for the detection of the coronary artery disease in women. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:811-7.
71. Marwick TH, Shaw L, Case C, Vasey C, Thomas JD. Clinical and economic impact of exercise electrocardiography and exercise echocardiography in clinical practice. *Eur Heart J* 2003;24:1153-63.
72. Ho YL, Wu CC, Huang PJ, Lin LC, Chieng PU, Chen WJ, Chen MF, Lee YT. Assesment of coronary artery disease in women by dobutamine stress echocardiography: comparision with stress thallium-201 single-photon emission

- computed tomography and exercise electrocardiography. *Am Heart J* 1998;135:655-62.
73. Shaw LJ, Vasey C, Sawada S, Rimmerman C, Marwick TH. Impact of gender on risk stratification by exercise and dobutamine stress echocardiography: long-term mortality in 4234 women and 6898 men. *Eur Heart J* 2005;26:447-56.
74. Taillefer R, DePuey EG, Udelson JE, et al. Comparative diagnostic accuracy of Tl-201 and Tc-99m sestamibi SPECT imaging (perfusion and ECG-gated SPECT) in detecting coronary artery disease in women. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:69-77.
75. Marwick TH, Shaw LJ, Lauer MS, et al. The noninvasive prediction of cardiac mortality in men and women with known or suspected coronary artery disease. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. *Am J Med* 1999;106(2):172-8.
76. Travin MI, Duca MD, Kline GM, et al. Relation of gender to physician use of test results and to the prognostic value of stress technetium 99m sestamibi myocardial single-photon emission computed tomography scintigraphy. *Am Heart J* 1997;134:73-82.
77. Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, Bruning R, Reiser M, Steinbeck G. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1.764 patients. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:451-7.
78. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, Pohost GM, Shaw LJ, Weintraub WS, Winters WL Jr, Forrester JS, Douglas PS, Faxon DP, Fisher JD, Gregoratos G, Hochman JS, Hutter AM Jr, Kaul S, Wolk MJ. American College of Cardiology/ American

- Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:126-40.
79. Raggi P, Shaw LJ, Berman BS, Callister TQ. Gender-based differences in the prognostic value of coronary calcification. *J Womens Health (Larchmt)* 2004;13:273-83.
80. Butcthal SD, den Hollander JA, Merz CN, Rogers WJ, Pepine CJ, Reichek N, Sharaf BL, Reis S, Kelsey SF, Pohost GM. Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms. *N Eng Med* 2000;342:829-35.
81. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, Grothues F, Firmin DN, Collins P, Pennell DJ. Abnormal suendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Eng Med* 2002;346:1948-53.
82. Hundley WG, Morgan TM, Neagle CM, Hamilton CA, Rerkpattanapipat P, Link KM. Magnetic resonance imaging determination of cardiac prognosis. *Circulation* 2002;106:2328-33.
83. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, Burke GL. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke* 1993;24:1297-1304.
84. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Eng J Med* 1999;340:14-22.

85. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96:1432-7.
86. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lesman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101:948-54.
87. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation* 2004;109:2518-23.
88. Tobin JN, Wassertheil-Smoller S, Wexler JP, et al. Sex bias in considering coronary bypass surgery. *Ann Intern Med* 1987;107:19-25.
89. Ayanian JZ, Epstein AM. Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease. *N Eng J Med* 1991;325:221-5.
90. Steingart RM, Packer M, Hamm P, et al. Sex differences in the management of coronary artery disease. *N Eng J Med* 1991;325:226-30.
91. Daly C, Clemens F, López Sendón JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, et al. On behalf of the EuroHeart Survey investigators. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation* 2006;113:490-8.
92. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, Peterson ED, Trynosky K, Diercks DB, Brogan GX, Boden WE, Roe MT, Ohman EM, Gibler WB, Newby K. Gender Disparities in the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. Large-Scale Observations From the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Instable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementations of the American College of Cardiology/



- American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. *JACC* 2005;45:832-7.
93. Bueno H, Bardají A, Fernández-Ortíz A, Marrugat J, Martí H, Heras M. Manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del ST en España. Estudio DESCARTES (Descripción del Estado de los Síndromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal ESpañol). *Rev Esp Cardiol* 2005;58(3):244-52.
94. Anand SS, Xie CC, Mehta S, Franzosi MG, Joyner C, Chrolavicius S, Fox K, Yusuf S. Differences in the Management and Prognosis of Women and Men Who Suffer From Acute Coronary Syndromes. *JACC* 2005;46:1845-51.
95. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Werf F, Aylward P, Topol EJ, Califf RM. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 1999;341(4):226-32.
96. Krumholz HM, Douglas PS, Lauer MS, Pasternak RC. Selection of patients for coronary angiography and coronary revascularization early after myocardial infarction: Is there evidence for a sex bias?. *Ann Intern Med* 1992;116:785-90.
97. Bosch X, Casanovas N, Miranda-Guardiola F, Díez-Aja S, Sitges M, Anguera I, Sanz G, Betriu A. Long-Term Prognosis of Women with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(12):1235-42.
98. Hernández RA, Rodríguez JE. Estrategias de revascularización: importancia del sexo. *Rev Esp Cardiol* 2006;59(5):487-501.
99. Steen MK, Jacobs AK, Freney D, et al. Gender related differences in complications during coronary angiography. *Circulation* 1992;86:251-4.
100. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, Fioretti PM, Simoons ML, Battler A. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the

- Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002;23:1190-1201.
101. Fox KA, Cokkinos DV, Deckers J, Keil U, Maggioni A, Steg G. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2000;21:1440-9.
102. Scirica BM, Moliterno DJ, Every NR, et al. Differences between men and women in the management of the unstable angina pectoris. (The GUARANTEE Registry). *Am J Cardiol* 1999;84:1145-50.
103. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Differential expression of cardiac biomarkers by gender in patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a TACTICS-TIMI 18 substudy. *Circulation* 2004;109:565-7.
104. Lagerqvist B, Safstrom K, Stable E, Wallentin L, Swahn E; FRISC Study Group Investigators. Is early invasive treatment of unstable coronary artery disease equally effective for both women and men?. FRISC II Study Group Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:41-8.
105. Clayton TC, Pocock SJ, Henderson RA, Poole-Wilson PA, Shaw TR. Do men benefit more than women from an interventional strategy in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction?. The impact of gender in the RITA-3 trial. *Eur Heart J* 2004;25:1641-50.
106. Grines CL, Browne KF, Marco J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1993;328:673-9.

107. Berger AK, Schulman KA, Gersch BJ, et al. Primary coronary angioplasty vs. thrombolysis for the management of acute myocardial infarction in elderly patients. *JAMA* 1999;282:341-8.
108. Lansky AJ, Pietras C, Costa RA, Tsuchiya Y, Brodie BR, Cox DA, et al. Gender differences in outcomes after primary angioplasty versus primary angioplasty with or without abciximab for acute myocardial infarction: results of the controlled abciximab and device investigation to lower late angioplasty complications (CADILLAC trial). *Circulation* 2005;111:1611-8.
109. Grines CL, Cox DA, Stone GW, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1999;341:1949-56.
110. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Eng J Med* 1999;341:625-34.
111. Milan E. Coronary artery disease: the other half of the heaven. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2005;49:72-80.
112. Mickleborough LL, Takagi Y, Maruyama H, et al. Is sex a factor in determining operative risk for aortocoronary bypass graft surgery?. *Circulation* 1995;92(Suppl II):1180-4.
113. Edwards FH, Grover FL, Shroyer AL, et al. The Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Surgery Database: current risk assessment. *Ann Thorac Surg* 1997;63:903-8.
114. Alexander KP, Peterson ED. Medical and Surgical Management of Coronary Artery Disease in Women. *Am J Manag Care* 2001;7:951-6.

115. Stamou SC, Jablonski KA, Pfister Aj, et al. Stroke after conventional versus minimally invasive coronary artery bypass. *Ann Thorac Surg* 2002;74:394-8.
116. Brandrup-Wognsen G, Berggren H, Hartford M, et al. Female sex is associated with increased mortality and morbidity early, but not late after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J* 1996;17:1426-31.
117. Stewart RD, Blair JL, Emond CE, et al. Gender and functional outcome after coronary artery bypass. *Surgery* 1999;126:184-90.
118. Vaccarino V, Lin ZQ, Kasl SV, et al. Gender differences in recovery after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2003-9.
119. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. 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;41:1529-38.
120. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821-8.
121. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
122. Moye LA, Pfeffer MA, Wun CC, et al. Uniformity of captopril benefit in the SAVE study: subgroup analysis. *Eur Heart J* 1994;15:2-8.
123. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Eng J Med* 1995;332:80-5.

124. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Eng J Med* 1992;327:685-91.
125. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive Herat failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
126. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Eng J Med* 1995;333:1670-6.
127. The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigator. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Eng J Med* 2001;344:1659-67.
128. CIBIS-II Investigators and Committee. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
129. Packer M, Coats A, Fowler M, Katus H, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Eng J Med* 2001;344:1651-8.
130. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Circulation* 2002;105:1585-91.
131. Packer M, Bristol MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Eng J Med* 1996;334:1349-55.

132. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Eng J Med* 1994;330:956-61.
133. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Eng J Med* 1997;350:1689-96.
134. The EPISTENT Investigators. Randomized placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998;352:87-92.
135. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 1998;339:436-43.
136. The RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997;96:1445-53.
137. Cho L, Topol EJ, Balong C, et al. Clinical benefit of glycoprotein IIb/IIIa blockade with abciximab is independent of sex: Pooled analysis from EPIC, EPILOG and EPISTENT Trials. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:381-6.
138. Fernandes LS, Tchong JF, O'Shea C, et al. Is glycoprotein IIb/IIIa antagonism as effective in women as in men following percutaneous coronary intervention?. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1085-91.
139. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrman HC, et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of

- ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Eng J Med* 2001;344:1888-94.
140. Anti-Plaleted Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged anti.plaleted therapy. *BMJ* 1998;296:320-31.
141. Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. A prospective study of aspirin use and primary prevention of cardiovascular disease in women. *JAMA* 1991;266:521-7.
142. Kjeldsen SE, Kolloch RE, Leonetti G, et al. Influence of gender and age on preventing cardiovascular disease by antyhipertensive treatment and acetylsalicylic acid. The Hot Study. *Hypertension Optimal Treatment. J Hypertens* 2000;18:629-42.
143. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). Low dose of aspirin and vitamine Ein people at cardiovascular risk: A randomized trial in general practice. *Lancet* 2001;357:89-95.
144. Miettinen M, Turpeinen O, Karvonen MJ, et al. Effect of colessterol-lowering dieto n mortality from coronary-heart-disease and other causes. A twelve-years clinical trial in men and women. *Lancet* 1972;2:835-8.
145. Frantz ID, Jr, Dawson EA, Ashman PL, et al. Test of effect of lipid lowering by diet on cardiovascular risk. The Minnesota Coronary Survey. *Arteriosclerosis* 1989;9:129-35.
146. Dorr AE, Gundersen K, Schneider JC, et al. Colestipol hydrochloride in hypercholesterolemic patients: effects on serum cholesterol and mortality. *J Chronic Dis* 1978;31:5-14.
147. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels:

- Results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-22.
148. Nguyen VH, McLaughlin MA. Coronary artery disease in Women: a review of emerging cardiovascular risk factors. *Mt Sinai J Med* 2002;69(5):338-49.
149. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Eng J Med* 1996;335:1001-9.
150. Kjekshus J, Pedersen TR. Reducing the risk of coronary events. Evidence from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol* 1995;76:64-8.
151. Maynard C, Litwin PE, Martin JS, Weaver WD. Gender differences in the treatment and outcome of acute myocardial infarction. Results from the Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry. *Arch Intern Med* 1992;152(5):972-6.
152. Arós F, Cuñat J, Loma-Osorio A, Torrado E, Bosch X, Rodríguez JJ, López L, Ancillo P, Pabón P, Heras M, Marrugat J. Investigadores del estudio PRIAMHO II. Tratamiento del infarto agudo de miocardio en España en el año 2000. El estudio PRIAMHO II. *Rev Esp Cardiol* 2001;56(12):1165-73.
153. Echánove I, Cabadés A, Velasco JA, Pomar F, Valls F, Francés M, Valor M. Características diferenciales y supervivencia del infarto agudo de miocardio en la mujer. Registro de infartos agudos de miocardio de la ciudad de Valencia (RICVAL). *Rev Esp Cardiol* 1997;50:851-9.
154. Bittner V. Perspectives on dyslipemia and coronary heart disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1845-51.



155. McLarty A, Mann N, Lawson W, Forster A. Women heart health series: a mini-symposium. *Med Sci Monit* 2003;9(6):RA123-30.
156. Losordo DW, Kearney M, Kim EA, et al. Variable expression of the estrogen receptor in normal and atherosclerotic coronary arteries of premenopausal women. *Circulation* 1994;89:1501-10.
157. Stampfer M, Colditz G. Estrogen replacement therapy and coronary artery disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev med* 1991;20:47-63.
158. Grady D, Ruben SB, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in post menopausal women. *Ann Intern Med* 1992;117:1016-37.
159. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Eng J Med* 1997;336:1769-75.
160. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart diseases in women. *JAMA* 1998;280:605-13.
161. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6,8 years of hormone therapy. Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS-II). *JAMA* 2002;288:49-57.
162. Mosca L, Collins P, Herrington D, et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. A statement for healthcare professional from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104:499-503.
163. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.

164. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Eng J Med* 2000;343:522-9.
165. Barret-Connor E, Grady D, Sashegyi A, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women. Four year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002;287:847-57.
166. Herman B, Greiser E, Pohlabein H. A sex-based difference in short-term survival after initial myocardial infarction: the MONICA-Bremen Acute Myocardial Infarction Register, 1985-1990. *Eur Heart J* 1997;18:963-70.
167. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. *N Eng J Med* 1999;341:217-25.
168. Vaccarino V, Krumholz HM, Yarzebski J, et al. Gender differences in 2-years mortality after hospital discharge for myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2001;134:173-77.
169. Heer T, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, Weinbergen H, Gottwik M, et al. for the MITRA Study group. Gender differences in acute myocardial infarction in the era of reperfusion (The MITRA Registry). *Am J Cardiol* 2002;89:511-7.
170. Alvarez-León E, Elosua R, Zamora A, Aldasoro E, Galcerá J, Vanaclocha H, Segura A, Fiol M, Turumbay J, Pérez G, Arteagoitia JM, Tormo MJ, Cabadés A, Vega G, Ayestarán JI, García V, Hurtado I, Navarro C, Zurriaga O, Muñiz J, Sala J, Marrugat J, investigadores del estudio IBERICA. Recursos hospitalarios y letalidad del infarto de miocardio. Estudio IBERICA. *Rev Esp Cardiol* 2004;57(6):514-23.

171. Cabadés A, Echanove I, Cebrián J, Cardona J, Valls F, Parra V, Bertomeu V, Francés M, González E, Ballenilla F, Sogorb F, Rodríguez R, Mota A, Guardiola F, Calabuig J, investigadores del PRIMVAC. Características, manejo y pronóstico del paciente con infarto agudo de miocardio en la Comunidad Valenciana en 1995: resultados del registro PRIMVAC (Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio de Valencia, Alicante y Castellón). *Rev Esp Cardiol* 1999;52(2):123-33.
172. Norris CM, Ghali WA, Galbraith PD, Graham MM, Jensen LA, Knudtson M, and the APPROACH Investigators. Women with coronary artery disease report worse health-related quality of life outcomes compared to men. *Health and Quality of Life Outcomes* 2004;2:21-32.
173. Alonso JJ, Bueno H, Bardaji A, García-Moll X, Badia X, Iayola M, Carreño A. Influencia del género en la mortalidad y manejo del síndrome coronario agudo en España. Pendiente de publicación.
174. Aguado-Romeo MJ, Márquez-Calderón S, Buzón-Barrera L. Investigadores del grupo VPM-IRYSS. Diferencias entre mujeres y varones en el acceso a procedimientos cardiovasculares intervencionistas en los hospitales públicos de Andalucía. *Rev Esp Cardiol* 2006;59(8):785-93.
175. Bodí V, Fácila L, Sanchos J, Yacer A, Ferrero JA, Chorro FJ. Diferencias entre sexos en pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Implicaciones en el tratamiento intervencionista. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(4):412-6.
176. Bosch X, López de Sá E, López Sendón J, Aboal J, Miranda-Guardiola F, Bethencourt A, Rubio R, Moreno R, Martín Jadraque, Roldán I, Calviño R, Valle V, Malpartida F. Proyecto de Estudio del Pronóstico de la Angina (PEPA). Perfil

- clínico, pronóstico y variabilidad en el tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Datos del registro PEPA. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(4):346-53.
177. Collinson J, Fox KA, Findlay I, Rodrigues E, Dooley P, Ludman P, Adgey J, Bowker TJ, Mattu R. PRAIS-UK Investigators. Clinical outcomes, risk stratification and practice of unstable angina and myocardial infarction without ST elevation: Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK (PRAIS-UK). *Eur Heart J* 2000; 21(17): 1450-7.
178. Anderson RD, Pepine CJ. Gender Differences in the Treatment for Acute Myocardial Infarction. Bias or Biology?. *Circulation* 2007;20:823-6.
179. Roeters van Lennep JE, Zwinderman AH, Roeters van Lennep HWO, Westerveld HE, Plokker HWM, Voors AA, Bruschke AVG, van der Wall EE. Gender differences in diagnosis and treatment of coronary artery disease from 1981 to 1997. No evidence for the Yentl syndrome. *Eur Heart J* 2000;21(11):911-8.
180. Healey B. The Yentl Syndrome. *N Eng J Med* 1991;325:274-6.
181. Ben-Ami T, Gilutz H, Porath A, Sosna G, Liel-Cohen N. No gender difference in the clinical management and outcome of unstable angina. *Is Med Assoc J* 2005;7(4):228-32.
182. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction- summary article: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1366-74.

183. Perers E, Caidahl K, Herlitz J, Karlsson T, Hartford M. Impact of diagnosis and sex on long-term prognosis in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2007;154:482-8.
184. Gan S, Beaver S, Houck P, MacLehose R, Lawson H, Chan L. Treatment of acute myocardial infarction and 30-day mortality among women and men. *N Eng J Med* 2000;343:8-15.
185. Aguado-Romeo MJ, Márquez-Calderón S, Buzón-Barrera L. Investigadores del grupo VPM-IRYSS-Andalucía. Diferencias entre mujeres y varones en el acceso a procedimientos cardiovasculares intervencionistas en los hospitales públicos de Andalucía. *Rev Esp Cardiol* 2006;59(8):785-93.
186. Núñez JE, Núñez E, Fácila L, Bertomeu V, Llácer A, Bodí V, Sanchis J, Sanjuán R, Blasco ML, Consuegra L, Martínez A, Chorro FJ. Papel del índice de Charlson en el pronóstico a 30 días y 1 año tras un infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 2004;57(9):842-9.
187. Sachdev M, Sun JL, Tsiatis AA, Nelson CL, Mark DB, Jollis JG. The prognostic importance of comorbidity for mortality in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43 (4):583-4.
188. Sanz GA. Estratificación de riesgo en los síndromes coronarios agudos: un problema no resuelto. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(Supl 3):23-30.
189. Fox KA, Anderson FA, Dabbous OH, López-Sendón J, Van de Werf F, Budaj A, Gurfinkel EP, Goodman SG, Brieger D. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics?. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart* 2007;93:177-82.

190. Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, Budaj A, Sullivan CM, López-Sendón J. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet* 2002;359:373-77.
191. Bonaa KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, Rasmussen K, for the NORVIT Trial Investigators. Homocysteine Lowering and Cardiovascular Events after Acute Myocardial Infarction. *N Eng J Med* 2006;354:1578-88.
192. Jiménez-Navarro M, Ramirez-Marrero MA, Anguita-Sánchez M, Castillo JC. Influence of gender on long-term prognosis of patients with chronic heart failure seen in heart failure clinics. *Clin Cardiol*. Pendiente de publicar.
193. Charlson ME, pompeii P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-83.