

## CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

# Pronóstico a largo plazo de las mujeres con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

Xavier Bosch, Nuria Casanovas, Faustino Miranda-Guardiola, Salvador Díez-Aja, Marta Sitges, Ignasi Anguera, Ginés Sanz y Amadeo Betriu

Institut de Malalties Cardiovasculars. Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Departament de Medicina. Universitat de Barcelona. España.

**Antecedentes y objetivos.** Las mujeres con infarto y elevación del segmento ST tienen un peor pronóstico que los varones. Sin embargo, existe poca información sobre el pronóstico de las mujeres con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST). El objetivo del estudio fue conocer si el pronóstico a largo plazo de las mujeres con SCASEST es diferente al de los varones.

**Pacientes y método.** De un total de 300 pacientes consecutivos ingresados por SCASEST con cambios isquémicos en el ECG, se compararon las características clínicas y la evolución de las 95 mujeres con las de 95 varones seleccionados por tener la misma edad, prevalencia de diabetes mellitus e hipertensión arterial.

**Resultados.** La edad media de los pacientes fue de 69 años, el 36% eran diabéticos y el 65% tenía antecedentes de hipertensión arterial. No existieron diferencias entre géneros en los antecedentes de angina o hipercolesterolemia, forma de presentación clínica, frecuencia de descenso del segmento ST en el ingreso o elevación de la CK-MB. Sin embargo, las mujeres presentaron menos antecedentes de tabaquismo, enfermedad coronaria y vasculopatía periférica. El tratamiento al ingreso y al alta fue similar en ambos grupos, así como la frecuencia de procedimientos realizados (ecocardiografía: 80 frente a 88%; coronariografía: 57 frente a 59%; angioplastia: 17 frente a 14%, y cirugía: 13 frente a 11%). Las mujeres tuvieron mejor fracción de eyección ( $55 \pm 13$  frente a  $49 \pm 14\%$ ;  $p < 0,01$ ) y un menor número de vasos estenosados ( $1,4 \pm 1,1$  frente a  $2,2 \pm 0,9$ ;  $p < 0,01$ ).

Durante la hospitalización no se observaron diferencias en la incidencia de angina recurrente (28 frente a 25%) ni en la de mortalidad o infarto (3,2% en ambos casos). Sin embargo, en el seguimiento a 30 meses la incidencia acumulada de mortalidad, infarto o nuevo episodio de SCASEST fue significativamente menor en las mujeres con un RR (IC del 95%) de 0,53 (0,33-0,86;  $p < 0,01$ ). Este mejor pronóstico se mantuvo al corregir los resulta-

dos por los demás datos clínicos y la fracción de eyección (RR = 0,57; IC del 95%, 0,33-0,98;  $p < 0,05$ ), pero desapareció al corregir por el número de vasos estenosados (RR = 0,71; IC del 95%, 0,35-1,47;  $p = 0,36$ ).

**Conclusiones.** Las mujeres con SCASEST y cambios electrocardiográficos en el ingreso presentan una evolución mejor que los varones a largo plazo. Este mejor pronóstico es independiente de las características clínicas y del tratamiento realizado y parece explicarse por una menor extensión y gravedad de la enfermedad coronaria.

**Palabras clave:** Angina inestable. Infarto de miocardio. Síndrome coronario agudo. Mujeres. Pronóstico.

## Long-Term Prognosis of Women with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes

**Background and objectives.** Women with ST-segment-elevation myocardial infarction have a worse prognosis than men. However, information about the prognosis of women with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes (NSTEMACS) is scarce. The aim of this study was to determine if the long-term prognosis of men and women with NSTEMACS differs.

**Patients and method.** In a consecutive series of 300 patients admitted for a NSTEMACS and ischemic ECG changes, we compared the clinical characteristics, in-hospital and long-term follow-up of 95 women and 95 men matched for age, presence of diabetes, and past history of hypertension.

**Results.** The median age of patients was 69 years, 36% had diabetes, and 65% had a history of hypertension. There were no gender differences in the history of angina or hypercholesterolemia, clinical presentation, number of patients with ST-segment depression, and CK-MB elevation. However, smoking, coronary artery disease, and peripheral vascular disease were less frequent in women. Treatment at admission and at discharge was similar in men and women, as was the use of in-hospital diagnostic and therapeutic procedures (echocardiography: 80 vs 88%; coronary angiography: 57 vs 59%; percutaneous coronary intervention: 17 vs 14%; coronary surgery 13 vs. 11%). Women had a better mean ejection

Correspondencia: Dr. X. Bosch.  
Institut de Malalties Cardiovasculars. Hospital Clínic.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.  
Correo electrónico: xbosch@medicina.ub.es

Recibido el 15 de abril de 2002.

Aceptado para su publicación el 15 de julio de 2002.

## ABREVIATURAS

CK-MB: fracción MB de la creatinina.  
SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.  
RR: riesgo relativo.

fraction ( $55 \pm 13$  vs  $49 \pm 14\%$ ;  $p < 0.01$ ) and fewer stenosed coronary vessels ( $1.4 \pm 1.1$  vs  $2.2 \pm 0.9$ ;  $p < 0.01$ ).

There were no differences in the frequency of recurrent angina (28 vs 25%), death, or infarction (both 3.2%) during hospitalization. However, during a 30-month follow-up the incidence of death, myocardial infarction, or a new episode of NSTEMI was significantly lower in women with a relative risk (RR) of 0.53 (95% CI: 0.33-0.86;  $p < 0.01$ ).

This apparently better prognosis persisted after adjusting for clinical data and ejection fraction (RR: 0.57 (0.33-0.98);  $p < 0.05$ ), but disappeared after adjusting for the number of diseased coronary vessels (RR: 0.71 (0.35-1.47);  $p = 0.36$ ).

**Conclusions.** Women with NSTEMI had a better long-term prognosis than men. This better prognosis was independent of the patients' clinical characteristics and treatment, and could be explained by a less severe and less extensive coronary artery disease.

**Key words:** *Unstable angina. Myocardial infarction. Acute coronary syndrome. Women. Prognosis.*

Full English text available at: [www.revvespcardiol.org](http://www.revvespcardiol.org)

## INTRODUCCIÓN

Las características epidemiológicas y la forma de presentación clínica de la enfermedad coronaria son distintas entre varones y mujeres. Así, mientras que su incidencia es mucho mayor en los varones, la manifestación clínica más frecuente en éstos es el infarto de miocardio, mientras que en las mujeres lo es la angina de pecho<sup>1</sup>. Además, la mortalidad global por cardiopatía isquémica es tres veces mayor en los varones, aunque esta diferencia tiende a desaparecer a partir de los 55 años<sup>1</sup>. A pesar de estas diferencias, la mayoría de los amplios estudios cardiológicos ha incluido mayoritariamente a varones y han extrapolado sus resultados a las mujeres.

Sólo en los últimos 10 años se ha prestado mayor atención a las características diferenciales que presenta la cardiopatía isquémica en la mujer a través de estudios comparativos entre géneros. Los primeros estudios realizados describieron la existencia de un peor pronóstico del infarto con elevación del ST en las mu-

eres<sup>2-5</sup>. Estas diferencias se han atribuido, en parte, a una presentación más tardía de la cardiopatía isquémica en las mujeres, una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (especialmente hipertensión arterial y diabetes), un diagnóstico más tardío y un menor uso de estrategias diagnósticas y terapéuticas<sup>6-12</sup>. Además, diferentes estudios realizados en pacientes tratados con angioplastia o cirugía coronaria han demostrado un peor pronóstico en las mujeres<sup>13-17</sup>.

Existen pocos estudios que hayan analizado las diferencias de pronóstico entre géneros de los pacientes con angina inestable o infarto sin elevación del segmento ST, y sus resultados son contradictorios<sup>18-20</sup>. El presente estudio se diseñó con el fin de conocer si el pronóstico a corto y largo plazos de las mujeres con un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) es distinto del de los varones.

## PACIENTES Y MÉTODO

Se diseñó un estudio prospectivo observacional en el que se incluyó a todos los pacientes atendidos en el servicio de urgencias de nuestro hospital desde marzo de 1996 a febrero de 1997, con el diagnóstico de angina inestable o infarto sin elevación del segmento ST. La angina inestable se definió por la presencia de dolor de tipo coronario asociado a la presencia de anomalías isquémicas en el ECG registrado al ingreso: descenso del segmento ST  $\geq 1$  mm o presencia de ondas T negativas  $\geq 3$  mm en al menos 2 derivaciones contiguas. El infarto sin elevación del segmento ST se diagnosticó en presencia de angina prolongada sin elevación del segmento ST y con elevación de la fracción MB (actividad) de la enzima creatinofosforasa (CK-MB) por encima del valor máximo definido como normal por el laboratorio de nuestro centro. Se recogieron datos sobre la presentación clínica, antecedentes patológicos, exploraciones y tratamiento realizado, así como de la evolución hospitalaria y a largo plazo.

### Pacientes

Para la realización del estudio se siguió una estrategia de tratamiento inicialmente conservadora durante las primeras 48 h, en la que las indicaciones de revascularización se establecieron en función de la recurrencia de los síntomas y signos de isquemia durante la hospitalización o durante una prueba de estrés realizada antes del alta<sup>19,21</sup>, con excepción de los pacientes que al ingreso presentaban en el ECG signos de isquemia persistente que fueron remitidos para coronariografía precoz. El tratamiento farmacológico, las exploraciones a realizar y las intervenciones fueron definidas de antemano en un protocolo que se distribuyó en las distintas unidades del servicio de cardiología.

Se analizó a un total de 300 pacientes consecutivos con el diagnóstico de SCASEST. De ellos se seleccionó a las 95 mujeres que presentaban cambios isquémicos en el ECG al ingreso y se las comparó con 95 varones ajustados por edad ( $\pm 2$  años), antecedentes de hipertensión arterial y diabetes.

### Técnicas diagnósticas

Se practicó un ecocardiograma dentro de las primeras 72 h de ingreso con el fin de establecer la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FE) y descartar la eventual presencia de valvulopatías y miocardiopatías. Se utilizó un ecocardiógrafo Hewlett-Packard modelo SONOS 5500. Las exploraciones realizadas fueron sistemáticamente revisadas por personal médico experto.

La prueba de esfuerzo convencional o asociada a gammagrafía cardíaca de perfusión se realizó a partir del tercer día del ingreso a todos los pacientes clínicamente estables siguiendo el protocolo de Bruce modificado. A los enfermos a los que no fue posible realizar una prueba de esfuerzo convencional debido a una causa física o cardiológica se les practicó una prueba de esfuerzo farmacológica con dipiridamol asociada a una gammagrafía cardíaca de perfusión.

### Indicaciones de coronariografía y revascularización

Como indicaciones de cateterismo urgente se consideraron la existencia de angina refractaria y la inestabilidad hemodinámica. Las indicaciones de coronariografía electiva fueron: la aparición en el ECG de signos de isquemia aguda persistente, la recurrencia de dolor anginoso con cambios ECG durante la hospitalización sin llegar a cumplir definición de angina refractaria, la aparición de signos de isquemia severa en la prueba de esfuerzo, la existencia de disfunción ventricular (FE < 40%) y la imposibilidad de practicar una prueba de esfuerzo por causa cardíaca (angina recurrente o insuficiencia cardíaca).

Una prueba de esfuerzo se consideró como muy positiva, condicionando la indicación de cateterismo cardíaco, cuando se objetivó la aparición de signos de isquemia severa definidos por angina o descenso del segmento ST a una carga inferior a 5 METS, descenso del segmento ST de más de 2 mm o en más de 4 derivaciones o persistente (más de 5 min en el postesfuerzo) o descenso de la presión arterial sistólica de más de 10 mmHg durante el esfuerzo. En los casos en que se realizó una gammagrafía de perfusión miocárdica, se consideró como indicación de coronariografía la aparición de un defecto de captación, reversible o no, en dos o más territorios vasculares, o sólo en un territorio si el área era extensa y existía una zona de hipoperfusión reversible.

La revascularización coronaria se planteó en aquellos pacientes en quienes se realizó una coronariografía y que presentaban una anatomía coronaria adecuada.

### Acontecimientos isquémicos

Como objetivos finales del estudio se contabilizaron únicamente los acontecimientos isquémicos espontáneos. La revascularización coronaria fue considerada como un procedimiento terapéutico más. El infarto o el reinfarto en los casos de IAM sin elevación del segmento ST se diagnosticaron ante una elevación de la CK-MB por encima del límite máximo de la normalidad. En caso de cirugía de revascularización, se exigió una elevación de las CK-MB de más de 5 veces el límite máximo de la normalidad para el diagnóstico de IAM perioperatorio.

### Seguimiento

Después del alta se realizó seguimiento clínico de todos los pacientes mediante entrevista telefónica. Como objetivo final del estudio se estableció la incidencia de muerte, reinfarto o reingreso por nuevo episodio de SCASEST, tanto durante la fase hospitalaria como a lo largo del seguimiento a 30 meses.

### Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresan como número y porcentaje y las variables cuantitativas como media  $\pm$  DE. La comparación de las variables se realizó mediante la prueba de la  $\chi^2$  y la prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas y el test de la t de Student para las cuantitativas. Se estableció un intervalo de confianza (IC) del 95% y se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ . El cálculo de la incidencia de acontecimientos durante el seguimiento a 30 meses se realizó construyendo curvas de supervivencia de Kaplan-Meier que se compararon mediante el test de rangos logarítmicos. El análisis multivariado se realizó mediante el método de riesgos proporcionales de Cox<sup>22</sup>. El ajuste de los posibles factores de confusión entre varones y mujeres se hizo en tres fases. En una primera fase se incluyeron únicamente las variables clínicas que en el análisis binario presentaron una  $p < 0,15$ , tanto al realizar la comparación entre géneros como al analizar el pronóstico a 30 meses. En una segunda fase se añadió a las variables anteriores la FE. Por último, en una tercera fase se añadió la información obtenida en la coronariografía respecto al número de vasos estenosados. Los análisis se repitieron también con el conjunto de los 300 pacientes estudiados. Tanto en el análisis bivariado como en los multivariados se calculó el riesgo relativo ajustado (RR) con sus correspondientes IC del 95%. Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS versión 10.0.

## RESULTADOS

### Características clínicas

La edad media de los pacientes fue de 69 años y la prevalencia de hipertensión arterial y de diabetes mellitus, del 65 y el 36%, respectivamente. Un 80% de los pacientes fue diagnosticado de angina inestable y un 20% de infarto sin elevación del segmento ST. Las características clínicas basales de los pacientes seleccionados se resumen en la tabla 1. No se observaron diferencias en la prevalencia de hipercolesterolemia ni en los antecedentes de angina o revascularización previa. Sin embargo, los varones eran más fumadores (30 frente a 6%;  $p < 0,01$ ) y tenían más antecedentes de vasculopatía periférica (36 frente a 16%;  $p < 0,05$ ).

El dolor que motivó el ingreso fue más prolongado en las mujeres que en los varones ( $115 \pm 151$  frente a  $75 \pm 84$  min;  $p < 0,05$ ) y fue considerado como típicamente coronario en el 93 y el 96%, respectivamente (NS) (tabla 2). La mayoría de los dolores ocurrieron en reposo, fueron prolongados y de menos de 48 h de evolución. Tampoco se observaron diferencias en el tipo de alteración ECG en el momento del ingreso ni en el grado de elevación de los marcadores séricos de necrosis.

### Tratamiento y pruebas realizadas

No hubo diferencias significativas en cuanto al tratamiento médico administrado al ingreso (tabla 3). Se administró aspirina al 100% de los pacientes, heparina al 90% y bloqueadores beta al 73%. Se realizó una prueba de estrés en más de la mitad de los pacientes. No se observaron diferencias significativas entre varones y mujeres en cuanto a la aparición de angina o cambios isquémicos en la prueba de esfuerzo, aunque sí se observó un mayor número de gammagrafías cardíacas positivas en los varones. Tampoco se aprecia-

TABLA 1. Características clínicas

	Mujeres (n = 95)	Varones (n = 95)
Edad (media $\pm$ DE)	69 $\pm$ 10	69 $\pm$ 10
Factores de riesgo		
Diabetes mellitus	34	35
Hipertensión arterial	64	60
Hipercolesterolemia	49	42
Tabaquismo	6	28**
Antecedentes cardiopatía isquémica	54	69*
Infarto de miocardio	27	38
Angina	48	51
Cirugía coronaria	11	13
Angioplastia	8	9
Accidente cerebrovascular	11	5
Vasculopatía periférica	15	34**

\* $p < 0,05$ .

\*\* $p < 0,01$ .

TABLA 2. Presentación de la angina y datos clínicos obtenidos al ingreso

	Mujeres (n = 95)	Varones (n = 95)
Dolor típico	88	91
Horas dolor-ingreso	2,7 $\pm$ 15	2,4 $\pm$ 7
Duración máxima de la angina, min	115 $\pm$ 151	75 $\pm$ 84*
$\geq 2$ dolores 24 h previas	36	36
Tipo de angina		
Progresiva	30	36
Prolongada en reposo	70	69
Reposo + cambios persistentes ECG	53	48
Clasificación de Braunwald		
Gravedad de la angina		
I. Esfuerzo progresiva	6	9
II. Reposo > 48 h	4	4
III. Reposo < 48 h	85	82
Etiología de la angina		
A. Primaria	83	88
B. Secundaria	5	1
C. Postinfarto	6	6
Tratamiento previo*		
1. Sin tratamiento	49	46
2. Tratamiento estándar	37	23
3. Tratamiento máximo	9	26
Exploración física al ingreso		
Presión arterial sistólica	152 $\pm$ 30	149 $\pm$ 29
Frecuencia cardíaca	81 $\pm$ 14	78 $\pm$ 18
ECG al ingreso		
Cambios ST $\geq 0,5$ mm	71	77
Ondas T negativas	53	52
Marcadores bioquímicos		
Elevación CK-MB	19	21
Elevación de troponina I (n = 96)	10	17

CK-MB: fracción MB de la creatinincinasa.

\* $p < 0,05$ .

ron diferencias en el número de coronariografías realizadas ni en el de procedimientos de revascularización (tabla 3).

La FE medida por ecocardiografía fue del  $55 \pm 13\%$  en las mujeres y del  $49 \pm 14\%$  en los varones ( $p < 0,01$ ). Sólo un 13% de las mujeres presentaba una FE inferior al 40%, frente a un 29% de los varones ( $p < 0,05$ ). Entre los pacientes cateterizados, el número de vasos estenosados fue significativamente menor en las mujeres ( $1,4 \pm 1,1$  frente a  $2,2 \pm 0,9$ ;  $p < 0,01$ ) a expensas, sobre todo, de un mayor número de casos sin lesiones significativas (28 frente a 4%;  $p < 0,05$ ).

### Evolución hospitalaria

Durante la hospitalización se practicó angioplastia coronaria al 17% de las mujeres y al 14% de los varones (NS) y cirugía al 14 y al 12%, respectivamente (NS). Un 10% de los procedimientos se realizó de forma urgente (tabla 3). Durante este período, 4 pacientes fallecieron, 3 tuvieron un infarto y 51 presentaron an-



**TABLA 3. Tratamiento y pruebas diagnósticas realizadas durante el ingreso**

	Mujeres (n = 95)	Varones (n = 95)
Tratamiento farmacológico		
Al ingreso		
Aspirina	94	95
Heparina	82	87
Nitroglicerina i.v.	59	52
Bloqueadores beta	71	66
Antagonistas del calcio	50	65
Al alta		
Aspirina	82	88
Tienopiridinas	10	14
Bloqueadores beta	49	48
Antagonistas del calcio	52	53
Pruebas diagnósticas		
Pruebas de estrés (n = 103)		
PE convencional (n = 37)	15	22
PE isotópica (n = 26)	9	17
Test dipiridamol (n = 40)	24	16
Prueba de estrés positiva		
Angina o descenso ST (n = 63)	14	22
Gammagrafía cardíaca (n = 66)	16	22*
Ecocardiografía (n = 160)	76	84
FE media	55 ± 13	49 ± 14**
FE < 40%	10	24*
Coronariografía (n = 107)	54	53
N.º vasos (media)		
0	15	2
1	14	14
2	12	12
3	10	21
TC	2	5
Procedimientos		
Angioplastia		
Electiva	10	9
Urgente	6	4
Cirugía coronaria		
Electiva	7	8
Urgente	6	3

TC: tronco común de la coronaria izquierda; PE: prueba de esfuerzo; FE: fracción de eyección.

\*p < 0,05; \*\*p < 0,01.

gina recurrente, 31 de los cuales con cambios isquémicos transitorios en el ECG. No hubo diferencias entre géneros en la incidencia de acontecimientos clínicos adversos durante la fase hospitalaria (tabla 4).

### Evolución a largo plazo

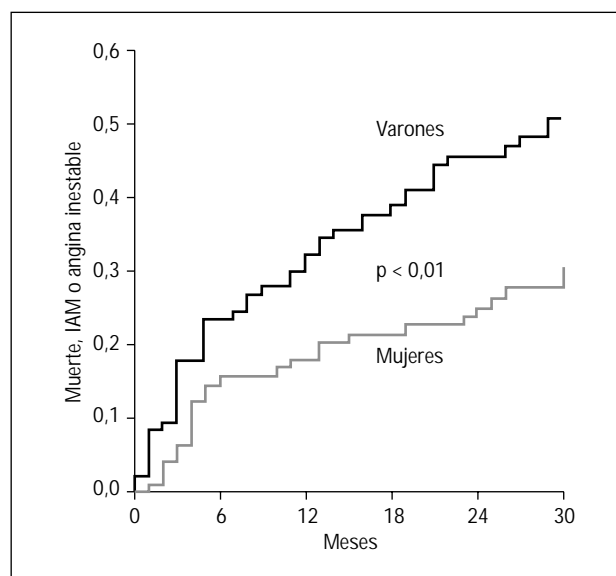
El tratamiento administrado en el momento del alta hospitalaria fue similar en ambos géneros (tabla 3). Se realizó un seguimiento clínico durante una mediana de 26 meses. Durante este período, se practicó algún procedimiento de revascularización a 56 pacientes (31%), 40 durante la hospitalización inicial y 16 (8%) después del alta (6 procedimientos de angioplastia y 12 de ci-

**TABLA 4. Evolución hospitalaria**

	Mujeres	Varones	RR (IC del 95%)	p
Angina recurrente con cambios ECG	27	24	1,09 (0,78-1,51)	NS
Mortalidad o infarto	15	16	0,96 (0,66-1,40)	NS
Mortalidad, infarto o angina recurrente con cambios del segmento ST	3	3	1 (0,44-2,25)	NS
	17	17	1 (0,69-1,45)	NS

ugía). En el total del seguimiento, 30 pacientes fallecieron (16%), ocho tuvieron un infarto (4%) y 42 (22%) presentaron otro episodio de SCASEST que requirió una nueva hospitalización. En conjunto, 72 pacientes (40%) fallecieron, tuvieron un infarto o un nuevo episodio de SCASEST.

A los 30 meses de seguimiento, la incidencia acumulada de acontecimientos adversos fue significativamente menor en las mujeres que en los varones, con un RR (IC del 95%) de 0,53 (0,33-0,86; p < 0,01), diferencias que se observaron a partir de los 6 meses de seguimiento (fig. 1). Tras realizar el análisis multivariado, el RR de presentar acontecimientos adversos para las mujeres en relación a los varones fue de 0,60 (0,36-0,99; p < 0,05) tras ajustar por los demás datos clínicos presentes al ingreso y de 0,57 (0,33-0,98; p < 0,01) tras ajustar por los datos clínicos y la FE. Sin embargo, al incluir el número de vasos estenosados, las diferencias a favor de las mujeres dejaron de ser estadísticamente significativas, presentando un RR de 0,71 (IC del 95%; 0,35-1,47; p = 0,36).



**Fig. 1.** Incidencia ajustada de mortalidad, infarto o nuevo episodio de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST a 30 meses de las mujeres del estudio y de los varones de la misma edad y con la misma prevalencia de diabetes e hipertensión arterial.

Tras repetir el análisis con el conjunto de los 300 pacientes estudiados, los resultados no se modificaron, y las mujeres presentaron un RR de acontecimientos isquémicos de 0,59 (0,37-0,95) tras ajustar por los datos clínicos, de 0,64 (0,38-0,99) tras añadir la FE, y de 0,70 (0,48-1,26) después de incluir al análisis el número de vasos estenosados.

## DISCUSIÓN

Nuestros datos demuestran que las mujeres con un SCASEST tienen mejor pronóstico a largo plazo que los varones. Estos resultados se obtuvieron a pesar de seleccionar para el estudio únicamente a pacientes con cambios isquémicos en el ECG al ingreso y después de ajustar por las demás variables clínicas con reconocido valor pronóstico. Sin embargo, al tener en cuenta las diferencias en la anatomía coronaria, las diferencias dejaron de ser estadísticamente significativas. Estos resultados concuerdan con algunos estudios previos realizados en pacientes con angina inestable e infarto sin elevación del segmento ST<sup>23-25</sup> y aportan información importante para los mejores comprensión y manejo clínico de este síndrome en las mujeres.

### Diferencias entre sexos en el pronóstico de los síndromes coronarios agudos

El estudio de Framingham<sup>1</sup> fue el primero en detectar las diferencias de mortalidad entre sexos tras un infarto de miocardio, resultados refrendados en estudios posteriores<sup>2-5,11</sup>. Mientras que algunos estudios han atribuido estas diferencias a la mayor edad de las mujeres y su más elevada prevalencia de hipertensión arterial y diabetes<sup>6-7</sup>, otros estudios han descrito que es independiente de estos factores<sup>5</sup>, especialmente en pacientes de menos de 75 años<sup>4</sup>. Algunos estudios han sugerido, no obstante, que esta mayor mortalidad de las mujeres con infarto es sólo aparente, como consecuencia de una demostrada mayor mortalidad prehospitalaria de los varones<sup>1,26</sup>.

En relación con los SCASEST, la evidencia existente es escasa y discordante. Así, mientras en el estudio TIMI IIIb<sup>19</sup> no se observaron diferencias en el pronóstico a 42 días, en el estudio GUSTO IIb<sup>18</sup> se apreció una tendencia a un exceso de riesgo a 30 días entre las mujeres con infarto y elevación del segmento ST, un efecto neutro entre las pacientes con infarto sin elevación del segmento ST, y una disminución significativa del riesgo del 35% entre las mujeres con angina inestable. Por último, en el estudio FRISC II<sup>20</sup>, que comparó la efectividad de una estrategia de tratamiento inicialmente invasiva del SCASEST frente a una estrategia inicialmente conservadora, el pronóstico de las mujeres fue mejor que el de los varones en el grupo de tratamiento conservador y similar en el grupo de tratamiento invasivo.

En nuestro estudio, al igual que en otros<sup>19</sup>, no se observaron diferencias en el pronóstico durante la fase de hospitalización, demostrando las curvas de supervivencia diferencias a partir de los primeros 6 meses y continuando hasta el final del seguimiento. En el único estudio realizado en el que se compara el pronóstico a largo plazo por sexos<sup>23</sup>, el análisis multivariante demostró una significativa reducción del riesgo del 23% en las mujeres en relación con los varones. No obstante, a diferencia de nuestro estudio, el pronóstico de los pacientes no se corrigió por el número de vasos estenosados ni por la FE.

Los resultados de nuestro estudio están resaltados por el hecho de que, a diferencia de otros<sup>6-10</sup>, tanto los varones como las mujeres recibieron el mismo tratamiento y se les practicó un mismo número de procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Múltiples estudios han descrito que el manejo de los pacientes con síndrome coronario agudo es distinto según el sexo, con una menor realización de procedimientos de revascularización en las mujeres. A pesar de que en algún estudio reciente no se observaron diferencias significativas<sup>17</sup>, datos procedentes de registros de práctica clínica demuestran lo contrario<sup>7,12</sup>, habiéndose atribuido las diferencias a una mayor edad de las mujeres<sup>27</sup>, un mayor número de enfermedades concomitantes y también a un sesgo en la estrategia de tratamiento. Esto último podría condicionar un peor pronóstico, al aplicar en una menor proporción las distintas técnicas con reconocido valor diagnóstico y terapéutico. La observación reciente de que la mortalidad de las mujeres con infarto tratadas con angioplastia primaria fue menor que la de los varones tras ajustar por las demás variables<sup>17</sup> reforzaría la importancia de este sesgo de tratamiento que no se dio en nuestro estudio.

### Extensión y gravedad de la enfermedad coronaria

En este trabajo analizamos un grupo de mujeres con SCASEST que se emparejaron con idéntico número de varones según la edad y los antecedentes de diabetes e hipertensión arterial, principales variables de confusión en los estudios sobre enfermedad coronaria según géneros<sup>1-20,23-27</sup>. Es bien conocido que las mujeres presentan una mayor incidencia de angina atípica que los varones. Por ello, las actuales guías de práctica clínica<sup>28</sup> distinguen entre sospecha o certeza de angina inestable en función de la ausencia o presencia de signos de isquemia en el ECG al ingreso o elevación de marcadores de necrosis miocárdica. Para evitar este sesgo, en nuestro estudio seleccionamos únicamente a pacientes con angina típica y con cambios en el ECG. A pesar de ello, las mujeres tuvieron mejor FE y menor número de vasos estenosados. La alta prevalencia de coronarias sin lesiones significativas observada en las mujeres de nuestro estudio (28%) es similar a la

hallada en distintos ensayos clínicos que utilizaron los mismos criterios de inclusión, como el estudio TIMI IIb<sup>19</sup> (25%) y el observado en el registro GUARANTEE<sup>7</sup> (25%). En el estudio GUSTO IIb<sup>18</sup>, el porcentaje fue del 9% en las mujeres con infarto sin elevación del ST y del 31% en las mujeres con angina inestable. En concordancia con nuestros resultados, cabe destacar que en el estudio FRISC II<sup>20</sup>, las diferencias en el pronóstico entre varones y mujeres en el grupo de tratamiento conservador desaparecieron cuando se eliminó del análisis a las mujeres con coronarias normales.

### Implicaciones clínicas

En el estudio FRISC II<sup>29</sup> se observó una interacción significativa entre el sexo y la estrategia de tratamiento, indicando que, a diferencia de los varones, las mujeres con un SCASEST no se beneficiaban de una estrategia de tratamiento inicialmente invasiva. Así, mientras en el grupo no invasivo la incidencia de infarto y la combinación de muerte o infarto fue significativamente menor en las mujeres que en los varones, en el grupo de estrategia de tratamiento invasivo hubo una tendencia, no significativa, hacia un peor pronóstico en las mujeres. Cabe destacar que en este grupo se observó un menor número de revascularizaciones en las mujeres (67 frente a 82%;  $p < 0,001$ ) en relación con una menor prevalencia de enfermedad coronaria significativa. Diferentes estudios y registros de práctica clínica han demostrado una mayor frecuencia de complicaciones y un peor pronóstico entre las mujeres a las que se les practica intervención coronaria percutánea<sup>13,14</sup> o cirugía coronaria<sup>15</sup>, especialmente entre las mujeres de menos de 60 años<sup>16</sup>.

Por otro lado, la importancia de la trombosis coronaria en la fisiopatología del SCASEST parece ser distinta en ambos sexos. Así, en el estudio PRISM-PLUS<sup>30</sup>, la prevalencia de trombo coronario en la coronariografía realizada a las 48-72 h del ingreso fue un 50% menor en las mujeres que en los varones. Por otro lado, en un metaanálisis reciente realizado sobre la eficacia de los antagonistas de las glucoproteínas IIb/IIIa en pacientes con SCASEST<sup>31</sup>, la administración de estos fármacos se asoció a un aumento en la incidencia de mortalidad o infarto del 15% en las mujeres, a diferencia de los varones, que presentaron una reducción del riesgo del 19%. Estas diferencias en los efectos de este tipo de fármacos según el sexo se mantuvieron incluso después de ajustar por las diferencias clínicas de los pacientes, pero desaparecieron en el subgrupo de pacientes con troponinas positivas, marcador indirecto de trombosis coronaria.

En conjunto, estos resultados sugieren que la fisiopatología del SCASEST puede ser distinta entre varones y mujeres, con una menor extensión y severidad de la enfermedad coronaria en las mujeres y una posible menor prevalencia de placas ulceradas y carga

trombótica en las mujeres, como sugieren los resultados de nuestro estudio. Estos resultados también sugieren que el tratamiento de los SCASEST no tiene por qué ser igual en los varones y en las mujeres, especialmente en lo que concierne a una estrategia de tratamiento inicialmente invasiva o conservadora, y que la estratificación inicial del riesgo sea especialmente importante en las mujeres.

### Características y limitaciones del estudio

El análisis realizado agrupando a cada mujer con un varón de las mismas edad y prevalencia de hipertensión arterial y diabetes asegura que no se han producido sesgos debido a las diferencias en las características basales de los pacientes. Además, el análisis multivariante permitió el ajuste final de las variables clínicas, angiográficas y de la FE.

Aunque el número de pacientes estudiado es relativamente reducido, incluye a todas las mujeres ingresadas durante un año con SCASEST que presentaban cambios isquémicos en el ECG practicado en el momento del ingreso. No se realizó coronariografía a todos los pacientes, por lo que la desaparición de la significación estadística al ajustar por el número de vasos podría deberse a una falta de poder estadístico. No obstante, el riesgo relativo de acontecimientos isquémicos para las mujeres respecto a los varones no se mantuvo al corregir por los datos angiográficos, sino que disminuyó de forma paralela a las diferencias encontradas en la anatomía coronaria. Por último, la extensión del seguimiento a 30 meses aumentó la potencia del análisis estadístico al registrar una alta incidencia de acontecimientos isquémicos y asegura la validez de los resultados.

### CONCLUSIONES

Las mujeres con SCASEST y cambios electrocardiográficos al ingreso presentan una evolución mejor que los varones a largo plazo. Este mejor pronóstico es independiente de las características clínicas y del tratamiento realizado y parece explicarse por una menor extensión y gravedad de la enfermedad coronaria.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986;111:383-90.
2. Dittrich H, Gilpin E, Nicod P, Gali G, Henning H, Ross J. Acute myocardial infarction in women: influence of gender on mortality and prognostic variables. *Am J Cardiol* 1988;62:1-7.
3. Greenland P, Reicher-Reiss H, Goldbourt U, Behar S, and the Israeli SPRINT investigators. In-hospital and 1-year mortality in 1,524 women after myocardial infarction: comparison with 4,315 men. *Circulation* 1991;83:484-91.

4. Vaccarino V, Parsons L, Every N, Barron H, Krumholz H. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;341:217-25.
5. Marrugat J, Sala J, Masià R, Pavesi M, Sanz G, Valle V, et al. Mortality differences between men and women following first myocardial infarction. *JAMA* 1998;280:1405-9.
6. Kostis JB, Wilson AC, O'Dowd K, Gregory P, Chelton S, Cosgrove NM, et al. Sex differences in the management and long-term outcome of acute myocardial infarction: a statewide study. *Circulation* 1994;90:1715-30.
7. Scirica B, Moliterno D, Every N, Anderson H, Aguirre F, Granger CB, et al. Differences between men and women in the management of unstable angina pectoris (The GUARANTEE registry). *Am J Cardiol* 1999;84:1145-50.
8. Chandra NC, Ziegelstein RC, Rogers WJ, Tiefenbrunn AJ, Gore JM, French WJ, et al. Observations of the treatment of women in the United States with myocardial infarction: a report from the National Registry of Myocardial Infarction. *Arch Intern Med* 1998;158:981-8.
9. Clarke KW, Gray D, Keating NA, Hampton JR. Do women with acute myocardial infarction receive the same treatment as men? *BMJ* 1994;308:883-6.
10. Swahn E. The care of patients with ischaemic heart disease from a gender perspective. *Eur Heart J* 1998;19:1758-65.
11. Echánove I, Cabadés A, Velasco JA, Pomar F, Valls F, Francés M, et al. 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.
12. De Velasco JA, Llangués E, Fitó R, Sala J, del Río A, de los Arcos E. Prevalencia de los factores de riesgo y tratamiento farmacológico al alta hospitalaria en el paciente coronario. Resultados de un registro multicéntrico nacional (Programa 3C). *Rev Esp Cardiol* 2001;54:159-68.
13. Kelsey SF, James M, Holubkov AL, Holubkov R, Cowley MJ, Dtre KM. Results of percutaneous transluminal coronary angioplasty in women: 1985-1986 National Heart, Lung, and Blood Institute's Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1993;87: 720-7.
14. Malenka DJ, O'Connor GT, Quinton H, Wennberg D, Robb JF, Shubrooks S, et al, the Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Differences in outcomes between women and men associated with percutaneous transluminal coronary angioplasty: a regional prospective study of 13,061 procedures. *Circulation* 1996;94(Suppl II):1199-104.
15. O'Connor GT, Morton JR, Diehl MJ, Olmstead EM, Coffin LH, Levy DG, et al, the Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Differences between men and women in hospital mortality associated with coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1993;88:2104-10.
16. Vaccarino V, Abramson JL, Veledar E, Weintraub WS. Sex differences in hospital mortality after coronary artery bypass surgery. Evidence for a higher mortality in younger women. *Circulation* 2002;105:1176-81.
17. Mehilli J, Kastrati A, Dirschinger J, Pache J, Seyfarth M, Blasini R, et al. Sex-based analysis of outcome in patients with acute myocardial infarction treated predominantly with percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002;287:210-5.
18. Hochman J, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Werf F, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1999;341:226-32.
19. Hochman JS, McCabe CH, Stone PH, Becker RC, Cannon CP, DeFeo-Fraulini T, et al. Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: a report from TIMI IIIb. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:141-8.
20. Lagerqvist B, Säfström K, Ståhle E, Wallentin L, Swahn E, and the FRISC II Study Group Investigators. Is early invasive treatment of unstable coronary artery disease equally effective for both women and men? *J Am Coll Cardiol* 2001;38:41-8.
21. Sionis Green A, Bosch X, Miranda-Guardiola F, Anguera I, Sitges M, Díez-Aja S, et al. Evolución hospitalaria y pronóstico actual de la angina inestable. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:1573-82.
22. Cox DR. Regression models and life tables. *JR Stat Soc* 1974;34: 187-220.
23. Roger V, Forkouh M, Weston S, Reeder G, Jacobsen S, Zinsmeister A, et al. Sex differences in evaluation and outcome of unstable angina. *JAMA* 2000;283:646-52.
24. Golderg 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. *Coron Artery Dis* 2000;11:399-407.
25. Chua TP, Saia F, Bhardwaj V, Wright C, Clarke D, Hennessy M, et al. Are there gender differences in patients presenting with unstable angina? *Int J Cardiol* 2000;72:281-6.
26. Chambless L, Keil U, Dobson A, Mähönen M, Kuulasmaa K, Rajakangas A, et al. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease: results from the WHO MONICA project 1985-1990. *Circulation* 1997;96:3849-59.
27. Bermejo García J, López de Sá E, López-Sendón JL, Pabón Osuna P, García-Morán E, Bethencourt A, et al. Angina inestable en el anciano: perfil clínico, manejo y mortalidad a los tres meses. Datos del registro PEPA. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:1564-72.
28. Bertrand ME, Simoons ML, Fox K, Wallentin L, Hamm C, Fadden E, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Task force of the ESC. *Eur Heart J* 2000;21:1406-32.
29. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Ståhle E, Swahn E, the FRISC II Investigators. Outcome at one year after an invasive compared with a noninvasive strategy in unstable coronary artery disease: the fast revascularisation during instability in coronary artery disease (FRISC II) invasive randomised trial. *Lancet* 2000;356:9-16.
30. Zhao XQ, Theroux P, Snapinn SM, Sax FL, and the PRISM-PLUS investigators. Intracoronary thrombus and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with tirofiban in unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. Angiographic results from the PRISM-PLUS trial (Platelet receptor inhibition for ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms). *Circulation* 1999;100:1609-15.
31. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Théroux P, Van de Werf F, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359:189-98.