



**Universidad de Granada**

**Facultad de Medicina**

**Departamento de Medicina**



**UNIVERSIDAD DE GRANADA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

***DIFERENCIAS EN EL ESFUERZO DIAGNÓSTICO-  
TERAPÉUTICO Y RESULTADOS A CORTO PLAZO  
EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE  
MIOCARDIO SEGÚN EL SEXO.***

**José Enrique Guirau Navarro**

**Granada, julio de 2007**

Tesis doctoral :

***DIFERENCIAS EN EL ESFUERZO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO Y  
RESULTADOS A CORTO PLAZO EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE  
MIOCARDIO SEGÚN EL SEXO.***

*Tesis presentada para optar al Grado de Doctor por la Universidad  
de Granada, por el licenciado:*

Don José Enrique Guirau Navarro

**Los directores:**

Dr. D. Manuel Ruiz Bailén

Dr. D. Francisco Javier Gómez Jiménez

**Granada, julio de 2007**

**D. Manuel Ruiz Bailén**, Profesor Asociado del Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad de Jaén, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada y Facultativo Especialista del Área de Medicina Intensiva del Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias del Hospital Médico-Quirúrgico del Complejo Hospitalario de Jaén.

**CERTIFICA:** que don José Enrique Guirau Navarro, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada, ha realizado personalmente bajo mi dirección los trabajos de investigación correspondientes a su Tesis Doctoral titulada: ***“DIFERENCIAS EN EL ESFUERZO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO Y RESULTADOS A CORTO PLAZO EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO SEGÚN EL SEXO”***.

Revisado el presente trabajo, queda conforme con su presentación para optar al grado de doctor, y ser calificado.

**Fdo. Dr. D. Manuel Ruiz Bailén**

**Granada, julio de 2007.**

**D. Francisco Javier Gómez Jiménez**, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Granada.

**CERTIFICA:** que don José Enrique Guirau Navarro, Licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado con mi dirección, en el Departamento de Medicina, la Tesis Doctoral titulada: ***“DIFERENCIAS EN EL ESFUERZO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO Y RESULTADOS A CORTO PLAZO EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO SEGÚN EL SEXO”***.

El que suscribe ha revisado personal y exhaustivamente el citado trabajo y lo encuentra adecuado para su presentación y para someterlo al superior juicio del Tribunal correspondiente.

**Fdo. D. Francisco Javier Gómez Jiménez**  
**Granada, julio de 2007.**

Memoria realizada por José Enrique Guirau Navarro, para optar al grado académico de Doctor por la Universidad de Granada.

**Fdo. José Enrique Guirau Navarro**

**Granada, julio de 2007**



**Manuel Ruiz Bailén**, en calidad de Investigador Principal y Coordinador del Grupo de Trabajo de Publicaciones Científicas del Proyecto **ARIAM**, tras realizar el análisis de datos sobre la base de datos de dicho proyecto,

AUTORIZO A:

***Don José Enrique Guirau Navarro***

Emplear los resultados obtenidos del análisis, para la realización de la tesis doctoral titulada “Diferencias en el esfuerzo diagnóstico-terapéutico y resultados a corto plazo en pacientes con infarto agudo de miocardio según el sexo” que optará a la obtención del título de doctor por la Universidad de Granada.

**Fdo: Dr. D. Manuel Ruiz Bailén**

**julio de 2007**

A mis padres, a M<sup>a</sup> Antonia y a mis dos “peques”:

Elena y Blanca

## Agradecimientos

Al finalizar esta tesis doctoral me gustaría hacer mención especial a una serie de personas sin cuyo apoyo y colaboración este trabajo no podría haberse llevado a cabo.

En primer lugar, agradecer el apoyo y, sobre todo, la paciencia que el Dr **Manuel Ruiz Bailén** ha tenido conmigo. Su continua disponibilidad, su entrega y dedicación ha sido fundamental para realizar este trabajo. También agradecer el apoyo y dedicación que el Dr **Javier Gómez Jiménez** me ha prestado. Su colaboración y generosidad al final del trabajo han sido decisivos.

Me tengo que acordar del Dr **Ziad Issa-Massad Khozouz** que, aparte de ser mi cuñado y amigo, siempre creyó en mí y me dio el aliento necesario para comenzar este trabajo.

También **Angeles Martos Moreno** y **M<sup>a</sup> Angeles Salido Campos**, auxiliar administrativo y bibliotecónoma del Hospital Torrecárdenas, respectivamente, me ayudaron mucho a la hora de la búsqueda de artículos y de recopilación de material.

Por último, agradecer a mi familia, en especial a mi mujer **M<sup>a</sup> Antonia**, el apoyo prestado. Han sido muchas horas “robadas” a la familia y sin su paciencia y comprensión esta tesis no hubiera llegado a buen puerto.

Como dicen los toreros al saltar al ruedo:

“ VÁ POR USTEDES”

## ÍNDICE

<b>1. <u>INTRODUCCIÓN</u></b> .....	Página 15
1.1. HISTORIA.....	Página 18.
1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.....	Página 21.
1.3. DIFERENCIAS HOMBRE-MUJER.....	Página 25.
1.3.1. CAMBIOS FISIOPATOLÓGICOS.....	Página 27.
1.4. FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.....	Página 33.
1.4.1. NIVELES DE COLESTEROL.....	Página 33.
1.4.2. PRESIÓN ARTERIAL SISTÉMICA.....	Página 35.
1.4.3. DIABETES Y RESISTENCIA A LA INSULINA.....	Página 35.
1.4.4. TABACO.....	Página 36.
1.4.5. OBESIDAD, DIETA Y ACTIVIDAD FÍSICA.....	Página 37.
1.5. MANEJO DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO.....	Página 38.
1.5.1. DEFINICIÓN DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO.....	Página 38.
1.5.2. FISIOPATOLOGIA.....	Página 40.
1.5.3. MANEJO DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACIÓN DEL ST.....	Página 42.
1.5.4. MANEJO DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL ST.....	Página 48.
1.6. REGISTROS EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO .....	Página 50.
1.6.1. REGISTROS EXTRANJEROS DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.....	Página 52.
1.6.2. REGISTROS ESPAÑOLES DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.....	Página 53.
<b>2. <u>OBJETIVOS</u></b> .....	Página 59.
<b>3. <u>METODOLOGÍA</u></b> .....	Página 61.
3.1. POBLACIÓN Y TIPO DE ESTUDIO.....	Página 62.
3.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	Página 62.
3.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	Página 63.
3.1.3. DATOS REGISTRADOS.....	Página 63.

<b>3.2. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES UTILIZADAS EN EL ESTUDIO.....</b>	<b>Página 64.</b>
3.2.1. <i>DATOS DE IDENTIFICACIÓN.....</i>	<i>Página 64.</i>
3.2.2. <i>VARIABLES DEL REGISTRO ARIAM INICIAL.....</i>	<i>Página 68.</i>
3.2.3. <i>VARIABLES DEL REGISTROARIAM CONTEMPLADAS COMO REGISTRO DE             CARDIOPATÍA ISQUÉMICA AGUDA.....</i>	<i>Página 73.</i>
<b>3.3. PRINCIPALES VARIABLES DE NUESTRO ESTUDIO.....</b>	<b>Página 81.</b>
<b>3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>Página 81.</b>
3.4.1. <i>ANÁLISIS UNIVARIANTE.....</i>	<i>Página 82.</i>
3.4.2. <i>ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....</i>	<i>Página 82.</i>
<b>3.5. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>Página 83.</b>
<b>3.6. MOTOR DE BÚSQUEDA.....</b>	<b>Página 84.</b>
<b>3.7. PRESENTACIÓN DE LAS CITAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>Página 84.</b>
<b>3.8. APOYO INFORMÁTICO UTILIZADO.....</b>	<b>Página 85.</b>
<b><u>4. RESULTADOS.....</u></b>	<b>Página 86.</b>
4.1. <i>SOBRE EL ANALISIS DESCRIPTIVO.....</i>	<i>Página 87.</i>
4.2. <i>ANÁLISIS UNIVARIANTE.....</i>	<i>Página 87.</i>
4.3. <i>ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....</i>	<i>Página 118.</i>
<b><u>5. DISCUSIÓN.....</u></b>	<b>Página 122.</b>
5.1. <i>DIFERENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS.....</i>	<i>Página 129.</i>
5.2. <i>MANEJO EXTRAHOSPITALARIO DEL IAM.....</i>	<i>Página 138.</i>
5.3. <i>MANEJO INTRAHOSPITALARIO DEL IAM.....</i>	<i>Página 145.</i>
5.3.1. <i>MANEJO DIAGNÓSTICO DEL IAM.....</i>	<i>Página 145.</i>
5.3.2. <i>MANEJO TERAPÉUTICO DEL IAM.....</i>	<i>Página 153.</i>
5.4. <i>LIMITACIONES Y VENTAJAS.....</i>	<i>Página 175.</i>

5.5. APLICABILIDAD CLÍNICA.....	Página 176.
<b><u>6. CONCLUSIONES</u></b> .....	Página 181.
<b><u>7. BIBLIOGRAFÍA</u></b> .....	Página 183.
<b><u>8. ANEXO ABREVIATURAS</u></b> .....	Página 202.
<b><u>9. ANEXO PROYECTO ARIAM</u></b> .....	Página 204.

### **INDICE DE GRÁFICOS**

GRÁFICO 1. EDAD.....	Página 87
GRÁFICO 2. ASIGNACIÓN HOSPITALARIA.....	Página 89.
GRÁFICO 3. DESTINO DE ALTA.....	Página 90.
GRÁFICO 4. MORTALIDAD GLOBAL.....	Página 91.
GRÁFICO 5. CAUSA DE EXITUS.....	Página 93.
GRÁFICO 6. LOCALIZACIÓN DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.....	Página 94.
GRÁFICO 7. EXTENSIÓN ECG DEL IAM.....	Página 95.
GRÁFICO 8. MODO DE ACCESO PRIMER HOSPITAL.....	Página 96.
GRÁFICO 9. SISTEMA SANITARIO PREHOSPITALARIO USADO.....	Página 97.
GRÁFICO 10. LUGAR REALIZACIÓN DE FIBRINOLISIS.....	Página 98.
GRÁFICO 11. PORCENTAJE DE FIBRINOLISIS SEGÚN EL SEXO.....	Página 98.
GRÁFICO 12. COMPLICACIONES DE LA FIBRINOLISIS.....	Página 101.
GRÁFICO 13. EFICACIA DE LA TROMBOLISIS.....	Página 102.
GRÁFICO 14. KILLIP.....	Página 103.
GRÁFICO 15. COMPLICACIONES CLÍNICAS.....	Página 106.
GRÁFICO 16. COMPLICACIONES HEMODINÁMICAS (1).....	Página 107.
GRÁFICO 17. COMPLICACIONES HEMODINÁMICAS (2).....	Página 108.
GRÁFICO 18. COMPLICACIONES ELÉCTRICAS (1).....	Página 109.
GRÁFICO 19. COMPLICACIONES ELÉCTRICAS (2).....	Página 109.
GRÁFICO 20. COMPLICACIONES MECÁNICAS.....	Página 110.
GRÁFICO 21. RESUMEN COMPLICACIONES.....	Página 111.
GRÁFICO 22. TÉCNICAS TERAPÉUTICAS EN UCI.....	Página 113.
GRÁFICO 23. ICP Y CI RUGÍA DEL INJERTO AORTOCORONARIO.....	Página 114.
GRÁFICO 24. EDAD MEDIA DE LOS ESTUDIOS.....	Página 127.
GRÁFICO 25. PORCENTAJE DE CORONARIOGRAFÍA POR SEXO Y TIPO DE ESTUDIO.....	Página 151.

## **INDICE DE TABLAS**

TABLA 1. CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS PARA EL TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO.	Página 44.
TABLA 2. CONTRAINDICACIONES RELATIVAS PARA EL TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO.	Página 44.
TABLA 3. PRIORIDADES ARIAM PARA FIBRINÓLISIS.	Página 59.
TABLA 4. CLASIFICACIÓN DE INSUFICIENCIA CARDIACA DE KILLIP Y KIMBALL.	Página 75.
TABLA 5. FACTORES DE RIESGO.	Página 88.
TABLA 6. TIEMPOS DE ASISTENCIA HOSPITALARIA.	Página 92.
TABLA 7. CPK PICO MÁXIMO.	Página 95.
TABLA 8. MOTIVO NO REALIZACIÓN DE FIBRINOLISIS.	Página 99.
TABLA 9. FIBRINOLÍTICO UTILIZADO.	Página 100.
TABLA 10. COMPLICACIONES DE LA FIBRINOLISIS.	Página 101.
TABLA 11. APACHE EN LAS 1ª 24 HORAS.	Página 103.
TABLA 12. ISQUEMIA PREVIA.	Página 104.
TABLA 13. REVASCULARIZACIÓN PREVIA.	Página 104.
TABLA 14. TEST DIAGNÓSTICOS PREVIOS.	Página 105.
TABLA 15. COMPLICACIONES CLÍNICAS.	Página 106.
TABLA 16. COMPLICACIONES MECÁNICAS.	Página 110.
TABLA 17. COMPLICACIONES ASOCIADAS A TÉCNICAS DE UCI.	Página 111.
TABLA 18. COMPLICACIONES ASOCIADAS AL USO DE LA MEDICACIÓN.	Página 112.
TABLA 19. TEST DIAGNÓSTICOS EN UCI.	Página 112.
TABLA 20. TÉCNICAS TERAPÉUTICAS: ICP Y CIRUGÍA DEL INJERTO AORTOCORONARIO.	Pág.114.
TABLA 21. TRATAMIENTO PREHOSPITALARIO.	Página 115.
TABLA 22. FÁRMACOS DE MAYOR USO EN VARONES.	Página 116.
TABLA 23. FÁRMACOS DE MAYOR USO EN MUJERES.	Página 117.
TABLA 24. FACTORES ASOCIADOS A LA CORONARIOGRAFÍA.	Página 118.
TABLA 25. FACTORES ASOCIADOS A LA ECOCARDIOGRAFÍA.	Página 119.
TABLA 26. FACTORES ASOCIADOS A LA TROMBOLISIS.	Página 120.
TABLA 27. CIFRAS ÓPTIMAS PARA LA SALUD CARDIACA DE LA MUJER.	Página 128.

## **INDICE DE FIGURAS**

FIGURA 1. PORTADA DE TIME.	Página 16.
FIGURA 2. JAMES B. HERRICK (1861-1954).	Página 18.
FIGURA 3. HISTORIA DE LA CARDIOLOGÍA.	Página 20.
FIGURA 4. IMAGEN DE IAM INFERIOR.	Página 22.
FIGURA 5. INGRESOS POR SÍNDROME CORONARIO AGUDO.	Página 26.
FIGURA 6. PLACA DE ATEROMA EN LUZ ARTERIAL.	Página 34.
FIGURA 7. PLACA DE COLESTEROL EN CORTE LONGITUDINAL ANATÓMICO DE ARTERIA CORONARIA.	Página 34.
FIGURA 8. TOMA DE TENSIÓN ARTERIAL.	Página 35.
FIGURA 9. GLUCÓMETRO.	Página 36.

<b>FIGURA 10. CONSUMO DE CIGARRILLO EN LA MUJER.....</b>	<b>Página 37.</b>
<b>FIGURA 11. SOBREPESO INFANTIL.....</b>	<b>Página 38.</b>
<b>FIGURA 12. PLACA DE ATEROMA QUE BLOQUEA EL PASO DE SANGRE EN LA CORONARIA DERECHA.....</b>	<b>Página 39.</b>
<b>FIGURA 13. FISIOPATOLOGÍA DEL IAM.....</b>	<b>Página 41.</b>
<b>FIGURA 14. BLOQUEO AV DE 3° GRADO.....</b>	<b>Página 76.</b>
<b>FIGURA 15. ECOCARDIOGRAFÍA DE IAM ANTERIOR.....</b>	<b>Página 129.</b>
<b>FIGURA 16. STENT CORONARIO .....</b>	<b>Página 131.</b>
<b>FIGURA 17. IMAGEN DE IAM ANTEROLATERAL .....</b>	<b>Página 132.</b>
<b>FIGURA 18. TROMBO EN AURÍCULA IZQUIERDA.....</b>	<b>Página 135.</b>
<b>FIGURA 19. FIBRILACIÓN VENTRICULAR.....</b>	<b>Página 137.</b>
<b>FIGURA 20. ECOCARDIOGRAFÍA DE IAM ANTERIOR E IM.....</b>	<b>Página 147.</b>
<b>FIGURA 21. PONTAJE DE ARTERIA MAMARIA IZQUIERDA.....</b>	<b>Página 149.</b>
<b>FIGURA 22. ECOCARDIOGRAFÍA DE IAM ANTERIOR (2).....</b>	<b>Página 156.</b>
<b>FIGURA 23. ECOCARDIOGRAFÍA DE PROLAPSO MITRAL.....</b>	<b>Página 165.</b>
<b>FIGURA 24. ECOCARDIOGRAFÍA DE PROLAPSO POSTERIOR .....</b>	<b>Página 171.</b>
<b>FIGURA 25. ECOCARDIOGRAFÍA DE ANEURISMA .....</b>	<b>Página 173.</b>

# ***1. INTRODUCCIÓN***

Al pensar en las enfermedades del corazón existe la tendencia en muchas personas, incluidas profesionales, a identificarlas con la población masculina. **La enfermedad cardiovascular también es la principal causa de muerte de la población femenina**, pero ellas reciben menos terapias preventivas y las probabilidades de que sean tratadas de forma adecuada cuando sufren un episodio son menores. Es necesario reducir su riesgo y mejorar tanto sus diagnósticos como sus tratamientos.

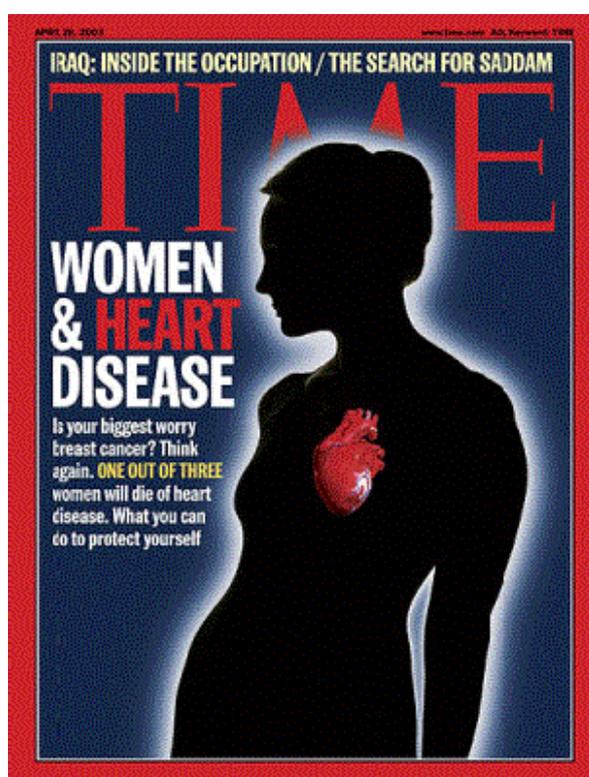


Fig 1. Portada de Time.  
(Disponible de forma libre en Internet).

*Es tal la impronta histórica, que hoy la enfermedad más temida por el sexo femenino es el cáncer, especialmente el de mama, y no se toma en cuenta a la asesina N° 1 de las mujeres, que es la enfermedad cardiovascular.*

La forma de presentación clínica de un infarto agudo de miocardio es distinta en las mujeres y en los hombres. Los síntomas clásicos de un ataque cardíaco se presentan con menos frecuencia en la mujer y si a ello le sumamos que, las mujeres están menos concienciadas acerca de su salud cardiovascular, esto hace que les cuesta más identificarlos. Un varón con dolor en el pecho acude enseguida a la puerta del hospital para que se les trate rápidamente. Muchas mujeres y muchos médicos no perciben con exactitud el riesgo de cardiopatía isquémica y ello puede hacer que se produzca un retraso del diagnóstico: **el profesional no los reconoce y no las somete a todos los 'test' diagnósticos necesarios**. Las mujeres tienden a ser de mayor edad, acuden más tarde tras el inicio de los síntomas, presentan un complejo sintomático diferente y tienen una prevalencia más elevada de diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y antecedentes familiares de cardiopatía isquémica. <sup>(1)</sup>

Otro aspecto que quizás influya en que ellas sigan en menor medida las indicaciones médicas es que, aún cuando han experimentado un accidente cardiovascular, todavía no entienden que tienen un mayor riesgo de sufrir un nuevo episodio. El ser hombre o mujer y las relaciones que establecen, obedecen a roles que define la sociedad en determinados periodos de la evolución histórica de la humanidad; que se diferencian no en cantidad, sino en calidad. ***“Muchas tienen en mente que la enfermedad cardíaca es cosa de hombres.”***

Estas consideraciones quizás ayuden a explicar porque se asumió siempre la enfermedad coronaria como un mal de los hombres y se minimizó hasta la no contemplación durante siglos en las mujeres. Ya tempranamente en los papiros de **Ebers** en el 2600 AC se lee: ***“Si encontraras a un hombre, con disconfort cardíaco, con dolor en sus brazos, al lado del corazón, la muerte está cerca”***. William **Heberden**, en su tratado clásico de Angor Pectoris, en 1768, escribió: ***“Yo he visto a casi 100 personas con este desorden y de los cuáles, sólo 3 eran mujeres. Los restantes eran hombres, acercándose o pasando los 50 años”***. Mucho más recientemente en 1960, una conferencia de la American Heart Association (AHA) sobre las mujeres y las enfermedades cardiovasculares, fue titulada: ***“¿Cómo puedo yo ayudar a mi esposo a protegerse de la enfermedad del corazón?”***. Además la presentación inicial de la dieta prudente de la AHA era un folleto de educación al público que se titulaba ***“El camino al corazón de un hombre”***.

Las mujeres padecen las enfermedades coronarias más tarde que los hombres. Se ha definido como ***“edadismo” (“ageism”)***, la discriminación y prejuicio que se produce por razón de edad sin evidencia que la justifique. Por esta doble vía, las mujeres mayores constituyen, en volumen de personas y en precariedad de recursos destinados, uno de los grupos más maltratados por los sistemas sanitarios.<sup>(2)</sup> Incluso en cuanto al tratamiento trombolítico, ***“donde el tiempo es vida y es músculo”***, existen estudios en registros clínicos donde hay resultados significativos de demora en el tratamiento: recibían terapia trombolítica 18 minutos más tarde que los hombres (P < 0,0001).<sup>(102)</sup>

En un artículo se menciona el Síndrome de **Yentl**, que consiste en que las mujeres, para tener consideración clínica, deben ser “como hombres” en la expresión de sus síntomas.<sup>(3)</sup> Es posible que la mayor mortalidad de casos descrita en las mujeres hospitalizadas por un infarto agudo de miocardio en comparación con los hombres, en algunos estudios, pueda reflejar hasta cierto punto el que las mujeres sobreviven durante el tiempo suficiente como para ser ingresadas en el hospital antes de fallecer.

*En resumen, el infarto de miocardio en mujeres difiere de los que se da en hombres en múltiples aspectos, como la forma de presentación clínica, la mortalidad hospitalaria y tardía, las complicaciones, la elegibilidad y la selección para el tratamiento, la respuesta a éste y los efectos de la modificación de los factores de riesgo. Un dilema básico es el de si estas discrepancias se deben fundamentalmente a la edad más avanzada de las mujeres y, por consiguiente, a un estado cardíaco “de mayor edad” en el momento de presentación inicial de los síntomas, a su mayor carga de patología asociada, o a otras diferencias relacionadas con el sexo.*

---

## 1.1. HISTORIA.

---

El infarto agudo del miocardio (IAM) fue una enfermedad infrecuente hasta fines de 1900. A partir de esa época cobra mayor importancia dentro de las causas de muerte poblacional, debido a un aumento de la expectativa de vida de la población y al mayor sedentarismo que acompañan a la modernización.

De todos los esfuerzos realizados en aquella época por encontrar un origen causal para el IAM, el de mayor impacto fue el trabajo del doctor James B. **Herrick**, quien en 1912 fue el primero en asociar la obstrucción de las arterias coronarias con la enfermedad cardiovascular (ECV). Fue también responsable de desarrollar el **ECG** (electrocardiograma) que fue creado por **Einthoven** en 1902 y que ha sido la herramienta diagnóstica más importante para el Infarto Agudo de Miocardio hasta hoy en día.<sup>(4), (5)</sup>



**Fig 2. James B Herrick (1861-1954). (Disponible de forma libre en Internet) .**

En 1929, Samuel **Levine** publicó el primer libro dedicado exclusivamente al tratamiento del Infarto Agudo de Miocardio. En el libro, se habla de la importancia de la detección temprana de las arritmias: la quinidina fue recomendada para la taquicardia ventricular y la adrenalina para bloqueos cardíacos y síncope.

Antiguamente se creía que el desarrollo de la enfermedad cardiovascular no era modificable pero gracias al **estudio Framingham**<sup>(145,13)</sup> iniciado en el año 1948, se determinó la existencia de factores de riesgo modificables en esta patología. Este estudio se realizó en una población cerrada tomada de los 426000 habitantes de la ciudad de Massachussets, los cuales fueron encuestados y seguidos durante treinta años. Se determinó que los principales factores de riesgo para la ECV correspondían a dislipemia, HTA, tabaco, DM, sedentarismo, sobrepeso y gota. Fue tal el impacto de este estudio, que la incidencia de ECV cayó en un 50% entre 1925 y 1994.

En la década de los 60 fue cuando se produjeron los avances más espectaculares que disminuyeron la mortalidad del infarto. Las **Unidades Coronarias** se desarrollaron gracias al reconocimiento de las arritmias como principal causa de mortalidad precoz, la posibilidad de la monitorización continua del ECG, el desarrollo de la RCP (resucitación cardiopulmonar) mediante masaje cardíaco cerrado, la delegación del médico en enfermeras cualificadas para el reconocimiento y tratamiento de arritmias como la fibrilación ventricular. Con el control de la muerte por arritmias en las unidades coronarias el fallo de bomba secundario al daño miocárdico extenso emergió como principal causa de muerte en estos pacientes.

Otros avances fueron la **atención prehospitalaria** mediante ambulancias con personal entrenado para la monitorización ECG, administración de medicación, empleo de desfibriladores y la posibilidad de realizar una reanimación cardiopulmonar. La mayoría de las muertes por IAM son por arritmias y ocurren antes de la llegada al hospital. Otros avances de esta época fueron

la limitación del tamaño del infarto mediante betabloqueantes intravenosos que impactaron en su mortalidad. <sup>(6), (7), (14), (26)</sup>

En la década de los 50-60, **Fletcher** y **Verstraete** fueron los pioneros del uso de trombolíticos. <sup>(6)</sup> En los setenta, **Chazov** <sup>(10)</sup> y **Rentrop** <sup>(7)</sup> revolucionaron la cardiología demostrando que la infusión intracoronaria de estreptoquinasa podía disolver el trombo limitando el tamaño y la extensión del infarto. Esto fue corroborado por los estudios de **De Word** <sup>(12)</sup>, que acordaron que aproximadamente el 90% de los pacientes con signos clínicos de infarto y alteraciones del segmento ST tenían un trombo ocluyendo las arterias coronarias. El mayor obstáculo a su uso fue la inyección intracoronaria. Más tarde, con mayor facilidad y rapidez, la infusión intravenosa demostró ser equivalente a la intracoronaria. <sup>(13)</sup>

El primer estudio clínico aleatorio que evaluaba la eficacia del uso de estreptoquinasa intravenosa en comparación con placebo, donde se incluyeron más de 11000 pacientes se conocía como **GISSI** y se hizo en 1986. <sup>(14)</sup> Demostró que reducía la mortalidad en un 13% en comparación con el grupo control y ésta era mayor si el tratamiento se aplicaba en las tres primeras horas.

Las limitaciones del uso de los trombolíticos en la reperusión coronaria forzaron a la **angioplastia coronaria** como una alternativa al tratamiento. La angioplastia coronaria tendría sus orígenes en el año 1711, cuando **Hales** fue el primero en realizar un cateterismo intracardiaco en un caballo utilizando una pipeta de vidrio y una tráquea de ganso. Luego en el año 1929, **Forssmann**, cuando aún era un estudiante de medicina, se introdujo una sonda vesical a través de un vaso braquial y comprobó, mediante una radiografía de tórax, que había alcanzado una cavidad intracardiaca.

El próximo avance en la coronariografía lo realiza **Sones** de la Cleveland Clinic en el año 1958, cuando por error inyecta medio de contraste en una arteria coronaria al realizar una arteriografía, sin consecuencias fatales. Desde ese momento se determinó que era viable inyectar pequeñas cantidades de medio de contraste en las arterias coronarias, para determinar su anatomía sin riesgo para el paciente.



Fig 3. Historia de la Cardiología. (Disponible de forma libre en Internet).

El personaje de mayor importancia para el actual concepto de la angioplastia coronaria, fue **Gruentzig**, quien en Zurich en el año 1977, fue el primero en realizar una angioplastia en un paciente despierto, con éxito. La angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) se introdujo como una estrategia de reperfusión a mediados de la década de los ochenta. <sup>(33)</sup> La ACTP primaria (en el contexto de un IAM) fue descrita por **Meyer** et al <sup>(33)</sup> y **Hartzler** et al <sup>(33)</sup> en 1982-1983. Ésta demostró ser superior a la terapia trombolítica en cuanto a restauración temprana y completa del flujo coronario, con una baja incidencia de isquemia recurrente, reinfarto, ACV (accidente cerebrovascular) y muerte. Por último se agrega en el año 1987, el uso del **stent coronario** a la angioplastia, que ha supuesto el mayor cambio en los últimos años, disminuyendo la tasa de reoclusión coronaria post angioplastia. <sup>(15)</sup>

El progreso, en general, de la cardiología intervencionista es asombroso. Es evidente que éste área sufrirá más transformaciones y muchos descubrimientos están todavía por llegar. **El mejor conocimiento de la fisiopatología de los síndromes isquémicos agudos está asociado a nuevas perspectivas terapéuticas.** El continuo desarrollo y uso de los antiagregantes inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, los stent-implantación, y el perfecto conocimiento de los fenómenos dinámicos como la trombosis, los mecanismos genéticos,

inflamatorios y posibles agentes infecciosos que intervienen en la génesis del síndrome coronario agudo serán el foco central de esta vieja pero renovada discusión. <sup>(15)</sup>

## 1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.

La enfermedad cardiovascular aparece como la primera causa de morbimortalidad en el mundo desarrollado incluyendo al conjunto de la población española a pesar de los esfuerzos realizados en la atención de los enfermos y de los avances diagnósticos-terapéuticos. La conocida mayor frecuencia de la cardiopatía coronaria en los varones ha ocultado a menudo el hecho de que esta enfermedad es también **la principal causa de muerte en las mujeres** de la mayor parte de los países industrializados. **Wenger** <sup>(261)</sup> refiere que, una de cada seis mujeres en Europa y, una de cada tres en los Estados Unidos, mueren de enfermedad coronaria cardíaca. El problema de la enfermedad cardiovascular en España ha disminuido en magnitud desde la década de los 50 en términos de mortalidad poblacional y lo ha hecho más rápido en la enfermedad isquémica cardíaca, lo que ha colocado a nuestro país entre los países del mundo desarrollado con las tasas más bajas de mortalidad por enfermedad cardiovascular. <sup>(244)</sup>

Los datos de observación del **estudio Framingham** <sup>(145,13)</sup> resaltaron las notables diferencias existentes tanto en la edad de presentación como en el pronóstico de la cardiopatía coronaria en función del sexo. Una característica destacada de la cardiopatía coronaria en las mujeres es una mayor dependencia de la edad en comparación con los hombres, con lo que se produce **un predominio de la enfermedad coronaria en las mujeres postmenopáusicas**. El riesgo de mortalidad por cardiopatía coronaria a lo largo de la vida en las mujeres postmenopáusicas se aproxima al 31%, en comparación con el riesgo de alrededor del 3% de fracturas de cadera (un indicador de osteoporosis) y con el mismo porcentaje para el cáncer de mama. A pesar de estas estadísticas, muchas mujeres no perciben la cardiopatía coronaria como una parte importante de su experiencia de enfermedad, y el conocimiento y las percepciones que tiene de ello la sociedad presentan limitaciones similares.

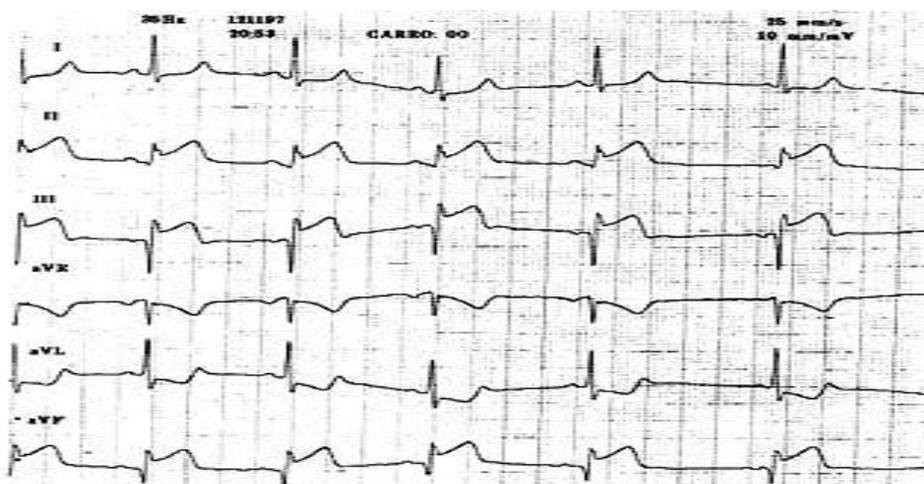


Fig 4. Imagen de IAM inferior. (Disponible de forma libre en Internet).

Los últimos datos del **Instituto Nacional de Estadística del año 2005** manifiestan que las enfermedades cardiovasculares se mantienen como primera causa de muerte en el conjunto del año 2005, representando el 32,8% del total de defunciones. Por sexo, estas enfermedades también fueron la primera causa de muerte en las mujeres, mientras que en los varones lo fueron los tumores. Dentro de las enfermedades cardiovasculares, las isquémicas del corazón (infarto agudo de miocardio, angina de pecho, etc.) fueron, de nuevo, la primera causa de muerte entre los hombres (con 22.181 defunciones) y las enfermedades cerebrovasculares la principal causa entre las mujeres (20.129 defunciones) .<sup>(17)</sup>

Actualmente, **en España la enfermedad isquémica del corazón ocasiona el mayor número de muertes cardiovasculares** (31% en total, un 40% en varones y un 24% en mujeres) y en Europa es la primera causa individual de muerte en los varones mayores de 45 años y entre las mujeres a partir de 65 años.<sup>(18)</sup> La incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) en la población española de 35 a 64 años es la más baja del mundo y parece estar estabilizada en los últimos años.<sup>(19), (20)</sup> Por otra parte la cardiopatía isquémica (CI) tiende a presentarse a partir de la quinta década de la vida y aumenta su frecuencia con la edad y con la coexistencia de factores de riesgo.

**Dentro de la enfermedad isquémica del corazón, el infarto agudo de miocardio es la más frecuente, con un 64% del total (67% en los varones y 60% en las mujeres).** Por término medio, las mujeres que desarrollan un IAM lo hacen de 7 a 10 años más tarde que los hombres. La ventaja de las mujeres sobre la incidencia y la mortalidad se pierde cuando presentan un IAM porque la mortalidad a 28 días es mayor en las mujeres, especialmente en las hospitalizadas. La edad mayor y la prevalencia de comorbilidad (en particular diabetes,

hipertensión e insuficiencia cardiaca) en mujeres explica alguna de estas diferencias y han sido citadas entre las principales causas de esta desfavorable situación <sup>(244)</sup>.

La tasa de morbilidad hospitalaria de las enfermedades del sistema circulatorio fue de 1.382 por 100.000 habitantes (1.581 en varones y 1.192 en mujeres) en el año 2000 en España <sup>(21)</sup>, causando algo más de cinco millones de estancias hospitalarias. La tasa de morbilidad hospitalaria de la enfermedad isquémica del corazón fue de 366 por 100.000 habitantes (521 en los varones y 217 en las mujeres), siendo mucho más frecuente otras formas de la enfermedad isquémica cardiaca (251 por 100.000 habitantes) que el infarto agudo de miocardio (114 por 100.000 habitantes). Otros estudios reflejan que la tasa de morbilidad hospitalaria de la CI fue de 285 por 100.000 habitantes (407 en los varones y 168 en las mujeres), siendo mucho más frecuentes otras formas de CI diferentes al IAM (191 por 100.000 y 94 por 100.000 habitantes) respectivamente, a diferencia de lo que ocurre con la mortalidad. Esto en gran parte, puede ser debido a ingresos relacionados con la realización de procedimientos diagnósticos-terapéuticos como las coronariografías. <sup>(14)</sup>

Según estimaciones realizadas, en el año 2002 se habrán producido en **España** unos 68.500 infartos agudos de miocardio. De éstos, aproximadamente la mitad (unos 33.500) se habrán presentado en mayores de 74 años. Del total, unos 41.000 habrán llegado al hospital, mientras que unos 27.500 habrán muerto antes de forma súbita. De los que llegan al hospital, 11.000 habrán muerto a los 28 días y 12.800 lo harán antes de que transcurra un año. Globalmente, el infarto agudo de miocardio tiene una elevada mortalidad, ya que del total de 68.500 infartos, a los 28 días habrán muerto uno 38.700 (56,5%). Hay que resaltar que aproximadamente 2/3 de los pacientes que mueren lo hacen antes de llegar al hospital, y que en los últimos años la mortalidad hospitalaria se está reduciendo por la introducción de nuevos tratamientos. Por otra parte, esta mortalidad es mayor en la población de más de 74 años, ya que del total de casos mortales, unos 25.000 se presentarán en este grupo de la población. La mortalidad en este grupo de pacientes es similar a la observada en el resto de países industrializados. <sup>(22)</sup>

En los enfermos con CI, la **muerte súbita de origen cardiaco** (MSC) es la forma más frecuente de fallecimiento, ya que aproximadamente el 50% de estos pacientes muere por esta causa a lo largo de la evolución de la enfermedad. Además, la muerte súbita es la primera forma de presentación de la CI en el 19-26% de los pacientes. La muerte súbita ocurre con más frecuencia en varones; las mujeres tienen un peor pronóstico, en general, dentro de los 28 días después de notar los síntomas con más casos fatales entre pacientes hospitalizados y 24 h después de la admisión. Esta distribución indica que las mujeres mueren más a menudo de insuficiencia cardiaca que de complicaciones aguda de la isquemia miocárdica como las arritmias ventriculares. <sup>(244)</sup>

**Marrugat y colaboradores** realizaron una revisión de los registros sobre CI más importantes de España (**MONICA-Cataluña, IBERICA, REGICOR**), <sup>(22), (23), (24), (25)</sup> haciendo una estimación del número de casos previstos para el 2005. Según dicha estimación, en el año 2005 en los centros hospitalarios españoles el número de pacientes con síndrome coronario agudo hospitalizados alcanzaría los 78.000 ingresos y, según los datos existentes, la incidencia de infarto agudo de miocardio en la población de 25 a 74 años (número de casos por 100.000 habitantes y año) se mantiene estable, se estima que cada año aumentará un 1,5% el número de casos de infarto y angina que ingresarán en los hospitales españoles, debido al envejecimiento de la población, es decir, que cada año aumentará en unos 2.000 el número de personas ingresadas por infarto y angina. <sup>(22)</sup>

Según datos del registro **ARIAM** (Análisis del Retraso en el IAM) <sup>(26)</sup>, analizando 20.820 casos recogidos en el período de junio de 1994 a diciembre de 1997 la mortalidad de los pacientes diagnosticados de IAM fue del 10,1%, siendo su edad media de 72 años por 63,9 años entre los que sobrevivieron. La mortalidad entre hombres fue del 8% y entre mujeres del 16,55%, diferencias que se mantienen incluso al estratificar por edad, excepto para pacientes mayores de 80 años. <sup>(26)</sup>

En los últimos datos publicados por **Marrugat y colaboradores** sobre la epidemiología de la enfermedad cardiovascular en mujeres, en general, la mortalidad asociada a la enfermedad cardiovascular es menor en las mujeres hasta los 84 años de edad, y la mortalidad poblacional del IAM es de 2 a 7 veces menos que entre los varones que se encuentran entre los 25 a 64 años de edad. La mortalidad a 28 días ajustada por edad tras un primer IAM es un 20% mayor en las mujeres, especialmente en países de baja incidencia de esta enfermedad. Las mujeres con IAM son unos 10 años mayores, llegan a los hospitales 1 h más tarde de promedio, presentan mayor comorbilidad (diabetes e hipertensión, principalmente), desarrollan cuadros clínicos más graves y tienen mayor riesgo de muerte a 28 días ajustado por varios de los factores anteriores, que los varones. En España, una interacción entre sexo y edad se ha descrito en relación a la mortalidad a 28 días, así las mujeres de < 64 años no tiene un peor pronóstico que los hombres de la misma edad, pero sí entre aquellos de 65 a 74 años. La mayoría de los eventos fatales (70% en hombres y 64% en mujeres), ocurre antes de que los pacientes puedan ser tratados por el hospital. Después de la admisión, la mortalidad ajustada por edad es mayor entre las féminas <sup>(244)</sup> (26,9% y 21,8% respectivamente con una ratio de 1,24) .

Hay una fuerte relación inversa entre la tasa de eventos en la población y la razón de mortalidad entre hombres y mujeres. Los países del sur de Europa constituyen un claro ejemplo de este fenómeno: hay una baja incidencia de IAM junto con una alta razón de mortalidad mujer/hombre. Las razones para esta importante variabilidad geográfica en la mortalidad de la población se puede encontrar claramente en diferencias culturales, sistemas de salud y , no

dudas en las actuales diferencias en la incidencia y severidad del IAM. A pesar de esto ninguna de estas hipótesis han sido profundamente exploradas actualmente y sería un área de interés para futuras investigaciones <sup>(244)</sup>.

*En resumen, la estimación realizada de la magnitud del problema de la CI entre los diferentes estudios apunta a que el envejecimiento de la población aumentará por sí mismo el número de casos de IAM y angina inestable en España. Si a eso se apunta ser mujer y mayor de 75 años, su incidencia, morbilidad y mortalidad será mayor. Las mujeres con IAM son unos 10 años mayores, llegan a los hospitales 1 h más tarde de promedio, presentan mayor comorbilidad (diabetes e hipertensión, principalmente), desarrollan cuadros clínicos más graves y tienen mayor riesgo de muerte a 28 días ajustado por varios de los factores anteriores, que los varones.*

*Es necesario un cambio de actitud en todos los ámbitos asistenciales que permita identificar precozmente a las mujeres con síntomas de un síndrome coronario agudo, para acelerar el diagnóstico y aumentar el uso de procedimientos diagnósticos y terapéuticos de forma proporcional a la mayor gravedad que presenta el IAM en la mujer.*

### 1.3. DIFERENCIAS HOMBRE-MUJER.

Hay **diferencias importantes** en las características de las mujeres con síndrome coronario agudo en comparación con los varones. En el estudio **GUSTO IIB**<sup>(262)</sup>, las mujeres eran significativamente mayores que los varones, había una mayor proporción de diabéticas, hipertensas y con un colesterol más elevado, y un mayor porcentaje había tenido angina previa, insuficiencia cardiaca y enfermedad cerebrovascular. Sin embargo, había menos fumadoras, tenían menor incidencia de enfermedad vascular periférica y menos antecedentes de infarto de miocardio. En el momento del evento agudo tenían una mayor frecuencia cardiaca, una presión arterial más elevada y una peor clase de Killip. En el registro **DESCARTES**<sup>(263)</sup>, realizado en el año **2002** por la Sección de Cardiopatía Isquémica de la Sociedad Española de Cardiología, se incluyó a 1.877 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, 630 de los cuales eran mujeres (34%). La población femenina en comparación con la masculina era significativamente mayor (25,8 frente a 65,5 años), había un mayor porcentaje de hipertensas, diabéticas y dependientes de la insulina y con antecedentes de insuficiencia cardiaca, aunque presentaban una menor incidencia de enfermedad vascular periférica, infarto de miocardio y revascularización coronaria previa; al igual que en el estudio **GUSTO IIB**, en el momento del ingreso, las mujeres estaban más hipertensas y taquicárdicas.



**Fig 5. Ingresos por Síndrome Coronario Agudo. (Imagen obtenida de la Observación del Hospital Torrecárdenas de Almería por el autor).**

Los datos clínicos obtenidos recientemente en España son idénticos a los publicados en estudios multinacionales hace más de una década, con lo que podemos concluir que este patrón está bien definido y no ha variado sustancialmente con el tiempo. Sin embargo, debido a una proporción actual de fumadoras similar o mayor que la de varones, es probable que dentro de unos años **se avance la presentación clínica de los síndromes coronarios agudos en mujeres que lleven fumando más de 20 años**, y que pueda acompañarse de arteriosclerosis acelerada en otros territorios vasculares.

### **1.3.1. CAMBIOS FISIOPATOLÓGICOS.**

En los últimos años, se incrementó la atención de los profesionales de la salud centrada en las enfermedades cardiovasculares de la mujer, impulsada por su elevada prevalencia. **Es importante reconocer que no sólo existen diferencias entre hombres y mujeres en la**

**manifestación de la enfermedad cardiovascular, sino que muchas de esas diferencias se sustentan en las bases anatómicas y fisiológicas “parecidas pero no iguales”.**

Los eventos isquémicos del corazón (IAM, muerte súbita, etc), se caracterizan por tener **“su ritmo circadiano”**: un predominio matutino desde las 6 a.m. hasta el mediodía. Esto se ha visto en un metanálisis <sup>(125)</sup> con 66635 pacientes.

Un posible **mecanismo genético**<sup>(247), (248)</sup> ha sido también descrito, donde las mujeres serían más susceptibles de presentar eventos isquémicos comparado con los hombres cuando hay una historia familiar de enfermedad cardíaca isquémica.

En relación con las **arterias coronarias**, el **calibre** de las mismas resulta proporcionalmente menor, lo que puede aumentar las dificultades en los procedimientos terapéuticos de cateterismo cardíaco y en la cirugía de revascularización miocárdica. **En promedio, el corazón y las arterias de las mujeres son más pequeñas que los de los hombres.** <sup>(170)</sup> Los análisis ecocardiográficos <sup>(171)</sup> <sup>(172)</sup> realizados en hombres y mujeres normales han puesto de manifiesto de manera uniforme que la masa ventricular izquierda y el tamaño de la cámara son menores en mujeres que en hombres. Esta relación se mantiene constante a pesar de que se normalicen los datos para la superficie corporal.

Se han realizado estudios para investigar **“el efecto del sexo” con el fin de determinar la relación entre el tamaño corporal y las complicaciones. En promedio, el tamaño corporal de la mujer es inferior al del hombre, por lo que tanto el tamaño como la superficie del cuerpo podrían explicar la dificultad que tienen la angioplastia y otras técnicas diagnóstico-terapéuticas invasivas en las mujeres.** En el Registro de ACTP de 1985-86 del **National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)** <sup>(173)</sup>, se ha realizado un análisis para comparar la talla, el peso, el índice de masa corporal y la superficie corporal de las mujeres y los hombres y para relacionar estos factores con las complicaciones de la intervención. Los autores sugirieron que podía existir una correlación del tamaño reducido “per se” con el aumento de riesgo de efectos adversos. Tanto las mujeres como los hombres presentaban menos complicaciones de la ACTP si la talla era mayor. **En las mujeres, la tasa de mortalidad fue ligeramente más elevada en las de talla más baja que en las más altas.** Así pues las complicaciones de la intervención, tanto en los hombres como en las mujeres, estaba más relacionada con la talla que con la masa corporal. En este mismo análisis se observó que las mujeres presentaban unos porcentajes de disección coronaria y fibrilación ventricular ligeramente superiores junto con mayores complicaciones en el lugar de punción arterial y unas tasas de oclusión vascular aguda y espasmo arterial significativamente superior al de los hombres.

En una revisión de 8207 intervenciones consecutivas de dos centros se produjeron 13 muertes en 294 pacientes que sufrieron un episodio de obstrucción aguda tras la ACTP. <sup>(174)</sup> De los 13 pacientes, 12 eran mujeres, de edades comprendidas entre 36 y 72 años. La insuficiencia ventricular izquierda estaba estrechamente relacionada con el sexo femenino. Las mujeres tenían una mayor tendencia a la **hipovolemia** y sufrían hipotensión con mayor frecuencia en respuesta a los vasodilatadores. Se consideró que esto indicaba que las mujeres podían tener una menor capacidad de respuesta ante episodios de oclusión vascular brusca. El diámetro coronario medio en las mujeres que fallecían era inferior al existente en las mujeres que no morían a causa de la complicación. El estudio sugirió también que las mujeres tenían una reserva coronaria inferior y una función de reserva contráctil inferior. Igual sucede con la trombolisis: el **ASENT III plus** <sup>(313)</sup> demuestra que las mujeres de bajo peso tienen mayor tasa de complicaciones hemorrágicas con la enoxaparina, por lo que debería utilizarse heparina sódica en dichos pacientes.

En el ensayo **MILIS (Multicenter Investigation of the limitation of Infarct Size)** <sup>(175)</sup> también se sugiere la existencia de mecanismos fisiopatológicos diferentes en hombres y en mujeres. En este estudio se efectuó un seguimiento de los pacientes con IAM durante un mínimo de 6 meses. Como en la cohorte de **Framingham**, <sup>(145)</sup> los resultados obtenidos indicaron que las mujeres presentaban una insuficiencia cardíaca crónica con una frecuencia significativamente superior a las de los varones tras el IAM. Esto se observaba con independencia del hecho de que en el momento del ingreso en el hospital y a los diez días de hospitalización, el valor medio de la fracción de eyección ventricular izquierda era mayor en las mujeres que en los hombres.

El mecanismo fisiopatológico de un IAM suele ser la trombosis completa de una arteria coronaria. Dada la mayor incidencia de infartos de miocardio sin onda Q en las mujeres, cabe inferir que **el vasoespasmo** <sup>(153), (177)</sup> **puede desempeñar un papel más significativo en mujeres** que en hombres en cuanto a la evolución del IAM. En un reciente estudio se ha observado que el **fibrinógeno**, un cofactor esencial para la agregación plaquetaria y, por tanto, para la trombosis aguda, es un marcador importante de la enfermedad coronaria y de sus episodios clínicos tanto en mujeres como en hombres. <sup>(178)</sup> En un grupo <sup>(179)</sup> de pacientes jóvenes (edad <45 años) estudiados a los 3 y a los 6 meses de un IAM, se observó una reactividad plaquetaria superior en mujeres jóvenes que en hombres jóvenes. Estos estados de hipercoagulabilidad y espasmo arterial coronario que son mecanismos descritos en mujeres jóvenes podrían explicar la mayor mortalidad después de un IAM comparado con los varones tanto a corto como a largo plazo; estas diferencias <sup>(244)</sup> no aparecen tanto cuando la edad es > de 75 años. En el estudio **WISE** <sup>(260)</sup> se ha confirmado que los marcadores inflamatorios predicen el riesgo cardiovascular en mujeres, y que la inflamación puede actuar no sólo favoreciendo la aterogénesis, sino también desestabilizando las placas vulnerables. **La trombolisis provoca**

**una respuesta procoagulante inmediata con el consiguiente efecto trombótico paradójico.** El detonante parece ser la exposición de trombina contenida en el trombo parcialmente lisado, que activa las plaquetas y toda la cascada de la coagulación. Éste parece ser el mecanismo ligado al fenómeno de reoclusión y reinfarto precoz posttrombolisis. Esta sería la base de la asociación a la medicación fibrinolítica de tratamientos<sup>(56)</sup> con antiagregantes plaquetarios y antitrombóticos.

Se ha visto un incremento significativo de la presencia del **factor V de Leiden** en personas que habían sufrido un Infarto Agudo de Miocardio. En un estudio reciente sobre 507 personas que habían sufrido un IAM, aquellas que tenían una prevalencia del Factor V parecían tener una predisposición especial significativa a sufrir un infarto. <sup>(16)</sup> Esto ocurría sobre todo en mujeres jóvenes y aún más si se les sumaba que fueran fumadoras. <sup>(320)</sup>

Las diferencias de efectos de las **hormonas sexuales** sobre el tejido cardíaco y vascular pueden explicar en parte las diferencias observadas entre ambos sexos en cuanto a la incidencia y las secuelas de la enfermedad coronaria. Se ha propuesto que las mujeres son más propensas a la rotura ventricular tras un infarto de miocardio, debido a un **menor depósito de colágeno**<sup>(180)</sup> a causa de los estrógenos.

Es probable que la forma en que los estrógenos producen sus efectos cardioprotectores sea **multifactorial**, con influencias que van desde la mejora de los parámetros lipídicos hasta los efectos antiproliferativos sobre las células de músculo liso y las modificaciones favorables de la hemodinámica y el sistema fibrinolítico. Con la administración aguda de estrógenos se ha observado una potenciación de la **vasodilatación** <sup>(181)</sup> **dependiente del endotelio en las arterias coronarias ateroscleróticas de la mujer.**

Los estrógenos influyen en el nivel de expresión genética de los **canales de calcio tipo L** e incrementan la expresión del **Factor Natriurético Atrial (FNA)**, que es conocido por poseer efectos antihipertróficos. También afectan el **sistema renina-angiotensina**: se ha demostrado que las concentraciones de **renina** <sup>(182)</sup> están inversamente relacionadas con las concentraciones de **estradiol**.

Los estrógenos<sup>(89)</sup> parecen proteger a las mujeres contra el desarrollo de la arterioesclerosis. El estrógeno juega un rol muy importante en la fisiología cardiovascular: modula positivamente la homeostasis vascular y la función miocárdica incluyendo distintos perfiles en las mujeres en edad fértil; reducen las concentraciones de **endotelina**, aumentan la biosíntesis de **prostaciclina**, se asocian a la modulación de los canales iónicos con **efectos calcioantagonistas** en la apertura de los canales de calcio y la consiguiente **vasodilatación**, y

pueden aportar además un beneficio por sus efectos **antioxidantes**. Cuando las mujeres jóvenes <sup>(90)</sup> desarrolla un IAM después de la ruptura de una placa vulnerable, tienen menos estenosis coronarias severas que mujeres añosas u hombres.

La fisiopatología de la enfermedad coronaria en **premenopausicas o mujeres en edad media** de la vida puede ser diferente de la explicación común para hombres o mujeres mayores. La erosión plaquetaria es más común entre las premenopaúsicas que mueren súbitamente mientras la ruptura de plaquetas es más común entre las mujeres mayores y los hombres. Incluso se habla de mecanismos de autólisis espontánea del trombo como responsables de IAM con coronarias normales como se propone en el síndrome de **Tako-Tsubo**.<sup>(284)</sup> En suma, es probable que, las mujeres jóvenes que tienen un IAM, que mueren repentinamente por causa coronaria o que sobreviven a un evento cardíaco, tengan menor estrechamiento de las arterias coronarias que las mujeres ancianas o los hombres. Estos hallazgos sugieren diferentes mecanismos de coagulación en mujeres jóvenes, quizás desarrollando un estado de hipercoagulabilidad o espasmo coronario. Mujeres jóvenes que sobreviven a un IAM tienen más reactivación plaquetaria que los supervivientes masculinos jóvenes, y los IAM transmurales con hallazgos normales en la angiografía coronaria, que es claramente más común en las mujeres jóvenes, han sido asociados con síndromes vasoespásticos como la migraña y el fenómeno de Raynaud, también como estados de hipercoagulabilidad como el embarazo y el uso de anticonceptivos orales. Estos y otros mecanismos pueden tener una predisposición genética. Una historia familiar de muerte por enfermedad coronaria está asociada con un riesgo incrementado de éste suceso tanto en hombres como en mujeres, pero esta susceptibilidad es aún mayor en mujeres jóvenes. <sup>(121)</sup>

Se ha descrito la presencia de **receptores estrogénicos en las células endoteliales de las arterias coronarias** <sup>(183)</sup> que son responsables de los efectos de los estrógenos sobre los vasos sanguíneos y que provocan cambios en la expresión genética de las células vasculares y de la síntesis de proteínas. Se han identificado dos **isoformas** de receptores **estrogénicos** (REs): **RE alfa y RE beta, de 595 y 530 aminoácidos**. Ambos pertenecen a la familia de receptores nucleares y tienen distintos roles fisiológicos. También pueden suprimir la transcripción de determinados genes gracias a la interacción con correpresores. La presencia de estos receptores ha sido identificada en miocitos auriculares y ventriculares, fibroblastos cardíacos, endotelio vascular y células musculares lisas. Ambas isoformas están presentes en el corazón humano y su número es mayor en mujeres porque el estrógeno induce su expresión (upregulation). El número de receptores estrogénicos es menor en la arterias aterosclerosas de mujeres. En un estudio de cohortes prospectivo durante 7 años a una población de 2617 hombres y 3791 mujeres postmenopáusicas se determinó que aquellas féminas que transportaban el haplotipo 1 del **gen del receptor estrogénico a ESR1 (c.454-397>C y c.454-351A>G)**, tenían un mayor riesgo de infarto de miocardio y de enfermedad isquémica

cardiaca que es independiente de los otros factores de riesgo cardiovasculares conocidos. En hombres<sup>(252)</sup> no se observa esta asociación. En cambio, en un ensayo clínico publicado recientemente, los resultados indicaban que los haplotipo del gen a del **ESR1 (397T/C y el 351A/G)** <sup>(253)</sup> no estaban asociados con infarto de miocardio en la población blanca. Ambos estudios vienen a poner de manifiesto que la evidencia sugiere que la variación genética en el gen del receptor estrogénico a **ESR1** puede influenciar sobre el riesgo de enfermedad isquémica cardiaca pero el papel de las variaciones comunes en la secuencia del gen del **ESR1** sigue siendo incierto.

El porqué de la relativa escasez de avance de la estenosis coronaria antes de un IAM podría explicarse en que las mujeres pueden haber generado una respuesta preisquémica capaz de proteger el miocardio durante el infarto por provocar **“Preconditioning”** <sup>(91)</sup> y/o el desarrollo de circulación colateral. <sup>(92)</sup>

Sobre la **Terapia Hormonal Sustitutiva (THS)**, datos recientes del **WHI (WOMEN’S HEALTH INITIATIVE)** estudio <sup>(104)</sup>, y del **HERS-I y II** <sup>(105-107)</sup>, junto con un metaanálisis y otros estudios no han confirmado un efecto protector sobre el corazón y sugieren que la Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) podrían causar daño cuando se usan para la prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardiovascular. Según el **WHI** estudio, la **THS** no es efectiva para la prevención de la enfermedad cardiovascular: en un grupo de ensayos clínicos, incluyendo dos estudios de terapias con estrógenos, en mujeres sanas postmenopáusicas de edades entre 50 a 79 años que fue programado para ser completado durante 2005, se vio que la tasa de eventos coronarios se incrementaron hasta en un 33%. **Actualmente, la terapia combinada con estrógeno y progesterona o sólo con estrógenos (aunque no parece incrementar el riesgo de enfermedad coronaria) no se recomienda para la prevención primaria de la enfermedad coronaria.** Para la prevención secundaria se recomienda principalmente dar terapia con estrógenos-progesterona o con estrógenos en mujeres menopáusicas con síntomas de moderado a severo y usar la menor dosis de estrógeno que produzca efecto y durante el menor tiempo posible.

La introducción de los **anticonceptivos orales** ha supuesto una verdadera “revolución sexual” para las mujeres desde hace varias décadas y se ha investigado que su uso aumenta el riesgo cardiovascular. Este riesgo de los anticonceptivos se ha atribuido a diversos factores, como los efectos nocivos sobre el **perfil lipídico** <sup>(184)</sup> (aumento de las lipoproteínas de baja densidad LDL y los triglicéridos, reducción de las lipoproteínas de alta densidad HDL, vasoespasmos y aumento de la trombosis). En la actualidad se cree que el aumento del riesgo cardiovascular observado con los anticonceptivos de contenido más alto en estrógenos se debía principalmente a un **aumento del potencial trombótico** y que este es el mismo mecanismo que explica probablemente el aumento de riesgo de accidente cerebrovascular e **infarto de**

**miocardio** en mujeres que toman las formulaciones actuales de anticonceptivos orales y son a la vez fumadoras de cigarrillos. No existen pruebas concluyentes de que el uso de los anticonceptivos orales actuales (que contiene una cantidad significativamente inferior de estrógenos y progesterona) aumente de manera significativa el riesgo cardiovascular de la mujer si no existen otros factores de riesgo ateroscleróticos simultáneos. Sin embargo, el riesgo relativo de IAM aumenta en al menos 4 veces en mujeres que sí tienen como mínimo otro factor de riesgo. <sup>(185)</sup> Además no se conocen los efectos producidos a largo plazo por estos preparados en mujeres de más de 35 años.

El papel de las concentraciones de **Lipoproteína(a)** en la predicción del riesgo coronario en las mujeres continua siendo motivo de controversia, al igual que ocurre con el papel de las concentraciones elevadas de triglicéridos. Aunque las cifras de **triglicéridos** no parecen aportar un riesgo coronario independiente en hombres, algunos estudios sugieren que sí tiene este efecto en mujeres <sup>(186)</sup>, en especial cuando se asocian a cifras bajas de colesterol HDL.

Se sugiere que los eventos cardíacos son provocados por actividades externas incluso por una **emoción fuerte**. No sería la primera vez que un evento isquémico cardíaco fuese desencadenado de una forma aguda tras una emoción intensa. La miocardiopatía de estrés o síndrome de **Tako-Tsubo** se produce con más frecuencia en mujeres y es un evento isquémico cardíaco con elevación del ST, aumento o no de las enzimas cardíacas, disfunción del ventrículo izquierdo y coronarias normales que se recupera dentro de las 2 primeras semanas y que algunos autores como **Ibáñez** <sup>(284)</sup> lo denominan forma abortada de IAM. En esta serie se observó que todos los pacientes con Tako-Tsubo tenían una arteria coronaria descendente anterior izquierda con un recorrido más largo que llegaba hasta la cara diafragmática del ventrículo izquierdo. <sup>(284)</sup> Se ha observado que a pesar de una función ventricular izquierda sistólica similar incluso superior tras el infarto, las mujeres tengan una incidencia más alta de shock e hipotensión después de IAM que los hombres. Las mujeres han demostrado tener una respuesta vagal más acentuada con bradicardia e hipotensión más frecuente comparado con hombres. <sup>(93)</sup> En un artículo reciente sobre la correlación ecocardiográfica y angiográfica en pacientes con shock cardiogénico secundario a IAM, se habla de que los excesivos niveles de óxido nítrico y derivados encontrados en pacientes con shock cardiogénico, podrían aumentar la respuesta inflamatoria sistémica e inhibir directamente la contractilidad cardíaca. <sup>(315, 316)</sup>

***En resumen: El calibre de las arterias coronarias en la mujer es inferior a la de los hombres lo que dificulta los procedimientos terapéuticos en la cirugía de revascularización coronaria sobre todo al igual que la talla baja tanto en hombres como en mujeres. Las mujeres tienden a presentar una función ventricular izquierda mejor que la de los hombres tras un IAM pero presentan más insuficiencia cardíaca. El vasoespasmo y una mayor actividad plaquetaria podrían***

*desempeñar un papel fisiopatológico más importante en mujeres que en hombres. Este aumento del potencial trombotico se ve incrementado con el uso de anticonceptivos orales con alto contenido estrogénico y con el hábito de fumar. Aunque los estrógenos tienen un papel protector sobre el desarrollo de la arterioesclerosis, no se recomiendan para la prevención primaria de la enfermedad coronaria.*

#### **1.4. FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.**

El estudio clave para el conocimiento de los factores de riesgo (FR) en las enfermedades cardiovasculares lo constituyó el **Estudio de Framingham** <sup>(13)</sup> y más recientemente el **estudio "7 países"** <sup>(108)</sup>, en el cual, durante 15 años, se realizó el seguimiento a 11.579 personas sin evidencia de cardiopatía isquémica, con edades comprendidas entre 40 y 59 años, y procedentes de poblaciones de siete países que habían permanecido aislados y geográficamente distantes: procedían de Estados Unidos, Europa del Norte, Europa del Sur y Japón.

##### **1.4.1. NIVELES DE COLESTEROL.**

Se ha demostrado que **la reducción de los niveles de colesterol** reduce la mortalidad, el riesgo cardiovascular y coronario, tanto en estudios observacionales como de intervención randomizados <sup>(109,110)</sup>.

Entre los estudios de prevención primaria con dieta que demostró resultados más favorables fue el estudio de **Hjermann** <sup>(110)</sup> (ensayo clínico del grupo de estudio de Oslo) con una reducción de eventos coronarios del 47%. Evidencia similar aunque inversa existe en relación con las HDL sobre la CI. Los niveles reducidos de HDL se hallan relacionados con el tabaco, obesidad y la inactividad física. El Ensayo **PROVE-IT** (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Miocardial Infarction) <sup>(22)</sup>, ensayo que fue designado para comparar, en pacientes que han padecido recientemente síndrome coronario agudo, si un tratamiento intenso con estatinas podría proteger de muerte o efectos cardiovasculares mayores en relación con un tratamiento estándar para disminuir los niveles de colesterol LDL por debajo de los niveles normales, lo cual nos haría plantearnos así el efecto del colesterol en la formación de la placa <sup>(111)</sup>.

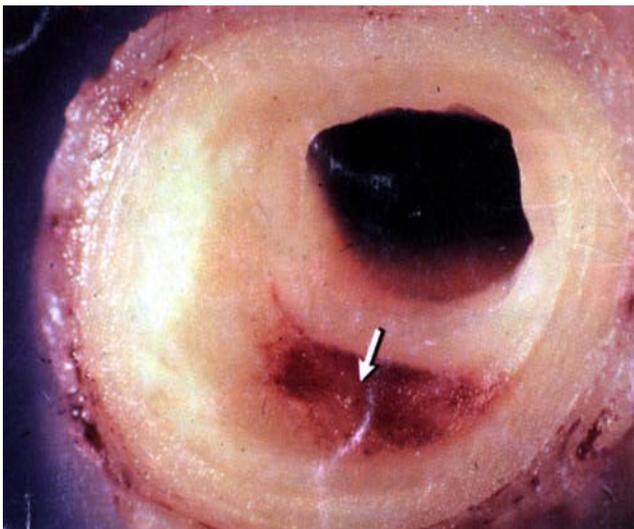
Aunque estamos observando que existe mayor comorbilidad asociada a la mujer a la hora de sufrir eventos isquémicos, en el estudio **CADILLAC** <sup>(102)</sup>, las mujeres tenían mayor prevalencia de dislipemia que los hombres.

**Todos estos estudios lo que nos evidencian es el claro beneficio de una actuación a nivel de prevención primaria o secundaria que incida sobre este factor de riesgo y,**

por tanto, todos los pacientes con CI y niveles de colesterol-LDL por encima de 100 mg/dl deben recibir tratamiento con estatinas con el objetivo de reducir y mantener el colesterol.



**Figura 6. Placa de ateroma en luz arterial.**  
(Disponible de forma libre en Internet).



**Figura 7. Placa de colesterol en corte longitudinal anatómico de arteria coronaria.**  
(Disponible de forma libre en Internet).

#### **1.4.2. PRESIÓN ARTERIAL SISTÉMICA.**

La hipertensión arterial es uno de los más importantes factores de riesgo cardiovascular de la enfermedad coronaria y cerebrovascular, siendo la morbilidad y mortalidad de los hipertensos tratados aún muy elevada.



Fig 8. Toma de Tensión Arterial. (Disponible de forma libre en Internet).

**Niveles elevados de presión arterial se correlaciona con elevado riesgo de infarto de miocardio por aumento de la hipertrofia y aterotrombosis <sup>(113)</sup>.**

La HTA junto con la Diabetes constituyen la pareja de mayor comorbilidad asociada a las mujeres para sufrir un IAM. Si hay una característica que se repite de forma constante en numerosos ensayos u otros estudios es la aparición de ambos factores de riesgo junto al sexo femenino.

Las mujeres tienen más prevalencia de Hipertensión y de diabetes asociada a cardiopatía isquémica independientemente del tipo de seguro y del nivel socioeconómico al que pertenezcan <sup>(114)</sup>. En el Registro de Florencia<sup>(115)</sup> del IAM, las mujeres que más lo sufrían eran aquellas relacionadas con HTA y edades avanzadas.

#### **1.4.3. DIABETES Y RESISTENCIA A LA INSULINA.**

La DM como factor de riesgo básico y fundamental en la C.I. aparece ampliamente documentada en numerosos estudios; incluso como factor de riesgo independiente de la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica. De hecho, aproximadamente el 70% de los pacientes con DM fallecen como consecuencia de cardiopatía isquémica. <sup>(116)</sup>

Ambos tipos de diabetes se asocian con una incidencia más elevada de complicaciones cardiovasculares, de manera que **las mujeres diabéticas y postmenopáusicas tienen el**

**peor pronóstico** <sup>(117)</sup>. También constituye un grupo de mayor riesgo aquellas mujeres diabéticas menores de 65 años con un IAM que se asocian a mayor mortalidad <sup>(118)</sup>.

Como ocurre en todos los FR, los pacientes insulino dependientes asociados a niveles altos de colesterol aumentan el riesgo de eventos coronarios. En pacientes no insulino dependientes, el cuadro se asocia a un conjunto de FR asociados entre sí y posiblemente dependientes de una excesiva resistencia a la insulina descrita por Reaven y conocida también como **síndrome X metabólico**. Este síndrome comprende la asociación de FR como la hiperglucemia, hipertrigliceridemia, HTA, niveles reducidos de HDL, y obesidad central o androide, siendo la patogenia del mismo una reducción de la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos que ocasiona niveles elevados de la misma en plasma. <sup>(119,120)</sup>



**Fig 9. Glucómetro. (Disponible de forma libre en Internet).**

Se ha encontrado que la diabetes disminuye el efecto protector del sexo femenino contra la enfermedad coronaria y es un factor pronóstico muy fuerte después de un IAM tanto en mujeres como en hombres. En este estudio las mujeres jóvenes con IAM pero no las mayores tienen más probabilidad de tener diabetes que sus semejantes masculinos <sup>(121)</sup>.

#### **1.4.4. TABACO.**

**El factor de riesgo modificable más importante de enfermedad arterial es el consumo de tabaco.** Ya en los años 50 se demostró la fuerte asociación entre el hábito de fumar cigarrillos y la enfermedad coronaria <sup>(122)</sup>.



**Fig 10. Consumo de cigarrillo en la mujer. (Disponible de forma libre en Internet).**

El tabaco produce daño vascular a distintos niveles y por variados mecanismos, todos los cuales **favorecen el proceso de agregación plaquetaria y trombosis intravascular**. Con respecto a los diferentes componentes de la sangre, el tabaco actúa sobre las plaquetas incrementando su agregación y adhesividad y acortando su supervivencia; también aumentando los niveles de fibrinógeno plasmático, disminuyendo el tiempo de coagulación e incrementando la viscosidad de la sangre y el hematocrito, todo lo cual favorece la aparición de trombosis. <sup>(123)</sup>

España es un país con un alto consumo de tabaco entre población adulta que ha padecido un infarto. En estudios de prevención secundaria, como el **PREVESE** <sup>(63)</sup> (postinfarto de miocardio), la incidencia es del 46,1% (varones 55,6%, mujeres 10,8%). El riesgo de los llamados fumadores pasivos se halla incrementado en un 25% sobre los no fumadores, siendo por otra parte, este efecto aún más pernicioso sobre el cáncer de pulmón. <sup>(125)</sup>

El consumo de tabaco se ha incrementado en la mujer en las últimas décadas. Si añadimos otras conductas como el uso de anticonceptivos en mujeres, el riesgo relativo aumentará. <sup>(126)</sup>

#### **1.4.5. OBESIDAD, DIETA Y ACTIVIDAD FÍSICA.**

La obesidad aumenta típicamente la presión arterial y el colesterol, disminuye los niveles de HDL colesterol y predispone a la diabetes tipo 2. Sin embargo no hace mucho que se ha identificado **la obesidad central o androide** como la responsable de la asociación con los citados FR y con un mayor riesgo de CI, tanto en varones como mujeres <sup>(127)</sup>.

La forma de alimentación y su relación con los niveles de colesterol se identificó en el Estudio "7 países" como el FR más importante, confirmado posteriormente por otros estudios. **El efecto de la alimentación sobre el desarrollo de la arteriosclerosis se fundamenta en el poder aterógeno de las LDL que aumenta con la ingesta de grasas saturadas** <sup>(108)</sup>. Por el contrario, las poli y monoinsaturadas reducen su cifra e incrementan la de HDL. Sin embargo, la influencia de la alimentación parece ser más compleja de lo clásicamente señalado, pues puede actuar por medio de mecanismos trombogénicos y antioxidantes. <sup>(128,129)</sup>

Entre los estudios que han relacionado **la actividad física en el puesto laboral con la cardiopatía isquémica**, destacan los de **Morris** <sup>(130)</sup> realizado en conductores y cobradores de autobuses londinenses y el de **Paffenbarger y Halle**, realizado con trabajadores de los muelles de San Francisco, siendo la incidencia de CI menor en los más activos <sup>(131)</sup>.



Fig 11. Sobrepeso infantil. (Disponible de forma libre en Internet).

Se ha estudiado también **la influencia de las actividades físicas durante el tiempo de ocio**, destacando el estudio de **Paffenbarger** con los alumnos de Harvard, los cuales tenían una actitud favorable si mantenían una actividad física varios años después de abandonar las aulas. Más tarde, los mismos autores comprobaron además que aquellos sujetos que se seguían manteniendo físicamente activos, conservaron la protección contra la CI durante años <sup>(132)</sup>.

*Los numerosos estudios sobre factores de riesgo en Cardiopatía Isquémica vienen a demostrar que en las mujeres los que más influyen son la diabetes junto con la hipertensión mientras que el consumo de tabaco afecta más a los varones.*

## **1.5. MANEJO DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO.**

La **American College of Cardiology/American Heart Association** publicó en **2004** <sup>(28)</sup> las guías de práctica clínica para el manejo del síndrome coronario agudo con elevación del ST y la Sociedad Europea de Cardiología publicó en el año 2002 las guías del síndrome coronario sin elevación del ST. <sup>(29)</sup> Las últimas recomendaciones son de **2005** y fueron presentadas por el **European Resuscitation Council Guidelines** y publicadas por Resuscitation. <sup>(301)</sup>

### **1.5.1. DEFINICIÓN DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO.**

El término síndrome coronario agudo (SCA) hace referencia a todos los cuadros clínicos relacionados con la isquemia miocárdica aguda, incluyendo la angina inestable (AI), el IAM y la muerte súbita.

El infarto sin onda Q, debido a que tiene una base fisiopatológica similar al de la angina inestable, es considerado actualmente como la misma entidad, y ambos síndromes se incluyen bajo la denominación de síndrome coronario agudo sin segmento ST elevado. <sup>(29,30)</sup>

Ahora aparece el síndrome coronario agudo con un sustrato anatómico común: estudios anatomopatológicos, angiográficos y observaciones biológicas han demostrado que la angina inestable y el infarto de miocardio son diferentes manifestaciones clínicas como resultado de un mecanismo fisiopatológico común basado en la ruptura o erosión de la placa aterosclerótica con diferentes grados de trombosis y embolización distal.



**Fig 12. Placa de ateroma que bloquea el paso de sangre en la coronaria derecha.**  
(Disponible de forma libre en Internet).

**El diagnóstico inicial del SCA** ha de realizarse con la **Historia Clínica dirigida más un ECG en menos de 10 minutos**. Esto supone saber llevar una correcta **anamnesis** para tomar la decisión adecuada, recogiendo los siguientes datos fundamentales:

- ***Dolor torácico de características isquémicas.***

De localización precordial, **centrotorácico** y/o epigástrico.

Su irradiación es a miembros superiores sobre todo izquierdos, cuello y mandíbula junto a nivel interescapular.

Suele ser de carácter opresivo (no pinchazos), generalmente intenso.

La intensidad es variable, puede ser ***crescendo-decrescendo***. No se modifica con la presión, movimientos y cambios respiratorios y de posición.

Puede no haber causa desencadenante o coincidir con el estrés o el esfuerzo.

Se resuelve con el reposo y/o nitroglicerina si o espontáneamente.

- ***Síntomas Acompañantes.***

Hay síntomas que acompañan al dolor como el **cortejo vegetativo**, y que nos pueden ayudar al diagnóstico: náuseas y vómitos, sudoración, mareo, palidez y frialdad de extremidades.

Hasta en un 25% de los casos de IAM, existen signos de hiperactividad simpática: taquicardia y HTA.

Otros síntomas suelen ser: disnea, síncope y debilidad intensa o confusión.

- **Contraindicaciones para Fibrinólisis.**
- **Diagnostico diferencial con disección aórtica aguda y otras causas de dolor torácico.**
- 

**El Electrocardiograma permite clasificar en dos tipos de pacientes fundamentales:**

- 1. Pacientes con dolor torácico y persistente elevación del segmento ST o nueva aparición de bloqueo completo de rama izquierda del haz de His (BCRIHH)** que refleja una oclusión coronaria total y cuyo objetivo principal es la **recanalización rápida, completa y sostenida** de la arteria afectada por medio del tratamiento trombolítico o angioplastia coronaria.
- 2. Pacientes con presencia de dolor torácico con alteraciones en el electrocardiograma (ECG) sugerentes de enfermedad isquémica aguda sin elevación del segmento ST** pero mayor persistencia de depresión del segmento ST o inversión, pseudonormalización de onda T, o sin cambios específicos en el ECG. Los pacientes con ECG anormal pero sin clínica (isquemia silente) son incluidos en esta categoría.

#### **1.5.2. FISIOPATOLOGIA.**

El síndrome coronario agudo se caracteriza por la reducción primaria aguda o subaguda del aporte de oxígeno miocárdico, provocado por la disrupción de una placa de aterosclerosis asociada con trombosis, vasoconstricción y microembolización. Podríamos hablar de 4 pasos:

- 1. Ruptura de la placa y erosión.**
- 2. Trombosis.**
- 3. Vasoconstricción.**
- 4. Miocardio.**

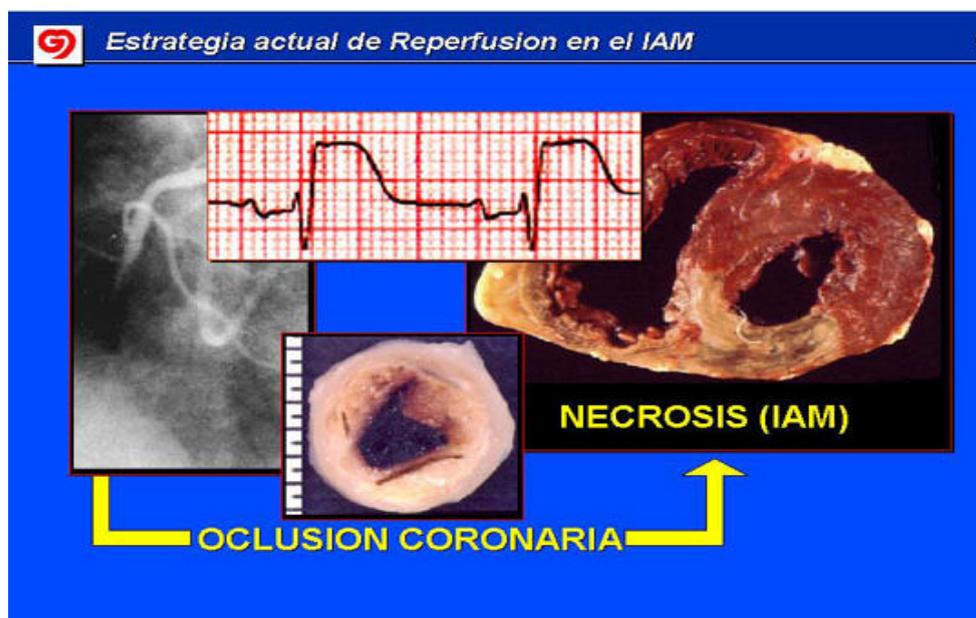


Fig 13. Fisiopatología del IAM. (Disponible de forma libre en Internet).

**Ruptura de la placa y erosión:** Se ha demostrado que la aterosclerosis no es un proceso lineal y continuo, sino que se trata más bien de una enfermedad con fases alternativas de estabilidad e inestabilidad. La placa fisurada tiene una alta concentración de ésteres de colesterol con una gran proporción de ácidos grasos poliinsaturados que pueden influir en la formación del trombo a nivel local.

**Trombosis:** El trombo es inducido por la ruptura o erosión. Puede ocasionar rápidos cambios en la estenosis y dar como resultado una oclusión total o subtotal del vaso. El trombo de la placa rota puede fragmentarse en pequeñas partículas y emigrar ocluyendo arteriolas y capilares. Estos émbolos plaquetarios pueden causar pequeñas áreas de necrosis en ausencia de oclusión de arterias epicárdicas.

**Vasoconstricción:** El trombo rico en plaquetas puede liberar sustancias como serotonina y tromboxano A<sub>2</sub> que pueden inducir vasoconstricción en el lugar de la ruptura de la placa o en la microcirculación. Este efecto vasoconstrictor es el efecto predominante de la angina de Prinzmetal caracterizada por una vasoconstricción transitoria y brusca de un segmento coronario, no precedido de un incremento de la demanda de oxígeno miocárdico.

**Miocardio:** En la angina inestable el miocardio puede ser normal o tener diversos grados de necrosis (infarto de miocardio). Algunos de estos pacientes tienen áreas focales de necrosis celular en el miocardio dependiente de la arteria afectada, como consecuencia de repetidos episodios de embolización trombótica y que son detectados por marcadores altamente sensibles

y específicos como la troponina.

### **1.5.3. MANEJO DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACIÓN DEL ST.**

#### **1.5.3.1 OBJETIVOS <sup>(31)</sup>:**

1. **Diagnóstico y estratificación del riesgo de manera precoz**, calmar el dolor y prevenir las arritmias malignas.
2. Iniciar lo antes posible la **trombolisis** si es posible para limitar el tamaño del IAM y tratar las complicaciones inmediatas como fallo cardíaco, shock y arritmias malignas.
3. Análisis del riesgo y **medidas preventivas** en la progresión de la enfermedad isquémica.

#### **1.5.3.2. DIAGNÓSTICO INICIAL Y ESTRATIFICACIÓN PRECOZ DEL RIESGO:**

- 1 **Historia de dolor torácico o disconfort.**
- 2 **Elevación del segmento ST o aparición de nuevo bloqueo de rama izquierda completo en el ECG del ingreso.** Es preciso a veces repetición del ECG.
- 3 **Elevación de marcadores de necrosis miocárdica:** CreatinKinasa fracción MB (CKMB) y Troponina (Tp). No se debe esperar al resultado de estas para iniciar tratamiento trombolítico.
- 4 **Ecocardiografía** en dos dimensiones (2D) puede ayudar al diagnóstico del IAM.

#### **1.5.3.3. VALORACIÓN Y MEDIDAS GENERALES:**

- **Monitorización ECG.**
- **Acceso Venoso Periférico.**  
Evitar punción arterial y vías venosas centrales por el riesgo de complicaciones postfibrinólisis.
- **Pulsioximetría.**
- **Hª Clínica Dirigida.**  
Diagnóstico diferencial del dolor torácico y contraindicaciones para la fibrinólisis.
- **ECG inmediato.**  
Realizarlo en todos los pacientes en menos de 10 minutos. Si el primer ECG no es diagnóstico pero la sospecha clínica es alta hacer ECG seriados cada 5-10 minutos.
- **Extracción analítica.**

**No esperar al resultado de los marcadores bioquímicos para tomar decisiones terapéuticas.**

- **Nitroglicerina (NTG).**

Se puede administrar **vía sublingual** 0.4 mg cada 5 minutos un máximo de 3 dosis y si persiste el dolor administrar **NTG iv** o si desde el primer momento el dolor se acompaña de HTA o congestión pulmonar. Las **contraindicaciones** para la administración de nitroglicerina son todas relativas y serían: TAS < 90 mmHg o descenso 30 mmHg respecto TA basal; bradicardia < de 50 lpm y consumo de inhibidores de fosfodiesterasa para disfunción eréctil en últimas 24 horas.

- **Oxígeno terapia (O2).**

Se debe administrar a todo SCA.

- **Morfina.**

Dosis inicial 2-4 mg iv; dosis repetidas 2-8 mg iv cada 5-15 minutos.

- **Aspirina (AAS).**

El AAS (Ácido Acetil Salicílico) es el tratamiento más efectivo para prevenir la reoclusión precoz a dosis de 162-325 mg y posteriormente una dosis diaria de 75-162 mg. Se puede dar 250 mg intravenosa si la vía oral no es posible <sup>(32)</sup>.

#### **1.5.3.4. TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO:**

A continuación, en las tablas 1 y 2, quedan recogidas las contraindicaciones absolutas y relativas de la administración de trombolisis, y en la tabla 3 los diferentes regímenes o pautas de administración. En todos los pacientes con SCACEST se debe iniciar una estrategia de repercusión lo más precozmente posible tras la primera valoración médica. La primera hora es **“la hora de oro”**.

#### **CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS**

- ? **Accidente cerebrovascular (ACV) hemorrágico previo**
- ? **ACV isquémico en los 6 meses previos**
- ? **Neoplasia del sistema nervioso central**
- ? **Trauma importante, cirugía o trauma craneal en las 3 semanas previas**
- ? **Hemorragia digestiva durante el último mes.**
- ? **Trastornos hemorrágicos**
- ? **Disección aórtica**

Tabla 1: Contraindicaciones ABSOLUTAS para el tratamiento trombolítico.

#### CONTRAINDICACIONES RELATIVAS

- ? *Accidente isquémico transitorio en los 6 meses anteriores*
- ? *Terapia anticoagulante*
- ? *Embarazo o primera semana postpartum*
- ? *Puntos de punción no compresibles*
- ? *Resucitación traumática*
- ? *Hipertensión refractaria (TAS > 180 mm de Hg.)*
- ? *Enfermedad hepática avanzada*
- ? *Endocarditis infecciosa*
- ? *Úlcera péptica activa*

Tabla 2: Contraindicaciones RELATIVAS para el tratamiento trombolítico.

#### 1.5.3.5. FIBRINOLISIS EXTRAHOSPITALARIA:

Un metaanálisis <sup>(302)</sup> de seis estudios que recogía 6434 pacientes documentó un descenso del 17% en la mortalidad en los pacientes tratados con fibrinólisis extrahospitalaria comparando con la realizada en el hospital. El tiempo medio de ganancia de la fibrinólisis extrahospitalaria <sup>(303)</sup> era de 60 minutos y los resultados eran independientes de la experiencia del proveedor (puede ser administrada por enfermeros, médicos de familia siempre que estuvieran entrenados en protocolos específicos). **La eficacia es mayor si se administra en las tres primeras horas desde el inicio de los síntomas.** Pacientes con síntomas de SCA y ECG con SCACEST o con aparición de un BRIHH nuevo debería de administrarse terapia fibrinolítica tan pronto como sea posible o un acceso a ICP primaria dentro de los primeros 90 minutos.

#### 1.5.3.6. ICP PRIMARIA:

La angioplastia coronaria con o sin colocación de stent ha llegado a ser **la primera línea de tratamiento** para los pacientes con **SCACEST**, porque ha demostrado ser superior a la fibrinólisis tanto en mortalidad, ictus y reinfarto en muchos estudios y metaanálisis <sup>(304)</sup>, <sup>(305)</sup>. Este progreso se ha encontrado cuando la ICP primaria se realiza por personal entrenado en centros con alto volumen de pacientes (más de 75 procedimientos por hemodinamista al año) con una demora desde que se infla el balón de no más de 90 minutos desde que se tiene el primer contacto.

Un estudio que comparaba la terapia fibrinolítica con la ICP primaria no mostraba diferencias en la supervivencia si la terapia fibrinolítica se iniciaba dentro de las primeras dos-tres horas desde el inicio de los síntomas. <sup>(306)</sup> Todos los pacientes que presentan SCACEST o un nuevo BRIHH dentro de las primeras doce horas desde el inicio de los síntomas deberían ser evaluados para terapia de repercusión (fibrinólisis o ICP primaria) . **La ICP primaria es**

**preferida en pacientes con síntomas de duración por encima de 3 horas**, si un equipo experimentado puede llevarlo a cabo dentro de los primeros 90 minutos después del primer contacto con el paciente, y en todos los pacientes que tienen contraindicaciones para la fibrinólisis.

**Si la duración de los síntomas es menor de 3 horas, el tratamiento es más sensible al tiempo de instauración** y no está claramente establecido si la fibrinólisis extrahospitalaria, la fibrinólisis inmediata en la puerta del hospital o la transferencia para una ICP primaria es superior.

El riesgo de muerte, reinfarto o ictus se reduce en pacientes con SCACEST si son transferidos rápidamente a un hospital con posibilidad de ICP primaria<sup>(307)</sup>. La transferencia de pacientes para ICP primaria debe realizarse después de las 3 primeras horas pero no más allá de 12 horas desde el inicio de los síntomas. De forma óptima, la ICP primaria debería realizarse dentro de los primeros 90 minutos desde que se tiene contacto con el personal sanitario que decide el tratamiento a realizar. Recomendación de **clase I** por la Sociedad Europea de Cardiología el tto del IAM con ACTP si se instituye en **pacientes con IAM < 12 h de evolución desde el comienzo de los síntomas hasta que ingrese en un hospital y <90 minutos desde el contacto con el médico o centro** en el que es admitido y se realiza en centros con probada experiencia. Es la prueba indicada especialmente en infartos extensos, con inestabilidad hemodinámica o contraindicación para tratamiento trombolítico.<sup>(34)</sup>

No hay suficiente evidencia que recomiende de forma rutinaria la transferencia de pacientes para una ICP precoz después de una fibrinólisis exitosa. El traslado para una **ICP precoz** está recomendado para pacientes con **shock cardiogénico**, particularmente para los más jóvenes hasta 75 años y para aquellos hemodinamicamente inestables o tienen síntomas persistentes isquémicos después de la fibrinólisis.

**La angioplastia primaria con balón en comparación con la terapia trombolítica ha demostrado mejorar los resultados para las mujeres**, pero la mortalidad y la tasa de reestenosis sigue siendo alto<sup>(99-101)</sup>.

#### **1.5.3.7. ANGIOPLASTIA DE RESCATE:**

Indicación **clase IIa** en pacientes tras fallo de trombolisis e IAM extensos<sup>(34)</sup>. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad o la reestenosis entre la ACTP de rescate y la primaria<sup>(34)</sup>.

#### **1.5.3.8. ACTP EN LA ANGINA POSTINFARTO:**

Aparece entre las 24 h y los 30 días posteriores al infarto agudo. Es un claro marcador de mal pronóstico y se asocia con mayor mortalidad. El tto trombolítico no ha reducido la incidencia de angina postinfarto. En el estudio **GISSI-3 API** <sup>(35)</sup> se demostró que la revascularización miocárdica en estos pacientes reduce la incidencia de eventos posteriores.

Las guías de la AHA/ACC, recomiendan la terapia invasiva sólo si hay evidencia de isquemia después de la trombolisis efectiva. En pacientes estables es una indicación de **clase III**.

#### **1.5.3.9. TRATAMIENTO DEL FALLO CARDIACO Y SHOCK:**

El shock cardiogénico (y en toda su extensión, el fallo ventricular izquierdo severo) es una de las complicaciones del SCA y tiene una tasa de mortalidad superior al 50%. La IPC es preferente. La revascularización <sup>(309)</sup>, <sup>(310)</sup> precoz (primaria, IPC facilitada o cirugía) está indicada para aquellos pacientes que desarrollan shock dentro de las 36 horas después del comienzo de los síntomas de IAM.

Sospechar un **infarto del ventrículo derecho** en aquellos pacientes con IAM inferior, clínica de shock y campos pulmonares limpios. Una elevación del ST > de 1 mm en la derivación V4R es un indicador muy útil de infarto de ventrículo derecho. Estos pacientes tienen una mortalidad hospitalaria en torno al 30% y tienen grandes beneficios de la terapia de reperfusión. Evitar nitratos y otros vasodilatadores y se trata la hipotensión con fluidos intravenenosos.

Según la SEC recomendación **clase I nivel de evidencia C**, revascularización y uso del balón de contrapulsación del IAM complicado con shock cardiogénico. Incidencia estimada de un 7-10% de IAM. Pérdida > 40% miocardio. En primer lugar se realizará el diagnóstico con la utilización de radiografía (Rx) de tórax, ecocardiografía o cateterización cardiaca derecha y posteriormente hacer revascularización miocárdica precoz (estudio GUSTO 1 <sup>(36)</sup>).

#### **1.5.3.10. TRATAMIENTO MÉDICO:**

##### **1.- Anticoagulación a dosis terapéuticas.**

- **Heparina sódica** (bolo 60 U/Kg. más perfusión iv): en pacientes tratados con IPC primaria (clase I) y en pacientes tratados con fibrinolíticos específicos (alteplasa, reteplasa o tenecteplasa, clase I).

- **HBPM** (Enoxaparina: bolo 30 mg iv más 1mg/Kg./12 h sc): pac < 75 a y sin insuficiencia renal tratados con fibrinolíticos específicos (clase IIb).

## 2.- Antiagregación.

- **AAS** 160-325 mg/d vía oral excepto alergia a AAS (clase I).
- **Clopidogrel** en pacientes con alergia o intolerancia GI a AAS (clase IIa) y en pacientes tras IPC primaria con implantación de stent (1-2 meses según el tipo de stent, clase I).
- **Inhibidores de las glicoproteínas IIb/IIIa** Abciximab previo a ICP primaria (clase IIa).

## 3.- Fármacos betabloqueantes.

Los **betabloqueantes orales**<sup>(37)</sup> se deben administrar precozmente a todos los pacientes sin contraindicaciones (clase I) y de forma **intravenosa** se deben administrar además de lo anterior especialmente en pacientes que cursan con taquiarritmias y/o HTA (clase IIa). Está demostrada la **reducción de la mortalidad con  $\beta$ -bloqueantes intravenosos** en la fase aguda del infarto, mediante su potencial limitación del tamaño del infarto, la reducción de arritmias fatales y el alivio del dolor.

## 4.- IECAS.

Administrar en las primeras 24 h, excepto si hipotensión. Los IECAS comenzando en el primer día, reducen de forma pequeña, pero significativa, la mortalidad a las 4-6 semanas. Los beneficios mayores se consiguen en pacientes con **IAM anterior**, **congestión pulmonar** y con **FEV1 < 40%**.

## 5.- Magnesio (clase IIa).

Indicado en déficit de magnesio y TV tipo torsade de pointes con intervalo QT prolongado. El magnesio intravenoso se ha mostrado ineficaz en el tratamiento del IAM, e incluso puede provocar insuficiencia cardíaca y shock cardiogénico durante o tras su infusión <sup>(40)</sup>.

## 6.- Calcioantagonistas.

Verapamil o diltiacem para control de isquemia y/o arritmias tipo FA o flutter con respuesta ventricular rápida si **betabloqueantes contraindicados** (clase IIa), excepto ICC, disfunción de VI o bloqueo AV. Los **calcioantagonistas** <sup>(41)</sup> **no están indicados de forma profiláctica en la fase aguda**, pues no reducen la mortalidad o incluso presentan una tendencia no significativa hacia su aumento.

**7.- Control Estricto de Glucemias (clase IIa)** si es preciso con perfusión de insulina.

En base a las recomendaciones de las sociedades <sup>(40,41)</sup> y a las evidencias científicas de los ensayos clínicos aleatorizados y los meta-análisis, se han definido como **indicadores de calidad del manejo del IAM <sup>(41)</sup>**, además de la terapia de reperfusión, **la utilización de AAS,  $\beta$ -bloqueantes<sup>(41)</sup> e IECAs.**

**1.5.4. MANEJO DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL ST (SCASEST).**

Reconociendo la elevada frecuencia del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, las Guías de Práctica Clínica para el manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del ST se publican por la Sociedad Europea de Cardiología en el año 2002 <sup>(42)</sup>. La últimas recomendaciones son de 2005 y fueron presentadas por el European Resuscitation Council Guidelines <sup>(301)</sup> y publicadas por Resuscitation.

Los cambios más importantes son los de la inclusión de las **troponinas** en el algoritmo de la estratificación del riesgo, la adición a la **heparina de bajo peso molecular, los antagonistas de las glucoproteínas IIb/IIIa al tratamiento médico, y el papel del tratamiento invasivo para mejorar los resultados a largo plazo.**

Ante la sospecha de enfermedad isquémica y según las recomendaciones de la Sociedad europea de cardiología <sup>(45)</sup> y del ILCOR 2005 <sup>(301)</sup> habrá que realizar, para establecer el **diagnóstico:**

- 1. ECG en reposo de 12 derivaciones y si se puede, monitorización continua.**
- 2. Troponina T o I a la llegada del paciente y repetición a las 6 y 12 horas.**
- 3. Mioglobina y/o CK-MB debería realizarse en pacientes con síntomas precoces, es decir, menos de 4 horas o isquemia tras IAM menor de 2 semanas.**
- 4. Prevención de evolución adversa: muerte, IAM "Q" y reinfarto.**
- 5. Alivio inmediato de la isquemia.**

**1.5.4.1. MARCADORES DE RIESGO DE TROMBOSIS.**

- 1 Dolor isquémico recurrente.**
- 2 Depresión del segmento ST.**
- 3 Cambios dinámicos del segmento ST.**

**4 Niveles elevados de troponina:** durante tres décadas la creatinquinasa y su isoenzima MB han sido los marcadores de referencia de necrosis miocárdica, sin embargo, hoy es reconocida la superioridad de la troponina. La Sociedad Europea de Cardiología recomienda necesaria una determinación de la troponina al ingreso y una segunda a las 6-12 horas del ingreso. La ACC/AHA recomienda evaluarla a las 8-12 horas del inicio de los síntomas.

**5 Trombo en angiografía.** (no considerado como marcador de riesgo por la ACC/AHA) <sup>(43)</sup>.

**6 Otros marcadores:**

- **Marcadores clínicos:** edad, historia previa de IM, historia de angina de riesgo y diabetes.
- **Marcadores bioquímicos:** nivel de proteína C reactiva .
- **Marcadores angiográficos:** disfunción de ventrículo izquierdo y extensión de la enfermedad coronaria. Todos los marcadores tienen nivel de evidencia A.

#### **1.5.4.2. TRATAMIENTO ANTIISQUÉMICO Y ANTITROMBÓTICO:**

##### **Antiisquémico.**

Uso de betabloqueantes, nitratos, calcioantagonistas e IECAS.

##### **Antitrombótico.**

Antiagregantes plaquetarios como la aspirina y el clopidogrel.

Inhibidores GP IIb/IIIa.

Anticoagulantes.

HBPM.

Heparina sódica.

**EL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO NO ESTÁ INDICADO.**

#### **1.5.4.3. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO:**

##### **SCASEST DE ALTO RIESGO.**

Progresión de los síntomas en las últimas 48 horas.

Angor de reposo continuo más de 20 minutos y persistente.

Destaca en la **exploración física:** edema pulmonar, tercer ruido cardiaco, aparición o agravamiento de soplo mitral o de estertores, hipotensión y bradi o taquicardia.

Las **enzimas** están elevadas y en el **ECG** hay cambios transitorios del ST>0.5 mV, posible aparición de nuevo bloqueo de rama o una TV sostenida.

Ingreso en UCI. Comenzar tratamiento con AAS, clopidogrel, heparina, valorar inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa y tto antiisquémico con betabloqueantes y nitroglicerina iv. Realizar

coronariografía precoz.

**SCASEST DE RIESGO INTERMEDIO.**

Historia previa de IAM previo, bypass coronario, enfermedad vascular cerebral o periférica o diabetes.

Angor de reposo continuo de unos 20 minutos de duración ya resuelto y probabilidad intermedia o alta de enfermedad coronaria.

Las **enzimas** estarían **ligeramente elevadas** y en el **ECG** suele aparecer una inversión de onda T > 0.2 mV con ondas Q patológicas. Se trataría de forma similar al de alto riesgo aunque se podría realizar ingreso en planta.

**SCASEST DE RIESGO BAJO.**

No hay antecedentes de riesgo alto o intermedio.

Angor de esfuerzo III/IV de inicio en las dos semanas previas y posibilidad intermedia o alta de enfermedad coronaria.

El ECG suele ser normal o sin cambios durante el dolor. Las **enzimas** son normales. Se monitoriza en Observación con **ECG** y enzimas cada 6 horas, AAS, betabloqueantes por vía oral y se daría de alta para prueba de esfuerzo precoz.

**1.6. REGISTROS EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO .**

Los **estudios experimentales** (también llamados **ensayos clínicos** si son llevados a cabo en humanos) constituyen una herramienta muy útil para lograr establecer las relaciones causa-efecto y encontrar respuestas a cuestiones de salud. La finalidad es constatar la eficacia de una intervención médica<sup>(44)</sup> en condiciones ideales. El principal inconveniente de los **ensayos clínicos** es que con frecuencia excluyen subgrupos de pacientes con peor pronóstico (más graves, ancianos, mujeres: **los pacientes ancianos y las mujeres están infrarrepresentados en los ensayos clínicos aleatorizados**). Frecuentemente se diseñan para incluir a los pacientes con un balance riesgo-beneficio más favorable. Esto hace que los resultados no reflejen la realidad de la práctica clínica habitual, pero sean adecuados para demostrar la eficacia de determinadas intervenciones o la utilidad de estrategias diferentes.

**Para que exista una igualdad en cuanto al tratamiento y la investigación científica del infarto agudo de miocardio en la mujer, será preciso modificar la forma en la que se ha realizado la investigación médica hasta el momento.** Los criterios de exclusión basados en la edad y en las enfermedades acompañantes en los ensayos clínicos y en la práctica clínica establecen una discriminación que afecta de manera desproporcionada a la población cada vez más amplia de mujeres de edad avanzada. **Este sesgo de exclusión debe reducirse al mínimo y debe incluirse a un mayor número de mujeres en los ensayos**

**clínicos de las estrategias diagnósticas y de intervención para aclarar las diferencias de evolución relacionadas con el sexo.**

Además del sesgo de selección antes mencionado también hay que tener en cuenta el de **publicación**, ya que no salen a la luz aquellos estudios que no obtienen los resultados previstos en un principio. Necesitan grandes recursos financieros y humanos para llevarlos a cabo.

***En resumen, los ensayos clínicos son una herramienta útil para medir en condiciones ideales y de forma controlada diversas actuaciones médicas, pero tienen el inconveniente de los sesgos de selección.***

Los **registros hospitalarios** de enfermedades son **estudios de cohortes** (siguen a los pacientes seleccionados hasta el alta de un servicio u hospital) cuyo objetivo es evaluar la efectividad de ciertos procedimientos diagnósticos, preventivos o terapéuticos.

Se caracterizan por utilizar como fuente de detección de casos un hospital o un conjunto de centros hospitalarios que cubren la población de una zona más o menos extensa pero bien delimitada y que debe ser **representativa** de la población en general para que tenga **validez externa**. El registro debe cumplir la validez interna o grado de precisión y exactitud de las mediciones recogidas. Permiten estudiar la tasa de hospitalización de la zona estudiada y, entre otras, **la efectividad de ciertas estrategias de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad**. La muestra del registro debe ser amplia y representativa de la población: es deseable que se recojan un número amplio de variables para permitir planteamientos futuros de otras cuestiones interesantes. Reflejan mejor la práctica clínica habitual<sup>(45)</sup> y proporcionan información sobre la situación real de la población a la que hacen referencia.

Los registros evitan mejor el sesgo de **selección típico**<sup>(46)</sup> que se encuentra en los estudios de intervención o ensayos clínicos.

No obstante va a existir un **sesgo de inclusión**<sup>(47)</sup> pues va a resultar casi imposible abarcar a toda la población. Otro sesgo de selección es el momento en el que se realiza el diagnóstico, al ingreso o al alta, especialmente cuando las situaciones terapéuticas, como la trombolisis, dependen de criterios concretos presentes al ingreso. También sería importante hacer más diseños de registros que incluyesen tanto a mujeres como a población añosa que han estado infrarrepresentados en los ensayos clínicos tradicionales.

***Los registros hospitalarios a pesar de no poder controlar de manera exhaustiva todas las actuaciones, sí que nos aportan información valiosa y veraz sobre la realidad clínica diaria.***

**1.6.1. REGISTROS EXTRANJEROS DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.**

*Registro NRMI (1990-2006): National Registry of Myocardial Infarction.*

El **NRMI (National Registry of Myocardial Infarction)** es el más extendido de los registros estadounidenses sobre IAM y el más amplio a nivel mundial. El registro inicial fue mejorado y sustituido progresivamente, primero por el **NRMI 2(1994-1998)**, por el **NRMI 3 (1998-2000)** y actualmente el **NRMI 4**<sup>(50)</sup> que pretende identificar a los pacientes tratados con inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa y sus efectos sobre una mejora en la calidad intrahospitalaria. El registro nacional de infarto de miocardio 1 (NRMI 1) incluyó aproximadamente 350.000 pacientes, de 1073 hospitales, durante los años 1990-1994, y en este estudio se identificó el retraso del tratamiento trombolítico <sup>(48)</sup>. Engloba a más de 1 millón de pacientes desde 1990, donde han participado más de 1.000 hospitales de 49 estados de EEUU diferentes <sup>(49)</sup>. **Los resultados más interesantes han sido el descenso de tratamiento trombolítico desde un 34% al 20,8% debido al aumento de revascularización primaria de un 2,4% al 7,3% y la reducción del tiempo medio de administración de la trombolisis que se acorta de 61,8 a 37,8 minutos..**

Algunas limitaciones de este estudio incluyen la falta de información sobre las contraindicaciones para trombolisis, factores de riesgo cardiovascular, indicadores del tamaño del infarto y situación funcional del paciente previo al IAM. Son registros voluntarios y subvencionados por la industria farmacéutica.

*Estudio WHO (World Health Organization) MONICA (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease):*

Es un proyecto de **monitorización de la enfermedad cardiovascular**, que analiza fundamentalmente factores de riesgo cardiovascular y mortalidad <sup>(51)</sup>.

*Registro GRACE (1999-2001) : Global Registry of Acute Coronary Events (registro global de eventos coronarios agudos).*

Es un estudio **observacional y prospectivo** sobre el manejo clínico de los pacientes con SCA, analizándolo tanto a nivel hospitalario como extrahospitalario, determinando las variaciones geográficas en el tratamiento hospitalario (médico e intervencionista) y valorando el seguimiento a los 6 meses tras el ingreso<sup>(52,53,54)</sup>.

El estudio revela diferencias en el manejo del SCA respecto al tipo de hospital y área geográfica. Un porcentaje elevado de los pacientes candidatos a reperfusión no recibieron esta

terapia (un 30% de los pacientes con elevación del ST y menos de 12 horas de evolución), teniendo los mayores de 75 años menos de la mitad de oportunidad de recibirla que los menores de esta edad <sup>(55,54, 57)</sup>.

*Registro **SPRINT (1981): Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial.***

Es un **registro hospitalario sobre IAM y prevención secundaria**, que recogió 5.839 pacientes consecutivos con el diagnóstico confirmado de IAM, hospitalizados en UCI/UCC de Israel durante los años 1981-1983. Se recogieron las características demográficas, tratamiento al alta y mortalidad a los 30 días y al año. En comparación con una segunda cohorte realizada entre 1992-1994 se vio que la trombolisis, coronariografía y angioplastia junto con bypas aorto-coronario se utilizó en un 45%, 28%, 11% y 45% en hombres respectivamente y un 39%, 20%, 9% y un 3% en mujeres. La mortalidad a los 30 días disminuyó en hombres del 17% en 1981-83 hasta el 10,8% en 1992-94 y al año desde el 24,6% hasta el 16,9%. En mujeres la mortalidad disminuyó en similar magnitud desde un 24% hasta un 15,1% y desde 33,6% hasta un 21,0% respectivamente. En ambos sexos era más marcada la disminución de la mortalidad en pacientes con trombolisis y o revascularización <sup>(58)</sup>.

#### **1.6.2. REGISTROS ESPAÑOLES DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.**

*Estudio **RESCATE (1993-1995): Recusos Empleados en el SCA y Tiempos de Espera.***

Se registraron todos los pacientes hasta los 80 años de edad con síndromes coronarios agudos (IAM y angina inestable) que ingresaron entre 1994 y 1996 en cuatro hospitales de Cataluña. El estudio analizó el impacto en la **supervivencia y los reingresos a los seis meses así como la utilización de coronariografía y procedimientos de revascularización**. Se evaluó la indicación urgente de los procedimientos invasivos y el tiempo que se tardaba en realizarlos <sup>(59,60)</sup>.

*Estudio **PRIAMHO I (1994-1995) y PRIAMHO II (2000): Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio Hospitalario.***

Se recogieron más de 5200 pacientes de manera consecutiva entre octubre de 1994 y septiembre de 1995, que fueron dados de alta tras un IAM, de 24 Unidades Coronarias o UCIS de Hospitales repartidos por toda la geografía nacional <sup>(61,62)</sup>.

Durante 7 meses de 2000 se estuvieron recogiendo datos para dar forma al estudio PRIAMHO II, basado en el I, aunque recogiendo más items y participando más unidades coronarias de la red de Hospitales Públicos de la Sanidad Española: en concreto 81 hospitales

frente a los 47 del PRIAMHO I. La **cohorte del año 2000 incluía a pacientes más viejos, con una mayor comorbilidad y con más mujeres** que la seleccionada en el año 1995<sup>(250)</sup>.

*Estudio **PREVESE (1994) – PREVESE II (1998): Prevención Secundaria del Infarto de miocardio.***

Es un estudio **retrospectivo** que recoge los datos de prevención secundaria de los pacientes dados de alta tras un IAM (**PREVESE**: 1242 pacientes de 39 hospitales en 1994 y **PREVESE II**: 2054 pacientes de 74 hospitales en 1998). Se recogió información sobre edad, sexo, profesión y situación laboral, datos antropométricos, antecedentes personales y familiares de enfermedades cardiovasculares y cardiopatía isquémica, factores de riesgo previos al IAM como consumo de alcohol y realización de pruebas diagnósticas. Se produjo un aumento significativo durante el periodo de 4 años en la edad de los pacientes (de 62,8 a 64,3 años) y en el porcentaje de mujeres (del 21,5% al 25,1%) y se redujo la estancia hospitalaria (de 13,8 a 11,5 días). La trombolisis se realizó en el 50,2% de los IAM con onda Q<sup>(63,64)</sup>.

*Registro **RISCI (1994): Registro de Infartos de la Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias de la Sociedad Española de Cardiología.***

Registro realizado entre 1994 y 1999 con 28537 pacientes reclutados. Entre sus resultados destaca **el descenso de la mortalidad** en la Unidad Coronaria del 11.4% a 9.3% atribuyéndolo al mayor empleo de fármacos de eficacia probada, pues no hubo cambio en el perfil de gravedad de los pacientes. El empleo de la trombolisis no presentó variación significativa. La estancia en la UCI disminuyó con un descenso en la mediana de 4 a 3 días<sup>(65,66)</sup>.

*Registro **PRIMVAC (1994-1995): Proyecto de Registro de Infarto agudo de Miocardio de Valencia, Alicante y Castellón.***

Es un registro prospectivo con 2.377 casos entre diciembre de 1994 y noviembre de 1995 de pacientes con IAM de las UCIs de 17 hospitales de la Comunidad Valenciana. Se recogieron las características demográficas, clínicas, utilización de procedimientos diagnósticos, terapéuticos y variables pronósticas. La trombolisis se realizó en el 42,1% de las veces con una mediana del tiempo de retraso de 195 minutos, que fue mayor en las mujeres y en los mayores de 64 años. **Se concluyó que la edad, el sexo femenino, los antecedentes de IAM, la diabetes, la presencia de onda Q y de signos electrocardiográficos de infarto de ventrículo derecho predijeron de manera independiente la mortalidad en la unidad coronaria**<sup>(67)</sup>.

*Estudio **RIGA (1995): Registro sobre el Infarto Agudo de Miocardio en Galicia.***

Se trata de un **estudio retrospectivo** que recoge 778 pacientes con IAM ingresados en 19 centros hospitalarios de Galicia entre febrero y julio de 1995. Se recogieron antecedentes personales, familiares, personales de cardiopatía isquémica, procedimientos diagnósticos y terapéuticos, retraso en el inicio de trombolisis y complicaciones hospitalarias. El seguimiento de los supervivientes se hizo mediante cuestionario remitido a los pacientes o entrevista telefónica <sup>(68)</sup>.

*Estudio **IBERICA (1997): Investigación, Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda.***

Es un registro poblacional de pacientes con edades comprendidas entre 25-74 años y con IAM, residentes en distintas áreas de ocho comunidades autónomas.

**El objetivo era monitorizar y comparar las tasas de incidencia y mortalidad a los 28 días del IAM.** Se recogieron factores de riesgo, utilización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos, tiempos claves en trombolisis y la aparición de complicaciones en los primeros 28 días. Entre los resultados, la trombolisis se empleó en el 41,8% de los pacientes con un retraso intrahospitalario de 45 minutos y el empleo intrahospitalario de otros tratamientos fue AAS en el 95%,  $\beta$ -bloqueantes en el 52%, IECAs en el 45%, nitratos en el 85%. Se concluyó que las características de los pacientes varían entre las zonas estudiadas, así como las diferencias geográficas en el manejo y pronóstico sugieren que pueden existir desigualdades en la atención al enfermo con IAM en España <sup>(25)</sup>.

*Registro **ARIAM (1994): (Análisis del Retraso en el Infarto Agudo de Miocardio).***

El registro del Proyecto ARIAM es un **registro mantenido en el tiempo** que tuvo su origen en **1994** como estrategia para disminuir el tiempo de atención y mejorar la proporción de pacientes con IAM que se le administraba tratamiento trombolítico. Es un **registro multicéntrico español** que en la actualidad incluye más de 120 hospitales de la red pública y privada del estado español y a unos 90.000 pacientes.

El uso generalizado del tratamiento trombolítico es un fenómeno relativamente reciente que ha modificado de forma radical el tratamiento inicial y la morbimortalidad del IAM.

Existe **evidencia científica en la que el beneficio de esta terapéutica es mayor cuanto más precozmente se administra**, cuanto menor es el retraso entre el inicio de los síntomas del IAM y el del tratamiento trombolítico.

En nuestro medio no existían publicaciones que reflejaran la situación; por ello surge el

grupo ARIAM: 21 hospitales públicos de Andalucía Oriental y de la Comunidad de Murcia decidieron crear en la primavera de 1994 un grupo de trabajo para analizar el retraso en el manejo del Infarto Agudo de Miocardio.

### **1.- Objetivos ARIAM.**

- **Objetivos Primarios:**

- **Administrar el tratamiento fibrinolítico al mayor número de pacientes posible**, como mínimo, al 60% de los pacientes con Infarto Agudo de Miocardio de menos de 24 horas de evolución.
- **Reducir el retraso intrahospitalario en la aplicación del tratamiento fibrinolítico:** Pacientes asignados a **Prioridad I**, **menos de 30 min.**
- Conseguir un **índice de fibrinólisis en la primera hora del 10%, y en las dos primeras horas del 50 %.**

- **Objetivos Secundarios:**

- Disponer de un **Registro básico de Cardiopatía Isquémica Aguda**, común para todos los centros participantes.
- Diseñar un **sistema común de evaluación del nivel de la calidad asistencial** que se ofrece en nuestros centros al paciente isquémico agudo.

Se incluyen en el proyecto ARIAM a todos los pacientes que ingresan en las unidades de cuidados intensivos con la sospecha al ingreso de angina inestable o IAM.

### **2.- Datos registrados.**

El **ARIAM** es un **registro prolongado en el tiempo pero dinámico**, lo que ha permitido modificar la base de datos enriqueciéndola a lo largo del tiempo <sup>(136)</sup>. Actualmente, los datos que se registran proceden de los registros hospitalarios de admisión, electrocardiograma (ECG), gráficas clínicas y de la anámnesis, según una hoja de recogida de datos elaborada en común acuerdo por todos los centros, de fácil obtención y que básicamente recoge datos de filiación, procedencia, forma de acceso al centro hospitalario, destino, tratamiento, complicaciones, diagnóstico al alta y horarios. Existe como herramienta fundamental un **soporte informático** que permite elaborar y mantener una base de datos para poder extraer información útil sobre los indicadores de calidad <sup>(74)</sup>.

### **3.-Prioridades ARIAM.**

El grupo **ARIAM** ha desarrollado un sistema de prioridades propias como herramienta para estratificar a los pacientes según sus características clínicas (edad, retraso, situación hemodinámica, alteraciones electrocardiográficas...) con dos objetivos: 1) permite establecer comparaciones entre grupos de pacientes homogéneos de los diferentes centros y 2) sirve como un sistema de priorización o triaje para facilitar de forma rápida y sencilla la toma de decisiones, especialmente dirigidas hacia la aplicación de la trombolisis.

Los pacientes se dividen en **tres grupos (prioridad I, II y III)** en función de la justificación en la demora del inicio del tratamiento trombolítico. Los pacientes se priorizan en el momento del contacto con el sistema sanitario, que generalmente es el momento de su llegada al hospital. La priorización está basada en parámetros simples: edad, tiempo de evolución, tensión arterial, frecuencia cardiaca, listado de contraindicaciones para la trombolisis según las recomendaciones vigentes, y mínimos datos electrocardiográficos.

Prioridad I	Prioridad II	Prioridad III
<b>Demora no justificable</b>	<b>Valoración riesgo-beneficio</b>	<b>Otra alternativa a fibrinólisis</b>
Dolor típico > 30 m. (no cede con NTG si y/o iv)	Dolor atípico o que cede con NTG si y/o iv	Dolor/ECG se normaliza con NTG iv
Menos de 6 h de evolución	Entre 6 y 12 h evolución	Más de 12 h de evolución
Menos de 75 años	Más de 75 años	
ST > 2mm en > 2 derivaciones	ECG atípico: ST < 2 mm, BCR...	Descenso del ST
Situación hemodinámica	Situación hemodinámica:	Estudio con aleatorización
? Tas > 100 mm Hg	? Tas < 100 mm Hg	Falta del consentimiento del paciente
? Tad < 100 mm Hg	? Tad > 100 mm Hg	
? FC > 50 lpm	? FC < 50 lpm	
Sin BAVAG, bradi o taquiarritmia	BAVAG, bradi o taquiarritmia	Contraindicación absoluta para fibrinólisis
Sin contraindicación relativa ni absoluta para fibrinólisis	Contraindicación relativa para fibrinólisis	

**Tabla 3: Prioridades ARIAM para fibrinólisis.**

#### **4.- Evaluación del retraso.**

Los criterios para evaluar el retraso se realiza mediante el uso de **marcadores**

**temporales** de fácil obtención: hora de inicio de síntomas, hora de contacto con el sistema sanitario, si lo hubiera, hora de llegada al hospital, hora de realización del primer ECG, hora de ingreso en UCI y hora de inicio de la perfusión del fibrinolítico; dividimos el retraso en segmentos temporales que nos permiten disponer de unos criterios de evaluación del retraso del SCA.

En una primera fase (1994-1995) se realizó un análisis inicial del problema centrado en el **retraso intrahospitalario** que evidenció una demora desde la llegada al hospital hasta el inicio de la trombolisis superior a 58 minutos. Posteriormente, entre 1995 y 1997, se aplicaron y se evaluaron los resultados de las intervenciones y se definieron los indicadores de calidad en el manejo intrahospitalario del paciente con síndrome coronario agudo. A partir de 1998, se aceptan como rutinarios los indicadores de calidad en el manejo del paciente isquémico agudo considerándose objetivos a alcanzar o a mantener según los centros. Se crean equipos de mejora en cada distrito formados por representantes del centro participante y de los sistemas de atención prehospitalaria para elaborar protocolos comunes, analizar **retraso prehospitalario** y mejorar el flujo de pacientes. Por último se crea un modelo común de información al paciente isquémico (tarjeta del corazón) con la intención de educar a los pacientes sobre factores de riesgo y fundamentalmente sobre la forma de actuar ante nuevas crisis.

#### **5.- Aplicabilidad clínica de ARIAM.**

Una de las principales ventajas de este registro consiste en que permite analizar muchos otros factores o cuestiones que han surgido a posteriori o surgirán en un futuro, y no se limita exclusivamente a los objetivos que inicialmente llevaron a la creación del registro: **el analizar el retraso en la aplicación del tratamiento trombolítico en nuestro medio** <sup>(75)</sup>. Han sido publicados resultados sobre la mortalidad en las UCIs de los pacientes con infarto <sup>(26)</sup>. Han sido realizados estudios evidenciando la necesidad de mejora en el manejo extrahospitalario. Tan solo un 13,0% de pacientes recibían AAS antes de su llegada al hospital, administrándose de manera rutinaria nitratos. Se han realizado análisis sobre los trombolíticos empleados, sus motivos de exclusión y sus complicaciones <sup>(81)</sup>. Ha permitido realizar comparaciones entre pautas de trombolisis <sup>(86)</sup>. Se han hecho análisis sobre las actuaciones en áreas específicas como las UCIs, el área de urgencias y la extrahospitalaria <sup>(82,83,84)</sup>. Ha evaluado los factores pronósticos y curso clínico en el infarto y sus complicaciones <sup>(85,86,87,88)</sup>.

***En resumen, el proyecto ARIAM es una herramienta de mejora de la calidad, al aportarnos un fiel reflejo de la realidad actual en el manejo del síndrome coronario agudo de nuestro medio y al poder ayudarnos a evaluar la efectividad real de las distintas opciones terapéuticas en nuestro medio.***

## **2. OBJETIVOS**

Nuestro trabajo tiene como **objetivo general** investigar **si existe alguna diferencia en el esfuerzo diagnóstico terapéutico y su repercusión sobre la mortalidad a corto plazo, según el sexo, tras sufrir un episodio de IAM**. Esto se va a concretar en los siguientes objetivos específicos:

- ? **1.- Investigar las diferencias en el uso de técnicas diagnósticas (coronariografía y ecocardiografía) según el sexo.**
  
- ? **2.- Investigar si el sexo se comporta como variable independiente o predictora de mortalidad, en los pacientes con IAM.**
  
- ? **3.- Investigar las diferencias en el uso de las técnicas terapéuticas de reperfusión coronaria, según el sexo.**

## **3. METODOLOGÍA**

### 3.1. POBLACIÓN Y TIPO DE ESTUDIO.

Se trata de un **estudio de cohortes retrospectivo, observacional y descriptivo**, realizado sobre los pacientes incluidos en el registro hospitalario del proyecto multicéntrico ARIAM (Análisis del Retraso en el Infarto Agudo de Miocardio).

Participan 129 Hospitales españoles. Registro cuyo objetivo primario fue concebido para mejorar la calidad del tratamiento de la cardiopatía isquémica y el secundario es disponer de un registro básico de cardiopatía isquémica y el secundario es disponer de un registro básico de cardiopatía isquémica aguda. Este registro incluye a los pacientes con síndrome coronario agudo ingresados en las unidades de cuidados intensivos y unidades coronarias (UCI/UCC) <sup>(140)</sup>. El seguimiento termina cuando el enfermo es dado de alta de dicha unidad.

El periodo de estudio queda limitado a la estancia en UCI/UCC y abarcó desde el 16 de abril de 1996 hasta el día 31 de diciembre de 2005.

El **programa informático ARIAM-96** <sup>(134)</sup> se empleó para la recogida de datos o bien la versión vigente para cada periodo del registro según la agencia de calidad para la acreditación ARIAM.

#### 3.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

**Los criterios de inclusión para el registro ARIAM fueron todos los pacientes que ingresaban en las unidades de los centros participantes con sospecha, al ingreso, de angina inestable o IAM, durante el periodo de estudio, esto es, entre enero de 1996 y diciembre de 2005.**

Para el presente estudio fueron seleccionados, del total de pacientes incluidos en el registro ARIAM, exclusivamente los pacientes que fueron diagnosticados de IAM. Como criterio de inclusión se consideró la variable diagnóstico al alta, IAM. **El IAM se define como la presencia de al menos dos de las siguientes situaciones: 1) dolor precordial de más de 30 minutos de duración, 2) signos electrocardiográficos y 3) incremento de la creatin kinasa (CK) al doble del valor de referencia del laboratorio.** La localización del IAM es evaluada usando criterios electrocardiográficos, diferenciando entre anterior, inferoposterior, combinado o ilocalizable. La extensión de la necrosis es considerada de acuerdo con cuatro categorías: aparición de una nueva onda Q patológica; no desarrollo de complejo QS y ascenso del segmento ST al ingreso; no desarrollo de complejo QS con descenso del segmento ST al

ingreso; y no precisable <sup>(136)</sup>.

### **3.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

Fueron excluidos del estudio todos aquellos pacientes que no tenían registradas las variables pertenecientes al apartado de cardiopatía isquémica. Con la finalidad de ajustarse a los objetivos del estudio y poder incluir de forma global en el análisis multivariante todas aquellas variables que resultaran estadísticamente significativas en el análisis univariante o de relevancia clínica, se decidió delimitar los pacientes a aquellos de los que se disponía de todos los apartados de variables de interés para el análisis. Estas variables de interés relacionadas con los objetivos del estudio son las variables epidemiológicas, de curso clínico, manejo y mortalidad. Por este motivo **fueron rechazados para el estudio los pacientes que no tenían recogidas las variables relacionadas con los factores de riesgo, los antecedentes, la evolución y curso clínico, las complicaciones, las técnicas y los tratamientos recibidos.** Este grupo de variables (factores de riesgo, los antecedentes, la evolución y curso clínico, las complicaciones, las técnicas y los tratamientos recibidos) fueron añadidas, con posterioridad, en 1996, al registro ARIAM, e incorporadas, para poderlas manejar de forma independiente, formando parte de un nuevo módulo que se denominó "registro de cardiopatía isquémica aguda", del que hablaremos posteriormente. **Además fueron excluidos aquellos pacientes, cuyo sexo no constaba.**

### **3.1.3. DATOS REGISTRADOS.**

Se generó, inicialmente, un formulario elaborado en común y consensuado por todos los Centros participantes en el Proyecto ARIAM que ha sufrido modificaciones evolutivas a lo largo del tiempo y al que finalmente se añade, en fechas recientes, el formulario para el Registro de la Cardiopatía Isquémica Aguda (o registro del proyecto ARIAM que incorpora más variables a estudio). Los datos se agrupan en **cinco parcelas**:

- ? **Datos de identificación.**
- ? **Datos al ingreso.**
- ? **Datos al alta.**
- ? **ARIAM.**
- ? **Registro de cardiopatía isquémica.**

Los **datos** se enviaron de forma periódica, **cada cuatro meses**, mediante soporte informático, a la Secretaría del Grupo, vía correo electrónico, para ser analizados de forma idéntica.

Para una mayor homogeneidad en la recogida de datos entre los distintos centros se utilizaron diversas herramientas:

1) La creación de unas **guías** con información detallada para la **cumplimentación del registro**.

2) La **identificación de los miembros investigadores del Proyecto ARIAM** para cada uno de los hospitales participantes (véase apéndice 1), así como el responsable hospitalario del Proyecto ARIAM para cada hospital como supervisor.

3) La organización de **reuniones periódicas del Grupo ARIAM**, con una cadencia al menos cuatrimestral, con la asistencia abierta a todos los miembros del Proyecto ARIAM, y especialmente el responsable del centro, exponiendo los resultados cuatrimestrales, los problemas encontrados y permitiendo la toma de acuerdos consensuados.

## **3.2. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES UTILIZADAS EN EL ESTUDIO.**

Todas las variables estudiadas quedarán identificadas entre los datos de identificación, variables al ingreso, variables al alta, variables del registro ARIAM inicial y variables del registro ARIAM contempladas como registro de cardiopatía isquémica aguda.

### **3.2.1. DATOS DE IDENTIFICACIÓN.**

Este apartado incluye variables relacionadas con los datos de filiación del paciente, los datos al ingreso y los datos al alta.

#### **3.2.1.1. Datos de Filiación.**

Además de las variables detalladas a continuación por su interés para nuestro estudio, en este apartado también se incluyen otros datos como la identificación del hospital, el nombre y apellidos del paciente, el domicilio o el teléfono para su localización.

**Edad:** variable continua, expresada en años. Categoriza la variable continua edad en 5 categorías o grupos de edad:

? **Menor de 55 años.**

? De 55 a 64 años.

? De 65 a 74 años.

? De 75 a 84 años.

? Mayor de 85 años.

Los **cinco grupos de la variable** fueron creados atendiendo a las **siguientes características**:

o Que el intervalo en años para la edad en cada grupo fuese similar, con la formación de cuatro intervalos con frecuencias homogéneas, conteniendo aproximadamente el 25% de los casos, y que el punto de corte fuese igual o próximo al valor de su respectivo cuartil.

o Formar un quinto grupo, de menor tamaño, que incluyese la cola de pacientes con una edad avanzada extrema (valores extremos) que se encuentran menos representados en las UCIs y en los que pudieran existir algunas diferencias con el resto (restricción de ingreso en UCI, restricción en tratamientos...).

o Mantener una correspondencia con los grupos de edad empleados en otros estudios relevantes.

**Sexo:** variable dicotómica con dos categorías: mujer/hombre.

#### **3.2.1.2. Variables al ingreso.**

? **Fecha de ingreso:** corresponde a la fecha de ingreso desde urgencias o si el paciente estaba ya ingresado en el hospital, la fecha de ingreso en UCI.

? **Asignación hospitalaria.**

? **Procedencia:** urgencias, quirófano, otros servicios, otro hospital y otros.

? **Motivo de ingreso:** variable cualitativa que consta de 16 categorías, correspondientes a la causa principal que motivó el ingreso del paciente en la UCI:

o Angina inestable.

o Infarto agudo de miocardio.

- o Insuficiencia cardíaca.
- o Arritmia severa.
- o Postparada cardíaca.
- o Síncope.
- o Pericarditis.
- o Taponamiento.
- o Endocarditis.
- o Aneurisma disecante de aorta.
- o Precirugía cardiovascular.
- o Postcirugía cardiovascular.
- o Enfermedad vascular aguda.
- o Postécnicas diagnósticas/intervencionistas.
- o Monitorización.
- o Otras.

### **3.2.1.3. Variables al alta.**

? **Fecha de alta de la Unidad:** corresponde a la fecha de alta de la UCI/UC.

? **Estancia:** variable cuantitativa continua. Se expresa como el número de días desde el ingreso hasta el alta de UCI/UC. La diferencia, expresada en días, entre la fecha de alta y la fecha de ingreso permitieron conocer la duración total de la estancia en la UCI.

? **Destino al alta:** variable cualitativa que consta de 8 categorías:

- o Planta médica.
- o Planta quirúrgica.

- o Otra UCI.
- o Otro .
- o Domicilio.
- o Alta voluntaria.
- o Exitus.

? **Causa del éxitus:** variable cualitativa que consta de 7 categorías:

- o Shock.
- o Disociación electromecánica.
- o Asistolia.
- o Fibrilación ventricular.
- o Fracaso multiorgánico/sepsis.
- o Encefalopatía anóxica.
- o No definida.

? **Nivel de gravedad inicial según la escala de gravedad APACHE:** APACHE (*Acute Physiology and Chronich Health Evaluation*)<sup>(137)</sup>. Variable cuantitativa discreta, recoge el peor valor obtenido en las primeras 24 horas en forma numérica. El índice de gravedad APACHE II queda recogido en el anexo 1.

? **Estratificación del riesgo:** variable cualitativa con 3 categorías:

- ? 1) bajo riesgo.
- ? 2) intermedio.
- ? 3) *bajo*.

? **Infarto de miocardio:**

Definido por la presencia de al menos **dos de tres criterios: dolor coronario de más de 30 minutos, criterios electrocardiográficos, aumento de CPK al doble del valor de referencia del laboratorio.**

**? localización:** variable cualitativa con 4 categorías:

- 1) anterior.
- 2) inferoposterior.
- 3) combinado,
- 4) indeterminado.

**? extensión:** variable cualitativa con 5 categorías:

- 1) onda Q.
- 2) no Q con elevación ST al ingreso. ECG con elevación del segmento ST al ingreso y que no desarrolla onda Q en su evolución.
- 3) no Q con descenso de ST. ECG con descenso del segmento ST al ingreso y que no desarrolla onda Q en su evolución.
- 4) imprecisable.

**? valor máximo de Creatínfosfokinasa (CPK):** variable cuantitativa continua que recoge el valor más elevado de la CPK.

**? tiempo de inicio de síntomas-valor máximo de CPK:** Variable cualitativa que toma el valor del tiempo transcurrido en horas desde el momento del inicio de los síntomas al tiempo cuando se alcanza el valor máximo de la CPK o pico de CPK.

### **3.2.2. VARIABLES DEL REGISTRO ARIAM INICIAL.**

Este apartado incluye únicamente a los pacientes ingresados en la Unidad (UCI o unidad funcional: Urgencias, Observación...) por el motivo de ingreso de SCASEST o IAM (aunque el diagnóstico de alta no coincida con el de ingreso), con menos de 24 horas de retraso entre el inicio de los síntomas e ingreso en la Unidad. Comprende las variables relacionadas con el motivo de ingreso, la asistencia prehospitalaria, la prioridad, los tiempos de retraso y el

tratamiento trombolítico.

### **3.2.2.1. Motivo de ingreso.**

Variable cualitativa dicotómica que incluye la categoría de angor inestable o IAM correspondiendo al motivo o diagnóstico de sospecha al ingreso del paciente.

### **3.2.2.2. Asistencia Prehospitalaria utilizada.**

#### **? Modo de acceso al primer hospital.**

Variable cualitativa que consta de tres categorías. Se corresponden con la forma de acudir del paciente al primer centro hospitalario:

Medios propios: el paciente no utiliza medios ni personal cualificados.

Sistema sanitario: el paciente acude a recibir atención especializada al centro de salud, su médico habitual, Servicio de urgencias, 061 o similar y posteriormente es derivado al hospital.

Procede de planta: el paciente procede de planta de hospitalización o consultas externas.

#### **? Sistema Sanitario prehospitalario utilizado.**

Variable cualitativa que consta de 4 categorías. Se corresponden con quien contacta primero el paciente:

Médico: Independientemente de que luego el médico movilice otros recursos (ambulancia...), salvo si el médico recurriera al Servicio Especial de Urgencias (SEU) o 061 en cuyo caso se corresponderían con estas categorías.

Centro de Salud.

SEU: Cuando es atendido por el Servicio Especial de Urgencias independientemente de que el paciente hubiera llamado al 061.

061: Cuando es atendido de forma inicial por el 061, sin incluir los casos que intervenga como traslado entre centros (p.ej. el Centro de Salud solicita el 061 para trasladar a un IAM al hospital).

**? *Asistencia prehospitalaria prestada.***

Comprende 10 variables dicotómicas (sí/no) donde el valor Sí se corresponde con el empleo de cada medida de asistencia a nivel extrahospitalario:

- ? Ninguna.
- ? Nitroglicerina sublingual.
- ? AAS.
- ? ECG.
- ? Vía venosa.
- ? Medicación intravenosa.
- ? Monitorización.
- ? Desfibrilación.
- ? Inyección intramuscular.
- ? Gasometría.

**? *Score de asistencia extrahospitalaria.***

Variable cuantitativa que toma un valor entre 2 y 7, referido a los puntos en relación a la asistencia prehospitalaria prestada. El grupo ARIAM ha desarrollado este score propio, el cual no ha sido validado, para la valoración de la asistencia prehospitalaria<sup>(83)</sup>.

Se asigna un punto por cada actuación reconocida como apropiada (nitroglicerina sublingual, AAS, ECG, vía venosa, tratamiento intravenoso, monitorización, desfibrilación) y un punto negativo por las actuaciones inapropiadas (inyección intramuscular, gasometría), sin tener en cuenta las diferencias relativas entre las distintas actuaciones.

<b>3.2.2.3. Horarios y Retrasos.</b>
--------------------------------------

Se corresponden a 6 variables de fecha y horarios<sup>(140)</sup>

(horas y minutos) para cada uno de los siguientes tiempos:

? **Inicio de los síntomas:**

Hora y minutos de inicio del dolor por el cual decide acudir al hospital.

? **Contacto con el sistema sanitario:**

Hora y minutos en que el paciente entra en contacto con el sistema sanitario.

? **Llegada al primer hospital.**

? **Primer ECG realizado:**

El primer ECG de que se disponga, tras el dolor que ha motivado el ingreso.

? **Ingreso en UCI/UC.**

? **Inicio de la trombolisis.**

Cuando se empieza a perfundir el trombolítico.

Se divide el retraso en segmentos temporales que nos permiten disponer de unos criterios de evaluación del retraso. A partir de estos horarios se obtienen los tiempos de retrasos, que son expresados en minutos, de los cuales los fundamentales son el **tiempo de retraso prehospitalario y el intrahospitalario**.

**El tiempo de retraso prehospitalario** (desde el inicio de los síntomas hasta la llegada al hospital) se subdivide en dos tiempos, uno atribuible al **paciente** (desde el inicio de los síntomas hasta el contacto con el sistema) y otro atribuible al propio **sistema** (desde el contacto con dicho sistema hasta la llegada al hospital).

**El tiempo de retraso intrahospitalario** se produce desde la llegada al hospital hasta la realización del primer ECG.

Otros tiempos que se obtienen son el tiempo de retraso desde el inicio de los síntomas hasta el inicio de la trombolisis y el tiempo de retraso desde la llegada al hospital hasta el ingreso en UCI/UC.

**3.2.2.4. Tratamiento trombolítico.**

**? Lugar de la trombolisis:**

Variable cualitativa con 5 categorías.

- 1) **no realizada,**
- 2) **urgencias,**
- 3) **UCI/UC,**
- 4) **otro centro,**
- 5) **prehospitalario.**

**? Motivo de no realización de trombolisis:**

Variable cualitativa con 5 categorías:

- 1) **Biológica:** discordancia entre edad biológica y cronológica.
- 2) **ECG:** se valora el riesgo-beneficio según los hallazgos en el ECG (mínima extensión, elevación del segmento ST menor de 2 mm o descenso del segmento ST).
- 3) **Retraso:** cuando han transcurrido más 12 horas de evolución y el paciente está ya asintomático.
- 4) **Fallo del sistema:** cuando sin existir contraindicación para la trombolisis esta no se realiza por problemas como la incorrecta valoración del paciente.
- 5) **Otras.**

**? Trombolítico utilizado:**

Variable cualitativa que consta de 8 categorías:

- 1) **Ninguno.**
- 2) **Estreptoquinasa.**
- 3) **Alteplasa (rt-PA) en pauta acelerada:** administración en 90 minutos mediante: un primer bolo de 15 mg; segundo bolo de 0,75 mg/Kg, (máximo de 50 mg), durante 30 minutos y tercero 0,5 mg/Kg, (máximo de 35 mg), durante 60 minutos.
- 4) **rt-PA en pauta de doble bolo:** primero un bolo de 50 mg en 1-3 minutos; seguido a los 30 minutos de un segundo bolo de 50 mg, o de 40 mg si pesa menos de 60 Kg.
- 5) **Anistreplasa (APSAC).**
- 6) **Urokinasa.**
- 7) **TNK-tPA (tenecteplasa).**
- 8) **Otro trombolítico.**

**? Complicaciones de la trombolisis:**

Variable cualitativa que consta de 4 categorías:

1. **Ninguna.**
2. **Accidente cerebrovascular (ACV):** hemorrágico, diagnosticado mediante tomografía axial computadorizada (TAC).
3. **Hematomas o hemorragias:** Cuando pongan en riesgo la vida o función de un órgano o requieran transfusión.
4. **Suspensión y/o tratamiento adicional.** Incluye reacciones adversas atribuibles al trombolítico que requieran terapéutica vasoactiva (inotrópicos o atropina).

**? Criterios de eficacia de la trombolisis:**

Comprenden las siguientes 5 variables dicotómicas (Sí/No) donde el valor Sí, se corresponde con los siguientes criterios de reperfusión:

- 1) **Ningún criterio.**
- 2) **Electrocardiográficos.** Descenso del ST mayor del 50% de la mayor elevación pretrombolisis.
- 3) **Enzimáticos.** Si el pico de CPK se encuentra por debajo de las 12 horas desde el inicio de los síntomas.
- 4) **Clínicos.** Desaparición del dolor en menos de 30 minutos.
- 5) **Arritmias de reperfusión.** Cuando se constaten arritmias de reperfusión.

Automáticamente se crea un **escore de reperfusión** que va de 0 a 4 puntos en función del número de criterios que presenta.

**3.2.3. VARIABLES DEL REGISTRO ARIAM CONTEMPLADAS COMO REGISTRO DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA AGUDA.**

En este apartado del registro ARIAM se incluyen a todos los pacientes ingresados por cardiopatía isquémica aguda, recogiendo de forma muy simple los factores de riesgo, los antecedentes clínicos coronarios y las posibles técnicas diagnósticas e intervencionistas quirúrgicas previas, así como los posibles ingresos por causa isquémica.

**3.2.3.1. Factores de riesgo y antecedentes.**

Consta de variables cualitativas dicotómicas (Sí/No):

**? Ninguno:** no se conocen factores de riesgo coronario

**? Tabaco:** variable cualitativa dicotómica que toma el valor Sí cualquiera que sea el número de cigarrillos, puros o pipas, siempre que está en activo.

**? Exfumador:** variable cualitativa dicotómica que toma el valor Sí con cualquiera de las modalidades antes expresadas, siempre que lleve al menos tres meses sin fumar.

**? Hipertensión arterial sistémica (HTA):** variable cualitativa dicotómica que toma el valor Sí cuando la hipertensión haya sido confirmada en más de una ocasión, esté o no en tratamiento.

**? Colesterol:** variable cualitativa dicotómica que toma el valor Sí cuando haya sido confirmado con cifras de más de 250 mg/dl en condiciones basales.

**? Diabetes:** variable cualitativa dicotómica que toma el valor Sí cuando sigue un tratamiento con insulina o antidiabéticos orales.

**? Accidente cerebrovascular (ACV) o accidente isquémico transitorio (AIT):** Variable cualitativa dicotómica que toma el valor Sí cuando haya sido confirmado con diagnóstico médico, siga tratamiento o no y queden secuelas o no.

**? Historia familiar:** variable cualitativa dicotómica que toma el valor Sí cuando algún familiar directo haya tenido cardiopatía isquémica diagnosticada con menos de 50 años.

**? Historia de angina:** variable cualitativa dicotómica que toma el valor Sí cuando el paciente tenga antecedentes de angina, sea estable o inestable.

**? Historia de IAM previo:** variable dicotómica que toma el valor Sí cuando haya documentación previa escrita de IAM o bien el ECG sea demostrativo de necrosis miocárdica antigua.

#### **3.2.3.2. Evolución y complicaciones.**

Se consideran las complicaciones ocurridas tanto durante su estancia en la UCI como las ocurridas en el área de Urgencias o extrahospitalariamente, siempre que se disponga de documentación sobre ellas.

##### **1.- KILLIP.**

variable cuantitativa que toma los valores de 1 a 4 según la clasificación de Killip y Kimball (clasificación de insuficiencia cardiaca en el IAM-tabla 10). Se toma el máximo valor que presenta durante la estancia en UCI/UC<sup>(141)</sup>.

- ? **GRADO 1:** *pacientes sin signos de congestión pulmonar.*
- ? **GRADO 2:** *existen signos físicos de insuficiencia cardiaca: estertores o tercer ruido cardíaco (S3).*
- ? **GRADO 3:** *congestión pulmonar severa (más del 50% de los campos pulmonares).*
- ? **GRADO 4:** *shock cardiogénico.*

**Tabla 4: Clasificación de insuficiencia cardiaca de Killip y Kimball**

## **2.- COMPLICACIONES HEMODINÁMICAS.**

Consta de 5 variables dicotómicas (Sí/No):

**o Ninguna.**

**o Fracaso cardiaco derecho:** siempre que no sea debido a taponamiento cardiaco, embolismo pulmonar u otro proceso no miocárdico.

**o Taponamiento cardiaco:** siempre que existan criterios clínicos o electrocardiográficos.

**o Hipertensión arterial sistémica severa:** considerando como tal diastólicas por encima de 100 mm Hg, durante más de 3 horas consecutivas, siempre que no coexista dolor torácico.

**o Shock:** siempre que el cuadro sea debido a fallo miocárdico.

## **3.- COMPLICACIONES ELÉCTRICAS .**

Consta de 7 variables cualitativas dicotómicas (Sí/No):

**o Ninguna.** En el caso de que no se hayan detectado las arritmias ni trastornos de la conducción en el episodio recogido. Incluye también a los pacientes con fibrilación auricular crónica o con trastornos de la conducción intraventricular previos que no hayan presentado nuevos trastornos eléctricos en el episodio actual.

**o Fibrilación ventricular primaria:** tanto intra como previa al ingreso, incluyendo

Torsades de Pointes, durante las 48 horas de seguimiento desde el inicio de los síntomas, en pacientes estables en situación de Killip clase I.

**o Fibrilación ventricular secundaria:** aquella que ocurre tras un episodio de fibrilación ventricular cuando el Killip es mayor a 1 o aparece más allá de las 48 horas del inicio de los síntomas.

**o Taquicardia ventricular sostenida:** incluyendo también las multifocales.

**o Taquicardia ventricular en salvas:** incluyendo la taquicardia ventricular autolimitada.

**o Taquicardia sinusal persistente:** cuando se mantiene en este ritmo más de 12 horas, incluso debido a drogas vasoactivas y siempre que no sea debido a fiebre o pericarditis.

**o Taquicardia supraventricular:** incluye el flutter y la fibrilación auricular siempre que sean agudas.

**o Bradiarritmia severa:** entendiéndose como tal aquella que sea sintomática, o que necesite suspensión de tratamientos o utilización de medidas taquicardizantes. Se incluye el bloqueo auriculoventricular de 2º grado.

- **Bloqueo auriculoventricular de alto grado:** Incluyendo también el bloqueo de tercer grado y al de 2º grado que necesite marcapasos.

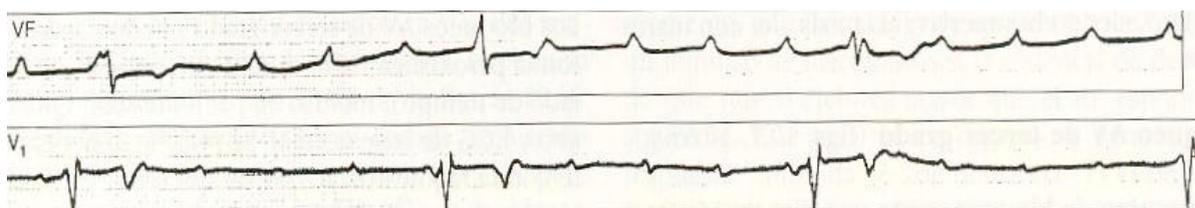


Fig 14. Bloqueo AV de 3º Grado. (Disponible de forma libre en Internet).

**o Trastorno de la conducción intraventricular:** siempre que haya aparecido durante el episodio y no considerándolo si el trastorno de la conducción intraventricular es previo.

### 3.- COMPLICACIONES CLÍNICAS.

Consta de 12 variables dicotómicas (Sí/No):

**o Ninguna:** cuando no presenta ninguna de las complicaciones descritas.

**o Angina de difícil control:** cuando durante su estancia en la UCI continúa con dolor y precisa utilizar más de tres medidas antiisquémicas.

**o IAM:** cuando aparecen datos de necrosis miocárdica sin ser IAM el diagnóstico de ingreso sino una complicación.

**o Extensión-reinfarto:** siempre que ocurra durante el ingreso actual.

**o Pericarditis:** requiere la existencia de algún dato clínico positivo (roce, alteraciones eléctricas...).

**o Disociación electromecánica:** Puede asociarse o no a la complicación de taponamiento.

**o Proceso infeccioso:** cualquier proceso febril, con evidencia de infección, independientemente del origen (sepsis, neumonía, infección urinaria).

**o Tromboembolismo pulmonar:** con criterios clínicos, analíticos, hemodinámicos y electrocardiográficos, aunque no se pueda confirmar angiográficamente.

**o Encefalopatía anóxica:** aún cuando haya recuperación neurológica completa.

**o Intolerancia psíquica a la Unidad:** siempre que nos obligue a utilizar medidas físicas de inmovilización, utilización de drogas (haloperidol, sedación intensa o necesidad de alta prematura).

#### **4.- COMPLICACIONES MECÁNICAS.**

Comprende 4 variables dicotómicas (Sí/No), que en general van a necesitar confirmación angiográfica:

**o Ninguna.**

**o Insuficiencia papilar por disfunción-rotura papilar.** Incluye la disfunción mitral isquémica que suponga un deterioro clínico severo.

**o Rotura septal.**

- **Rotura de pared libre.**

#### **5.- COMPLICACIONES SECUNDARIAS A TÉCNICAS.**

Comprenden 8 variables dicotómicas (Sí/No) y son debidas a alguna técnica realizada durante su estancia en la UCI (vía venosa, sondajes, cateterismo, marcapasos, ventilación y alimentación parenteral).

**o Ninguna.**

**o Tromboflebitis.**

**o Hematoma significativo.**

**o Neumotórax-hemotórax.**

**o Bacteriemia.**

**o Sepsis.**

**o Perforación cardíaca-taponamiento.**

**o Isquemia-embolismo.**

#### **6.- COMPLICACIONES SECUNDARIAS A DROGAS.**

Comprende 4 variables dicotómicas (Sí/No). Son las complicaciones secundarias a los fármacos, excepto los trombolíticos.

**o Ninguna.**

**o Bradicardia severa.**

**o Taquiarritmia significativa.**

**o Hipotensión arterial marcada.**

#### **3.2.3.3. Técnicas y tratamientos.**

Incluye técnicas realizadas en la UCI aunque no se realicen por el personal de la UCI. Se trata de variables cualitativas dicotómicas.

### 1.- TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS.

Incluye 8 variables dicotómicas (Sí/No).

**o Ninguna.**

**o Ecocardiografía.**

**o Catéter de flotación de arteria pulmonar tipo Swan-Ganz.**

**o Coronariografía.**

**o Isótopos.**

**o Estudio electrofisiológico.**

**o Estimulación auricular.**

**o Tomografía axial computadorizada.**

### 2.- TÉCNICAS TERAPÉUTICAS.

Consta de 13 variables dicotómicas (Sí/No):

**o Ninguna.**

**o Reanimación cardiopulmonar.**

**o Ventilación mecánica.**

**o Cardioversión.**

**o Pericardiocentesis.**

**o Implante de marcapasos provisional.**

**o Balón de contrapulsación.**

**o Angioplastia-stent.**

**o Angioplastia primaria.**

**o Angioplastia de rescate.**

**o Injerto aortocoronario.**

**o Cierre de comunicación interventricular-prótesis mitral.**

**o Indicación de implante de marcapasos definitivo.**

### **3.- TRATAMIENTOS UTILIZADOS.**

Comprende 20 variables dicotómicas (Sí/No):

**o Antiagregantes.**

**o Trombolíticos.**

**o Heparina profiláctica.**

**o Heparina terapéutica.**

**o  $\beta$ -bloqueantes orales.**

**o  $\beta$ -bloqueantes intravenosos.**

**o Nitroglicerina intravenosa.**

**o Nitratos.**

**o Calcioantagonistas.**

**o IECAs.**

**o Inotrópicos parenterales.**

**o Digoxina.**

**o Vasodilatadores intravenosos.**

**o Diuréticos.**

**o Antiarrítmicos.**

**o Magnesio.**

**o Anticoagulantes.**

**o Hipolipemiantes.**

**o Inhibidores de la GpIIb/IIIa.**

**o Rehabilitación cardíaca.**

**o Otros.**

**o ICP:** Será considerado si el paciente es manejado mediante cualquier tipo de ICP (primaria, de rescate....)

**o Revascularización coronaria:** Se considerará esta variable el haber sido manejado mediante la administración de trombolisis, by-pass aorto coronario y/o ICP.

### **3.3. PRINCIPALES VARIABLES DE NUESTRO ESTUDIO.**

Consideramos como variable principal de estudio el **sexo**. Así mismo consideramos como variables dependientes de estudio la **mortalidad**, la **reperusión coronaria** (trombolisis e ICP) y las **técnicas diagnósticas** (ecocardiografía y coronariografía) realizadas.

### **3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

El análisis estadístico sólo pretende realizar un estudio exploratorio mediante la búsqueda de asociaciones y en ningún caso la de formular un modelo “absoluta o universalmente predictivo”, o explicativo de la realidad, de ahí que se minimicen las consideraciones que tienen que ver con el ajuste de las curvas de función de la distribución de las distintas variables, ni se haga ningún análisis del diagnóstico de los modelos, entendiendo que para nuestros propósitos la regresión logística binaria consigue estimadores suficientemente robustos<sup>(142)</sup>.

Para el análisis estadístico se utilizará el paquete estadístico **SPSS-11.5 versión española**.

Se realizará un análisis descriptivo para variables cuantitativas, mediante medidas de tendencia central y medidas de dispersión; y para variables cualitativas, mediante distribución de frecuencias absolutas y relativas.

Como el análisis estadístico sólo pretende realizar un estudio exploratorio mediante la búsqueda de asociaciones y en ningún caso la de formular un modelo “absoluta o universalmente predictivo”, o explicativo de la realidad, se evaluarán de de la siguiente forma las distribuciones de probabilidad de las distintas variables:

1.-**Se evaluará la normalidad de las variables cuantitativas** mediante medios gráficos, tales como diagrama Tukey, el gráfico de normalidad; mediante el coeficiente de curtosis y por test como el Kolmogorov-Smirnov.

2.-**Se evalúa además la simetría** mediante el gráfico de asimetría y por el coeficiente de asimetría de Fisher y la homocedasticidad de las varianzas mediante el gráfico de cajas y por el test de Levene.

#### **3.4.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE.**

Se realizará un análisis univariante entre las categorías de sexo (hombre/mujer), para evaluar las diferencias entre el sexo con las distintas variables independientes tales como edad, factores de riesgo cardiovascular, uso de intervencionismo coronario percutáneo (sí/no), manejo diagnóstico (ecocardiografía, atención diagnóstica prehospitalaria, coronariografía diagnóstica), complicaciones, mortalidad, manejo terapéutico (farmacológico, cirugía, coronariografía terapéutica). El análisis univariante se realizará mediante:

1.- El test de la  $t$  de Student para el estudio de **variables cuantitativas**. O por un test no paramétrico (en el caso de no seguir una distribución normal).

2.- El test de la  $\chi^2$  de Pearson y el test exacto de Fisher serán usados para comparar las **variables cualitativas**. Para el test de la  $\chi^2$  de Pearson se utilizará la corrección de Yates, según las distintas necesidades.

3.- Para los **test no paramétricos** se utilizará el test de Wilcoxon-Mann-Whitney (salvo que la variable sea asimétrica), el contraste de Kolmogorov-Smirnov, y el contraste de la mediana.

#### **3.4.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.**

Mediante regresión logística se evaluará si el **SEXO** se muestra como **variable independiente** sobre:

- 1) La **Mortalidad**.
- 2) El uso de **cateterismo diagnóstico**.
- 3) La **ecocardiografía**.
- 4) La administración de **trombolisis sistémica**.
- 5) La realización de **intervencionismo coronario percutáneo**.

Se incluirán en el análisis multivariante todas las variables que presenten diferencias estadísticamente significativas, o que sean clínicamente relevantes. Serán determinadas en los análisis multivariantes las odds ratio (OR) o razones de las ventajas de cada variable independiente y sus intervalos de confianza al 95%. Se expresarán las distintas odds ratios tanto crudas, como ajustadas para las fundamentales variables independientes, así como las distintas  $\beta$  de cada variable independiente que quede asociada al análisis multivariante.

El análisis multivariante se realizará mediante regresión logística binaria. Se evaluará la existencia de variables contundentes o confusoras, y la posible interacción entre las distintas variables independientes. Se considerará como variable confusora la modificación de la  $\beta$  en un 20% en el análisis multivariante, o por el valor del estadístico de Mantel-Haenszel en el modelo bivariado. Será explorada la posible existencia de la paradoja de Simpson. Se evaluarán el grado de influencia mediante el índice de De Cook y los residuos mediante el Método de Student.

Si las variables siguen una distribución normal los datos numéricos serán presentados como media  $\pm$  desviación típica. Si se realiza un análisis no paramétrico los datos numéricos serán expresados mediante mediana, rangos y percentiles. Las variables cualitativas se expresarán como números absolutos y porcentajes. El valor de  $p < 0,05$  será considerado estadísticamente significativo.

### **3.5. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.**

La obtención de citas bibliográfica se ha realizado buscando en Internet en las siguientes bases de datos:

**? Medline a través de Pubmed (1966-2006):** La base de datos bibliográfica Medline recopila 10 millones de referencias bibliográficas de los artículos publicados en unas 4000 revistas médicas. Está producida por la *National Library of Medicine* (NLM) de los Estados Unidos. PubMed es un sistema de recuperación de la información basado en la tecnología *world wide web*, que permite el acceso a bases de datos compiladas por la NLM: Medline, PreMedline y

AIDS.

**? The Cochrane Library:** La Colaboración Cochrane es una organización internacional, que tiene como objetivo preparar, mantener y divulgar revisiones sistemáticas sobre los efectos de la atención sanitaria. Se inició formalmente en 1992. Elabora un conjunto de base de datos denominada " *The Cochrane Library*" que agrupa a las siguientes:

1.-*The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDRS)*.

2.-*Database of abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE)*: contiene referencias comentadas de metaanálisis y revisiones sistemáticas publicadas en las principales revistas

3.-*The Cochrane Controlled Trials Register (CCTR)*: recopilación exhaustiva de referencias bibliográficas de ensayos clínicos controlados.

4.-*The Cochrane Review Methodology Database (CRMD)*: bibliografía de artículos sobre la ciencia de la síntesis científica.

**? Índice Médico Español (1971-2006):** base de datos del consejo superior de Investigaciones Científicas, que recoge referencias de unas 321 revistas médicas españolas.

**? Embase (1980- 2006):** es la versión automatizada del Excerpta Médica y tiene una mayor cobertura de revistas médicas europeas y asiáticas que Medline.

**? Best Evidence:** Medicina basada en la evidencia del ACP Journal Club. Incluye 150 revistas médicas.

### 3.6. MOTOR DE BÚSQUEDA.

Las **palabras clave** utilizadas han sido (en inglés, francés y en español): **sexo, hombre, mujer, intervención coronaria percutánea, shock cardiogénico, síndrome coronario agudo, infarto agudo de miocardio, mortalidad, pronóstico, factores de riesgo, trombolisis, betabloqueo, hipolipemiantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, pronóstico.**

### 3.7. PRESENTACIÓN DE LAS CITAS BIBLIOGRÁFICAS.

Las citas bibliográficas utilizadas en el presente manuscrito han sido referenciadas siguiendo las normas de publicación según el estilo **Vancouver** (143). Las figuras ecocardiográficas expuestas proceden de las exploraciones ecocardiográficas realizadas y cedidas por el Dr.

Manuel Ruiz Bailén, tras haber solicitado el consentimiento informado a los pacientes y de acuerdo a principios éticos y a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre. Así mismo se incorporan otras figuras extraídas de Internet donde consta que son accesibles y gratuitas.

### **3.8. APOYO INFORMÁTICO UTILIZADO.**

La edición del texto ha sido realizada con el programa **Microsoft** Word versión 2003. De igual forma se han utilizado los programas **Microsoft** Power Point 2003, Microsoft Excel 2003 y el **SPSS 12**. (Número de registro y propiedad correspondiente a la Unidad del Apoyo a la Investigación del Complejo Hospitalario de Jaén; el responsable de la citada Unidad es el Dr. Manuel Ruiz Bailén).

## **4. RESULTADOS**

**4.1. SOBRE EL ANÁLISIS DESCRIPTIVO.**

Sobre el registro ARIAM se han realizado multitud de análisis descriptivos que no tiene razón persistir con otro análisis, por lo que pasamos directamente a realizar el estudio del análisis univariante en relación con el sexo y el estudio del análisis multivariante.

**4.2. ANÁLISIS UNIVARIANTE.**

**4.2.1. EDAD.**

El IAM se produce a diferente edad. La mayor proporción de infartos tanto en hombres como en mujeres se produce en el grupo de edad entre 65 a 74 años con una  $p < 0.0001$ . En el grupo de edad de  $<$  de 55 años, existe mayor proporción de IAM en varones, mientras que conforme avanza la edad ocurre todo lo contrario: las mujeres sufren más infartos cuanto más mayores son. La diferencia es especialmente manifiesta en el grupo de 75 a 84 años, donde el porcentaje de mujeres que padecen un IAM es el doble que los varones.

La **edad media** de presentación del IAM fue mayor en las mujeres de forma significativa (con una  $p < 0,0001$ , edad media de las mujeres de  $63,58 \pm 12,57$  y la de los hombres de  $71,15 \pm 10,85$ ).

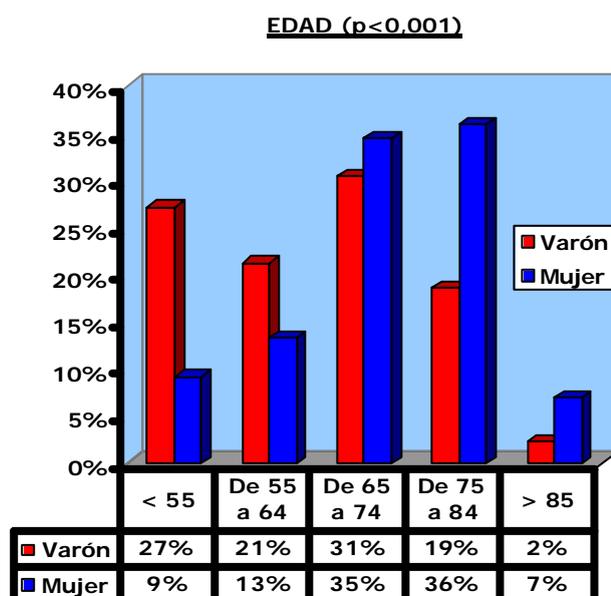


Gráfico 1. Edad.

**4.2.2. FACTORES DE RIESGO.**

<i>Factores de riesgo</i>	<i>Varón</i>	<i>Mujer</i>	<i>p</i>
Tabaco	15220(43,3%)	1056(9,0%)	<0,0001
Exfumador	9483(27,0%)	212(1,8%)	<0,0001
HTA	15156(43,1%)	7537(64,0%)	<0,0001
Colesterol	11811(33,6%)	4108(34,9%)	<0,0001
Diabetes	8719(24,8%)	5052(42,9%)	<0,0001
ACVA-AIT	1928(5,5%)	827(7,0%)	<0,0001
Historia familiar	2906(8,3%)	722(6,1%)	<0,0001

**Tabla 5. Factores de Riesgo.**

Los factores de riesgo que más influyen de manera significativa en las mujeres son la hipertensión arterial (64% frente a un 43,1% de los hombres) y la diabetes (42,9% frente a un 24,8% de los hombres). El colesterol también influye más en las mujeres de manera significativa (un 34,9% de las mujeres y un 33,6% de los hombres con una  $p=0,008$ ). El ACVA-AIT (accidente cerebro vascular/accidente isquémico transitorio) también es un factor de riesgo a tener más en cuenta en las mujeres que en los hombres (un 7,0% frente a un 5,5%). Excepto en el tabaco que sigue influyendo de forma significativa más en los hombres (43,3% y 9,0% de las mujeres), el resto de factores de riesgo son preponderantes de forma significativa en las mujeres.

**4.2.3. ASIGNACIÓN HOSPITALARIA.**

A la hora de sufrir un IAM, la población atendida en cada hospital corresponde a la que tiene asignada cada distrito hospitalario. En nuestro estudio, coincide tanto en varones como en mujeres que la población atendida es prácticamente la población asignada. Entre la población no asignada, llama la atención que la mayoría son hombres sobre todo en población transeúnte, donde la diferencia es casi el doble a favor de ellos (un 4,10% frente a un 2,70%). La procedencia de pacientes de otro hospital fueron un total de 2843 varones y 811 mujeres que representaron el 8,0% y el 6,8% respectivamente del total de pacientes atendidos.

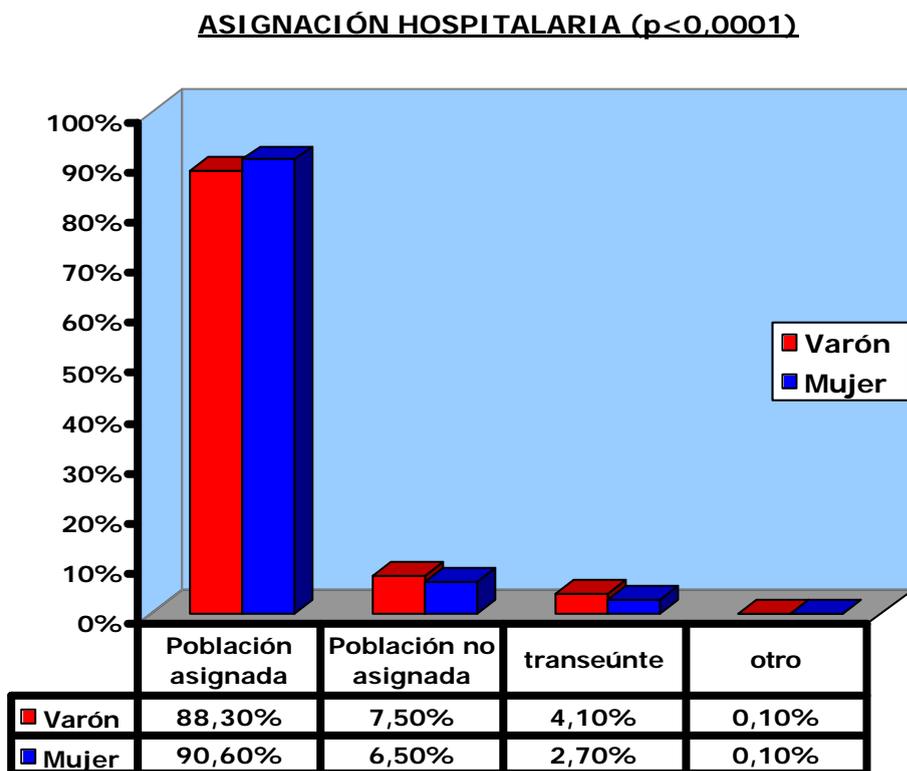
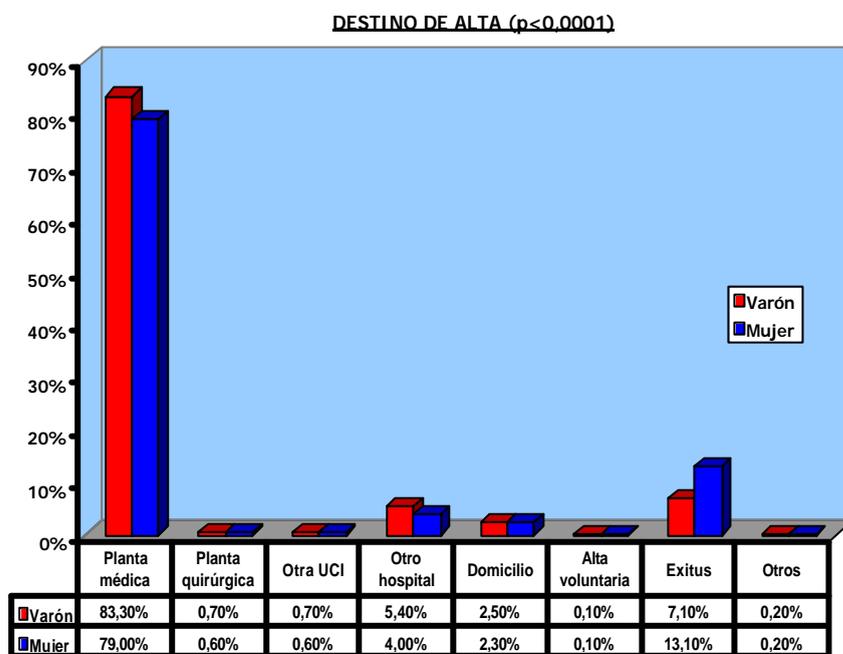


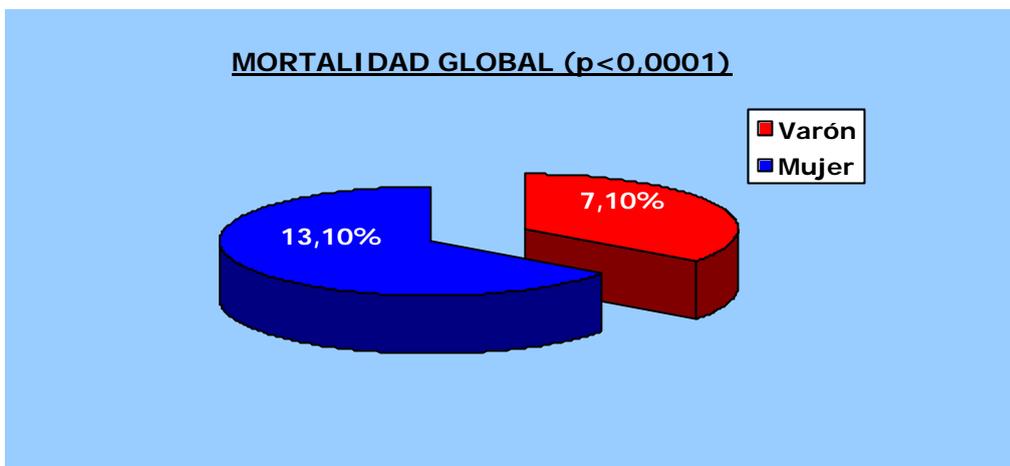
Gráfico 2. Asignación Hospitalaria.

**4.2.4. DESTINO DE ALTA.**

Los **Vivos al alta** fueron la amplia mayoría con un 92,9%(33186) de los hombres y un 86,9%(10392) de las mujeres. Una vez superado el proceso agudo, los pacientes que han sufrido un IAM son dados de alta en su inmensa mayoría a la planta médica (normalmente cardiología). No hay diferencias entre sexos a la hora de otros destinos ( otra UCI, domicilio, alta voluntaria, etc), excepto en los exitus, donde hay un porcentaje superior de muertes en mujeres (13,10%) en comparación con los hombres (7,10%).



**Gráfico 3. Destino de Alta.**



**Gráfico 4. Mortalidad Global.**

#### **4.2.5. TIEMPOS DE ASISTENCIA HOSPITALARIA.**

Existe un retraso significativo ( $p < 0,0001$ ) desde que la mujer nota el primer síntoma que le haga pensar que necesita asistencia sanitaria hasta que llega al hospital en comparación con un hombre en las mismas circunstancias (aproximadamente tarda de media 1 h  $\pm$  20 minutos más tarde en llegar). Lo mismo ocurre con el resto de tiempos tanto de inicio de asistencia hospitalaria como de aplicación específica de alguna técnica diagnósticoterapéutica. A la hora de realizar el primer ECG, se tarda entre 6 a 13 minutos más en las mujeres y hasta que se aplica la fibrinólisis se demora su administración una media de 10 minutos más en mujeres como en el tiempo de llegada al hospital e ingreso en la UCI (unos 40 minutos más tarde). Es llamativo de forma significativa el retraso que existe entre que las mujeres llegan al hospital con síntomas y el inicio de la fibrinólisis, tardando de media en torno a 38 minutos más en realizarla.

<i>Tiempos (minutos)</i>	<i>Varón</i>	<i>Mujer</i>	<i>p</i>
Retraso inicio síntomas-Ilegada hospital	292,59±520,57	356,29±604,75	<0,0001
Retraso llegada hospital-fibrinólisis	68,85±128,0	79,24±120,83	<0,0001
Retraso inicio síntomas-fibrinólisis	214,62±233,19	252,33±268,35	<0,0001
Tiempo llegada hospital-ECG	36,57±131,82	42,24±144,33	<0,0001
Tiempo llegada hospital-UCI	176,16±288,19	215,40±324,20	<0,0001
Tiempo ECG-Fibrinólisis	74,37±138,74	84,08±148,45	<0,0001

Tabla 6. Tiempos de asistencia hospitalaria.

#### 4.2.6. CAUSA DE EXITUS.

Con una  $p < 0,0001$ , tanto en varones como en mujeres, destaca como causa más frecuente de éxitus **el shock cardiogénico** siendo ligeramente superior en las mujeres ( un 51,60% frente a un 49,70%) . La **disociación electromecánica** produce un 3% de más fallecimientos en las mujeres que en los hombres mientras que la **fibrilación ventricular** (un 3,30% de los varones y un 2,10% de las féminas) como causa de éxitus, sigue siendo más frecuente en hombres que en mujeres. El **fracaso multiorgánico** avoca a la muerte con más frecuencia en hombres, y llama la atención como la **encefalopatía anóxica** produce más óbitos en varones en comparación con las mujeres (un 3,30% frente a un 1,80%). En el resto de causas de éxitus, el porcentaje es similar en ambos sexos.

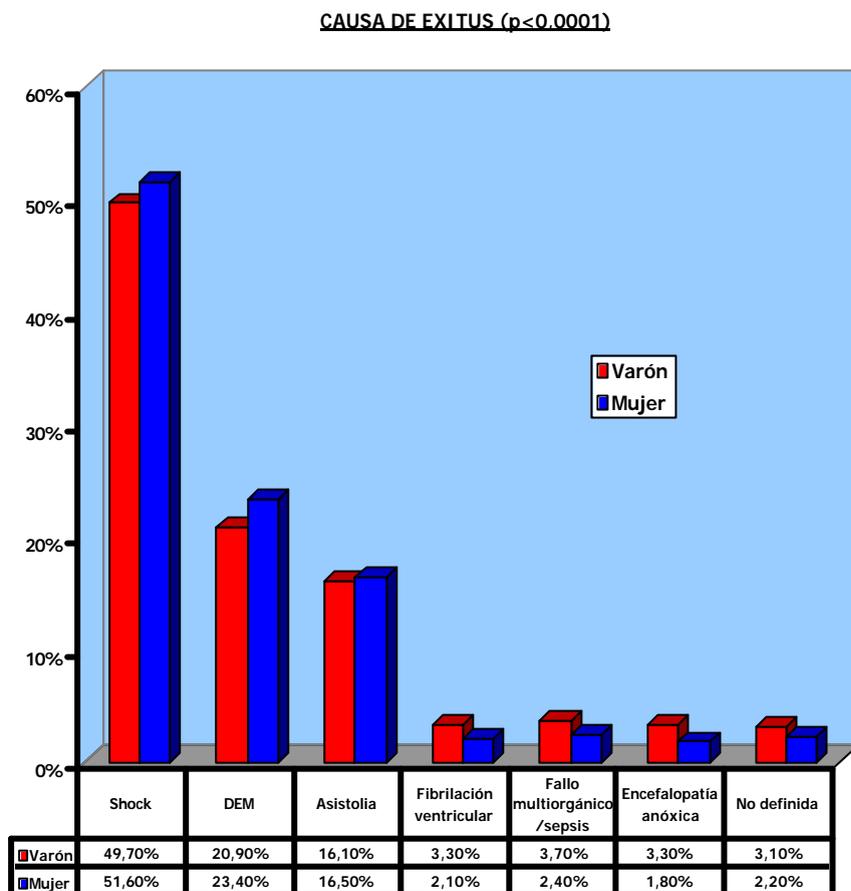
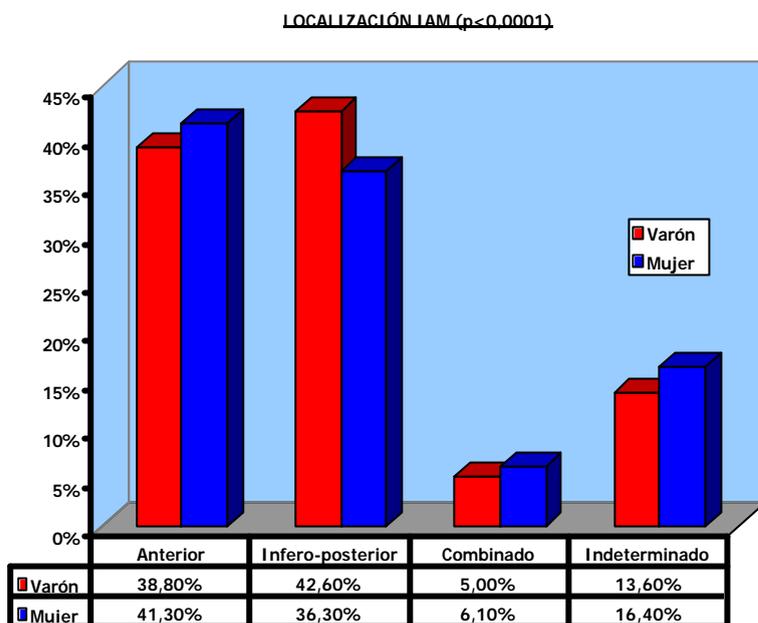


Grafico 5. Causa de exitus. DEM: Disociación Electromecánica.

#### 4.2.7. LOCALIZACIÓN IAM.

Un mayor porcentaje de mujeres (41,30%) localiza en el **segmento anterior** su IAM en comparación con los hombres (38,80%), mientras que éstos sufren con mayor frecuencia un infarto inferoposterior (42,60%), en comparación con las mujeres (36,30%) con una  $p<0.0001$ . Las mujeres tienen un mayor porcentaje de IAM combinado e indeterminado destacando las diferencias en este último, donde las mujeres sufren más infartos de localización no definida a diferencia de los varones.



**Gráfico 6. Localización del Infarto Agudo de Miocardio.**

#### **4.2.8. EXTENSIÓN ECG DEL IAM.**

Tanto el IAM Q como el no-Q con S-T elevado, aparece con un mayor porcentaje en mujeres que en varones (un 68,80% y un 12,60% respectivamente) con una  $p < 0,0001$ ; en cambio, en el resto de infartos, el porcentaje es mayor en los varones. **El infarto Q es el más frecuente tanto en varones como en mujeres.** Supone el primer IAM para el 17,2 % de los varones y para el 13,1% de las mujeres con una  $p < 0,0001$ . Es más frecuente que el IAM se complique en las mujeres (43,4%) que en los hombres (32,2%).

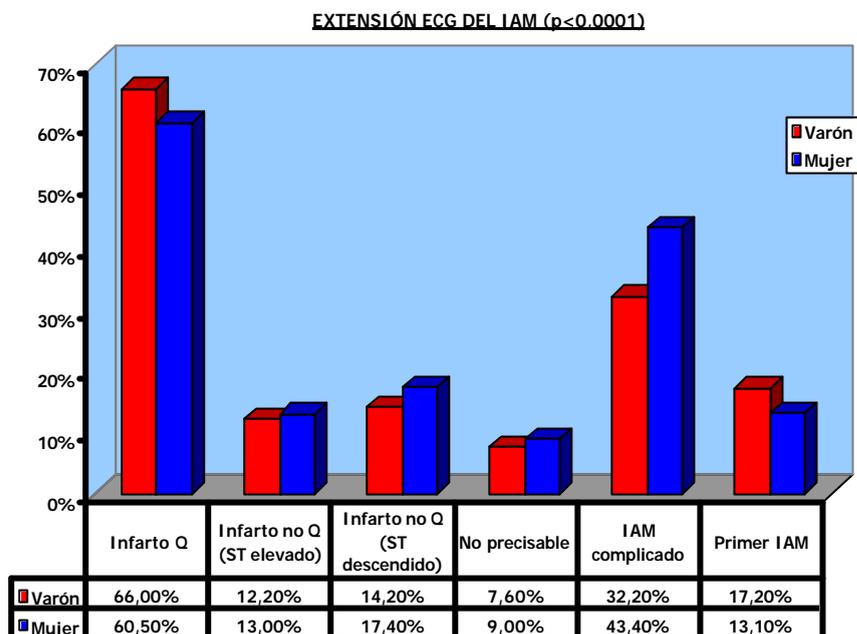


Gráfico 7. Extensión ECG del IAM.

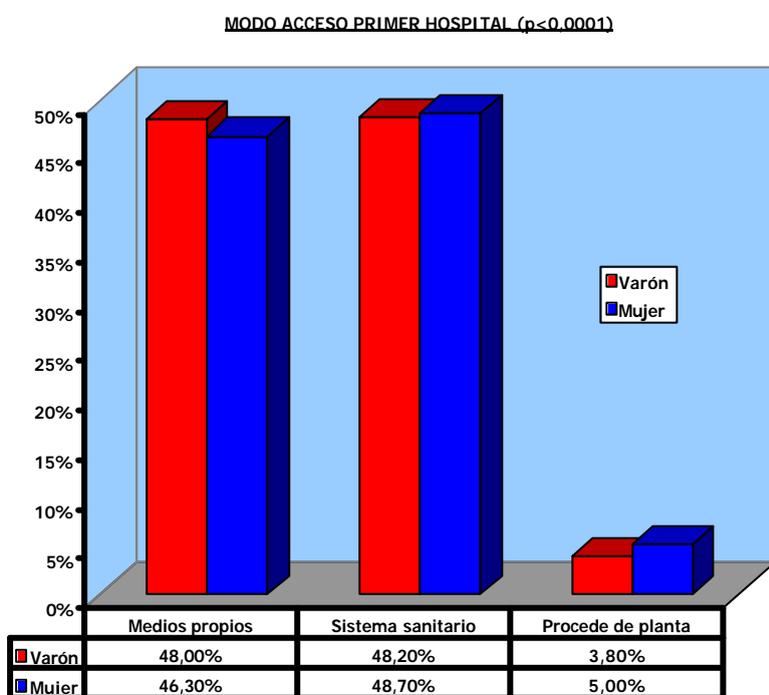
A la hora del diagnóstico enzimático, los hombres tenían **un pico de CPK** más elevado que las mujeres (1890,58 ± 1724,58 en los hombres y 1608,48 ± 1489,25 en las féminas). Estos datos sobre el pico de CPK aparece de forma más rápida en los varones (16,34 ± 8,67 horas) mientras que en las mujeres de media tienen que pasar 17,74±10.18 horas para disponer de este resultado analítico.

Sexo	Varón	Mujer	p
CPK pico máximo	1890,58±1724,58	1608,48±1489,25	<0,0001

Tabla 7. CPK pico máximo.

**4.2.9. MODO ACCESO PRIMER HOSPITAL.**

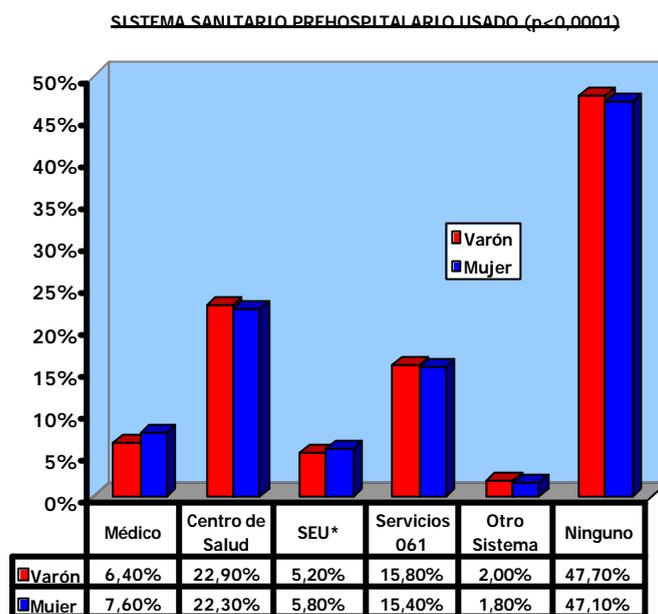
La mayoría de las personas que acceden al hospital con sospecha de IAM lo hacen remitido desde el propio sistema sanitario aunque le sigue muy cerca el porcentaje de gente que acude con sus propios medios al hospital. Las mujeres acuden con menos frecuencia que los hombres por sus propios medios al hospital (un 46% frente al 48%). Es mayor el número de mujeres que accede procedente de la planta (un 5% de ellas frente a un 3,80% de varones).



**Gráfico 8. Modo de Acceso Primer Hospital.**

**4.2.10. SISTEMA SANITARIO PREHOSPITALARIO USADO.**

El primer sistema sanitario prehospitalario usado por un paciente , ya sea del sexo que fuera, es acudir a un C. de Salud ( 22,90% de varones y un 22,30% de mujeres) seguido de cerca por los Servicios del 061 ( 15,40% de féminas frente a un 15,80% de varones). No hay diferencias significativas por sexo, aunque las mujeres por escaso margen utilizan con menos frecuencia que los hombres los sistemas sanitarios prehospitalarios establecidos.



**Gráfico 9. Sistema Sanitario Prehospitalario Usado. SEU\*: Servicio Especial de Urgencias.**

**4.2.11. SEXO Y LUGAR REALIZACIÓN TROMBOLISIS.**

La trombolisis se realiza en la UCI sobre todo en varones ( un 35,60% frente a un 29,50% de mujeres). También llama la atención el escaso porcentaje de trombolisis prehospitalaria y el que se realiza en Urgencias en ambos sexos. En todos los casos tanto a nivel de intensivos como en Urgencias o a nivel prehospitalario se realiza menos trombolisis a las mujeres.

**LUGAR REALIZACIÓN DE TROMBOLISIS ( $p < 0.0001$ )**

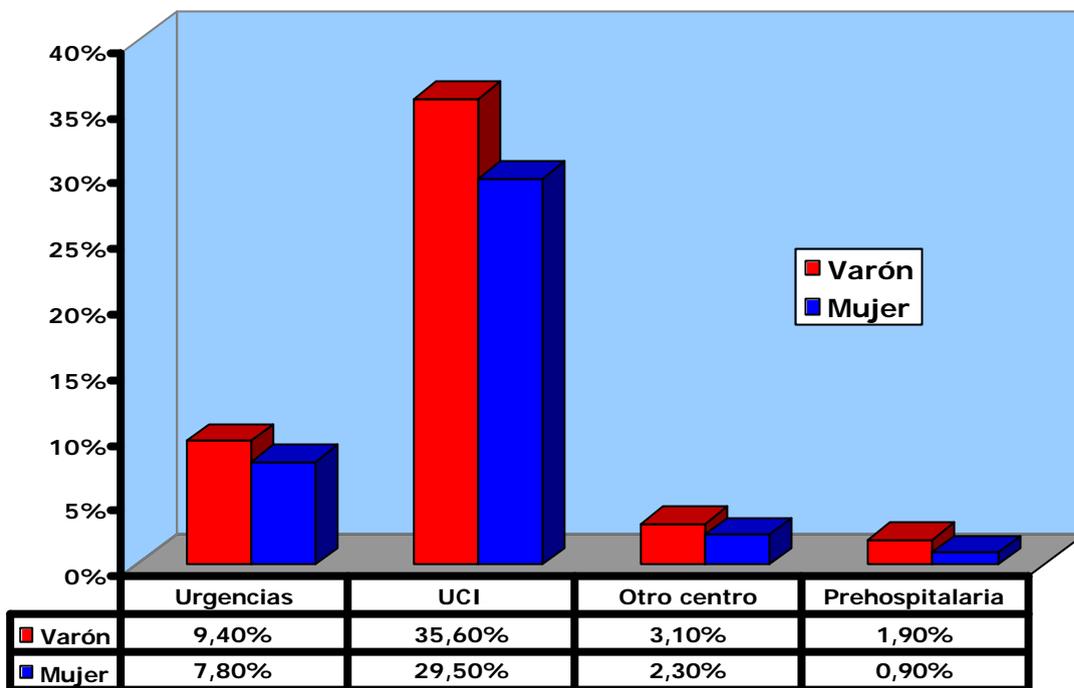


Gráfico 10. Lugar realización de fibrinólisis.

**PORCENTAJE DE TROMBOLISIS SEGÚN EL SEXO ( $p < 0.001$ )**

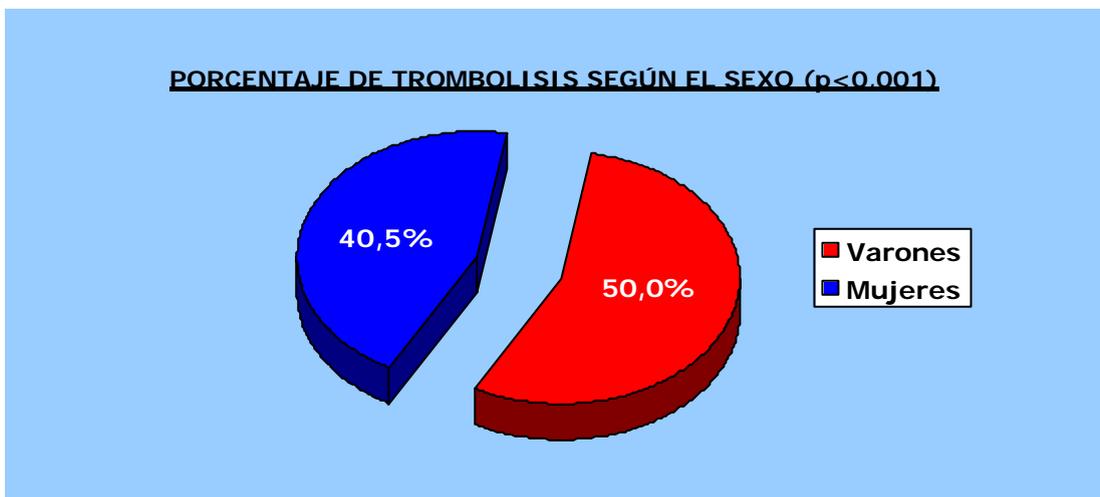


Gráfico 11. Porcentaje de trombolisis según el sexo.

**4.2.12. MOTIVO NO REALIZACIÓN TROMBOLISIS.**

El motivo más importante para no realizar trombolisis tanto en hombres como en mujeres es un ECG con ST descendido. El retraso en el diagnóstico se produce con más frecuencia en las mujeres (un 25,10% frente a un 23,90% de los varones) y esto supone que se les haga menos trombolisis por una causa reversible. También las mujeres tienen más contraindicaciones relativas que los hombres y se les hace menos trombolisis por fallo del sistema (un 3,30% de las mujeres frente a un 2,70% de los varones). Por último en las mujeres se aducen con más frecuencia razones de índole biológico para no realizarle este tipo de terapia (2,30% de los varones frente a un 4,70% de las mujeres).

Motivo no realización trombolisis (p<0,0001)	Varón	Mujer
Biológico	341(2,3%)	271(4,7%)
ECG con ST Descendido	5142(34,8%)	1981(34,2%)
ECG con ST elevado < 2mm	1123(7,6%)	405(7%)
Retraso	3531(23,9%)	1458(25,1%)
ECG normal	1280(8,7%)	378(6,5%)
Fallo del sistema	400(2,7%)	189(3,3%)
Contraindicaciones Relativas	968(6,5%)	405(7%)
Contraindicaciones Absolutas	351(2,4%)	167(2,9%)
Otra reperfusión	884(6%)	252(4,3%)
No disponibilidad	2(0%)	0(0%)
Otras	775(5,2%)	294(5,1%)

**Tabla 8. Motivo no realización de trombolisis.**

**4.2.13. TROMBOLÍTICO UTILIZADO.**

De forma significativa, el trombolítico más utilizado es el **tecneteplasa o TNK** (20% de varones y un 15,40% de mujeres), seguido de la pauta acelerada de **rtPA** (activador tisular del plasminógeno). La **estreptokinasa** es el trombolítico más utilizado en mujeres y se acerca en porcentaje de uso a la pauta acelerada de rtPA (9,40% y 9,60% de uso respectivamente). Esto cambia radicalmente con respecto a los hombres, donde es mucho mayor el uso de rtPA que el de estreptokinasa (15% y 6,40% respectivamente).

Trombolítico utilizado (p<0,0001)	Varones	Mujeres
SK (estreptoquinasa)	2188(6.4%)	1072(9.4%)
rtPA(activador tisular plasminogeno) acelerado	5130(15.0%)	1096(9.6%)
rtPA doble bolo	2156(6.3%)	467(4.1%)
APSAC	57(0.2%)	19(0.2%)
Uroquinasa	163(0.5%)	66(0.6%)
Tnk (tecneteplase)	6841(20.0%)	1745(15.4%)
rPA	167(0.5%)	26(0.2%)
Otro	400(1.2%)	101(0.9%)

Tabla 9. Trombolítico utilizado.

**4.2.14. COMPLICACIONES DE LA TROMBOLISIS.**

De los 16183 pacientes que se les realizó trombolisis sólo presentaron complicaciones el 8% (734) siendo más habitual que las sufriera el sexo femenino (el 4,9% frente al 3,1% de los varones p<0,0001). El ACV (Accidente Cerebro Vascular) aparece con mayor frecuencia entre las mujeres (1,0% frente al 0,90% de los varones) así como el hematoma más transfusión que es casi el doble más frecuente en mujeres (1,3% frente al 0,60%).

Complicaciones de trombolisis (p<0,0001)	Varones	Mujeres
Ninguna	16183(96.9%)	4213(95.1%)
Sí	517(3,1%)	217(4,9%)

Tabla 10. Complicaciones de la Trombolisis.

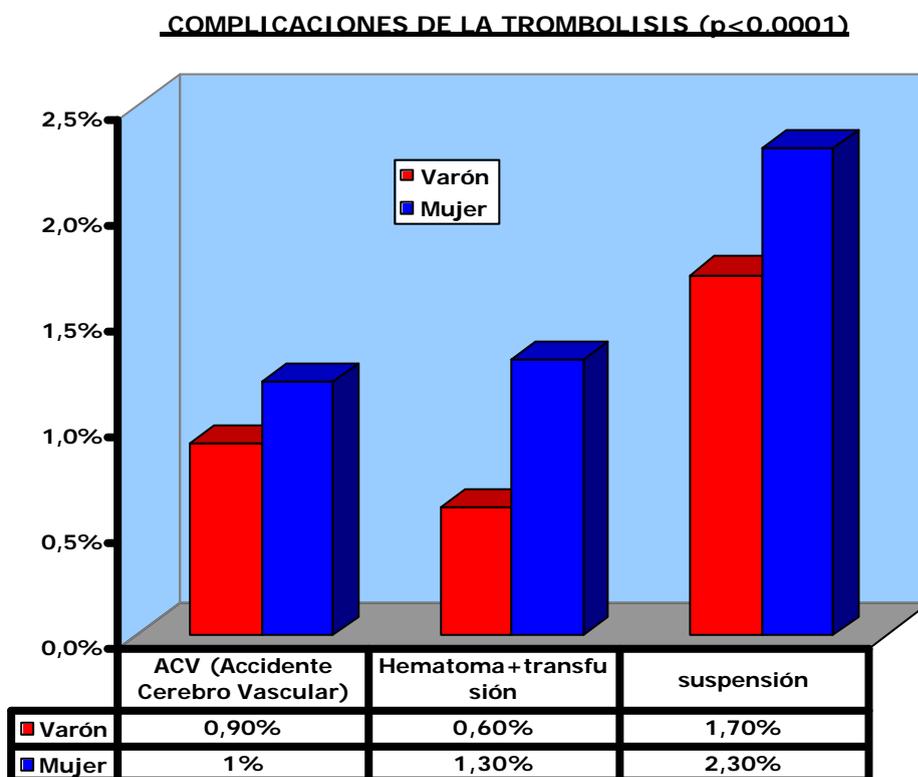


Gráfico 12. Complicaciones de la trombolisis.

**4.2.15. EFICACIA DE LA TROMBOLISIS.**

El escore de trombolisis es menos eficaz de forma significativa en las mujeres que en los hombres (en un 25,6% de las mujeres (1175) y en un 20,4% de los varones (3471) con una  $p < 0.0001$ ). En cuanto a los criterios que nos indican que la trombolisis ha sido eficaz existen diferencias significativas entre hombres y mujeres. Los hombres cumplen criterios enzimáticos, electrocardiográficos y aparecen arritmias de reperfusión más veces que en las mujeres, excepto en los criterios clínicos, donde hay menos diferencias (un 55,60% de los varones y un 52,10% de las mujeres).

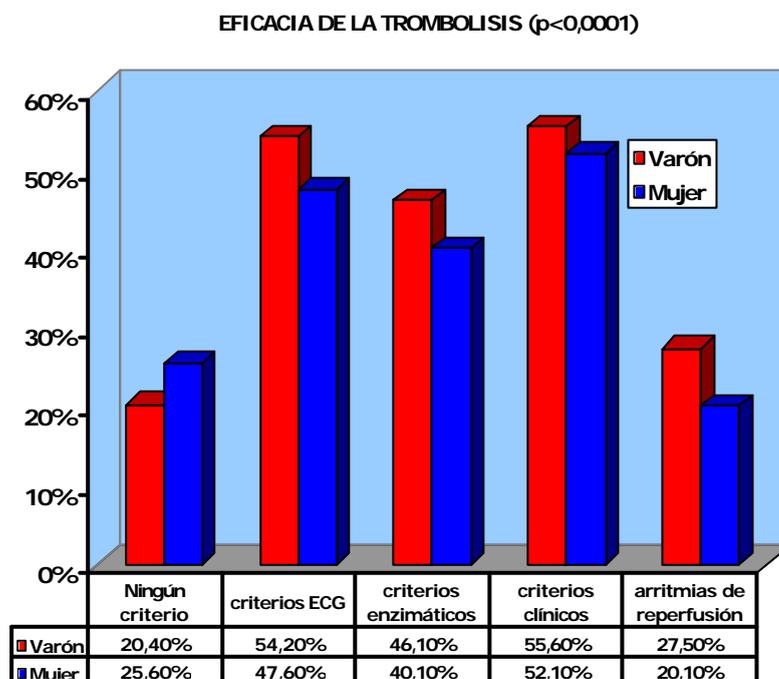


Gráfico 13. Eficacia de la trombolisis.

**4.2.16. KILLIP y APACHE.**

Tanto varones como mujeres sufren, en su mayor porcentaje (un 75,9% y un 62,2% respectivamente) el IAM sin signos de congestión pulmonar (Killip tipo I). El porcentaje va disminuyendo según aumenta el grado de Killip. Excepto en el grado I, **las mujeres presentan porcentajes más altos en los siguientes grados de killip** en comparación con los hombres; o dicho de otra manera, las mujeres tienen más probabilidad de presentar mayores signos de insuficiencia cardiaca en el IAM. La puntuación **Apache** en las primeras 24 horas es **mayor en las mujeres** que en los varones con una media de  $11,28 \pm 9,48$  en las mujeres y en los hombres de  $9,25 \pm 8,8$ .

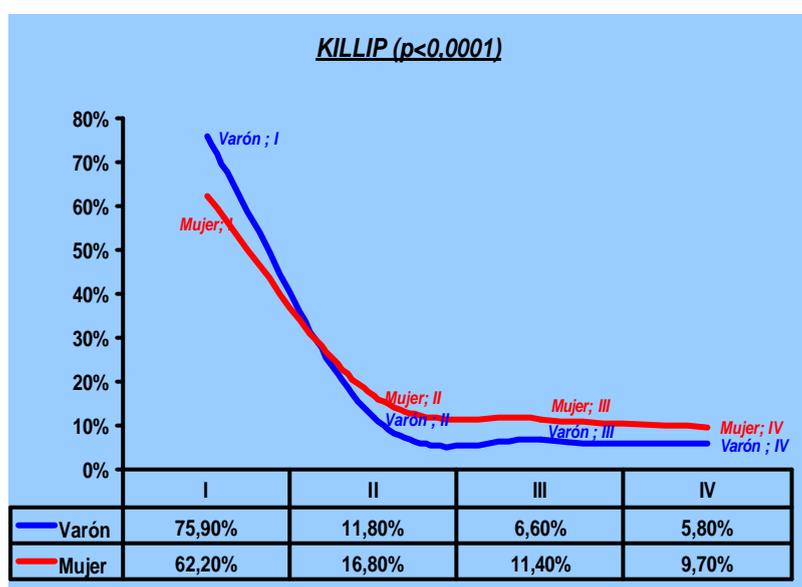


Gráfico 14. Killip.

Sexo	Varones	Mujeres
Apache 1ª 24 horas (p<0,0001)	9,25 ± 8.8	11,28 ± 9,48

Tabla 11. Apache en las 1ª 24 horas.

**4.2.17. ISQUEMIA PREVIA.**

Existe relación significativa entre sexo y sufrir un IAM previo con una  $p < 0.0001$ . Ocurre con otros eventos isquémicos como la angina. Los varones en comparación con las mujeres tienen más probabilidad de tener algún antecedente de IAM que de angina previa (un 17,6% frente a un 13%,  $p < 0.0001$ ) mientras que en las mujeres es al contrario: existen de forma significativa más antecedentes isquémicos de angina previa que de IAM (23,7% y 20,7% respectivamente,  $p < 0,0001$ ).

<i>Isquemia Previa</i>	<i>Varón</i>	<i>Mujer</i>	<i>p</i>
Angina Previa	7292(20,7%)	2788(23,7%)	<0,0001
IAM Previo	6192(17,6%)	1531(13%)	< 0,0001

Tabla 12. Isquemia Previa.

**4.2.18. REVASCULARIZACIÓN PREVIA.**

Un 75,7% de los hombres (26635) y un 76,7% de las mujeres (9027) no presentan de manera significativa ningún antecedente de intervención previa. Entre los pacientes que presentan antecedentes de revascularización previa, excepto en la colocación de stent, existe una relación significativa entre el sexo y haber sufrido un episodio de revascularización previo como angioplastia, injerto aortocoronario o ICP previa. Los varones tienen más antecedentes de revascularización previa de forma significativa que las mujeres y una mayor tendencia no significativa al uso de stent previo (2,1% de varones frente a un 1,4% de mujeres con  $p=0,002$ ).

<i>Intervención previa</i>	<i>Varón</i>	<i>Mujer</i>	<i>p</i>
Angioplastia	407(3,3%)	76(1,9%)	<0,0001
Stent	268(2,1%)	56(1,4%)	<0,0001
Injerto aorto coronario	805(2,3%)	156(1,3%)	<0,0001
ICP previo (ACTP +stent)	675(4,4%)	132(3,3%)	<0,0001

Tabla 13. Revascularización Previa.

**4.2.19. TEST DIAGNÓSTICOS PREVIOS.**

Con una  $p < 0,0001$ , tanto los test de esfuerzo como la coronariografía previa se realizan más a los varones que a las mujeres. En el caso concreto de los test de esfuerzo se realizan hasta más en hombres que en mujeres (un 8,4% frente a un 4,5%). En cambio, existe una tendencia no significativa de haber realizado previamente más ecocardios en mujeres que en hombres (14,2% de las féminas y un 13,4% de varones,  $p = 0,024$ ).

<i>Test diagnósticos previos</i>	<i>Varón</i>	<i>Mujer</i>	<i>p</i>
Ecocardiografía	4713(13,4%)	1674(14,2%)	<0,0001
Test de esfuerzo	2942(8,4%)	526(4,5%)	<0,0001
Coronariografía	3336(9,5%)	794(6,7%)	<0,0001

**Tabla 14. Test diagnósticos previos.**

**4.2.20. COMPLICACIONES CLÍNICAS.**

Las mujeres presentan mayores complicaciones clínicas que los hombres. Los reinfartos son más frecuentes en las mujeres que en los hombres. (3,5% frente a un 2,9%,  $p < 0,0001$ ). También es más alto la proporción de **angina postIAM que aparece en mujeres** en comparación con los varones: un 6,0% frente a un 5,1%. La pericarditis, en cambio, aparece más veces en los hombres que en las mujeres (un 2,4% frente a un 1,9%). Con un 3,3% frente a un 2,7% de varones, las mujeres tienen más probabilidad de padecer infecciones. También sufren más disociación electromecánica que los hombres. No aparece ninguna complicación clínica en el 79,8 % de los varones y en el 73,1% de las mujeres.

<i>Complicaciones clínicas</i>	<i>Varón</i>	<i>Mujer</i>	<i>p</i>
IAM si no es diagnostico principal	555(1,6%)	238(2,0%)	0,001
extensión-reinfarto	1009(2,9%)	410(3,5%)	0,001
pericarditis	840(2,4%)	227(1,9%)	0,004
angina postinfarto	1803(5,1%)	707(6,0%)	<0,0001
disociación electromecánica	531(1,5%)	368(3,1%)	<0,0001
proceso infeccioso	934(2,7%)	392(3,3%)	<0,0001
intolerancia psíquica	738(2,1%)	329(2,8%)	<0,0001

Tabla 15. Complicaciones Clínicas.

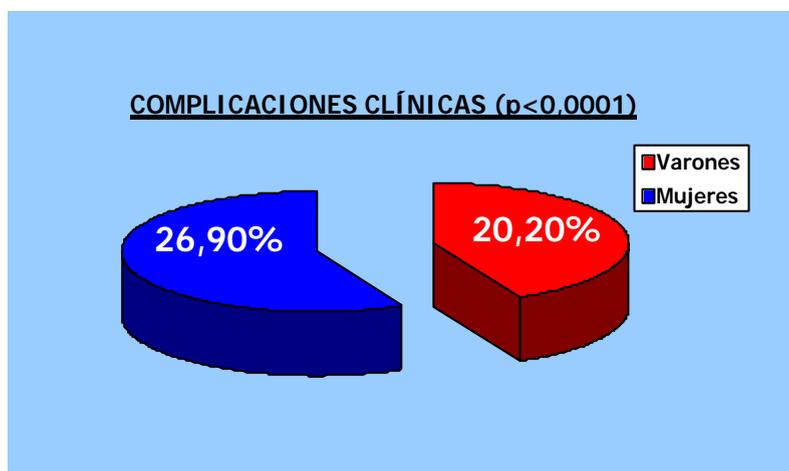


Gráfico 15. Complicaciones Clínicas.

**4.2.21. COMPLICACIONES HEMODINÁMICAS.**

Tanto el fallo cardíaco derecho como el shock cardiogénico aparecen en mayor porcentaje en las mujeres, lo que tendría relación también con el grado de Killip, ya que se observa que las mujeres presentan mayor grado de Killip que los hombres. Las mujeres presentan mayor frecuencia de HTA sistémica severa (3,30%) que los hombres (2,40%). El taponamiento cardíaco aparece en un mínimo porcentaje como complicación y con resultados significativos a favor de las mujeres. De forma global no aparece ninguna complicación hemodinámica en el 87% de los varones y en el 78,2% de las mujeres.

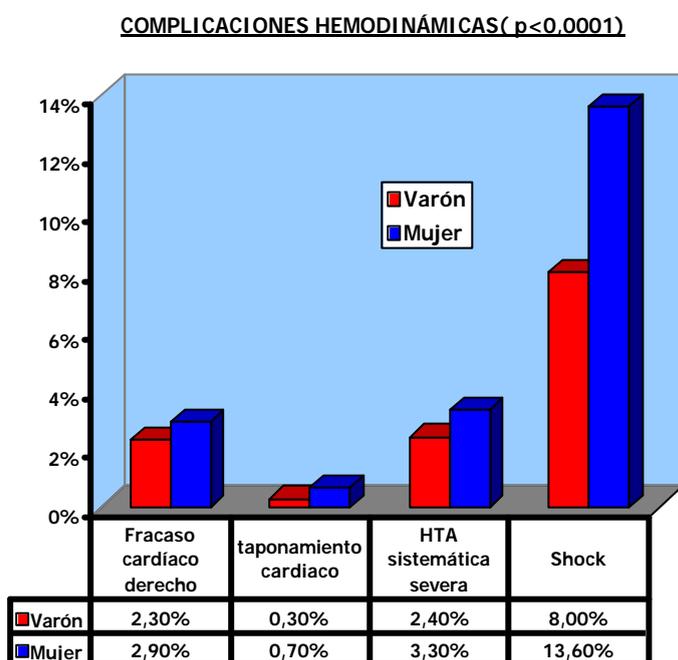
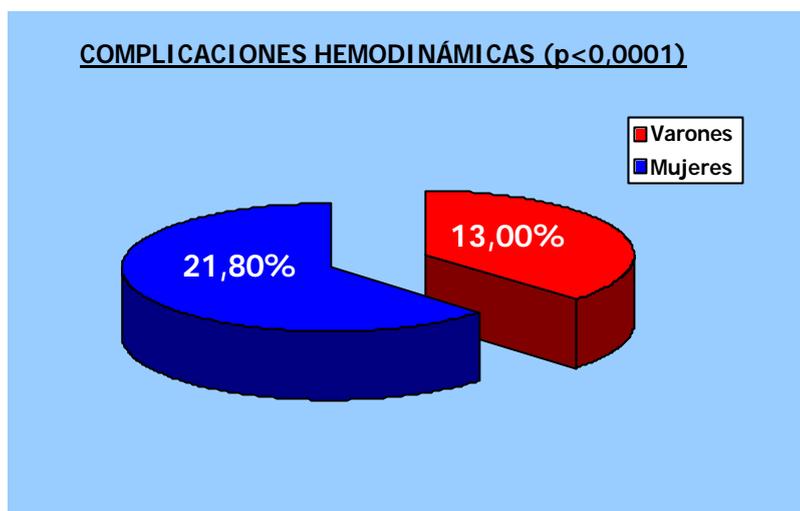


Gráfico 16. Complicaciones Hemodinámicas (1).



**Gráfico 17. Complicaciones Hemodinámicas (2).**

#### **4.2.22. COMPLICACIONES ELÉCTRICAS.**

Los varones (28,9%) tienen menos complicaciones eléctricas que las mujeres (32,8%). De entre las que aparecen, la taquicardia ventricular en salvas y la sostenida aparece con mayor frecuencia en varones que en féminas. La taquicardia sinusal persistente se registra como complicación eléctrica más en mujeres (2,7%) que en hombres (2,0%). Las taquiarritmias que necesitan soporte vital son más frecuentes también en mujeres que en hombres (11% frente a 7,4% con una  $p < 0,0001$ ). En cuanto a las bradiarritmias, éstas se registran con mayor frecuencia de manera significativa en mujeres que en varones (6,3% de ellas frente a un 5,3% de los hombres con una  $p < 0,0001$ ).

**COMPLICACIONES ELÉCTRICAS (p<0,0001)**

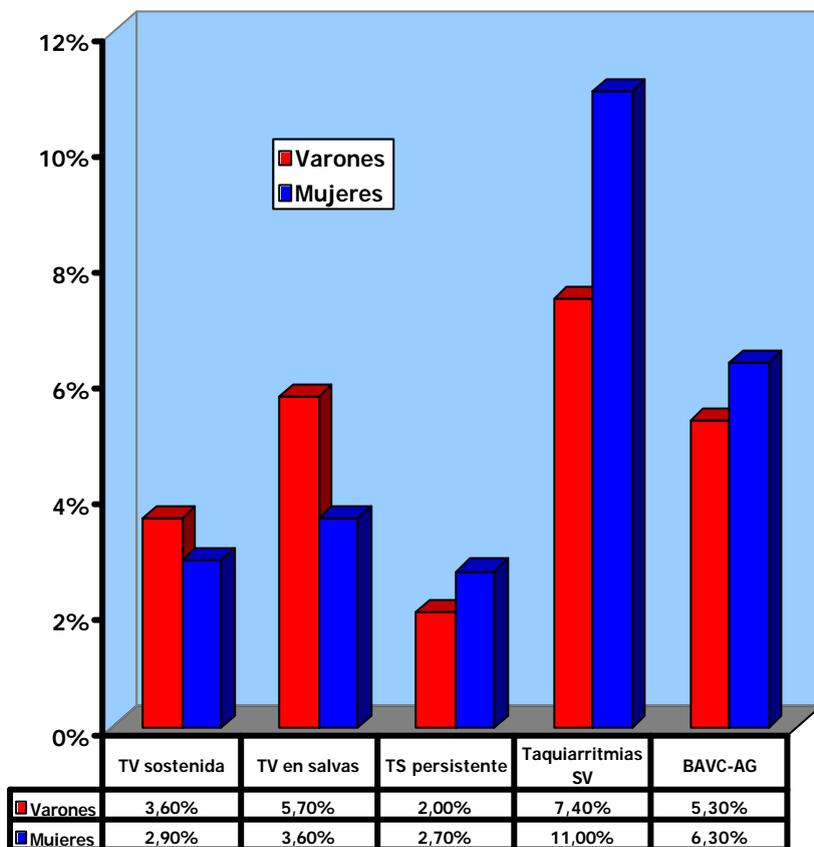


Gráfico 18. Complicaciones eléctricas (1).

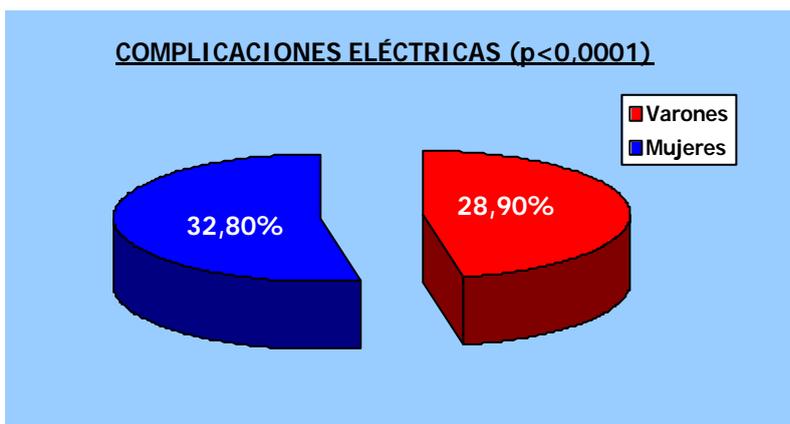


Gráfico 19. Complicaciones eléctricas (2).

**4.2.23. COMPLICACIONES MECÁNICAS.**

Como ocurre con las complicaciones clínicas, **el sexo femenino sobrepasa al masculino con una mayor incidencia de efectos adversos de carácter mecánico.** Tanto en la complicación mecánica más frecuente (rotura de pared libre) como en la rotura septal (que aparece con menor grado en nuestro estudio), así como en la insuficiencia mitral, el porcentaje de mujeres que sufre algún tipo de estas complicaciones es superior al de hombres. La mayor diferencia en cuanto a porcentajes de aparición ocurre con la **rotura de pared libre**, donde la sufren las mujeres con un porcentaje de 1,1% frente a un 0,5% de los varones.

<i>Complicaciones mecánicas</i>	<i>Varón</i>	<i>Mujer</i>	<i>p</i>
insuficiencia mitral por disfunción rotura papilar	131(0,4%)	79(0,7%)	<0,0001
rotura septal	56(0,2%)	44(0,4%)	<0,0001
rotura de pared libre	180(0,5%)	133(1,1%)	<0,0001

Tabla 16. Complicaciones mecánicas.

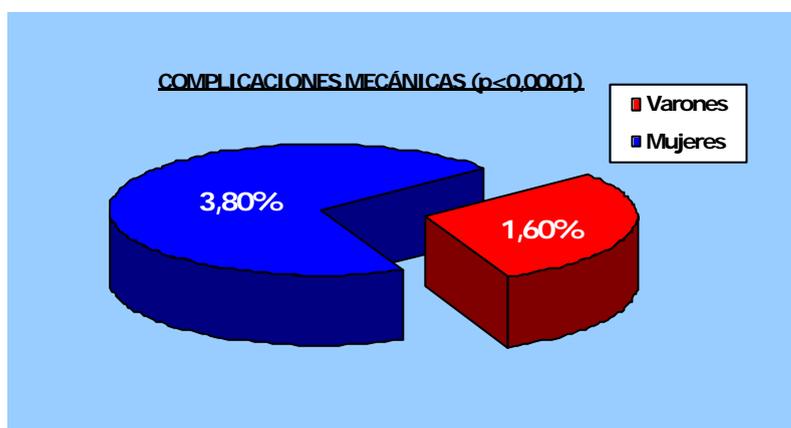
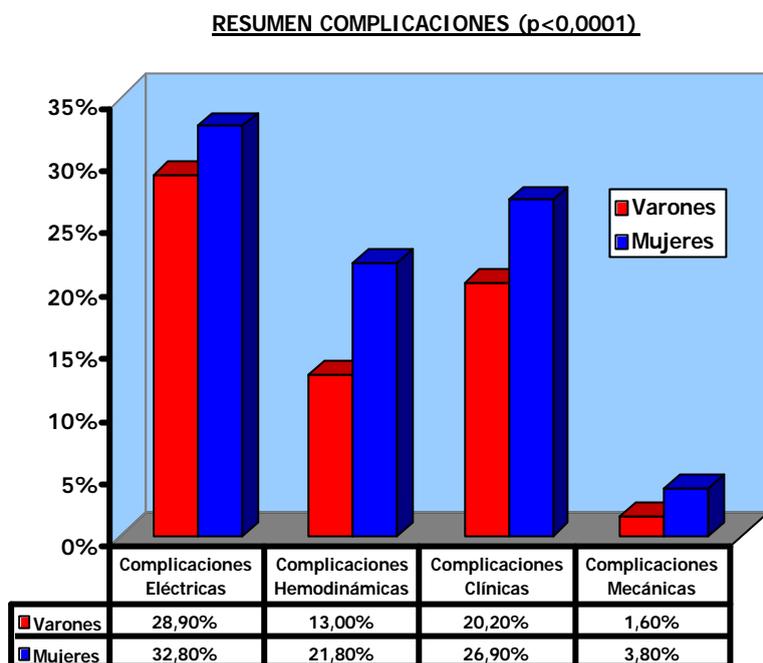


Gráfico 20. Complicaciones mecánicas.



**Gráfico 21. Resumen de las Complicaciones. Se aprecia que las mujeres de forma global tienen más complicaciones que los hombres.**

**4.2.24. OTRAS COMPLICACIONES.**

En cuanto a las complicaciones asociadas a las técnicas usadas en UCI, lo habitual de forma significativa en ambos sexos es que no aparezca ningún tipo de complicación. El hematoma significativo suele ser más frecuente en mujeres que en varones (1,5% frente a un 0,8%, p<0,0001).

<b>Complicaciones asociadas a técnicas de UCI</b>	<b>Varón</b>	<b>Mujer</b>	<b>p</b>
<b>Ninguna</b>	<b>12241 (97,9%)</b>	<b>3958 (97,1%)</b>	<b>0,002</b>
<b>Hematoma significativo</b>	<b>104 (0,8%)</b>	<b>60 (1,5%)</b>	<b>&lt; 0,0001</b>

**Tabla 17. Complicaciones asociadas a técnicas de UCI.**

En cuanto a las complicaciones asociadas al uso de la medicación en las unidades de cuidados intensivos, lo más habitual y significativo es que no haya ningún tipo de complicación (en un 96,5% de los varones y en un 95,6% de las mujeres). La taquiarritmia aparece con mayor frecuencia en mujeres de forma significativa en comparación con los hombres (0,6% y 0,3%, respectivamente,  $p=0,020$ ). La hipertensión arterial marcada tiene una tendencia ligeramente superior significativa en las mujeres (2,7%) y menos en los hombres (2,0%).

<i>Complicaciones asociadas al uso de la medicación</i>	<i>Varón</i>	<i>Mujer</i>	<i>p</i>
Ninguna	12066(96,5%)	3898(95,6%)	0,008
Taquiarritmia significativa	43(0,3%)	25(0,6%)	0,020
Hipertensión Arterial marcada	244(2,0%)	109(2,7%)	0,006

Tabla 18. Complicaciones asociadas al uso de la medicación.

#### 4.2.25. TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS EN UCI.

Resalta, de manera significativa ( $p=0,006$ ), el mayor uso de la ecocardiografía en las mujeres (28,2%) que en los hombres (20%). Al contrario de lo que ocurre con la ecocardiografía, la coronariografía se realiza de forma significativa de forma más frecuente en los varones (15,1%) que en las mujeres (12,5%). El catéter de Swan-Ganz se usa de forma significativa con más frecuencia en mujeres (2,0%) que en varones (1,5%).

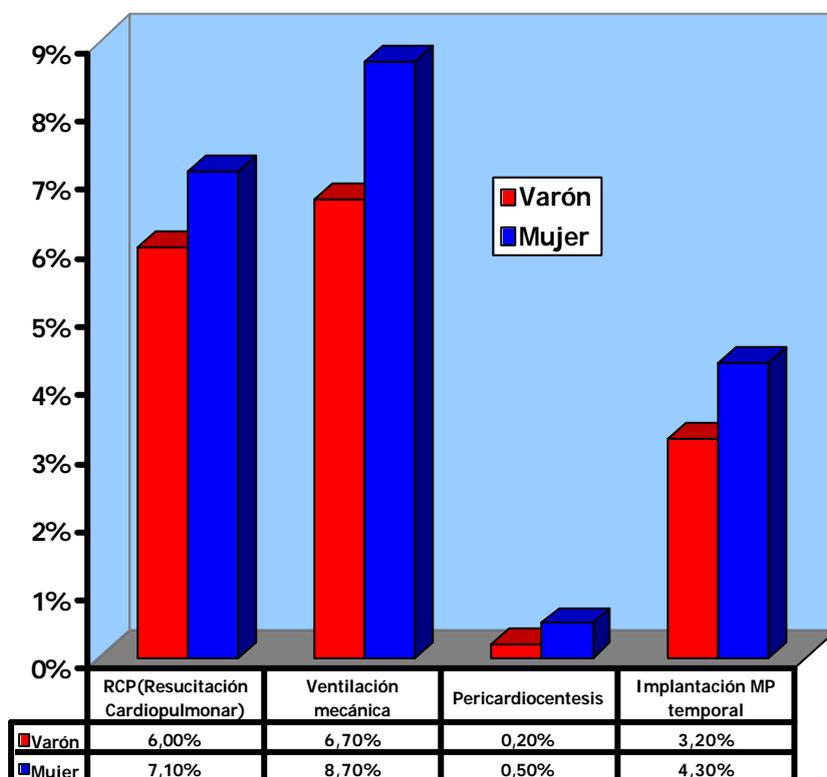
<i>Test diagnósticos en UCI</i>	<i>Varón</i>	<i>Mujer</i>	<i>p</i>
ecocardiografía	9443(26,8%)	3313(28,2%)	0,006
Swan-Ganz	515(1,5%)	233(2,0%)	<0,0001
Coronariografía	5312(15,1%)	1466(12,5%)	<0,0001
isótopos	196(0,6%)	31(0,3%)	<0,0001
TAC	362(1,0%)	152(1,3%)	0,018

Tabla 19. Test Diagnósticos en UCI.

**4.2.26. TÉCNICAS TERAPÉUTICAS EN UCI.**

La ventilación mecánica, la implantación de marcapasos temporal o las maniobras de RCP se realizan de forma significativa con más frecuencia en las mujeres que en los hombres. No ocurre así con las técnicas terapéuticas propias de la cardiopatía isquémica como la ICP o la angioplastia de rescate, que se realizan de forma más frecuente en los varones que en las mujeres ( un 13% frente a un 9,40%, respectivamente). Las maniobras de RCP avanzada se realizan más en las mujeres (82,7%) que en los hombres (63,6%) mientras que la RCP más desfibrilación se realiza más en los varones (60,9%) que en las mujeres (39,1%). El injerto aortocoronario se realiza con más frecuencia en varones (2,3%) que en mujeres (1,3%). En cuanto a la angioplastia primaria no encontramos diferencias significativas a la hora de su realización según el sexo ( $p=0,704$ ), aunque existe una ligera tendencia a realizarla más en hombres (1,5%) que en mujeres (1,4%).

**TÉCNICAS TERAPÉUTICAS EN UCI ( $p<0,0001$ )**



**Gráfico 22. Técnicas Terapéuticas en UCI.**

Técnicas Terapéuticas	Varón	Mujer	p
Angioplastia -Stent	4138 (11,8%)	1064 (9,0%)	<0,0001
Angioplastia de rescate	146 (1,2%)	15 (0,4%)	<0,0001
Angioplastia Primaria	186 (1,5%)	57 (1,4%)	0,704
Injerto aortocoronario	805 (2,3%)	156 (1,3%)	<0,0001

Tabla 20. Técnicas terapéuticas: ICP y cirugía del injerto aortocoronario.

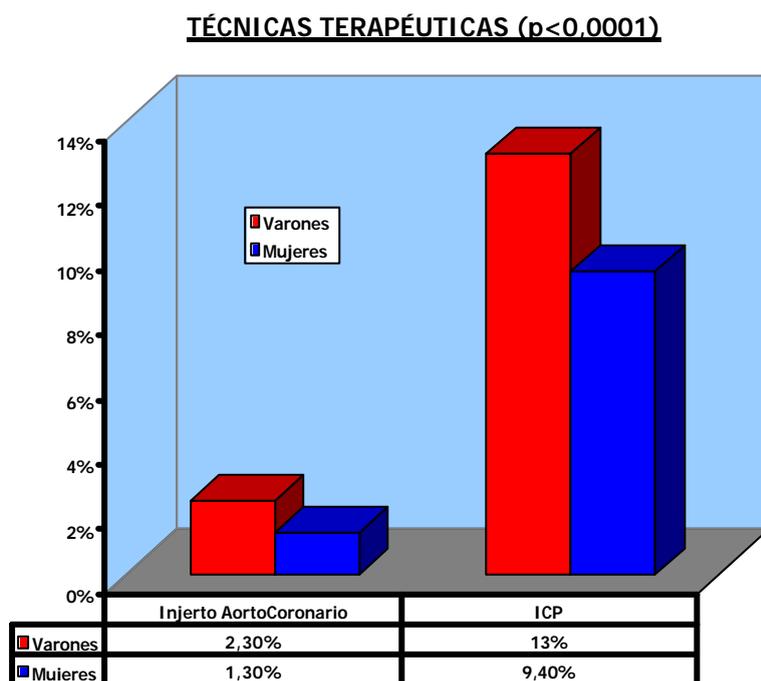


Gráfico 23. Técnicas Terapéuticas: ICP e Injerto Aortocoronario.

**4.2.27. TRATAMIENTO PREHOSPITALARIO.**

A las mujeres se le aplica menos tratamiento prehospitalario que a los varones (un 77,2% de las mujeres frente a un 75,2% de los varones con una  $p < 0,0001$ ). Se les administra menos AAS y nitroglicerina sublingual. El ECG se realiza al 43,6% de las mujeres frente al 46,5% de los varones. Hay una diferencia de casi 3 puntos a favor de la monitorización más frecuente en hombres. Aunque los resultados con la desfibrilación son significativos (2,3% de los varones frente al 1,7% de las mujeres,  $p=0,002$ ), hay una tendencia a un menor uso de esta técnica entre las mujeres.

<i>Tratamiento prehospitalario</i>	<i>Varón</i>	<i>Mujer</i>	<i>p</i>
<b>NTG sublingual</b>	<b>12136(50,7%)</b>	<b>3635(46,3%)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>AAS (Acido AcetilSalicílico)</b>	<b>8898(37,2%)</b>	<b>2590(33,0%)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>ECG</b>	<b>11143(46,5%)</b>	<b>3424(43,6%)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Vía venosa</b>	<b>8386(35,0%)</b>	<b>2568(32,7%)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Tratamiento IV</b>	<b>6840(28,6%)</b>	<b>2056(26,2%)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Monitorización</b>	<b>6308(26,4%)</b>	<b>1872(23,8%)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Desfibrilación</b>	<b>543(2,3%)</b>	<b>133(1,7%)</b>	<b>0,002</b>

**Tabla 21. Tratamiento Prehospitalario.**

**4.2.28. FÁRMACOS.**

- FÁRMACOS DE MAYOR USO EN VARONES.**

Los fármacos de mayor uso en varones son los que más están indicados para la cardiopatía isquémica aguda. Tanto los antiagregantes como los fibrinolíticos se usan más en varones que en mujeres de forma significativa siendo la diferencia mayor con los

antiagregantes (96,0% de varones frente a un 94,8% de mujeres con una  $p < 0,0001$ ). También con los betabloqueantes existe una mayor tendencia a su uso de forma significativa en hombres sobre todo en la forma de administración intravenosa (9,0% de hombres y un 6,6% de mujeres con una  $p < 0,0001$ ). Otros fármacos como los hipolipemiantes y los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa se usan también más varones (16,3% de varones y un 15,1% de mujeres con una  $p = 0,023$ ).

<b>FÁRMACOS DE MAYOR USO EN VARONES</b>	<b>Varón</b>	<b>Mujer</b>	<b>p</b>
antiagregantes	33768(96,0%)	11154(94,8%)	<0,0001
fibrinolíticos	16797(47,7%)	4543(38,6%)	<0,0001
heparina terapéutica	9161(73,3%)	2258(66.2%)	<0,0001
betabloqueantes iv	3164(9,0%)	777(6,6%)	<0,0001
betabloqueantes orales	17111(48,6%)	4747(40,3%)	<0,0001
hipolipemiantes	10470(29,8%)	3196(27,2%)	<0,0001
IIb/IIIa	3142(16,3%)	975(15,1%)	0,023

Tabla 22. Fármacos de mayor uso en varones.

• **FÁRMACOS DE MAYOR USO EN MUJERES.**

Los calcioantagonistas se utilizan más en las mujeres (7,5% de varones y un 8,1% de mujeres con una  $p=0,034$ ). Los ionotrópicos parenterales se usan más en mujeres (11.3% de varones y un 17,3% de mujeres con una  $p <0,0001$ ) al igual que la digoxina (4,9% de varones y 8,5% de mujeres con una  $p <0,0001$ ). Los antiarrítmicos se usan más en mujeres (13,7%) que en hombres (11,7%) al igual que los vasodilatadores intravenosos (1,5% de varones y 1,9% de mujeres con una  $p=0,006$ ).

<b>FÁRMACOS DE MAYOR USO EN MUJERES</b>	<b>Varón</b>	<b>Mujer</b>	<b>p</b>
Heparina Profiláctica	4227(33,8%)	1468(36,0%)	0,01
calcioinhibidores	2637(7,5%)	953(8,1%)	0,034
inhibidores ECA	17211(48.9%)	6294(53,5%)	<0,0001
Inotrópicos parenterales	3961(11.3%)	2037(17,3%)	<0,0001
digoxina	615(4,9%)	345(8,5%)	<0,0001
vasodilatadores iv	534(1,5%)	222(1,9%)	0,006
diuréticos	6540(18,6%)	3665(31,1%)	<0,0001
antiarrítmicos	4126(11,7%)	1615(13,7%)	<0,001
antivitaminas K	287(0.8%)	130(1,1%)	0,004
otros	7318(20,8%)	2608(22.2%)	0,002

Tabla 23. Fármacos de mayor uso en mujeres.

### 4.3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

A continuación, relatamos los principales resultados del análisis multivariante según los objetivos propuestos.

#### 4.3.1. RESULTADOS SOBRE CORONARIOGRAFÍA Y SEXO.

Al analizar mediante relación logística binaria la realización de coronariografías hemos detectado que las variables independientes que permanecen asociadas a dicha técnica diagnóstica son: el sexo femenino, la edad, la extensión del IAM, El sexo femenino se mantiene asociado de forma independiente e inversamente a la realización de coronariografía. La tasa de correcta clasificación se asienta en el 91,5% de los casos con un total de casos perdidos de 1236 (2,6%). No se observan interacciones.

CORONARIOGRAFÍA	Significación	Odds Ratio ajustadas (razón de ventajas u oportunidad)	I.C. < 95,0%)
Sexo femenino	<0,0001	0,726	0,65- 0,81
edad	<0,0001	0,966	0,96-0,97
EXTENSIÓN IAM Q	<0,0001		
No Q ST Elevado	<0,0001	1,284	1,14 - 1,44
No Q ST Descendido	<0,0001	1,631	1,46 - 1,82
No Precisable	<0,0001	1,342	1,14 - 1,57
Tabaco	<0,0001	0,534	0,47 - 0,56
Exfumador	0,01	1,141	1,03 - 1,26
HTA	0,001	1,145	1,05 - 1,24
Colesterol	<0,0001	1,557	1,44 - 1,68
Diabetes	0,002	1,141	1,05 - 1,24
ACVA-AIT	0,039	0,852	0,73 - 0,99
Angina Previa	<0,0001	6,867	6,34 - 7,43
IAM previo	<0,0001	13,348	12,30 - 14,47
Shock	<0,0001	1,264	1,12 - 1,43
Constante	<0,0001	0,136	

Tabla 24. Factores asociados a la CORONARIOGRAFÍA en el análisis multivariante.

**4.3.2. RESULTADOS SOBRE ECOCARDIO Y SEXO.**

A las mujeres se les hace un 10% más de ecocardiografías que a los hombres ( OR 1,106 con IC de 1,02 a 1,20 al 95%). La tasa de correcta clasificación fue del 87,2% de los casos con un total de casos perdidos de 1236 (2,6%). No se observan interacciones.

<b>ECOCARDIOGRAFÍA</b>	<b>Significación</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>I.C. &lt; 95,0%</b>
Sexo femenino	0,019	1,106	1,02- 1,20
EXTENSIÓN IAM Q	<0,0001		
No Q ST elevado	0,002	1,167	1,06-1,29
No Q ST descendido	<0,0001	1,512	1,39-1,65
No precisable	<0,0001	1,675	1,47-1,91
KILLIP	<0,0001		
1			
2	<0,0001	1,246	1,14-1,37
3	<0,0001	1,486	1,34-1,65
4	<0,0001	1,584	1,41-1,77
Tabaco	<0,0001	0,782	0,72-0,86
Exfumador	<0,0001	1,207	1,11-1,32
HTA	<0,0001	1,332	1,25-1,43
Colesterol	<0,0001	1,288	1,21-1,38
ACVA + AIT	<0,0001	1,324	1,18-1,49
Hª Familiar	0,007	1,183	1,05-1,34
Angina previa	<0,0001	3,828	3,59-4,09
IAM previo	<0,0001	10,358	9,71-11,06
Constante	<0,0001	0,029	

Tabla 25. Factores asociados a la ECOCARDIOGRAFÍA en el análisis multivariante.

**4.3.3. RESULTADOS SOBRE TROMBOLISIS Y SEXO.**

Se hace un 12% menos de trombolisis en mujeres en relación con los varones ( OR 0,87 con IC 0,83 a 0,94 al 95%). Tasa correcta clasificación 97,4%. Pérdidas 1,8%. No se observan interacciones.

<b>TROMBOLISIS</b>	<b>Coeficiente</b>	<b>Significación</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>I.C. &lt; 95,0%</b>
Sexo femenino	-0,128	<0,0001	0,88	0,83-0,94
edad	-0,009	<0,0001	0,99	0,99-0,99
<b>EXTENSIÓN IAM Q</b>		<0,0001		
No Q ST Elevado	-0,662	<0,0001	0,52	0,48-0,55
No Q ST Descendido	-3,562	<0,0001	0,02	0,01-0,03
No precisable	-1,644	<0,0001	0,19	0,17-0,22
<b>KILLIP</b>		<0,0001		
1				
2	0,031	0,355	1,03	0,97-1,10
3	-0,315	<0,0001	0,73	0,67-0,79
4	-0,095	0,125	0,91	0,80-1,03
<b>Tabaco</b>		<0,0001		
Exfumador	0,231	<0,0001	1,26	1,18-1,34
HTA	0,103	0,001	1,11	1,04-1,18
Colesterol	-0,053	0,018	0,94	0,91-0,99
Diabetes	0,063	0,007	1,06	1,02-1,12
Diabetes	-0,138	<0,0001	0,87	0,83-0,92
<b>ACVA+AIT</b>		<0,0001		
Angina previa	-0,523	<0,0001	0,59	0,54-0,65
IAM previo	-0,088	0,001	0,91	0,87-0,97
Shock	-0,246	<0,0001	0,78	0,73-0,83
Shock	0,188	<0,0001	1,21	1,09-1,34
Constante	1,082	<0,0001	2,95	

Tabla 26. Factores asociados a la TROMBOLISIS en el análisis multivariante.

#### **4.3.4. RESULTADOS SOBRE ICP Y SEXO.**

El sexo no actúa como variable independiente con respecto a la ICP ni tampoco con respecto a la cirugía del injerto aorto -coronario porque, quizás, se siguen haciendo pocas y por tanto no existe muestra suficiente para poder establecer las diferencias. La tasa de correcta clasificación fue del 75%.

#### **4.3.5. RESULTADOS SOBRE MORTALIDAD Y SEXO.**

El sexo no actúa como variable independiente con respecto a la mortalidad. Interacciona con muchas variables .Tasa de correcta clasificación del 95%.

## **5. DISCUSIÓN**

El **registro ARIAM** ha supuesto una herramienta fundamental en el manejo de los pacientes coronarios ingresados en nuestras UCI/UCC. Recoge un número importante de pacientes de hospitales de la red pública y privada de la mayoría de las Comunidades Autónomas españolas y su objetivo principal es administrar el tratamiento fibrinolítico en el tiempo más corto preciso, con la divisa que **“el tiempo es oro”**. Ha aportado la creación de las prioridades ARIAM, modelo sencillo de clasificar a los pacientes a la hora de aplicar adecuadamente el tratamiento fibrinolítico. Es un registro continuo que ha generado una importante base de datos.

Durante el período de tiempo que estudiamos se han recogido 74685 pacientes de los cuales 47718 presentaron IAM. Este registro es tan sólo equiparable a otros grandes registros europeos como 1) el registro israelí **“SPRINT”** que comparó dos periodos de estudio uno desde 1981-1983 y el segundo desde 1992-1994 con más de 6000 pacientes<sup>(58)</sup> y 2) el más ambicioso de todos, el registro **“NRMI”**, en los Estados Unidos de América, que en el tercer periodo, (el NRMI 3), ya sumaba más de 1 millón de pacientes<sup>(48)</sup>, y que actualmente se encuentra en su cuarta fase, el NRMI 4<sup>(50)</sup>, incluyendo más de 1,5 millones de pacientes. En España ninguno de los otros registros de cardiopatía isquémica existentes hasta la fecha recogen un número tan amplio de pacientes. El registro internacional **“MONICA”**<sup>(20)</sup>, de tipo poblacional, recogió a 79.625 pacientes desde 1985-1990. Los ensayos clínicos están diseñados para medir un determinado efecto terapéutico, engloban a un número amplio de pacientes y realizan una selección de los pacientes en cuanto a edad, horas de evolución del IAM o estado clínico previo. Los más importantes se describen a continuación, empezando por los más antiguos: El **GISSI 1**<sup>(14)</sup> (“Grupo Italiano per lo Studio della streptochinase nell`Infarto miocardio”) recogió 11.806 pacientes con IAM de menos de 12 horas de evolución para estudiar la eficacia de streptokinasa (SK) vs. placebo, encontrando una mortalidad a las 3 semanas del 10,7% versus 13% en el grupo placebo.

El **ISIS 2**<sup>(9)</sup> (Second International Study of Infarct Survival collaborative group) estudió 17.187 pacientes de 417 hospitales con sospecha de IAM en las primeras 24 horas de evolución encontrando a los 35 días una disminución de la mortalidad con SK del 9,2% versus 12% con placebo, 9,34% con Aspirina versus 13,2% placebo y 8% con SK más Aspirina versus 13,2% placebo. El ensayo **GUSTO**<sup>(36)</sup> (Global Utilization of Streptokinase and Tissue plasminogen activator for Occluded coronary arteries) incluyó más de 41.021 pacientes de 1081 hospitales, de 15 países, diagnosticado de IAM de menos de 6 horas de evolución a los que se asignaron cuatro pautas diferentes de trombolíticos; encontrando que la mortalidad a los 30 días fue del 7,2% para SK más heparina subcutánea, 7,4% para SK más heparina intravenosa, 6,3% para rt-PA en pauta acelerada más heparina intravenosa y un 7% para la combinación de SK y rt-PA.

Entre los ensayos clínicos más recientes tenemos el **GUSTO V** <sup>(311)</sup> que recoge a 16.588 pacientes durante las primeras 6 horas de los síntomas y que compara la eficacia de dos terapias: reteplase a la dosis estándar y reteplase a mitad de dosis asociando abciximab. El objetivo principal del citado estudio fue la mortalidad a los 30 días y los secundarios complicaciones como reinfarto, ACV, isquemia recurrente, hemorragia intracerebral y no intracerebrales y mortalidad al año. Los resultados fueron los siguientes: un 5,9% de mortalidad en el grupo de reteplase y un 5,6% en el grupo de reteplase más abciximab sin encontrar diferencias significativas. El **ASSENT-1** <sup>(312)</sup> (the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Régimen) analizó un total de 3.235 pacientes a los que se les administró TNK en diferentes dosis, 30 mg, 40 mg y 50 mg y observaron que la seguridad era igual a la administración del rt-PA. El **ASSENT-3** estudió 6.095 pacientes con IAM de menos de 6 horas de evolución y los englobó en 3 grupos diferentes: dosis completa de tenecteplase más enoxaparina para un máximo de 7 días, mitad de dosis de tenecteplase con heparina no fraccionada según peso y abciximab durante 12 horas y un tercer grupo con dosis completa de tenecteplase y heparina no fraccionada ajustada por peso durante 48 horas. Encontraron que el tenecteplase más enoxaparina <sup>(313)</sup> o abciximab tuvieron una menor incidencia de complicaciones isquémicas, aunque con posterioridad se observó incremento de complicaciones hemorrágicas con respecto a la heparina sódica .

En el presente estudio no hemos realizado estudio descriptivo de la población estudiada, pues no era un objetivo inicial, y además esto ya ha sido previamente estudiado en múltiples estudios <sup>(299,283, 272, 245, 102)</sup>, observándose que nuestra población es muy similar a la observada en otros registros hospitalarios e incluso a la de otros ensayos clínicos, tanto en sus factores de riesgo cardiovasculares o en su manejo .

**5.1. DIFERENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS.**

- **EDAD.**

Una característica destacada de la cardiopatía isquémica en las mujeres es una **mayor dependencia de la edad** en comparación con los hombres aunque la mayor proporción de infartos tanto en hombres como en mujeres se produce entre los 65 y los 74 años de edad ( $p < 0,0001$ ). Esto coincide con los datos del estudio de **Vaccarino** <sup>(121)</sup> donde las mujeres son más viejas que los hombres con una edad media de 72 años y ellos de 65. En el estudio **DESCARTES** <sup>(263)</sup> la población femenina en comparación con la masculina era significativamente mayor (25,8 frente a 65,5 años), lo mismo que en el **NRMI-I** <sup>(290)</sup> y en el **GUSTO IIB** <sup>(262)</sup> donde la mayoría de las mujeres con IAM (55.7%) tenían 70 años o más en comparación con los hombres (32.6%). En el estudio **TAMI** se compararon 348 mujeres con 1271 hombres donde las mujeres eran más viejas que los hombres ( $61.0 \pm 9.7$  vs.  $55.8 \pm 10.1$ ) <sup>(156)</sup>; también coincide con otro estudio prospectivo multicéntrico de 10783 pacientes de 10 hospitales, con 48% de mujeres y 52% de hombres, siendo las mujeres más viejas <sup>(267)</sup>. En un estudio observacional multicéntrico donde se han incluido todos los episodios de ingreso del **conjunto mínimo básico de datos** (CMBD) del **Sistema Sanitario Público de Andalucía** <sup>(225)</sup> (SSPA) obtenidos a partir de los informes de alta hospitalaria de los 32 hospitales que lo integran, también se comprobó la mayor edad de las mujeres en el grupo a partir de los 65 años. En el **Proyecto ARIAM** <sup>(26)</sup> la edad media de las mujeres era de 72 años por 63,9 años entre los hombres. Las mujeres eran más viejas que los hombres (71 años contra 64 años) en el **PRIAMHO II** <sup>(272)</sup>: la mayoría de los infartos en mujeres se producían a edades más mayores que los hombres. También destaca en nuestros resultados que en el grupo de edad de < de 55 años, existe mayor proporción de IAM en varones, mientras que las mujeres en comparación con los hombres tienen mayor porcentaje de IAM en el grupo de edad entre 75 a 84 años. Otros estudios refieren que las mujeres que desarrollan un IAM lo hacen de 7 a 10 años más tarde que los hombres <sup>(244)</sup> lo que está de acuerdo con nuestro estudio donde la **edad media** de presentación del IAM fue mayor en las mujeres. La tendencia es que el IAM se presenta a edades más avanzadas en las mujeres porque la mayoría tienen más factores de riesgo asociados como la HTA y la diabetes; pierden el efecto protector de los estrógenos cuando llega la menopausia y todo esto incide en que las mujeres sufran un infarto a edades más avanzadas que los hombres.

*En resumen, las mujeres en comparación con los hombres, sufren un IAM a edades más avanzadas en torno de 7 a 10 años más tarde que los varones, que es lo que coincide en la mayoría de los estudios; tienen más factores de riesgo asociados como la HTA y la diabetes y pierden el efecto protector de los estrógenos.*

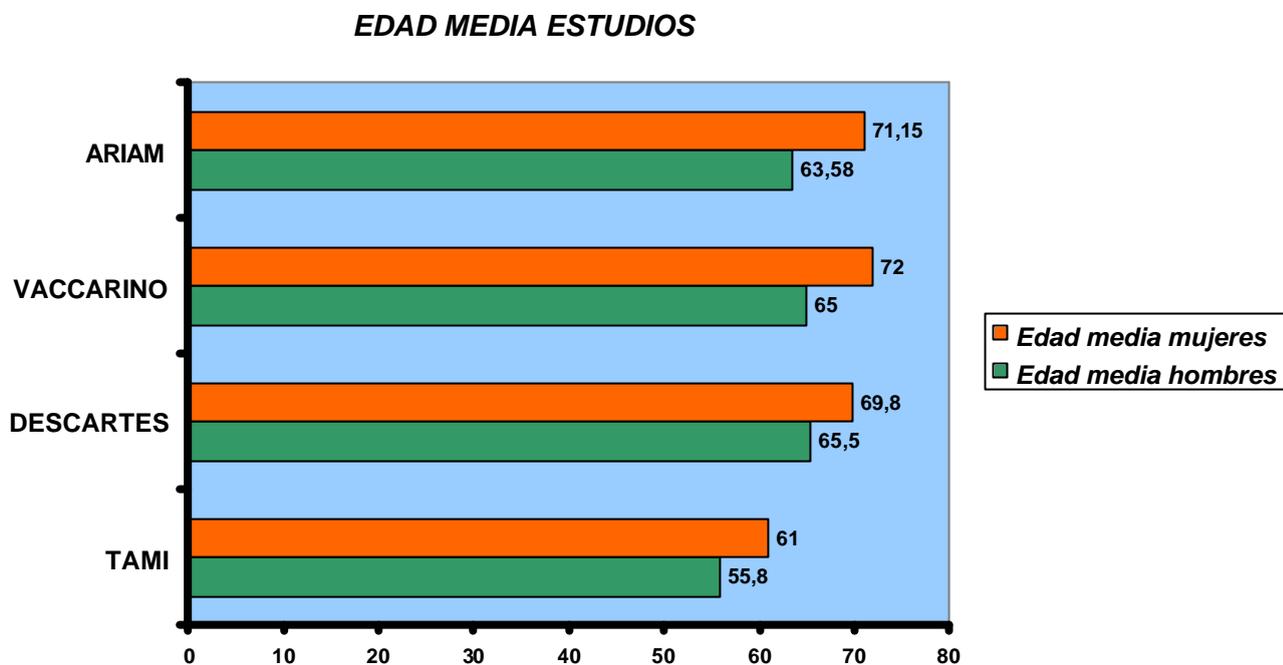


Gráfico 24. Edad Media de los Estudios.

- **FACTORES DE RIESGO.**

En cuanto a los **factores de riesgo** que más influyen en la cardiopatía isquémica son la Hipertensión Arterial y la Diabetes tanto en la mujer como en el hombre y, de entre ellos, aparece la **HTA** como el factor de riesgo más importante que influye en la aparición de un IAM. En el **PRIAMHO II**, una proporción significativamente más alta de mujeres que de hombres tenían historia de diabetes (41,2% vs. 25,5%) e hipertensión (61,1% vs. 41%) pero un menor

Factor	Cifra Óptima
<b>Colesterol Total</b>	Menos de <b>200</b> mg/dL
<b>Colesterol LDL</b> (colesterol "malo") La meta depende del estado de salud del individuo.	Para personas con bajo riesgo de enfermedades del corazón : <b>menos de 160 mg/dL.</b>
	Para personas con riesgo intermedio de enfermedades del corazón: <b>menos de 130 mg/dL.</b>
	Para personas con alto riesgo de enfermedades del corazón, o diabetes: <b>menos de 100 mg/dL</b> (Para algunas personas de alto riesgo, la meta se fija en menos de 70 mg/dL.)
<b>Colesterol HDL</b> (colesterol "bueno")	<b>50</b> mg/dL o más
<b>Triglicéridos</b>	Menos de <b>150</b> mg/dL
<b>Presión Arterial</b>	Menos de <b>120/80</b> mmHg
<b>Glucosa</b> (en ayunas)	Menos de <b>100</b> mg/dL
<b>Índice de Masa Corporal</b> (BMI., por sus siglas en inglés)	Menos de <b>25</b> Kg/m <sup>2</sup>
<b>Circunferencia de Cintura</b>	Menos de 35 pulgadas ( <b>80</b> centímetros).
<b>Ejercicio/Actividad Física</b>	Al menos <b>30 minutos</b> de ejercicio en la mayor parte o todos los días de la semana.

Tabla 27. Cifras Óptimas para la Salud Cardíaca de la Mujer (Fuente: AHA-Asociación Americana del Corazón).

porcentaje de mujeres tenían una historia de fumador( 15,7% vs. 53,6%), lo cual coincide con nuestro estudio donde la HTA (64% frente a un 43,1% de los hombres) y la diabetes (42,9% frente a un 24,8% de los hombres) son los dos factores de riesgo más influyentes.

En cuanto al tabaco en la mayoría de los trabajos consultados no se recoge todavía la influencia que puede producir el mayor número de fumadoras en el síndrome coronario agudo: esto ocurre en el estudio **BEECIM1**, un estudio ya antiguo donde existe una clara tendencia a incluir menos fumadores y más hipertensos (58% y 38% respectivamente) <sup>(291)</sup>. Sin embargo,

debido a una proporción actual de fumadoras similar o mayor que la de varones, es probable que dentro de unos años se avance la presentación clínica de los **síndromes coronarios agudos en mujeres que lleven fumando más de 20 años**, y que pueda acompañarse de arteriosclerosis acelerada en otros territorios vasculares.

En cuanto al **colesterol**, también existen diferencias significativas ( $p=0.008$ ) en ambos grupos con mayor frecuencia entre mujeres (34,9%) que entre hombres (33,6%) . El **ACVA-AIT** también es un factor de riesgo a tener más en cuenta en las mujeres que en los hombres (un 7,0% frente a un 5,5%) .

En el estudio **GUSTO IIB** <sup>(262)</sup> había una mayor proporción de diabéticas, hipertensas y con un colesterol más elevado, y un mayor porcentaje había tenido angina previa, insuficiencia cardíaca y enfermedad cerebrovascular. Sin embargo, había menos fumadoras, tenían menor incidencia de enfermedad vascular periférica y menos antecedentes de infarto de miocardio. En el registro **DESCARTES** <sup>(263)</sup> de la Sociedad Española de Cardiología había un mayor porcentaje de hipertensas, diabéticas y diabéticas dependientes de la insulina y con antecedentes de insuficiencia cardíaca, lo que coincide con nuestros datos.

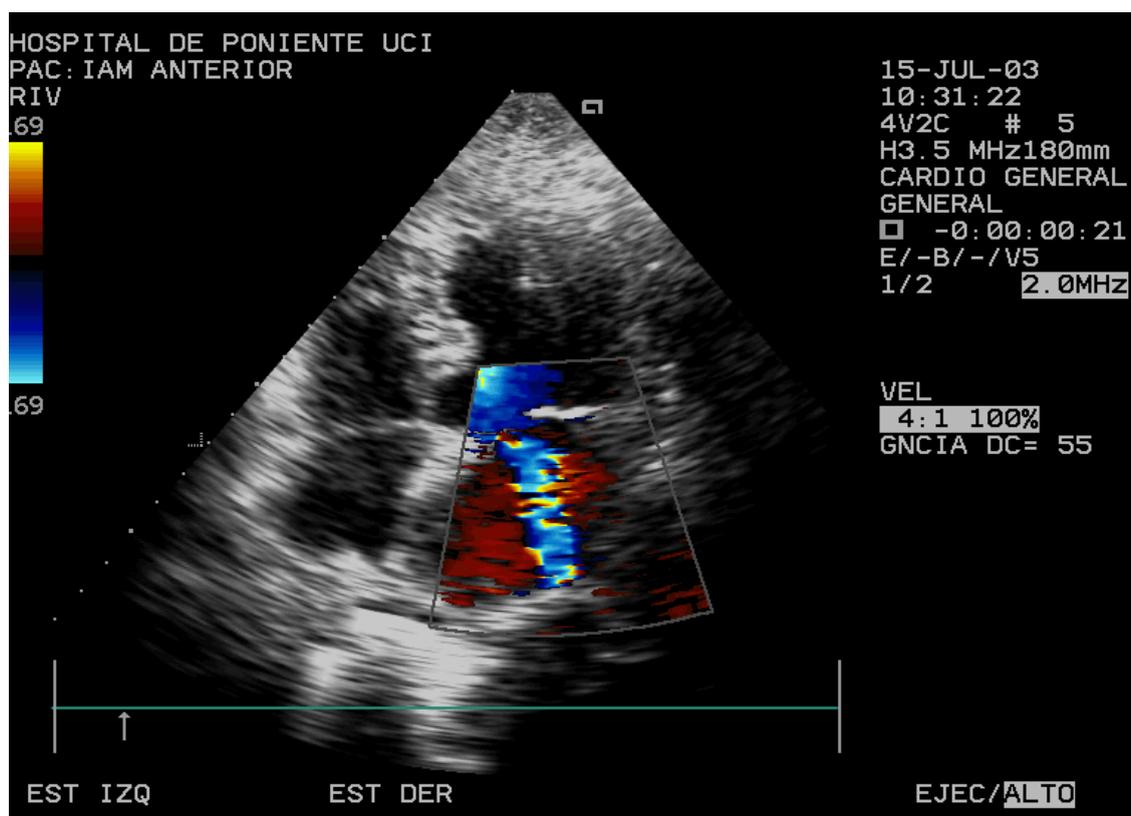


Fig 15. Ecocardiograma de IAM Anterior (Gentileza del Dr Ruiz Bailén. SCCU H.Jaén) .

Se observaron más complicaciones tras el infarto de miocardio en los pacientes **diabéticos** que en los que no presentaban diabetes. Las mujeres diabéticas parecen tener una evolución peor que la de los hombres diabéticos, con una tasa más elevada de recidivas de infarto de miocardio, muertes súbitas <sup>(292)</sup> e infartos de miocardio silentes. <sup>(293)</sup> No está claro porqué la diabetes de las mujeres implica un peor pronóstico que la de los hombres en cuanto a complicaciones del infarto de miocardio. Una explicación puede ser la edad más avanzada o un perfil de factores de riesgo más desfavorable en mujeres. En el estudio **GISSI-2** (n=2332 mujeres, 9335 hombres) las mujeres con diabetes insulino dependiente que sufrían un IAM y eran tratadas con medicación trombolítica intravenosa presentaron un aumento del doble (RR=2,2; IC del 95%, 1,4-3,5; 24% de mortalidad hospitalaria en mujeres diabéticas insulino dependientes en comparación con 13,9% en mujeres no diabéticas) en el riesgo de mortalidad hospitalaria, en comparación con mujeres no diabéticas. <sup>(294)</sup> Las mujeres tienen también una mayor probabilidad de presentar simultáneamente obesidad, valvulopatías cardíacas, enfermedad cerebrovascular o demencia crónica. <sup>(156)</sup>

El estudio **WISE** también ha identificado **la insuficiencia renal ligera** (creatinina sérica, 1,2-1,9 mg/dl) como un predictor independiente de enfermedad coronaria significativa <sup>(258)</sup>. y **la anemia**, definida como una hemoglobina < 12 g/dl, como un factor predictor de eventos cardiovasculares adversos durante un seguimiento de 3,3 años <sup>(259)</sup>. Por tanto, la insuficiencia renal y la anemia también actuarían como factores de riesgo de cardiopatía isquémica.

***En resumen, excepto en el tabaco que sigue influyendo de forma significativa más en los hombres, el resto de factores de riesgo son preponderantes de forma significativa en las mujeres tanto la diabetes como la hipercolesterolemia junto con la hipertensión.***

- **ISQUEMIA Y REVASCULARIZACIÓN PREVIA.**

En la mayoría de los estudios, los varones en comparación con las mujeres tienen más probabilidad de tener algún **antecedente de isquemia previa**, preferentemente IAM (un 17,6% frente a un 13%, respectivamente,  $p < 0,0001$ ) mientras que las mujeres tienen más antecedentes isquémicos de angina previa que de IAM (23,7% y 20,7% respectivamente,  $p < 0,0001$ ). Los pacientes incluidos en el **PRIAMHO II** <sup>(250)</sup> eran de mayor edad, había más mujeres y presentaban una mayor proporción de factores de riesgo coronario y revascularización previa.



**Fig 16. Stent Coronario. (Disponible de forma libre en Internet) .**

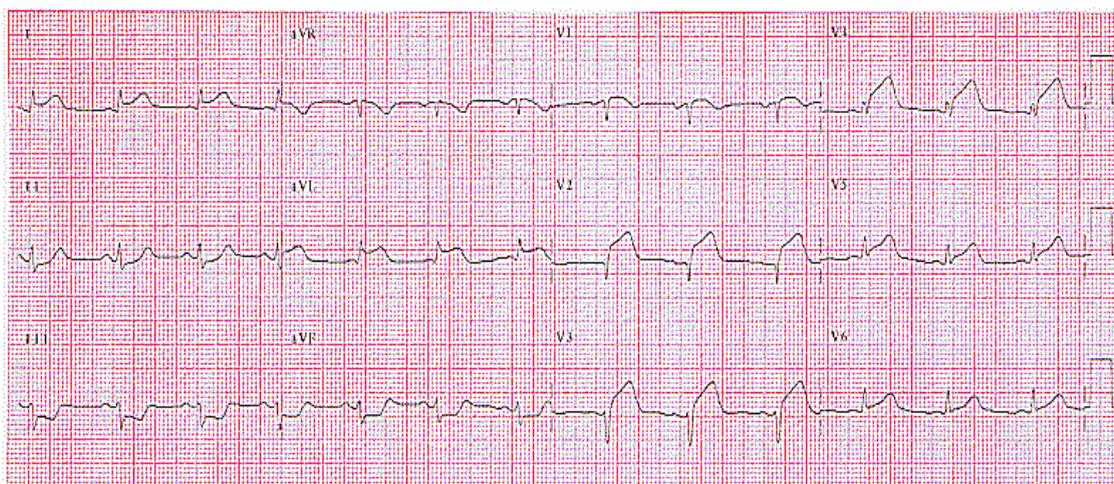
Un 75,7% de los hombres (26635) y un 76,7% de las mujeres (9027) no presentan de manera significativa algún antecedente de intervención previa. Entre los pacientes que presentan antecedentes de revascularización previa, excepto en la colocación de stent, existe una relación significativa entre el sexo y haber sufrido un episodio de revascularización previo como angioplastia, injerto aortocoronario o ICP previa. Los varones tienen más antecedentes de revascularización previa de forma significativa que las mujeres y una mayor tendencia significativa al uso de stent previo (2,1% de varones frente a un 1,4% de mujeres con  $p=0,002$ ). Esto está relacionado con que las mujeres presentan el IAM a edades más avanzadas, lo que hace imposible, en comparación con los hombres, el que le haya dado tiempo a tener algún tipo de antecedente isquémico. Llama la atención el que éste antecedente, cuando aparece, sea la angina y no el IAM, quizás porque las mujeres sufren más dolores torácicos difíciles de definir y de etiquetar adecuadamente, les cuesta más trabajo ir al médico cuando sienten algún tipo de disconfort torácico y tienen menos accesibilidad a los medios diagnósticos que los hombres. Esto también se asocia con el retraso con que las mujeres llegan al hospital una vez que notan los síntomas: esto hace que esos dolores torácicos ya no estén tan claros. Se van difuminando entre la vorágine de gente que hay en Urgencias y la dificultad que tienen esos síntomas de salir del anonimato de la amplia mayoría de mujeres que acuden a cualquier Servicio de urgencia Hospitalaria de nuestro país. Anda más preocupadas en la Salud de sus familiares que tienen poco tiempo para dedicarse a sí misma. Creo que ésta idea es fundamental porque a lo mejor, unos primeros síntomas son claros y pueden orientar fácilmente hacia el IAM. Pero cuando el retraso se va acumulando ( retraso en realizar el ECG, retraso en aplicar la trombolisis ) las posibilidades de éxito diagnóstico y terapéutico van disminuyendo.

***En resumen, los hombres tienen más antecedentes de isquemia y de revascularización que las mujeres porque a ellas no le ha dado tiempo todavía a tenerlos.***

- **LOCALIZACIÓN Y EXTENSIÓN DEL IAM.**

Se ha indicado que los infartos de cara anterior en mujeres cubren un territorio más amplio que los que se dan en hombres, y afectan con más frecuencia tanto a la pared anteroseptal como a la pared anterolateral del ventrículo izquierdo<sup>(297)</sup> lo que coincide con nuestros datos donde un mayor porcentaje de mujeres (41,30%) localiza en el **segmento anterior** su IAM en comparación con los hombres (38,80%). Éstos, por el contrario, sufren con mayor frecuencia un

infarto inferoposterior (42,60%), en comparación con las mujeres (36,30%) con una  $p < 0.0001$ . El infarto Q es el más frecuente tanto en varones como en mujeres. En varios estudios de la era trombolítica <sup>(153)</sup>, <sup>(163)</sup> se ha demostrado que las mujeres presentan una incidencia de infartos sin onda Q (subendocárdicos) superior a la de los hombres; sin embargo, **Marmor y colaboradores** no observaron diferencias significativas entre los sexos <sup>(164)</sup>. ¿Porqué las mujeres tienen más infartos anteriores y menos inferoposteriores? Este dato es muy significativo y aparece también en los infartos combinados e indeterminados. Esto tendría relación con que las mujeres sufren los infartos a edades más avanzadas, lo que hace que sean más graves y si encima se acompaña de mayor número de factores de riesgo, el área de afectación cardiaca es mayor en mujeres que en hombres. Además las mujeres tardan más tiempo en pedir asistencia y en llegar al hospital lo que hace que lo que podría ser un infarto pequeño, claro y agudo se convierta en un infarto evolucionado y difícil de determinar por el área de afectación cardiaca que tiene. Se señala en un análisis que se realizó sobre 1178 pacientes que habían sufrido un infarto inferoposterior que las mujeres pasaban por menos estudios no invasivos (odds ratio 0.41; 95% de intervalo de confianza entre 0.24 a 0.63;  $p < 0.005$ ) y angiografía coronaria (OR, 0.59; 95% de intervalo de confianza entre 0.37 a 0.93;  $p = 0.02$ ) que los hombres y que esta diferencia de sexo se incrementa a partir de los 75 años <sup>(319)</sup>.



**Fig 17. Imagen de IAM Anterolateral. (Archivo del autor) .**

En el estudio de **Canto** <sup>(114)</sup>, sin embargo, hay la misma proporción de onda Q e infarto anterior en ambos sexos. En otro estudio <sup>(298)</sup> se observó una frecuencia más elevada de infartos en cara diafragmática en mujeres. Las mujeres tienen un mayor porcentaje de IAM combinado e indeterminado destacando las diferencias en este último, donde las mujeres sufren hasta tres veces más infartos que no están claro que los varones. Las mujeres del **estudio de Framingham** <sup>(145)</sup> presentaban una mayor proporción de IAM no identificados, que se daban en un 35% de ellas, en comparación con el 27% de los varones. Aproximadamente la mitad de los infartos no identificados fueron caracterizados como silentes. Probablemente las condiciones fisiopatológicas diferentes en hombres y mujeres influyan en la localización, extensión y tipo de

IAM según el sexo. No sería descabellado plantear una enfermedad coronaria diferente según el sexo por fisiopatología diferente. En el ensayo **MILIS (Multicenter Investigation of the limitation of Infarct Size)** <sup>(175)</sup> también se sugiere la existencia de mecanismos fisiopatológicos diferentes en hombres y en mujeres. En este estudio se efectuó un seguimiento de los pacientes con IAM durante un mínimo de 6 meses. Como en la cohorte de **Framingham** <sup>(145)</sup>, los resultados obtenidos indicaron que las mujeres presentaban una insuficiencia cardíaca crónica con una frecuencia significativamente superior a las de los varones tras el IAM. Esto se observaba con independencia del hecho de que en el momento del ingreso en el hospital y a los diez días de hospitalización, el valor medio de la fracción de eyección ventricular izquierda era mayor en las mujeres que en los hombres.

*En resumen, los hombres sufren más infartos inferoposteriores mientras que las mujeres sufren más infartos anteriores e indeterminados. Tanto la edad avanzada como la presencia simultánea de diabetes e hipertensión aumentan la probabilidad de un IAM silente o no identificado.*

- **COMPLICACIONES CLÍNICAS.**

La tasa de reinfartos y los predictores de éstos difieren en los dos sexos. En el ensayo **GUSTO-I** <sup>(166)</sup>, las tasas de reinfarto fueron mayores en las más de 10000 mujeres con IAM que en los hombres (5,1 frente a 3,6 %,  $p < 0,001$ ) y también presentaron recidivas de la angina con más frecuencia que los hombres (23% en comparación con 18%). En nuestro estudio el porcentaje de **reinfartos en mujeres** (3,5% frente a un 2,9% respectivamente,  $p < 0,0001$ ) es superior al de los hombres. También es más alto la proporción de angina postIAM que aparece en mujeres en comparación con los varones: un 6,0% frente a un 5,1%. Esto coincide con la mayoría de ensayos publicados <sup>(167)</sup>, <sup>(245)</sup>. Como en el resto de los estudios, las complicaciones clínicas son más frecuente en mujeres y, de éstas, la insuficiencia cardíaca congestiva actúa como predictora de reinfartos más que en hombres.

Los investigadores del estudio **SPRINT** israelí han demostrado que los predictores clínicos del reinfarto difieren en hombres y mujeres. Así, por ejemplo, a pesar que la enfermedad vascular constituía un factor de riesgo en la predicción de los reinfartos en ambos sexos, una mujer con una enfermedad vascular periférica tenía una probabilidad de reinfarto, el doble de la de un hombre con una enfermedad vascular periférica. Aunque la angina postinfarto, la diabetes mellitus, la cardiomegalia y la insuficiencia cardíaca congestiva eran predictores clínicos del reinfarto en las mujeres, no ocurría así en hombres <sup>(188)</sup>. Un posible **mecanismo genético** <sup>(247)</sup>, <sup>(248)</sup> ha sido también descrito, donde las mujeres serían más susceptibles de presentar eventos isquémicos comparado con los hombres cuando hay una historia familiar de enfermedad cardíaca isquémica. Esto podría explicar que las mujeres tuvieran una mayor probabilidad de base genética de padecer enfermedades isquémicas. Si a esto asociamos la existencia de diferentes

mecanismos de coagulación ( por ejemplo en mujeres jóvenes, quizás desarrollando un estado de hipercoagulabilidad o espasmo coronario), hace que jueguen un papel muy importante como predictores de reinfarcto. Una historia familiar de muerte por enfermedad coronaria está asociada con un riesgo incrementado de éste suceso tanto en hombres como en mujeres, pero esta susceptibilidad es aún mayor en mujeres<sup>(121)</sup> jóvenes.

***En resumen, las complicaciones clínicas son más frecuentes en mujeres que en hombres, entre ellas, el porcentaje de reinfartos. La mayor edad junto con la presencia de mayor comorbilidad hace que las mujeres tengan más complicaciones clínicas.***

- **COMPLICACIONES HEMODINÁMICAS. KILLIP.**

Parece que los hombres tienden a presentar una función sistólica ventricular izquierda peor que la de las mujeres tras un IAM pero que, en cambio, los hombres presentan menos insuficiencia cardiaca que las mujeres que, en el momento del infarto, presentan más trastornos asociados y una mayor probabilidad de insuficiencia cardiaca congestiva como aparece en los resultados de la mayoría de los estudios entre ellos el nuestro donde tanto el fallo cardiaco derecho como el shock cardiogénico son las complicaciones hemodinámicas más graves. Esto puede tener gran relevancia, ya que la aparición de los síntomas tiene importantes consecuencias pronósticas. Los estudios de la **disfunción ventricular izquierda (SOLVD)** pusieron de manifiesto <sup>(176)</sup> que los pacientes con aproximadamente el mismo grado de disfunción ventricular izquierda tienen un pronóstico mucho mejor si están asintomáticos que si presentan síntomas de insuficiencia cardiaca. El hecho de que las mujeres tiendan a tener más insuficiencia cardiaca que los hombres , a pesar de presentar una función ventricular izquierda sistólica similar o incluso superior, puede tener importantes consecuencias pronósticas. Se ha demostrado también que las mujeres desarrollan menos vasos colaterales tras el infarto, lo cual puede contribuir a producir el compromiso de la función sistólica y diastólica. Aunque las mujeres presentan en el momento del infarto más trastornos asociados y una mayor probabilidad de insuficiencia cardiaca congestiva, existen pocos datos concluyentes que indiquen que ello se debe a un mayor grado de lesión del miocardio, puesto que las mujeres<sup>(38)</sup> tienden a presentar una mejor función ventricular izquierda sistólica tras el infarto de miocardio, en comparación con los hombres.

En el análisis de factores de riesgo de **Ellis**<sup>(174)</sup>, la insuficiencia ventricular izquierda estaba estrechamente relacionada con el sexo femenino. Las mujeres tenían una mayor tendencia a la hipovolemia y sufrían hipotensión con mayor frecuencia en respuesta a los vasodilatadores. Se consideró que esto indicaba que las mujeres podían tener una menor capacidad de respuesta ante episodios de oclusión<sup>(174)</sup> vascular brusca. El diámetro coronario medio en las mujeres que fallecían era inferior al existente en las mujeres que no morían a causa de la complicación. El

estudio sugirió también que las mujeres tenían una reserva coronaria inferior y una función de reserva contráctil inferior. Podría existir en el momento del IAM una respuesta inflamatoria diferente tanto en hombres como en mujeres que generara una respuesta según el sexo. Sería responsable de una disfunción endotelial asociada y que la respuesta sistólica y diastólica del corazón de las mujeres que sufren un IAM fuera diferente. Aquí jugaría un papel importante los estrógenos : modula positivamente la homeostasis vascular y la función miocárdica incluyendo distintos perfiles en las mujeres en edad fértil; reducen las concentraciones de **endotelina**, aumentan la biosíntesis de **prostaciclina**, se asocian a la modulación de los canales iónicos con **efectos calcioantagonistas** en la apertura de los canales de calcio y la consiguiente **vasodilatación**, y pueden aportar además un beneficio por sus efectos **antioxidantes**. Cuando las mujeres jóvenes desarrollan un IAM después de la ruptura de una placa vulnerable, tienen menos estenosis coronarias severas<sup>(90)</sup> que mujeres añosas u hombres. En un artículo reciente sobre la correlación ecocardiográfica y angiográfica en pacientes con shock cardiogénico secundario a IAM, se habla de que los excesivos niveles de óxido nítrico y derivados encontrados en pacientes con shock cardiogénico, podrían aumentar la respuesta inflamatoria sistémica e inhibir directamente la contractilidad <sup>(315, 316)</sup> cardíaca.

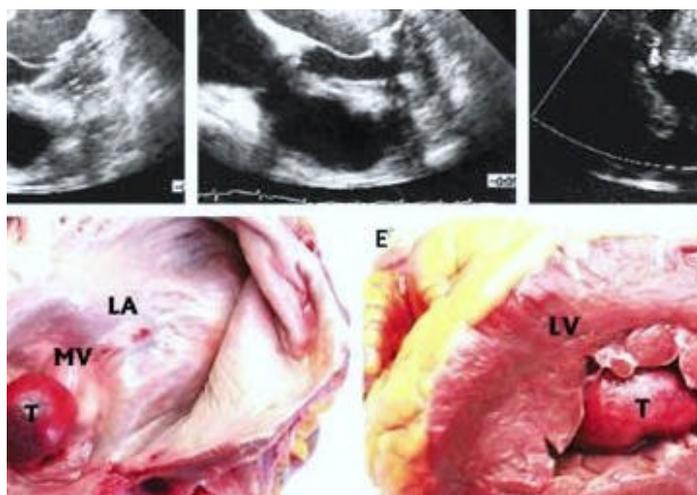


Fig 18. Trombo en Aurícula Izquierda. (Disponible de forma libre en Internet) .

***En resumen: en las mujeres, los estrógenos juegan un papel fundamental en el modelado de la homeostasis vascular y la función miocárdica. Mecanismos fisiopatológicos diferentes serían responsables de una respuesta inflamatoria durante el IAM que condicionaría de forma decisiva la función ventricular sistólica y diastólica definitiva.***

La clasificación de **Killip** es uno de los predictores más poderosos de mortalidad después de un IAM. Como hemos reseñado anteriormente, tanto el fallo cardíaco derecho como el shock cardiogénico son las complicaciones hemodinámicas más graves y aparecen en mayor porcentaje en las mujeres, lo que tendría relación también con el grado de Killip <sup>(167), (245)</sup> . Las

mujeres tienen más probabilidad de presentar mayores signos de insuficiencia cardiaca en el IAM, lo que coincide con la mayoría de los estudios entre ellos el estudio **GUSTO IIB**, donde las mujeres, en el momento del evento agudo tienen una mayor frecuencia cardiaca, una presión arterial más elevada y una peor clase de Killip<sup>(262)</sup>. Esto coincide con otros ensayos donde las mujeres se presentan con más retraso en el hospital y con un Killip<sup>(114)</sup> más alto que I en su primer examen. En el estudio de **Marrugat**<sup>(244)</sup>, las mujeres presentan peor clase de Killip que los hombres durante la fase aguda del IAM. Estas mujeres tienen más frecuencia de insuficiencia cardiaca y reciben más diuréticos y medicación<sup>(246)</sup> inotrópica. Tanto en el ensayo **MILIS (Multicenter Investigation of the limitation of Infarct Size)**<sup>(175)</sup> como en la cohorte de **Framingham**, los resultados obtenidos indicaron que las mujeres presentaban una insuficiencia cardiaca crónica con una frecuencia significativamente superior a las de los varones tras el IAM.

*En resumen, los hombres tienden a presentar una función sistólica ventricular izquierda peor que la de las mujeres tras un IAM pero que, en cambio, los hombres presentan menos insuficiencia cardiaca que las mujeres que, en el momento del infarto, presentan más trastornos asociados y una mayor probabilidad de insuficiencia cardiaca congestiva: ésta es la razón de porqué las mujeres presentan peor clase de Killip que los hombres durante la fase aguda del IAM.*

- **COMPLICACIONES ELÉCTRICAS Y MECÁNICAS.**

Aunque ser mujer se asocia a mayor porcentaje de **complicaciones eléctricas**, es más probable que las mujeres presenten como complicaciones eléctricas, asistolia y bloqueo AV, mientras que los hombres presentan más incidencia de fibrilación ventricular y muerte súbita<sup>(167), (245)</sup>. En cuanto a otras arritmias, como la TPSV que aparece en mujeres con una frecuencia mayor que en hombres (12,3% frente a 6,9%), los datos coincide con la mayoría de los ensayos realizados<sup>(167), (245)</sup>. También ocurre la misma circunstancia en la bradiarritmia severa o en la TV en salvos. La FV es probable que se dé más en hombres porque éstos sufren un infarto de forma más aguda, se les atiende antes cuando llegan al hospital y es posible monitorizarlos y detectar la aparición de alguna arritmia desfibrilable y porque afecta más a la coronaria derecha y a la circunfleja, que se relacionan más con este tipo de arritmia. Las mujeres en cambio llegan más tarde con síntomas más abigarrados y es posible que cuando se las monitoriza se detecte con más facilidad alguna arritmia no desfibrilable y con más dificultad para sacarla adelante. Además las mujeres se relacionan más con infartos de localización anterior.



**Fig 19. Fibrilación Ventricular. (Archivo del Autor) .**

El porcentaje de **complicaciones mecánicas** que aparece en mujeres es mucho mayor tanto en la complicación mecánica más frecuente (rotura de pared libre) como en la rotura septal (que aparece con menor grado en nuestro estudio), así como en la insuficiencia mitral donde el porcentaje de mujeres que sufre algún tipo de estas complicaciones es superior al de hombres. En el estudio **MILIS** <sup>(175)</sup> se identificó una rotura del miocardio en un 1,7% de 845 pacientes y, <sup>(167), (245)</sup> y en el nuestro, hubo una incidencia superior de roturas en mujeres con un porcentaje de 1,1% frente a un 0,5% de los varones.

*En resumen, es superior el número de mujeres que sufre algún tipo de complicación mecánica en comparación con los hombres. En cuanto a las eléctricas, la fibrilación ventricular aparece con mayor frecuencia en hombres, mientras que la asistolia y el bloqueo AV aparece más en las mujeres.*

Para terminar este apartado, **destacamos lo siguiente:**

1. Excepto en el tabaco, que sigue influyendo de forma significativa más en los hombres, el resto de factores de riesgo son preponderantes de forma significativa en las mujeres tanto la diabetes como la hipercolesterolemia junto con la hipertensión.
2. Los hombres tienen más antecedentes de isquemia y de revascularización que las mujeres porque a ellas no le ha dado tiempo todavía a tenerlos.
3. Los hombres sufren más infartos inferoposteriores mientras que las mujeres sufren más infartos anteriores e indeterminados. Tanto la edad avanzada como la presencia simultánea de diabetes e hipertensión aumentan la probabilidad de un IAM silente o no identificado.

4. Las mujeres en comparación con los hombres, sufren un IAM a edades más avanzadas, en torno de 7 a 10 años más tarde que los varones, que es lo que coincide en la mayoría de los estudios; tienen más factores de riesgo asociados como la HTA y la diabetes y pierden el efecto protector de los estrógenos.
5. Las complicaciones clínicas son más frecuentes en mujeres que en hombres, entre ellas, el porcentaje de reinfartos. La mayor edad junto con la presencia de mayor comorbilidad hace que las mujeres tengan más complicaciones clínicas.
6. Los hombres tienden a presentar una función sistólica ventricular izquierda peor que la de las mujeres tras un IAM pero que, en cambio, los hombres presentan menos insuficiencia cardiaca que las mujeres que, en el momento del infarto, presentan más trastornos asociados y una mayor probabilidad de insuficiencia cardiaca congestiva: ésta es la razón de porqué las mujeres presentan peor clase de Killip que los hombres durante la fase aguda del IAM.
7. Es superior el número de mujeres que sufre algún tipo de complicación mecánica en comparación con los hombres. En cuanto a las eléctricas, la fibrilación ventricular aparece con mayor frecuencia en hombres, mientras que la asistolia y el bloqueo AV aparece más en las mujeres. Esto es porque no da tiempo a detectar la FV en las mujeres: éstas por lo general llegan más tarde al hospital y cuando llegan su infarto es más grave y con ritmos no desfibrilables que son más difíciles de sacarlos adelante.

## 5.2. MANEJO EXTRAHOSPITALARIO DEL IAM.

Aunque no se conoce bien el motivo de que las mujeres continúen tardando más en solicitar asistencia, en un reciente estudio se han realizado varias observaciones que pueden explicar este fenómeno. **Dempsey y colaboradores** observaron que, aunque las mujeres perciben inmediatamente el dolor como anormal, tienden a no reconocer su carácter grave hasta que los mecanismos de autotratamiento y de afrontamiento no logran aliviar la situación <sup>(161)</sup>. Además las mujeres prefieren acudir antes a su médico de cabecera (el primer sitio donde acude es a un C. de Salud (22,90% de varones y un 22,30% de mujeres) seguido de cerca por los Servicios del 061 (15,40% de féminas frente a un 15,80% de varones) que avisar a algún sistema de emergencia extrahospitalaria por lo que se va demorando la asistencia en una patología donde el “tiempo es oro” como hemos repetido más de una vez. De todas maneras sigue siendo escasa de forma significativa la población que acude al 061 en caso de dolor torácico: prefieren a su médico de familia. Otros factores que pueden contribuir a explicar el retraso de las mujeres en acudir al médico son la creencia errónea de que el infarto agudo de miocardio es un trastorno que predomina en los hombres, el deseo de no causar molestias a otras personas y la duda a la hora de involucrar a otros en cuestiones de su salud personal. En nuestro medio es fundamental el papel que juega la mujer como “cuidadora” de toda su familia a

su cargo y es esa responsabilidad no compartida la mayoría de las veces por el hombre, lo que hace que ésta se cuide menos a sí misma y reste importancia a síntomas primordiales de isquemia cardíaca. Y todo lo contrario también: el papel del hombre todavía imperante en muestra sociedad como “cabeza de familia”, como principal aporte del “sustento” de su familia, hace que se pongan en sus manos con mayor celeridad y atención todo el arsenal diagnóstico-terapéutico necesario para que su vida no corra peligro. En el caso de la mujer se baja la guardia y hace que ésta para conseguir la misma atención, tenga que luchar más. Hay cánones socioculturales impregnados desde pequeño en hombres y mujeres que cuesta mucho trabajo erradicar y que es cuestión de educación y de igualdad: las “histéricas” son ellas, la mayoría de los dolores torácicos son “a filiar”, etc.

***En resumen, las mujeres tardan más tiempo en reconocer sus síntomas como graves y a la hora de su primera asistencia hospitalaria prefieren a su médico de cabecera antes que a cualquier sistema de emergencia extrahospitalario, lo que demora aún más su llegada al hospital. La mitad de los pacientes no utiliza ningún tipo de alternativa sanitaria prehospitalaria que los conduzca al hospital con la sospecha de un IAM. Es posible que a pesar de las campañas de información llevada a cabo por las autoridades sanitarias éstas hayan sido insuficientes para “educar” a la población sobre el uso y las posibilidades de asistencia urgente prehospitalaria de la que puede disponer en caso de socorro inmediato. Esto ocurre especialmente en las mujeres.***

En un estudio realizado por **Canto** <sup>(114)</sup> y colaboradores sobre la influencia que podía tener la cobertura de seguro médico a la hora de aplicar una atención adecuada entre los pacientes hospitalizados por IAM, las mujeres claramente recibían menos tratamientos cardíacos y procedimientos y tenían peores resultados que los hombres aunque el tipo de seguro parece no explicar las diferencias ( con la excepción de algunas diferencias menores en las tasas de utilización de procedimientos invasivos cardíacos para algunos seguros ). Aunque el tipo de seguro médico no fue responsable de la peor supervivencia observada en las mujeres, sí influía sobre la variación de la mortalidad aparecida entre las mujeres con seguros con menos cobertura, un hecho que puede necesitar investigaciones adicionales. En España, debido a la cobertura que presta la Seguridad Social, no hay datos actualmente que reflejen este tipo de diferencias entre mujeres que utilizan cobertura sanitaria privada y aquellas que sólo usan la Seguridad Social.

Aparte de que las mujeres con un infarto agudo de miocardio tienden a tardar más en acudir al hospital y acuden con menos frecuencia que los hombres por sus propios medios al hospital (un 46% frente al 48% respectivamente, según nuestros resultados), los médicos que las tratan tardan más en establecer el diagnóstico y el consiguiente tratamiento. En un estudio de **Jackson y colaboradores** se observó que cuando una mujer con un IAM llega a un servicio

de Urgencias, se tardan 6 minutos más en realizar el primer ECG ( lo que coincide plenamente con nuestros resultados donde de media se tarda de entre 6 y 13 minutos más en hacer el primer ECG) y 23 minutos más en instaurar el tratamiento trombolítico, en comparación con los hombres<sup>(165)</sup> mientras que en nuestros datos el retraso que existe entre que las mujeres lleguen al hospital con síntomas y el inicio de la fibrinólisis, es en torno a 38 minutos más en las mujeres. En el estudio **GUSTO**, la mediana de tiempo transcurrida entre el inicio del dolor torácico y el ingreso fue mayor en las mujeres que en los hombres, con valores de 2.0 frente a 1.8 horas; pero también hubo diferencias en la mediana de tiempo transcurrida entre el inicio del dolor torácico y la aplicación del tratamiento (3.3 horas en las mujeres frente a 3.0 horas en los hombres) <sup>(166)</sup>. El estudio **CADILLAC** demuestra significativamente una mayor demora experimentada en mujeres (comparada con hombres) desde su llegada al hospital hasta el tratamiento intervencionista. Mecanismos para minimizar el retraso en la demora al tratamiento definitivo (lo óptimo 2 horas) pueden ser expectativa para tener un beneficio directo en un impacto sobre la supervivencia <sup>(276)</sup>. Desde que la mujer llega a la puerta del hospital, con síntomas típicos de un IAM, entra en una cadena de “despropósitos” en vez de en una cadena de supervivencia, lo que complica su tratamiento y resolución definitiva. Empezando porque desde que llega al filtro de un hospital, se le prioriza con menor gravedad porque son mujeres de mayor edad y como tienen más factores de riesgo acompañantes como la tensión arterial o la diabetes se le atribuye su sintomatología que, por lo general es abigarrada y mal explicada, a una “subida de tensión” o a una “hiperglucemia” y pasan a la sala de espera en vez de a la sala de RCP para realizarles un ECG rápido y descartar o diagnosticar un IAM. Vamos perdiendo tiempo y demorando asistencia desde el primer momento. Si a esto se junta, un día de los habituales de Urgencias, con mucha demora en la atención y mucha demanda por el usuario, las mujeres con sospecha de un IAM con síntomas abigarrados, de mayor edad y con más factores de riesgo son peor tratadas que un hombre en circunstancias diferentes. Cuando pasan a la consulta por fin y son tratadas a lo mejor ya es tarde para aplicar fibrinólisis.

***En resumen, se tarda más tiempo en aplicar el diagnóstico y tratamiento adecuado cuando una mujer llega con síntomas de cardiopatía isquémica a la puerta de un hospital. Entran en la cadena de “despropósitos”: 1.- son mujeres mayores con más factores de riesgo. 2.- sus síntomas mal definidos nos confunden y los atribuimos a complicaciones de sus factores de riesgo acompañantes. 3.- Esperan más hasta hacerles su primer ECG. 4.- Cuando planteamos tratamiento de reperfusión a lo mejor ya es tarde para el mismo.***

- **ESFUERZO DIAGNÓSTICOTERAPÉUTICO PREHOSPITALARIO.**

El estudio **WISE** ha proporcionado información importante sobre el **valor predictivo independiente del ECG en reposo para identificar a las mujeres con lesiones coronarias**. De las 850 mujeres con ECG basal en las que se realizó una angiografía coronaria para el estudio del dolor torácico, se documentó que un 39% tenía lesiones significativas de uno

o más vasos; además, un 13% tenía ondas Q en dos o más derivaciones consecutivas, incluido un 7% sin historia previa de infarto. **Cuando se realizó un análisis ajustado, se demostró que las ondas Q en la cara inferior y la inversión de las ondas T predecían de forma independiente la presencia de lesiones coronarias.** Si se consideraban los resultados de las pruebas de perfusión con isótopos, las ondas T negativas en el ECG basal añadía valor predictivo independiente <sup>(255)</sup>. Otros parámetros electrocardiográficos medidos con poca frecuencia, como el ángulo QRS-T y el intervalo QT ajustado por la edad y el sexo, fueron predictivos de eventos cardiovasculares en las mujeres participantes en el estudio **WISE** <sup>(256)</sup>. A pesar de la importancia que tiene la realización del ECG sobretodo a nivel prehospitalario, cuando las mujeres acuden a un Centro de Salud o reciben asistencia médica por algunos de los sistemas de emergencias extrahospitalaria existentes en nuestro país con un dolor torácico, en nuestro estudio el ECG se realizaba al 43,6% de las mujeres, a pesar de la información diagnóstica significativa y eficiente, de la que se puede disponer con un ECG. Esto puede ser por dos motivos importantes: en primer lugar, es diferente la actitud con la que se enfrenta un profesional de la sanidad a una mujer que a un hombre. Hay una serie de connotaciones peculiares que están en el ambiente o en el medio sociocultural en el que desarrollamos nuestra asistencia sanitaria que hace que nos enfrentemos de modo diferente a una mujer que a un hombre. Existen una serie de prejuicios que hacen que etiquetemos de antemano a los pacientes antes de atenderlos y esto puede ser un arma muy peligrosa porque se nos pueden escapar patologías graves. En el caso de la cardiopatía isquémica no es infrecuente que a una mujer que acude a un C. de Salud o a un sistema de emergencias como el 061, se le diagnostique de antemano, sólo con su presencia o con lo que cuenta (aquí aplicamos los principios de la medicina clásica con demasiada ligereza) de una patología banal sin ni siquiera realizarle un ECG. Y en segundo lugar: la mayoría de éstas mujeres son mayores, con mucha patología acompañante lo que necesita muchas veces de un esfuerzo adicional que no se hace por "apatía" o "no va a tener nada como siempre" y que nos puede llevar a dramáticas consecuencias.

El papel de la **Aspirina** en el tratamiento prehospitalario del IAM es fundamental. Como sabemos, hay mucha literatura que avala el papel del estrés mental como un agravante del IAM antes y después de producirse. Desde que los factores estresantes que provocan disgustos son frecuentemente inevitables, los beneficios pueden ser adquiridos a través de los esfuerzos para interrumpir los enlaces entre los factores estresantes y el evento cardiovascular por medios farmacológicos y no farmacológicos. La terapia conductual puede ser útil en reducir las consecuencias adversas del estrés mental en agravar los eventos cardiovasculares. Los datos preliminares del **Myocardial Infarction Onset** estudio sugieren que la aspirina modifica el riesgo relativo de los disgustos en producir IAM <sup>(112)</sup>. En nuestro estudio, donde a las mujeres se le aplica menos tratamiento prehospitalario que a los hombres (un 77,2% de las mujeres frente a un 75,2% de los varones con una  $p < 0,0001$ ), en el caso particular de la aspirina, ésta se administra menos en las mujeres que en los varones. Claramente, por las razones expresadas

anteriormente, el tratamiento que se administra a las mujeres en nuestro medio antes de llegar al hospital es un verdadero despropósito de manera significativa porque esto no sólo ocurre con la aspirina sino que también pasa con otros tipos de medicación como los beta-bloqueantes. Éstos pueden también ser protectores aunque ellos no reducen la subida de presión arterial inducida por el estrés<sup>(112)</sup> mental. Sobre la posibilidad que el estrés juegue un papel importante en el desarrollo de IAM se describió el síndrome de Tako-Tsubo<sup>(321)</sup>.<sup>(76)</sup> o miocardiopatía de estrés. Se produce con más frecuencia en mujeres y es un evento isquémico cardíaco con dolor torácico, con elevación del ST, aumento o no de las enzimas cardíacas, disfunción del ventrículo izquierdo y con coronarias normales en los hallazgos angiográficos que se recupera dentro de las 2 primeras semanas desde el inicio de los primeros síntomas. Se habla de mecanismos de autólisis espontánea del trombo como responsables de IAM con coronarias<sup>(76)</sup> normales. Este síndrome se ha descubierto también en pacientes que se les realizaba una coronariografía de emergencia. De 5786 pacientes<sup>(321)</sup> que pasaron por una coronariografía se detectó en 4 personas: 3 eran mujeres.

Podría ser que este estrés mental tuviera relación con los datos que aparecen en nuestros resultados donde las mujeres tendrían una mayor intolerancia psíquica al IAM: tolerarían de forma peor su nueva situación de empeoramiento de su salud. Esto se observa también a la hora de mandar a una mujer a un servicio de rehabilitación cardíaca después de un IAM: se manda con menos frecuencia<sup>(162)</sup> tienen menos probabilidad de acudir a las sesiones y son más propensas a abandonar su participación en el programa de rehabilitación<sup>(168)</sup> por cuestiones socioeconómicas.

¿No podría condicionar este estrés también la mayor posibilidad que tienen las mujeres de presentar espasmo coronario y de activar una respuesta inflamatoria más agresiva? Esto podría condicionar un peor pronóstico del IAM porque como sabemos, la actitud como se afronta la enfermedad influye sobre su evolución y desenlace. ¿No sería este espasmo coronario responsable de formas abortadas de IAM? Hay algunos autores como **Ibáñez**<sup>(76)</sup> que denominan al síndrome de **Tako-Tsubo** como una forma abortada de IAM. Se llega a desencadenar una respuesta compatible con un síndrome coronario agudo, pero desaparece al cabo del tiempo.

***En resumen, se realiza menos esfuerzo diagnóstico-terapéutico en las mujeres antes de su llegada al hospital porque pensamos que la mayoría de sus dolores torácicos son banales ; el ser más mayores y con más factores de riesgo asociados hace que nuestra actitud sea de menos alerta ante sus síntomas (más aún si son conocidas) aunque ellas sigan prefiriendo ir antes a su médico de cabecera cuando sienten un dolor torácico. Le hacemos menos electrocardiogramas a pesar de su rentabilidad diagnóstica y usamos menos tratamientos como los beta-bloqueantes que podrían repercutir en su supervivencia.***

- **MORTALIDAD.**

Aunque la **fibrilación ventricular primaria** es el mecanismo de la mayor parte de los fallecimientos que se producen en las primeras horas del IAM <sup>(295)</sup> <sup>(296)</sup>, en nuestro estudio, con una  $p < 0,0001$ , tanto en varones como en mujeres, destaca como causa más frecuente de éxitus **el shock cardiogénico** seguida de la **disociación electromecánica**. El shock cardiogénico tiene una incidencia estimada de un 7-10% en el IAM <sup>(33)</sup>. En las mujeres se producen más fallecimientos por disociación electromecánica mientras que la fibrilación ventricular (un 3,30% de los varones y un 2,10% de las féminas), como causa de éxitus, sigue siendo más frecuente en hombres que en mujeres. Esta distribución indica que las mujeres mueren más a menudo de **insuficiencia cardiaca** que de complicaciones aguda de la isquemia miocárdica como las arritmias ventriculares.

La **muerte súbita** ocurre con más frecuencia en varones; las mujeres tienen un peor pronóstico, en general, dentro de los 28 días después de notar los síntomas con más casos fatales entre pacientes hospitalizados y 24 h después de la admisión. Esto coincide también con otros ensayos donde esa teórica ventaja de la mujer sobre la supervivencia se pierde porque su mortalidad y su mayor prevalencia de comorbilidad es mayor en los primeros 28 días (en particular diabetes, hipertensión e insuficiencia cardiaca) <sup>(244)</sup>. Esta mortalidad tras un primer IAM es hasta un 20% mayor en las mujeres <sup>(244)</sup>. Esto coincide también con los datos recogidos por el estudio **ARIAM** (Análisis del Retraso en el IAM) <sup>(26)</sup> donde la mortalidad de los pacientes diagnosticados de IAM fue del 10,1%. La mortalidad entre hombres fue del 8% y entre mujeres del 16,55%, diferencias que se mantienen incluso al estratificar por edad, excepto para pacientes mayores <sup>(26)</sup> de 80 años.

No hay diferencias entre sexos a la hora de otros destinos (otra UCI, domicilio, alta voluntaria, etc), excepto en los éxitus, donde hay un porcentaje seis veces superior de muertes en mujeres (13,10%) en comparación con los hombres (7,10%).

La mortalidad del infarto agudo con elevación del segmento ST es mayor en mujeres que en varones, incluso después de ajustar por la edad y la comorbilidad, y es probablemente debido a una mayor gravedad de la enfermedad; estos resultados descritos por varios grupos de investigadores han sido también obtenidos en varios registros españoles, como el **REGICOR** <sup>(270)</sup>, el **RESCATE** <sup>(271)</sup> y el **PRIAMHO II** <sup>(272)</sup>, y no se han modificado en esta última década. En conclusión, las mujeres mueren más porque se infartan a edades más avanzadas y con mayor comorbilidad asociada.

**En resumen, la mortalidad del infarto agudo con elevación del segmento ST es mayor en mujeres que en varones. Esto es porque las mujeres tienen más edad y presentan mayor comorbilidad asociada, lo que hace que sus infartos sean más graves y las complicaciones que**

*presentan se derivan más de los problemas de salud que le acompañan que de la propia cardiopatía isquémica. Por eso las mujeres mueren más por disociación electromecánica que por fibrilación ventricular que es más frecuente en hombres y que cuando se detecta tiene un tratamiento mucho más eficaz para la supervivencia. Esa teórica ventaja de la mujer sobre la supervivencia porque tiene menos muerte súbita que los varones se pierde porque su mortalidad y su mayor prevalencia de comorbilidad es superior en los primeros 28 días (en particular diabetes, hipertensión e insuficiencia cardiaca).*

En nuestros resultados del **análisis multivariante** no se observan diferencias en cuanto a la mortalidad: quizás la mortalidad no dependa estrictamente del sexo sino de todas las variables que influyen en las mujeres: mayor comorbilidad, edad de presentación, tipo de IAM. También nos tenemos que plantear que la mayor mortalidad en mujeres puede ser porque reciben un tratamiento menos agresivo <sup>(322,323,324,325)</sup>. Todas estas variables jugarían un papel más importante en la mortalidad que el propio sexo: mayor enfermedad endotelial <sup>(89,90)</sup>, mayor papel del espasmo coronario <sup>(153,177)</sup>, mayor actividad inflamatoria y procoagulante <sup>(185)</sup>, papel del estrés mental. Todo ello estaría en consonancia con lo que ocurre con la mayoría de los estudios. En cualquier caso es indiscutible que “el concepto de arteria permeable” se asocia a supervivencia, y ésta es menor en la mujer. Por lo tanto la supervivencia de las mujeres es menor. <sup>(322,323,324,325)</sup>

En cuanto al **manejo extrahospitalario y mortalidad** del IAM podemos destacar:

1. **Las mujeres tardan más tiempo en reconocer sus síntomas como graves y a la hora de su primera asistencia hospitalaria prefieren a su médico de cabecera antes que a cualquier sistema de emergencia extrahospitalario, lo que demora aún más su llegada al hospital. La mitad de los pacientes no utiliza ningún tipo de alternativa sanitaria prehospitalaria que los conduzca al hospital con la sospecha de un IAM. Es posible que a pesar de las campañas de información llevada a cabo por las autoridades sanitarias éstas hayan sido insuficientes para “educar” a la población sobre el uso y las posibilidades de asistencia urgente prehospitalaria de la que puede disponer en caso de socorro inmediato. Esto ocurre especialmente en las mujeres.**
2. **Se tarda más tiempo en aplicar el diagnóstico y tratamiento adecuado cuando una mujer llega con síntomas de cardiopatía isquémica a la puerta de un hospital. Entran en la cadena de “despropósitos”:**
  - 2.1.- **son mujeres mayores con más factores de riesgo.**
  - 2.2.- **sus síntomas mal definidos nos confunden y los atribuimos a complicaciones de sus factores de riesgo acompañantes.**
  - 2.3.- **Esperan más hasta hacerles su primer ECG.**

*2.4.- Cuando planteamos tratamiento de reperfusión a lo mejor ya es tarde para el mismo.*

3. Se realiza menos esfuerzo diagnóstico-terapéutico en las mujeres antes de su llegada al hospital porque pensamos que la mayoría de sus dolores torácicos son banales ; el ser más mayores y con más factores de riesgo asociados hace que nuestra actitud sea de menos alerta ante sus síntomas (más aún si son conocidas) aunque ellas sigan prefiriendo ir antes a su médico de cabecera cuando sienten un dolor torácico. Le hacemos menos electrocardiogramas a pesar de su rentabilidad diagnóstica y usamos menos tratamientos como la aspirina y los beta-bloqueantes que podrían repercutir en su supervivencia.
  
4. La mortalidad del infarto agudo con elevación del segmento ST es mayor en mujeres que en varones. Esto es porque las mujeres tienen más edad y presentan mayor comorbilidad asociada, lo que hace que sus infartos sean más graves y las complicaciones que presentan se derivan más de los problemas de salud que le acompañan que de la propia cardiopatía isquémica. Por eso las mujeres mueren más por disociación electromecánica que por fibrilación ventricular que es más frecuente en hombres y que cuando se detecta tiene un tratamiento mucho más eficaz para la supervivencia. Esa teórica ventaja de la mujer sobre la supervivencia porque tiene menos muerte súbita que los varones se pierde porque su mortalidad y su mayor prevalencia de comorbilidad es superior en los primeros 28 días (en particular diabetes, hipertensión e insuficiencia cardiaca).

### **5.3. MANEJO INTRAHOSPITALARIO DEL IAM.**

#### **5.3.1. MANEJO DIAGNÓSTICO DEL IAM.**

La prueba de esfuerzo es la piedra angular del estudio diagnóstico no invasivo de la isquemia miocárdica. Tradicionalmente se creía que esta prueba era menos eficaz en las mujeres como método diagnóstico por la menor probabilidad de cardiopatía coronaria previa en mujeres jóvenes o de mediana edad que hace más probable la obtención de un resultado falsamente positivo. Sin embargo, en el estudio CASS, la eficacia de la prueba de esfuerzo fue comparable en ambos sexos cuando el ECG en reposo era normal. Un resultado normal en la prueba de esfuerzo tenía un valor predictivo negativo<sup>(187)</sup> elevado para descartar el diagnóstico de isquemia coronaria en la mujer en comparación con los hombres.

Cuando las mujeres presentan clínicamente una arteriopatía coronaria ,en promedio, tienen un número de vasos con obstrucciones significativas inferior al de los hombres<sup>(148)</sup> y si se

les realizara una angiografía coronaria por un IAM documentado, la tasa de arteriopatía coronaria grave es significativamente inferior en comparación con los hombres (estenosis de la principal izquierda >50%, enfermedad de tres vasos o enfermedad de dos vasos con estenosis >70% de la arteria descendente anterior izquierda proximal)<sup>(189)</sup>. **En consecuencia, la enfermedad coronaria en sí es más difícil de detectar con el empleo de métodos no invasivos en la mujer que en el hombre.** Estas cuestiones crean problemas adicionales en la realización de las pruebas de estrés en las mujeres. En primer lugar, el conocimiento existente respecto a la eficacia y seguridad de las pruebas de estrés en la paciente inestable es relativamente limitado. Esta falta de conocimientos no favorece la realización de pruebas de estrés en las mujeres o, en el caso de que se realicen, se utilizan en una forma submáxima para que sean menos peligrosas (menor esfuerzo físico, dosis más bajas de fármacos), con lo que resultan también menos sensibles y específicas para el diagnóstico. **La edad y la patología asociada a ella influyen también de forma adversa en la utilidad de las pruebas de estrés en las mujeres.** La frecuencia cardíaca máxima, que es un determinante clave de la demanda de oxígeno del miocardio, se reduce con la edad. Las complicaciones ortopédico-traumatológicas, vasculares y neurológicas dificultan la capacidad de realización de un ejercicio físico en pacientes de edad avanzada. Ello hace que se reduzca el estrés cardíaco máximo alcanzado y, por consiguiente, la posibilidad de provocar una reducción del flujo sanguíneo relativo. Cuando se dan, estos factores hacen que sea más recomendable el empleo de técnicas de obtención de imágenes con pruebas de estrés farmacológico en vez de pruebas de esfuerzo físico electrocardiográficas. **La hipertensión, la diabetes y la obesidad, que tienen una prevalencia elevada en las mujeres con una propensión coronaria, influyen de manera negativa en la interpretación de todas las pruebas de estrés, sea cual sea su participación en la arteriosclerosis<sup>(190)</sup> de grandes vasos.**

**La estructura corporal propia de la mujer influye de manera adversa en la utilidad de las pruebas de estrés.** En promedio, el corazón y las arterias de las mujeres son más pequeños que la de los hombres, y es más difícil obtener imágenes de los mismos<sup>(170)</sup>. El mecanismo por el que se produce la diferencia de la respuesta del ST en el ECG de esfuerzo en las mujeres en comparación con los hombres no se conoce, aunque es posible que intervengan en él los estrógenos, que tienen una semejanza química con la digital<sup>(191)</sup> o bien diferencias de respuesta del tamaño cardíaco<sup>(192)</sup> al esfuerzo. **El ECG de esfuerzo tiene una utilidad clínica inferior a la que tiene en los hombres.**

**Las pruebas de esfuerzo basadas en el empleo de radioisótopos aumentan la sensibilidad y especificidad de la información diagnóstica obtenida.** La validación inicial de los estudios realizados con talio, que se efectuó exclusivamente en poblaciones de hombres, hizo que se produjera un número considerable de resultados falsamente positivos en las mujeres a causa de la atenuación de la señal radioisotópica producida por las mamas. La percepción

errónea de que la prueba gammagráfica no era fiable contribuyó probablemente a que las mujeres fueran remitidas con menor frecuencia que los hombres al estudio de arteriografía coronaria cuando los resultados de la prueba de esfuerzo con talio eran anormales (4% en comparación con 40% en un estudio de los años 80<sup>(193)</sup>. **La reciente aplicación de las imágenes obtenidas con tecnecio-99m sestamibi se ha estudiado cuidadosamente en poblaciones de ambos sexos y proporciona una buena sensibilidad y especificidad para la identificación de la isquemia miocárdica en la mujer**, de tal manera que algunos estudios describen una clara ventaja del tecnecio frente al talio en las imágenes de perfusión <sup>(194)</sup>.

*En conclusión, en cuanto a las pruebas de esfuerzo, éstas tiene una utilidad clínica inferior a la que tienen en los hombres lo que hace que la enfermedad coronaria en sí es más difícil de detectar con el empleo de métodos no invasivos en la mujer que en el hombre. La edad y la patología asociada a ella influyen de forma adversa en la utilidad de las pruebas de estrés en las mujeres (complicaciones ortopédico-traumatológicas, vasculares y neurológicas dificultan la capacidad de realización de un ejercicio físico en pacientes de edad avanzada) junto con la hipertensión, la diabetes y la obesidad, que tienen una prevalencia elevada en las mujeres con una propensión coronaria. Todo ello influye de manera negativa en la interpretación de todas las pruebas de estrés sea cual sea su participación en la arteriosclerosis de grandes vasos. También la estructura corporal propia de la mujer influye de manera adversa en la utilidad de las pruebas de estrés donde, en promedio, el corazón y las arterias de las mujeres son más pequeños que la de los hombres, y es más difícil obtener imágenes de los mismos. A todas las mujeres con sospecha de cardiopatía isquémica habría que realizarles como primer paso diagnóstico una prueba de esfuerzo basada en el empleo de radioisótopos (preferentemente con tecnecio) porque aumentan la sensibilidad y la especificidad de la información diagnóstica obtenida.*

Destaca el paulatino aumento de la **ecocardiografía** como técnica diagnóstica en las UCI tanto por su fácil acceso como por su manejo no invasivo. Se realizan más ecocardios en los varones (aunque el número que se realiza es todavía insuficiente) en términos absolutos, pero resalta el mayor uso de la ecocardiografía en las mujeres (28,2%) que en los hombres (20%). Este dato estaría relacionado con que las mujeres cuando ingresan en las unidades coronarias no tienen todavía un diagnóstico claro de cardiopatía isquémica (mayor número de IAM silentes) y con que presentan más complicaciones lo que ha hecho de la ecocardiografía un instrumento imprescindible para el esfuerzo diagnóstico en las mujeres con IAM. Tanto la **ecocardiografía de esfuerzo como la farmacológica** han resultado especialmente útiles, es decir, han evidenciado una elevada sensibilidad y especificidad (ambas de alrededor de un 86%) para el diagnóstico de la cardiopatía coronaria en poblaciones de mujeres, de tal manera que la aparición de anomalías del movimiento de la pared como indicadores de la isquemia miocárdica se evidenciaban incluso en la enfermedad de un único vaso<sup>(195)</sup>, <sup>(196)</sup>. En otro estudio con datos provenientes de más de 1.000 mujeres estudiadas con sospecha de enfermedad coronaria demuestran que la ecocardiografía de esfuerzo tiene una sensibilidad del 81%, que llega al 89% en casos de enfermedad multivaso, y una especificidad del 86% y que no parece que haya

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 un riesgo intermedio de tener cardiopatía isquémica, ya que seleccionaría mejor que la simple prueba de esfuerzo a las mujeres con isquemia severa en las que debería realizarse una coronariografía<sup>(254)</sup>.

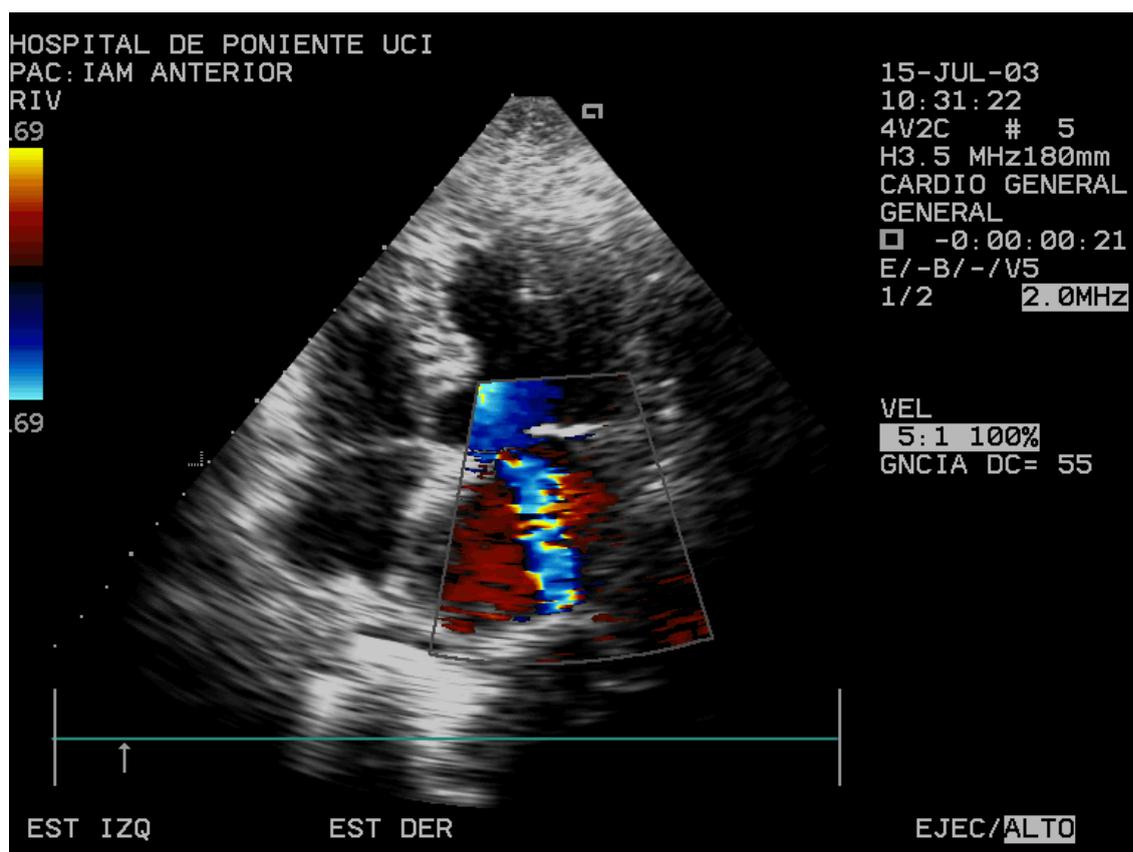


Fig 20. Ecocardiografía de IAM Anterior e Insuficiencia mitral. Gentileza del Dr Ruiz Bailén (SCCU Hospital Jaén).

*La ecocardiografía es un arma diagnóstica fundamental para el diagnóstico y seguimiento de los enfermos con IAM en las Unidades de Cuidados Intensivos. Su rentabilidad diagnóstica y su buena relación coste-beneficio la hacen una herramienta imprescindible en las UCI. Por esta razón a todas las mujeres con IAM se les debería hacer una ecocardiografía en las UCI: de esta manera nos podríamos anticipar a las complicaciones y podríamos detectar aquellas cardiopatía isquémicas silentes o de difícil diagnóstico.*

Cuando las técnicas de perfusión miocárdica se aplica a las mujeres, surgen algunos problemas especiales. En primer lugar en las mujeres premenopáusicas es imprescindible considerar la posibilidad de un embarazo antes de administrar cualquier producto radiofarmacéutico. En segundo lugar, las diferencias existentes en el hábito corporal de las mujeres y de los hombres y una variación aparentemente mayor de la atenuación en ellas, crean toda una gama de artefactos de atenuación <sup>(197), (198)</sup>. **Las diferencias existentes en la cantidad, localización y densidad del tejido mamario en las mujeres crean diversos grados de artefactos de atenuación situados en distintas regiones de las imágenes cardíacas.** Estos artefactos son áreas en las que la detección de la radiactividad se reduce en las imágenes del corazón y ello produce una apariencia de defectos de perfusión.

La **SPECT** (gammacámara tomográfica) 201 TL MPI ofrece una exactitud razonable para el diagnóstico de la cardiopatía coronaria en las mujeres, si se interpreta teniendo en cuenta plenamente los efectos de la atenuación de los tejidos blandos<sup>(197)</sup>. La **PET** (tomografía de emisión de positrones) tendría unas ventajas físicas con respecto a la **SPECT**: corrección de la atenuación de manera sencilla y adecuadamente validada; resolución espacial de dos a tres veces superior y una fiabilidad estadística superior debido a diez o veinte recuentos<sup>(144)</sup> más.

El **TAC Multicorte** ha demostrado su capacidad para, en escasos segundos, determinar la existencia o no de placas en el interior de los vasos coronarios y, lo más importante, su composición. Puede que en un futuro no muy lejano la paulatina incorporación de estos sistemas a los servicios de emergencias destronen a la coronariografía clásica o al cateterismo, sobre todo en aquellos pacientes con dolores torácicos de etiología incierta o difusa y sin antecedentes de enfermedad coronaria como ocurre en una amplia mayoría de mujeres. En un estudio publicado recientemente donde se usó este tipo de TAC para el diagnóstico de enfermedad de la arteria coronaria, se comparó sus resultados con la coronariografía y se vió que tenía una sensibilidad del 90%, una especificidad del 94%, un valor predictivo positivo del 89% y un valor predictivo negativo del 95%. Estos resultados abren una puerta a la esperanza para el uso de métodos no invasivos <sup>(317)</sup> para el diagnóstico de la cardiopatía isquémica de forma segura.



**Fig 21. Pontaje de arteria mamaria izquierda a interventricular anterior y arteria mamaria derecha libre a ramo mediano, ambos correctamente visualizados (4to. Congreso Virtual de Cardiología - 4th. Virtual Congress of Cardiology). (Disponible de forma libre en Internet).**

En la mayoría de los estudios y registros de síndromes coronarios agudos, la utilización de la **coronariografía** es significativamente inferior en las mujeres que en los varones. El estudio **MITI** (Myocardial Infarction Triage and Intervention) <sup>(153)</sup> ha indicado que en mujeres es menos probable la realización de un cateterismo cardiaco tras un infarto de miocardio. Observó que un 58% de hombres de su población eran remitidos a una angiografía coronaria, en comparación con un 40% de mujeres ( $p < 0,0001$ ). En este registro las diferencias no se eliminaban al introducir un control respecto a la edad o a múltiples características de los pacientes. Específicamente, a las mujeres se le hace menos cateterismo diagnóstico que a los hombres, a pesar del hecho que el fracaso en hacer menos cateterismo <sup>(326)</sup> ha sido asociado con un mayor incremento en la mortalidad a corto plazo después de un IAM.

En el ensayo **SAVE** hubo un número inferior de mujeres que de hombres (15,4% frente a 27,3%,  $p < 0,001$ ) en que se solicitara un cateterismo cardiaco tras el infarto de miocardio, a pesar de la mayor discapacidad funcional por la angina en mujeres <sup>(300)</sup>. Coincidimos con el mayor uso de la coronariografía de forma significativa en los varones (15,1%) que en las mujeres (12,5%).

**Funk** <sup>(201)</sup> y colaboradores, observaron que las características de edad avanzada, raza

negra, tratamiento por una mujer médico, demencia crónica, enfermedad cerebrovascular y complicación neurológica asociada al infarto de miocardio se relacionaba con una menor probabilidad de utilización del cateterismo cardiaco en el periodo inmediato preinfarto.

En el estudio **GUSTO IIB** se realizó una coronariografía al 53% de las mujeres en comparación con el 59,3% de los varones, y se observó que la incidencia de coronarias sin lesiones significativas era aproximadamente el doble en mujeres que en varones <sup>(283)</sup> con independencia de que presentaran un infarto con elevación del segmento ST, sin elevación del segmento ST o angina inestable. En el registro **DESCARTES** <sup>(263)</sup> se realizó un cateterismo cardiaco en el 41,4% de los pacientes; de los 1.234 varones participantes, el 45,6% fue cateterizado, en comparación con el 33,2% de las mujeres participantes ( $p < 0,000$ ). Sin embargo, al igual que en el estudio **GUSTO IIB**, un mayor porcentaje de mujeres no tenía lesiones coronarias significativas en comparación con los varones (el 29,4 frente al 12,3%;  $p < 0,001$ ) .

Datos recientemente publicados del estudio **CURE** también muestran una menor utilización de procedimientos invasivos en mujeres que en varones (el 47,6 frente al 60,5%;  $p = 0,0001$ ), lo que no se tradujo en un aumento de la mortalidad, el reinfarto o el accidente cerebrovascular, pero sí que acarreó una mayor incidencia de angina refractaria en las mujeres y la necesidad de reingreso por angina durante el seguimiento <sup>(285)</sup>. El análisis de la base de datos **MIDAS** de **New Jersey** <sup>(226)</sup> muestra también un porcentaje de utilización más bajo de las técnicas cardiacas invasivas (cateterismo, angioplastia o by-pass) en las mujeres con IAM en comparación con los hombres ,que se asocia a una peor evolución al menos en las mujeres de menos de 70 años de edad. Aunque se podría argumentar que se cateteriza menos a las mujeres por la menor incidencia de lesiones coronarias, esto no es estrictamente cierto, ya que en este mismo estudio, cuando se estratificó a la población según el **TIMI risk score**, las mujeres que estaban en el grupo de riesgo alto fueron significativamente menos cateterizadas que los varones (el 38,1% frente al 45,5%;  $p < 0,001$ ) y en este grupo de alto riesgo, el porcentaje de varones y mujeres con lesiones no significativas era similar (el 59,6 frente al 60,8%;  $p = 0,68$ ). **Estos resultados refuerzan la necesidad de estratificar a los pacientes según el riesgo y administrar el tratamiento y las técnicas diagnósticas adecuadas a la gravedad del cuadro clínico, independientemente del sexo del paciente.**

En cambio en otros estudios no se han observado diferencias en cuanto al empleo del cateterismo cardiaco entre hombres y mujeres en el periodo postinfarto, especialmente tras introducir un control para la edad y el grado de afectación<sup>(201), (189)</sup> coronaria.

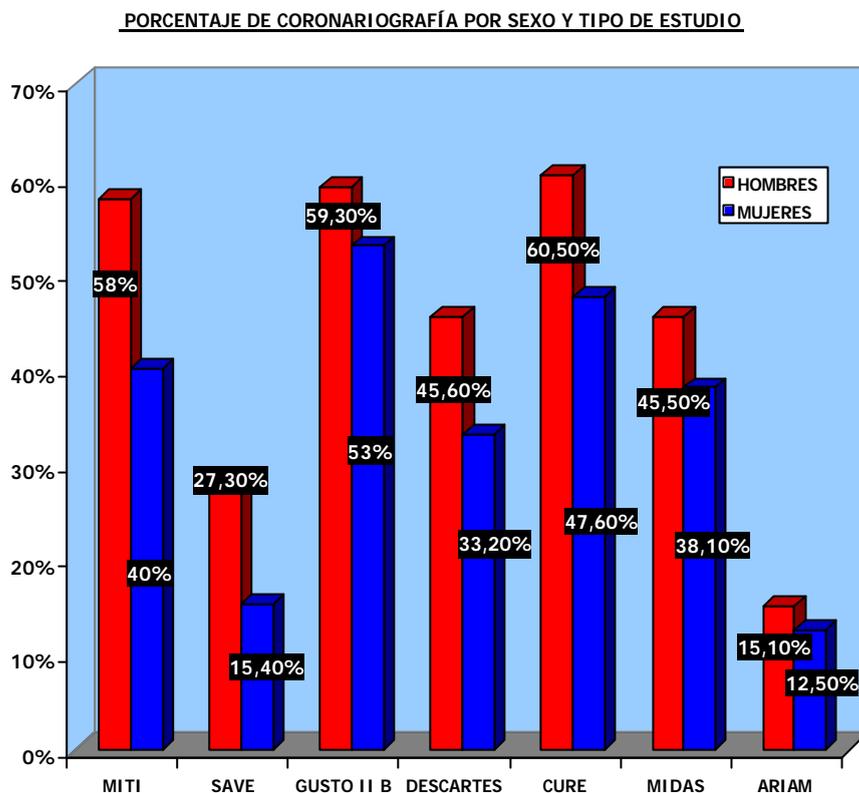


Gráfico 24. Porcentaje de coronariografía por sexo y tipo de estudio.

Las opciones de tratamiento existentes tras un cateterismo cardiaco son más limitadas en las mujeres. Cuando se remite a una mujer a un cateterismo al contemplar la posibilidad de una revascularización tras una prueba de estrés anormal, es más frecuente la identificación de una enfermedad mínima o de unas arterias coronarias normales, en las que ciertamente no es apropiada la revascularización<sup>(198)</sup>. La menor exactitud diagnóstica<sup>(199)</sup> de las pruebas de detección de la arteriopatía coronaria en el sexo femenino se debe, en su mayor parte, a que estas pruebas se han desarrollado para el diagnóstico de la enfermedad en los hombres.

Se ha demostrado que una mejor condición física<sup>(257)</sup>, en las mujeres en las que se realizó un cateterismo cardiaco por sospecha de isquemia, se asociaba de manera independiente con menos factores de riesgo coronario, menos enfermedad coronaria y menos eventos cardiovasculares; sin embargo, las medidas de obesidad (índice de masa corporal, circunferencia de la cintura, índice cintura-cadera, o índice cintura-altura) no tenían ninguna asociación independiente con los eventos durante el seguimiento.

Los procedimientos que se utilizan en las Unidades Coronarias de los Hospitales utilizan

técnicas avanzadas que en algunos casos no están exentas de determinados riesgos. Estos aparecen con más frecuencia en las mujeres como ocurre con el catéter de **Swan-Ganz** que, aunque se utiliza cada vez menos y en casos muy seleccionados, cuando se utiliza se hace con más frecuencia en mujeres (2,0%) que en varones (1,5%). Esto podría estar relacionado con la mayor edad y comorbilidad con que ingresan en la UCI la mayoría de las mujeres<sup>(145), (167), (245)</sup> que tienen un IAM.

Según nuestros resultados le hacemos un 10% más de ecocardiografías a las mujeres que a los hombres. A la mayoría de las mujeres que se les hace tienen una peor evolución del IAM, tienen infartos extensos (la mayoría anteriores), mayor riesgo de shock cardiogénico y la ecocardiografía es una herramienta diagnóstica fundamental en estos casos. Si a las mujeres se les hace más ecocardiografías, ¿porqué no se le hacen también más coronariografías? A pesar de todos estos datos según nuestros resultados que coinciden con otros estudios (MITI, SAVE, GUSTO II b, CURE) al analizar mediante relación logística binaria la realización de coronariografías hemos detectado que el sexo femenino se mantiene asociado de forma independiente e inversamente a la realización de coronariografía. A las mujeres se les hacen menos coronariografía. Si las mujeres tienen infartos más graves, a edades más avanzada, con mayor comorbilidad asociada, con menores tasas de trombolisis en la puerta de urgencias, ¿porqué se les hace menos coronariografías? Quizás el estado clínico de la paciente desaconseje en ocasiones procedimientos más invasivos que no está claro que modificara sus tasas de supervivencia. Pero también es cierto que sino utilizamos técnicas más agresivas las mujeres tendrán tasas de mortalidad más altas que los hombres. No vale decir que tienen más edad o que sus factores de riesgo desaconsejan ésta u otra tipo de prueba. Tampoco que no disponemos de catéteres con el diámetro adecuado para las coronarias femeninas. El tratamiento adecuado de las mujeres con IAM suponen todo un desafío actualmente.

**En cuanto al manejo diagnóstico:**

1. ***Las pruebas de esfuerzo tienen en las mujeres una utilidad clínica inferior a la que tienen en los hombres lo que hace que la enfermedad coronaria en sí sea más difícil de detectar con el empleo de métodos no invasivos en la mujer que en el hombre. La edad y la patología asociada a ella influyen de forma adversa en la utilidad de las pruebas de estrés en las mujeres (complicaciones ortopédico-traumatológicas, vasculares y neurológicas dificultan la capacidad de realización de un ejercicio físico en pacientes de edad avanzada) junto con la hipertensión, la diabetes y la obesidad, que tienen una prevalencia elevada en las mujeres con una propensión coronaria. Todo ello influye de manera negativa en la interpretación de todas las pruebas de estrés sea cual sea su participación en la arteriosclerosis de grandes vasos. También la estructura corporal propia de la mujer influye de manera adversa en la utilidad de las pruebas de estrés***

*donde, en promedio, el corazón y las arterias de las mujeres son más pequeños que la de los hombres, y es más difícil obtener imágenes de los mismos. A todas las mujeres con sospecha de cardiopatía isquémica habría que realizarles como primer paso diagnóstico una prueba de esfuerzo basada en el empleo de radioisótopos (preferentemente con tecnecio) porque aumentan la sensibilidad y la especificidad de la información diagnóstica obtenida.*

- 2. La ecocardiografía es un arma diagnóstica fundamental para el diagnóstico y seguimiento de los enfermos con IAM en las Unidades de Cuidados Intensivos. Su rentabilidad diagnóstica y su buena relación coste-beneficio la hacen una herramienta imprescindible en las UCI .Por esta razón a todas las mujeres con IAM se les debería hacer una ecocardiografía en las UCI: de esta manera nos podríamos anticipar a las complicaciones y podríamos detectar aquellas cardiopatías isquémicas silentes o de difícil diagnóstico.*
- 3. El TAC Multicorte puede ser una herramienta de futuro como método diagnóstico no invasivo de cardiopatía isquémica. Puede que en un futuro no muy lejano la paulatina incorporación de estos sistemas a los servicios de emergencias destronen a la coronariografía clásica o al cateterismo, sobre todo en aquellos pacientes con dolores torácicos de etiología incierta o difusa y sin antecedentes de enfermedad coronaria como ocurre en una amplia mayoría de mujeres.*
- 4. Aunque parece existir una menor tendencia al uso del cateterismo en las mujeres en comparación con los hombres no se han observado diferencias significativas en su uso tras un ajuste por edad y afectación coronaria. Estos resultados refuerzan la necesidad de estratificar a los pacientes según el riesgo y administrar el tratamiento y las técnicas diagnósticas adecuadas a la gravedad del cuadro clínico, independientemente del sexo del paciente.*
- 5. La menor exactitud diagnóstica de las pruebas de detección de la arteriopatía coronaria en el sexo femenino se debe, en su mayor parte, a que estas pruebas se han desarrollado para el diagnóstico de la enfermedad en los hombres. Quizás si desarrolláramos técnicas específicas basadas fundamentalmente en las diferencias biológicas que tienen las mujeres con respecto a los hombres como menor superficie corporal, distinto calibre de arteria coronaria, diferente respuesta inflamatoria, se podría hacer un diagnóstico más exacto de la cardiopatía isquémica en mujeres.*

### **5.3.2. MANEJO TERAPÉUTICO DEL IAM.**

Durante la década pasada, los investigadores han publicado diferencias según el sexo entre pacientes con IAM. Se cree que las diferencias biológicas influyen tanto en la patogénesis de la enfermedad de la arteria coronaria y en **la respuesta a los tratamientos según el sexo**,

así como la percepción que el acceso de la mujer a los tratamientos como las intervenciones coronarias percutáneas o la cirugía de by-pass, están inapropiadamente restringidos<sup>(94),(95),(96)</sup>. En los pacientes con angina inestable o con infartos de miocardio sin onda Q del estudio TIMI III Registry, las mujeres presentaban una enfermedad coronaria menos grave que la de los hombres y, además de tener una menor probabilidad de recibir tratamientos médicos antiisquémicos intensivos, eran examinadas con menos frecuencia con arteriografías coronarias y eran tratadas con menos intervenciones de revascularización miocárdica<sup>(202)</sup>. Las mujeres de este registro tenían una probabilidad inferior de ser tratadas con fármacos beta-bloqueantes, ácido acetilsalicílico, heparina y nitroglicerina.

### **5.3.2.1. TRATAMIENTO MÉDICO ADYUVANTE.**

Aunque varios estudios sugieren que las mujeres podrían obtener un beneficio superior al de los hombres con el empleo de beta-bloqueantes, de nuestros resultados se desprende la conclusión de que existe una tendencia significativa a su mayor uso sobre todo por vía intravenosa en hombres (9,0% de hombres y un 6,6% de féminas con una  $p < 0,0001$ ). En el estudio **ISIS-I** se observó una mayor reducción de la tasa de mortalidad en mujeres tratadas con atenolol que en hombres<sup>(37)</sup>. El **Timolol Myocardial Infarction Trial** mostró una reducción del 41% de la tasa de mortalidad en mujeres, que era superior a la reducción observada en hombres (35%)<sup>(204)</sup>. El ensayo **BHAT (Beta-blocker Heart Attack trial)**, en el que participaron 602 mujeres, mostró también una tendencia (no significativa) hacia una mayor reducción de la mortalidad en mujeres<sup>(205)</sup>. En consecuencia, los betabloqueantes deben utilizarse después del infarto de miocardio en casi todas las mujeres aunque un estudio de **Wilkinson** y colaboradores reveló que un 23% de mujeres, en comparación con un 41% de hombres ( $p < 0,001$ ) eran dadas de alta con un tratamiento de betabloqueantes tras el ingreso inicial por un infarto de miocardio<sup>(206)</sup>. También había una menor probabilidad de administración de betabloqueantes a las mujeres, en comparación con los hombres, durante la presentación inicial del infarto agudo de miocardio (37% frente a 43%,  $p < 0,005$ )<sup>(207)</sup>. También se ha descrito menos utilización de bloqueadores beta en mujeres en el contexto de los síndromes coronarios agudos en los registros españoles **PRIAMHO II**<sup>(272)</sup> (el 44,1 frente al 52,4%;  $p < 0,001$ ) y **DESCARTES**<sup>(263)</sup> (el 64,8 frente al 58,6%;  $p = 0,006$ ) y en el estudio **CURE**<sup>(285)</sup> (el 79,6 frente al 77%;  $p < 0,01$ ), y también son menos administrados como prevención secundaria. Con estos datos lo que tenemos cada vez más claro es porqué no se usa de forma más significativa los betabloqueantes en mujeres ante las evidencias de su mayor reducción de mortalidad asociada a su administración. Una de las explicaciones sería por la mayor aparición de complicaciones en las mujeres añosas con IAM como la insuficiencia cardiaca aguda que contraindicaría durante algún tiempo el uso de betabloqueantes.

El uso de los **IECAS** es beneficioso en el SCA tanto en hombres como en mujeres. En un subestudio del **HOPE**<sup>(52)</sup> en 3577 pacientes diabéticos mayores de 55 años, un IECA como Ramipril disminuía el riesgo de eventos cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, HTA e ictus) incluso en pacientes de alto riesgo (con enfermedad arterial periférica, ictus no invalidante o cardiopatía isquémica)<sup>(73)</sup>. Estos datos sobre el Ramipril también se confirman en el registro **MITRA PLUS**<sup>(139)</sup> donde se comparaba el uso de Ramipril con otros IECAS y con no tomar IECAS. De los 14608 pacientes, un 4,7% recibieron Ramipril, mientras que el resto recibieron otro tipo de IECA o ningún IECA. En el análisis multivariante, Ramipril en comparación con el resto de IECAS, estaba asociado de forma independiente y significativa con una menor tasa de mortalidad hospitalaria y una menor tasa de efectos adversos cardíaco y cerebrovasculares (Odds Ratio 0,54, con un IC del 95%). En conclusión en mujeres y también en hombres mayores de 55 años con factores de riesgo cardiovasculares Ramipril disminuye el infarto de miocardio, el empeoramiento y nueva angina y la revascularización coronaria. Otros estudios de IECAS han demostrado que reducen la mortalidad en las primeras semanas después de un IAM. Ejemplo de esto son el **GISSI-3**<sup>(35)</sup> que demuestra específicamente una reducción de la mortalidad con el uso de Lisinopril o el estudio **HOPE**<sup>(52)</sup> nombrado anteriormente.

No está claro por que los hombres deben obtener un mayor beneficio del tratamiento con **IECAS** como aparece en el ensayo **SAVE**, que demostró una reducción de la mortalidad por empleo de IECAS (Captopril) del 22% en hombres (IC del 95%, 6-36), mientras en mujeres era de sólo el 2% (IC del 95%, 3-37)<sup>(208)</sup>. Esto puede ser porque se ha demostrado que las concentraciones de renina están inversamente relacionadas con las concentraciones de estradiol, lo que haría que las mujeres tuvieran menos concentración de renina a favor de estradiol y que, por tanto, los IECAS no tendrían suficiente fundamento para su uso.<sup>(209)</sup> En un metaanálisis disponible respecto a las mujeres y los inhibidores de la ECA indica un beneficio similar en mujeres y hombres. En la actualidad se recomienda el empleo de IECAS en mujeres después de un IAM<sup>(210)</sup>. Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) fueron utilizados en mayor proporción en mujeres en los registros **PRIAMHO II**<sup>(272)</sup> y **DESCARTES**<sup>(263)</sup>, probablemente porque había una mayor proporción de hipertensos y diabéticos que eran mujeres. También se ha querido ver el papel que pondrían tener los IECAS en el "**ritmo circadiano**" de los eventos isquémicos del corazón (IAM, muerte súbita, etc), que se caracterizan por tener un predominio matutino desde las 6 a.m. hasta el mediodía. Esto se ha visto en un metanálisis con 66635 pacientes<sup>(125)</sup>. Los IECAS disminuyen pero no reducen drásticamente los picos de incidencia del IAM como hace otra medicaciones como los betabloqueantes. El papel sobre el ritmo circadiano sería porque los IECAS disminuyen el catabolismo de las bradiquininas. La Bradiquinina es un vasodilatador directo y también potencia el efecto vasodilatador del óxido nítrico y de la prostaciclina. Por tanto, el efecto de los IECAS puede estar mediado por el descenso de las concentraciones de angiotensina II y el incremento de las concentraciones de bradiquinina. Los IECAS pueden tener un efecto sobre la pared vascular en reducir la disfunción endotelial, descender los niveles de angiotensina II en la capa

muscular, disminuir el efecto deletéreo de los macrófagos, un probable efecto antioxidante y afecta la formación del trombo por inhibición de la agregación plaquetaria y aumentar la fibrinólisis endógena. También se sugiere que los betabloqueantes y los IECAS pueden tener un efecto sinérgico<sup>(125)</sup> y multiplicar sus acciones.

*En resumen, hay que insistir en el mayor uso de betabloqueantes y de IECAS en mujeres en el IAM porque aumentan su supervivencia y reducen la mortalidad del mismo.*

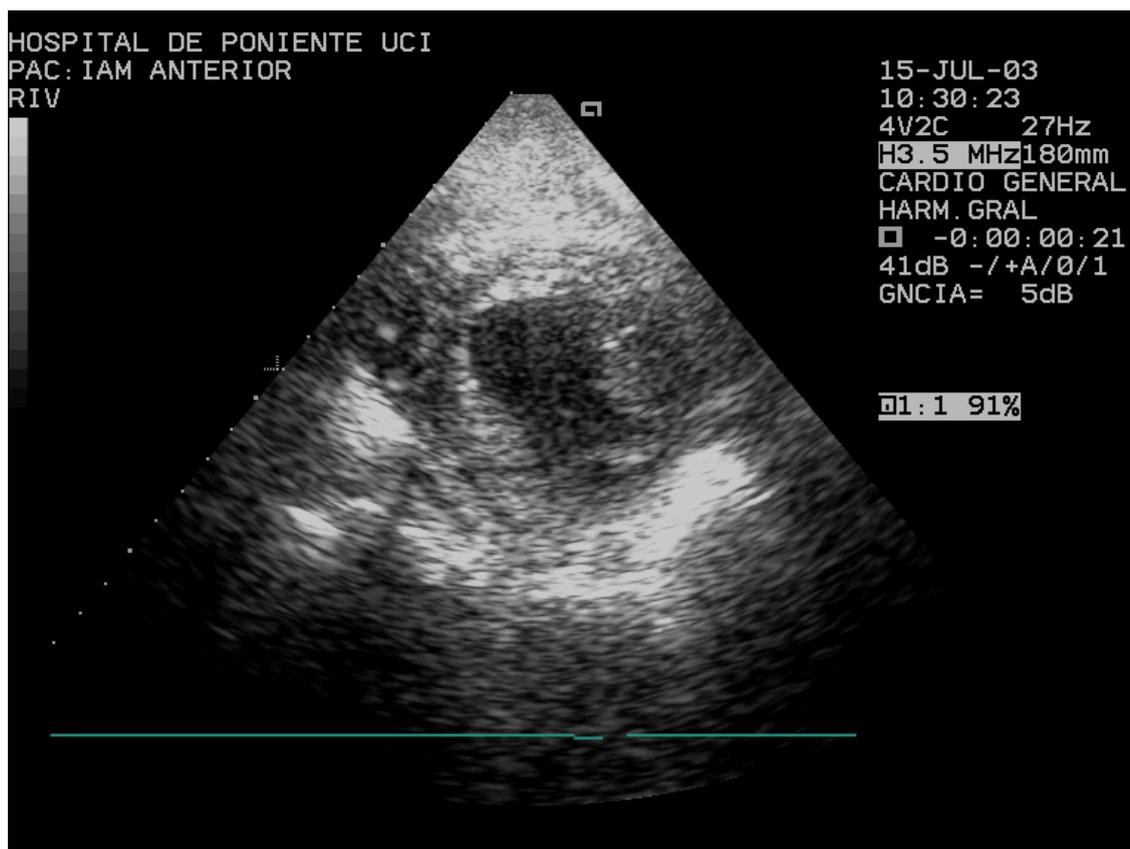


Fig 22. Ecocardiografía de IAM Anterior (2). Gentileza del Dr Ruiz Bailén (SCCU Hospital de Jaén).

El papel de la **aspirina** en las mujeres es controvertido. El ensayo **ISIS-2**<sup>(9)</sup> y el **ISIS-2 Pilot Study**<sup>(212)</sup> demostraron el beneficio aportado por el ácido acetilsalicílico en el contexto del infarto agudo de miocardio en las mujeres. En este mismo ensayo, menos del 25% de los pacientes eran mujeres y se determinó que los análisis de subgrupo no eran fiables. Un ensayo más reciente (n=2418 mujeres) ha observado que el empleo de ácido acetilsalicílico en mujeres con enfermedad coronaria redujo la mortalidad cardiovascular (RR= 0,61, IC del 95%, 0,38-0,97) y la mortalidad por todas las causas (RR=0,66, IC del 95% 0,47-0,93) tras introducir un ajuste respecto a la edad, los antecedentes de infarto de miocardio, la hipertensión sistémica, la diabetes, la enfermedad vascular periférica y el tabaquismo. Las mujeres que obtenían un mayor

beneficio con el tratamiento de ácido acetilsalicílico eran de mayor edad, presentaban diabetes, estaban sintomáticas o tenían antecedentes de un infarto de miocardio previo<sup>(213)</sup>. Un estudio más actual que analizó el efecto de la **terapia con Aspirina** en la prevención de enfermedades cardiovasculares en 39876 mujeres sanas de 45 o más años de edad a las que se administraba de forma aleatoria 100 mg de aspirina o placebo y, que se las siguió durante 10 años, demostró que disminuía la incidencia de ictus pero se encontraron resultados no significativos para la prevención de eventos isquémicos cardiacos<sup>(98)</sup>. La reducción de riesgo se producía sobre todo en el subgrupo de mujeres de 65 o más años de edad. En un reciente metanálisis<sup>(39)</sup> se ve que el riesgo y el beneficio del uso de la aspirina varía según el sexo. En las mujeres reduce de forma significativa el riesgo de ictus mientras que en los hombres es el IAM. El uso de la aspirinas se asocia a un mayor número de hemorragias tanto en hombres como en mujeres. En mujeres es menos probable el alta con tratamiento de ácido acetilsalicílico para la prevención secundaria<sup>(214)</sup> después de un infarto de miocardio (75% frente a 80%,  $p < 0,01$ ).

En el registro **PRIAMHO II**<sup>(272)</sup> había un **menor porcentaje de mujeres que de varones** tratados con aspirina (el 70,5 frente al 76,4%;  $p < 0,001$ ), clopidogrel (el 11,9 frente al 14,4%,  $p = 0,016$ ) e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (el 10,6 frente al 13,1%;  $p = 0,011$ ), a pesar de que había una mayor proporción de mujeres con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. La infrautilización de los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa también se ha documentado en el registro **CRUSADE**, que incluyó a 35.875 mujeres de diversos hospitales americanos (el 41% de la población)<sup>(287)</sup>; nosotros con una población que incluyó a 11959 mujeres también recogemos el menor uso de los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (16,3% de varones y un 15,1% de mujeres con una  $p = 0,023$ ). Estos resultados de la práctica diaria contrastan con la evidencia de que estos fármacos son eficaces en ambos sexos y su utilización está recomendada por las guías de práctica clínica, especialmente en mujeres que reciben revascularización coronaria percutánea. En concreto, **el beneficio del clopidogrel añadido a la aspirina durante 1 año**, después de una angioplastia coronaria en mujeres, produce una reducción del riesgo similar a la observada en varones<sup>(288)</sup>. En conclusión todos los datos de trabajos anteriores reflejan claramente lo que aparece en nuestros resultados: que los antiagregantes se usan de forma significativa más en varones que en mujeres (96,0% de varones frente a un 94,8% de mujeres con una  $p < 0,0001$ ).

Existen fármacos con un nivel de evidencia II ó III que se usan de forma significativa de forma más habitual en mujeres. Son fármacos que no tienen una indicación clara de uso en la cardiopatía isquémica y que la mayoría de ellos se reservan para el caso de que existan complicaciones en el IAM u otras enfermedades asociadas en el momento de la presentación del síndrome coronario agudo. El uso de algunos antagonistas del calcio, como el **verapamilo**, es controvertido. Aunque parecía ser más efectivo en mujeres reduciendo el riesgo de recidiva del infarto, en cambio, en otros ensayos, se asociaba a un aumento de la mortalidad<sup>(215)</sup>. En la actualidad, se sugiere el uso de los antagonistas del calcio en la prevención secundaria del IAM,

sobre todo, en pacientes menores de 55 años no fumadores<sup>(11)</sup>. En mujeres es más probable también que en hombres el empleo de un tratamiento con digoxina, diuréticos o medicación ionotrópica en el contexto de un IAM (quizás en relación por la mayor frecuencia de presentación de insuficiencia cardíaca) lo que coincide plenamente con los datos que nosotros hemos obtenido donde los ionotrópicos parenterales (11,3% de varones y un 17,3% de mujeres con una  $p < 0,0001$ ) y la digoxina se usan más en mujeres (4,9% de varones y 8,5% de mujeres con una  $p < 0,0001$ ). En cuanto al uso de fármacos antiarrítmicos se usan más en mujeres (13,7%) que en hombres (11,7%) al igual que los vasodilatadores intravenosos. ¿Por qué se utilizan en las mujeres sino existe el suficiente nivel de evidencia con respecto a ellas? Las mujeres que se atienden por un IAM son mujeres mayores, con muchos factores de riesgo acompañantes y con infartos complicados que necesitan en muchas ocasiones de una medicación adyuvante que no suele ser la habitual de la cardiopatía isquémica. Por eso aparecen estos resultados. Presuponemos ya que las mujeres van a tener una serie de complicaciones que no van aparecer en hombres y por ello hay que administrar una serie de medicación de dudosa eficacia.

Aunque las **estatinas** han demostrado ser igual de eficaces en varones que en mujeres, tanto en la fase aguda como en la prevención secundaria, su utilización en la práctica clínica es inadecuada, como muestran los resultados de los registros **CRUSADE**<sup>(287)</sup>, **PRIAMHO II**<sup>(272)</sup> y **DESCARTES**<sup>(263)</sup> en que, de nuevo, fueron administradas en menor proporción en mujeres, aunque la proporción de pacientes dislipémicos era similar en ambos sexos. Esto aparece también en nuestro estudio donde las estatinas se utilizan de forma inadecuada en las mujeres (27,2% de las mujeres y 29,8% de los varones,  $p < 0,0001$ ). Otro problema añadido al tratamiento con estatinas,<sup>(289)</sup> que se manifiesta en diversos estudios con mujeres, es no sólo que reciban el fármaco en la fase aguda, sino que alcancen el objetivo de mantener el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad  $< 100 \text{ mg/dl}$ , cosa que se consigue en una proporción reducida de mujeres.

***En resumen, el uso de betabloqueantes y el ácido acetilsalicílico en el IAM reduce la mortalidad por IAM. Existen fármacos con un nivel de evidencia II ó III que se usan de forma significativa de forma más habitual en mujeres. Son fármacos que no tienen una indicación clara de uso en la cardiopatía isquémica y que la mayoría de ellos se reservan para el caso de que existan complicaciones en el IAM u otras enfermedades asociadas en el momento de la presentación del síndrome coronario agudo.***

---

### **5.3.2.2. TROMBOLISIS.**

---

A pesar de que se ha demostrado que **la trombolisis coronaria aplicada en el IAM**

**confiere un beneficio de supervivencia equivalente en ambos sexos** (aproximadamente un 30% en los ensayos controlados con placebo) <sup>(14)</sup>, las mujeres son elegidas con menos frecuencia para el tratamiento trombolítico, a menudo a causa de su llegada tardía al hospital tras la aparición de los síntomas de dolor torácico. La edad avanzada y un ECG no diagnóstico en el momento de la presentación clínica inicial contribuyen también a explicar estos resultados. Ello dificultará la elegibilidad para el tratamiento trombolítico pero debe ser también modificable con intervenciones destinadas a aumentar el conocimiento de la enfermedad coronaria por parte de las mujeres. La edad avanzada y la patología asociada en las mujeres que presentan un IAM son otros parámetros que reducen la probabilidad de elegibilidad para la trombolisis. En el ensayo **Western Washinton**, un 16% de las mujeres, frente a un 25% de los hombres, fueron consideradas elegibles para la trombolisis y, de los pacientes elegidos, un 55% de las mujeres frente a un 78% de los varones recibieron realmente este tratamiento <sup>(216)</sup>. En el estudio **Survival and Ventricular Enlargement (SAVE)** <sup>(217)</sup> hubo menos mujeres que hombres que recibieran un tratamiento trombolítico.

El registro del estudio **MITI** ( Myocardial Infarction Triage Intervention) puso de manifiesto que en hombres con un infarto agudo de miocardio la probabilidad de ser tratados con trombolisis era casi del doble en comparación con las mujeres (26% frente al 14%,  $p < 0.0001$ )<sup>(153)</sup>. Sin embargo, no está claro si esta discrepancia es debida a que se elige con menos frecuencia o a un sesgo en función del sexo. En el ensayo del **rt-PA Western Washington Emergency Department** <sup>(216)</sup> observó que en las mujeres era menos probable que fueran elegidas para la trombolisis, pero puso de relieve también la existencia de un sesgo en función del sexo, puesto que los hombres elegidos eran tratados con medicación trombolítica con mayor frecuencia que las mujeres seleccionadas (78% frente a un 55%).

Los **U.S. Thrombolysis Study Investigators**, <sup>(218)</sup> al analizar los factores que explicaban el sesgo en función del sexo en cuanto a la utilización del tratamiento trombolítico, observaron que las mujeres que eran candidatas "claras" a la trombolisis (periodo de tiempo adecuado, criterios electrocardiográficos evidentes y ausencia de contraindicaciones) recibían este tratamiento con la misma frecuencia que los candidatos "claros" masculinos. Sin embargo, si la decisión de utilizar la trombolisis no era tan clara, en hombres la probabilidad de recibir un tratamiento trombolítico era significativamente superior que en las mujeres. No se sabe si esto es porque se hace un uso excesivo de la trombolisis en hombres o porque se hace un uso insuficiente en mujeres. Nos inclinamos más por esta última posibilidad porque las mujeres llegan más tarde al hospital cuando tienen un IAM, se les hace más tarde un ECG, y llegan con más complicaciones y con un grado de Killip más alto lo que nos hace pensarnos más si se le administra o no el fibrinolítico, con lo que el tiempo adecuado para su administración se ha demorado si la decisión es positiva. En nuestro estudio, el retraso en el diagnóstico se produce con más frecuencia en las mujeres (un 25,10% frente a un 23,90% de los varones) y esto

supone que se les haga menos fibrinólisis por una causa reversible y, por tanto, se haga un uso insuficiente en mujeres. Por último en las mujeres se aducen con más frecuencia razones de índole biológico para no realizarle este tipo de terapia (2,30% de los varones frente a un 4,70% de las mujeres). Entre estas razones estaría que la mayoría de las mujeres se acompañan de más factores de riesgo como HTA o diabetes, que pueden suponer en algunos casos la aparición de contraindicaciones absolutas o relativas para su realización. Otra razón de tipo biológico sería la mayor presencia de infartos en mujeres ancianas. En este tipo de pacientes de mayor edad, el riesgo de hemorragia cerebral es alto, por lo que el tiempo de actuación es crucial y, probablemente, sólo se deberían administrar fibrinolíticos dentro de las primeras 6 h de evolución. Nos podríamos plantear si las contraindicaciones existentes en la actualidad son válidas también para las mujeres porque si la mayoría de los infartos que se producen en el sexo femenino se producen en unas condiciones radicalmente diferentes a la de los hombres, quizás aplicando contraindicaciones sólo para el sexo femenino se haría un mayor uso de la fibrinólisis. Es más: si el tiempo es crucial a la hora de aplicar la fibrinólisis, en los ancianos es aún más importante porque la demora en la asistencia puede aumentar el riesgo de sangrado tras aplicar la fibrinólisis.

En un análisis retrospectivo realizado por **krumholz** <sup>(219)</sup> y colaboradores se observó que un 56% de los pacientes de edad igual o superior a 65 años con infarto agudo de miocardio que eran elegidos para la trombolisis no recibían este tratamiento. La edad avanzada era uno de los predictores más potentes de la falta de aplicación de la trombolisis, y las mujeres candidatas tenían una menor probabilidad de recibir este tratamiento en comparación con los hombres elegidos (40,1% frente a un 48%) .

En el registro **PRIAMHO II** <sup>(272)</sup> se observó una menor utilización de fibrinolíticos en mujeres (el 43 frente al 51%;  $p < 0,0001$ ), aunque una vez ajustado por las características clínicas, la gravedad del cuadro y la localización del infarto, la importancia del sexo no era estadísticamente significativa. En cambio, en el análisis multivariante de nuestro registro se hace un 12% menos de trombolisis en mujeres en relación con los varones (OR 0,87 con IC 0,83 a 0,94 al 95%). En otro registro realizado en la misma época que el **PRIAMHO II** <sup>(286)</sup> no demostró diferencias absolutas en la administración de tratamiento fibrinolítico entre varones y mujeres (el 77 frente al 82%).

Llama la atención el escaso porcentaje de **fibrinólisis prehospitalaria** a pesar de que un meta-análisis de seis estudios que recogía 6434 pacientes documentó un descenso del 17% en la mortalidad en los pacientes tratados con fibrinólisis extrahospitalaria comparado con la realizada en el hospital <sup>(302)</sup>. Es cada vez es mayor el número de estudios que demuestran el beneficio en la reperusión coronaria versus mortalidad y el tiempo de administración del fármaco. La fibrinólisis debe ser administrada lo más pronto posible y la eficacia es mayor si se administra en las tres primeras horas desde el inicio de los síntomas <sup>(303)</sup>. Otros estudios hablan

que el máximo beneficio se consigue dentro de las primeras 6 h, especialmente en la primera y segunda hora <sup>(14), (37), (9), (299)</sup>, pero todos ellos coinciden en lo fundamental: administración precoz. Esto indicaría una reflexión: se hacen más fibrinolisis en la UCI, porque no se diagnostica pronto y bien el IAM en las Urgencias Hospitalarias y en los Servicios de Emergencias Extrahospitalarias. Si la gran justificación para trasladar la trombolisis fuera de los Servicios de Cuidados Críticos y Urgencias, cuando los medios humanos y técnicos lo permiten, es el beneficio en mortalidad, ¿porqué se sigue administrando menos en los servicios de emergencias extrahospitalaria y aún más si son mujeres? En un artículo de Gotlieb <sup>(318)</sup> se hace una reflexión interesante: ya que a las mujeres se les administra menos procedimientos invasivos coronarios (por su mayor edad y comorbilidad asociada, fundamentalmente), habría que pensar por esta razón que se les iba aplicar más fibrinolisis cosa que no ocurre en la práctica clínica diaria.

Como vemos, en todos los niveles se realiza menos fibrinolisis a las mujeres. Si el tiempo es vida, la mayor demora en realizar la fibrinolisis junto a la mayor comorbilidad asociada en las mujeres a la hora de presentar un IAM, supone una mayor mortalidad.

***En igualdad de condiciones las mujeres reciben trombolisis con menos probabilidad que los hombres. Entre las causas que podríamos señalar estarían: una mayor comorbilidad asociada a las mujeres lo que indicaría la aparición de alguna contraindicación relativa para realizarla y que nos pensáramos aún más si se la hacemos o no (se podría plantear unas contraindicaciones específicas para el sexo femenino); un mayor retraso en el diagnóstico correcto del IAM en las mujeres que hace pasar las horas críticas en que se debe realizar la fibrinolisis ; un mayor número de IAM indeterminados o silentes o con menor ST elevado y que los IAM se presentan en las mujeres a una mayor edad. En resumen, la supervivencia en reducción de la mortalidad es mayor cuanto antes se administra el fibrinolítico pero la mujer no se beneficia de la misma porque en términos globales su uso es insuficiente. Se sigue realizando menos fibrinolisis extrahospitalaria de la deseada y menos, en cómputos globales, a las mujeres.***

Es preciso subrayar dos consideraciones específicas del tratamiento fibrinolítico de las mujeres. En primer lugar, la administración de un tratamiento trombolítico en mujeres con menstruación activa ha sido motivo de preocupación, puesto que la presencia de un sangrado activo se considera una contraindicación absoluta para el tratamiento trombolítico. **La información disponible indica de manera concluyente que no se producen sangrados significativos<sup>(240)</sup> tras la administración de trombolíticos en mujeres con menstruación activa.** En el ensayo GUSTO <sup>(166)</sup> el tratamiento trombolítico fue bien tolerado por las mujeres con una menstruación activa. En segundo lugar, **el riesgo de accidente vascular cerebral hemorrágico parece aumentar en las mujeres tratadas con trombolíticos** como aparece en nuestro estudio donde el ACV aparece con mayor porcentaje entre las mujeres (1,0% frente al 0,90% de los varones) así como el hematoma más transfusión. Se ha planteado la posibilidad de que este efecto pudiera estar relacionado con la dosis <sup>(7)</sup> lo cual sugiere que las dosis de fármacos trombolíticos deben reducirse en las mujeres, teniendo en cuenta para ello el tamaño

corporal. Sin embargo, no se observó relación alguna entre el peso y la hemorragia tras aplicar un ajuste para el peso en una serie de más de 8000 pacientes <sup>(241)</sup>. En el ensayo **PAMI** (Primary Angioplasty in Myocardial Infarction) donde el número de mujeres era pequeño (n=395, 27% de mujeres) se observó un riesgo de hemorragia intracraneal aún más alto en mujeres tratadas con t-PA que en hombres (5,3% frente a 0,7%) <sup>(242)</sup>. La tasa de complicaciones intrahospitalarias, y en concreto de hemorragias intracraneales y accidentes vasculares cerebrales, fue también más alta en las mujeres que en los hombres en el ensayo **GUSTO** <sup>(166)</sup>, aunque este exceso desaparecía al introducir un ajuste para las características basales; una cuestión no resuelta es la de si la inclusión de un control para el índice de masa corporal y la edad u otras características clínicas elimina la predilección del ictus hemorrágico y otras hemorragias graves por las mujeres tratadas. En un metaanálisis reciente sobre 11 publicaciones que buscaba el impacto que tenía la edad sobre la fibrinólisis en pacientes con IAM, los pacientes mayores de 75 años en comparación con los más jóvenes tenían más tasas de mortalidad y de hemorragia intracraneal por el uso de los fibrinolíticos. En el caso de la mortalidad, ésta era de tres a cuatro veces mayor en los pacientes de mayor edad (Odds ratio 4,37, con un IC del 95% 4,16-4,58) en comparación con los jóvenes <sup>(314)</sup>. Este aumento del riesgo de tener una hemorragia intracraneal y el ser un grupo de edad más avanzada ha hecho que la **estreptokinasa** se emplee más en mujeres que en hombres (fibrinolítico indicado en personas mayores de 75 años).

En el resto de los fibrinolíticos no se produce diferencias en su uso con respecto al sexo. Esto ocurre con los pacientes incluidos en el **PRIAMHO II** <sup>(250)</sup> o en nuestro propio estudio donde, aunque la estreptokinasa es el menos usado entre los fibrinolíticos actuales, resaltamos el mayor uso de la misma en mujeres porque sufren el IAM a edades más avanzadas independientemente de la localización o extensión del IAM y porque la estreptokinasa tiene menor riesgo de hemorragia al utilizarla. En el estudio **ISIS-2** <sup>(9)</sup> se observó que mujeres tratadas con estreptoquinasa por vía intravenosa y ácido acetilsalicílico presentaban una reducción de la mortalidad inicial tras un IAM del 31% en comparación con el placebo, mientras que en hombres, la reducción era del 45%.

Así, el riesgo de ACV hemorrágico aumenta en los pacientes > 75 años, en las mujeres, en los individuos de raza negra, en los que tienen un menor peso (< 65 kg en mujeres y < 80 kg en varones), en los que presentan antecedentes de ACV, los que tienen una presión arterial sistólica > 160 mmHg, los que presentan alteraciones de la coagulación o descoagulación excesiva (INR > 4) y los que reciben fibrinolíticos específicos (menor riesgo con la estreptokinasa).

***En resumen: Las mujeres presentan un mayor riesgo de hemorragia cerebral tras el empleo de la trombolisis. Si a esto sumamos que los infartos se producen a edades más avanzadas en***

*mujeres, en ellas se multiplica el uso de la estreptokinasa que es el que menor riesgo de hemorragia tiene y por ello se usa más en las personas mayores de 75 años.*

### **5.3.2.3. INTERVENCIONES CORONARIAS PERCUTÁNEAS.**

Datos del **NHLBI Dynamic Registry**, recogidos en 2002, muestran un progreso general en conjunto en la tasa de éxitos de mujeres que pasan bajo PCI, a pesar de que las féminas tienen más factores de comorbilidad a la hora de la PCI. Esto puede ser explicado por un progreso en la experiencia de los hemodinamistas, técnicas y equipamiento. Sin embargo, las mujeres siguen predispuestas a mayores complicaciones en el acceso vascular y hemorragias<sup>(273)</sup>. Esto se intenta que disminuya con el uso de **tamaños de vaina pequeños y el ajuste de heparina por peso**. Son necesarios más estudios para investigar el ajuste del tamaño de vaina con el área de superficie corporal así como el uso de varios regímenes de anticoagulación ajustados por edad en orden a reducir la aparición de complicaciones. La **técnica transradial** en manos experimentadas se ha mostrado que causa menos complicaciones vasculares periféricas que el abordaje femoral. Sin embargo no está definida claramente si esta técnica aporta mayor seguridad en las mujeres. Un estudio con 500 casos de abordaje transradial mostró una tasa de sucesos mayores en hombres (93,6%) que en mujeres (90,1%,  $p < 0.05$ )<sup>(282)</sup>.

*Por lo tanto, a la hora de realizar ICP en las mujeres, deberíamos optar por la técnica transradial, usar tamaños de vainas pequeños y regímenes de anticoagulación ajustados por edad y peso; de esta manera se consigue aumentar la tasa de éxitos y reducir la aparición de complicaciones a pesar de la mayor edad y de la comorbilidad asociada.*

En 2001, **Peterson** y colaboradores recogieron datos del **National Cardiovascular Network** de 1994 a 1998 en casi 110000 pacientes. Un 33% eran mujeres y los stents fueron utilizados en un 37% de ellas. Aunque los procedimientos con éxito fueron aproximadamente un 90% en ambos géneros, las mujeres continuaron teniendo una mortalidad más alta después de la implantación de un stent en comparación con los hombres (1,8% frente a 1,0%,  $p < 0.001$ ). Las mujeres tienen también más probabilidad de tener un ictus (0,4% v 0,2%,  $p < 0.001$ ), complicaciones vasculares (5,4% v 2,7%,  $p < 0.001$ ) o un Infarto de Miocardio (odds ratio 1.28, 95% de intervalo de confianza de 1.1 a 1.5). Sin embargo después del ajuste de los factores de riesgo de base, especialmente el área de superficie corporal<sup>(275)</sup>, no había diferencias por género en cuanto a mortalidad.

**La mayor parte de los estudios indican un uso global de la ACTP inferior en mujeres tras el infarto de miocardio**<sup>(153), (201), (220)</sup> pero otros autores no han observado diferencias en cuanto a los porcentajes de uso de la ACTP<sup>(189)</sup>. En nuestros datos se aprecia de

forma relevante que las técnicas de ICP se realizan más en los varones (13%) que en las mujeres (9,40%) con una  $p < 0,0001$ , pero al realizar el análisis multivariante obteníamos que el sexo no actúa como variable independiente con respecto a la ICP ni tampoco con respecto a la cirugía del injerto aorto-coronario porque, quizás, se siguen haciendo pocas y por tanto no existe muestra suficiente para poder establecer las diferencias. La angioplastia-stent se realizó a 4138 varones (11,8%) y a 1064 mujeres (9,0%). Sin embargo una vez realizado un cateterismo cardiaco en una mujer, los datos existentes sugieren que ésta tiene la misma probabilidad que un hombre de ser tratada con una ACTP<sup>(201)</sup>,<sup>(153)</sup>, lo cual respalda la idea frecuentemente citada de Healy de que una vez demostrado que una mujer presenta una enfermedad coronaria, se la trata "como se trataría a un hombre"<sup>(3)</sup>. Parece claro que como una mujer no se comporte como un hombre se la trata peor.

**Los datos existentes sugieren que las mujeres a las que se trata con una ACTP por la isquemia posterior a un IAM obtienen unos resultados similares a los de los hombres.** Después de la ACTP, las tasas de aplicación de un injerto de bypass arterial coronario o de una nueva ACTP, y las tasas de recidiva de infarto y de mortalidad en mujeres son similares que en hombres, tras introducir un ajuste respecto a la edad, la gravedad de la enfermedad y otros factores clínicos<sup>(221)</sup>. En un meta-análisis de 31 estudios, el género no parece tener influencia en la tasa de reestenosis<sup>(277)</sup>.

Los factores de riesgo de mortalidad en pacientes tratados con ICP han sido examinados subrayando los siguientes factores: falta de respuesta a ionotropos con ICP, sexo femenino, la edad, enfermedad multivaso, lesión de la coronaria derecha, fallo de la trombolisis, demora en el uso de la ICP, no uso del stent o de los inhibidores de la glicoproteína durante la ic o no uso de la doble antiagregación junto con los inhibidores de la glicoproteína. En pacientes arreglados sin PCI, los inhibidores de la glicoproteína lib/IIIa pueden reducir la mortalidad en el shock cardiogénico, beneficio que puede persistir durante 1 año. Otras variables predictoras de mortalidad en pacientes que se les hizo ICP son FEVI < 30%, creatinina mayor de 2 mg/ dl o la existencia de marcadores infamatorios.

Tras la ACTP, las mujeres tenían una incidencia más elevada de desgarros de la íntima y de disecciones coronarias en comparación con los hombres. **El sexo femenino estaba correlacionado de manera independiente con un menor éxito de la angioplastia.** En dos estudios iniciales en los que se investigó este efecto del sexo en los resultados inmediatos de la intervención coronaria se observaron diferencias significativas. **McEniery** y colaboradores<sup>(222)</sup> describieron unos porcentajes de éxito angiográfico similares en hombres y mujeres, pero en el informe de **Cowley** y colaboradores<sup>(223)</sup> los porcentajes de éxitos clínicos fueron significativamente inferiores en las mujeres (82% en comparación con 86%), aunque en ambos estudios la mortalidad no difería entre uno y otro sexo. **Ellis**<sup>(224)</sup> sugirió que el empleo inicial de balones de ACTP de 3,0 mm, que a menudo tendrían un tamaño excesivo para las mujeres,

podría haberlas predispuesto a las complicaciones, con el consiguiente aumento de la mortalidad intrahospitalaria. Aunque la mortalidad de la intervención es más alta, ello se debe en gran parte a la edad y a la patología asociada, y el efecto a largo plazo en cuanto alivio y reducción de los síntomas es satisfactorio, sin que existan diferencias entre los sexos.

En cuanto al uso de la **angioplastia coronaria y la angiografía**, los datos del registro **MITI** <sup>(153)</sup> ilustran el planteamiento anterior, con un menor porcentaje de utilización de la trombolisis, la angiografía y la angioplastia coronaria en las mujeres en comparación con los hombres, en un grupo amplio de pacientes (1659 mujeres y 3232 hombres). El sexo continúa estando relacionado de manera independiente con el uso de la trombolisis y la angioplastia aún después de aplicar un modelo de multivarianza en el que se tienen en cuenta las características basales. El análisis de la base de datos **MIDAS de New Jersey** <sup>(226)</sup> muestra también un porcentaje de utilización más bajo de las técnicas cardíacas invasivas (cateterismo, angioplastia o by-pass) en las mujeres con IAM en comparación con los hombres, que se asocia a una peor evolución al menos en las mujeres de menos de 70 años de edad.

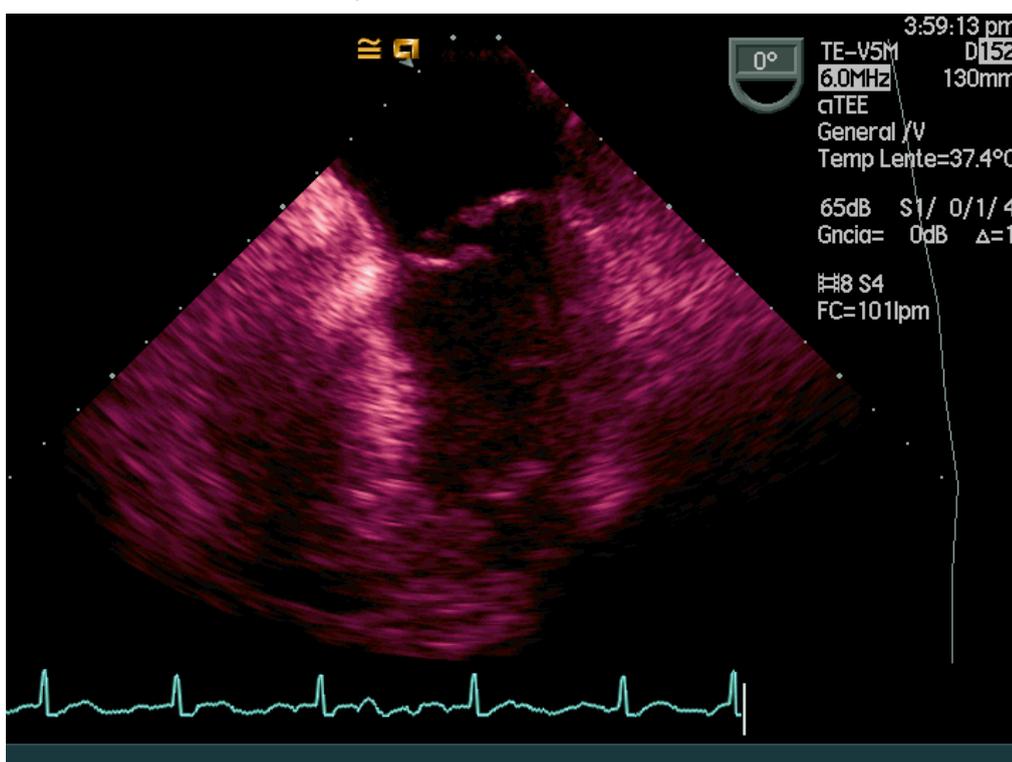


Figura 23. Ecocardiografía de eversión mitral. Gentileza del Dr Ruiz Bailén (SCCU Hospital de Jaén).

La **angioplastia primaria constituye una alternativa atractiva a la trombolisis para los mujeres** cuando se dispone de la infraestructura apropiada para aplicarla<sup>(225)</sup>. En el ensayo **PAMI -I** <sup>(227)</sup> (estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorizado) se comparó el activador del plasminógeno hístico (t-PA) y la ACTP primaria en el IAM. Las mujeres tenían una probabilidad

superior a las de los hombres de fallecer en el hospital tras el IAM que motivaba la inclusión en el estudio (9,3% en comparación con 2,8%). La tasa de mortalidad intrahospitalaria tras el empleo de t-PA fue más alta en las mujeres que en los hombres (14% en comparación con 3,5%,  $p=0,006$ ). Sin embargo, las mujeres y los hombres tenían una mortalidad similar tras la ACTP primaria (4,0% en comparación con 2,1%,  $p=0,46$ ). Así pues, había una tendencia a la reducción de la mortalidad en las mujeres tratadas con ACTP en comparación con el tratamiento trombolítico (4,0% en comparación con 14%,  $p=0,07$ ). La mortalidad intrahospitalaria fue del 2,4% en las mujeres de menos de 65 años, frente al 13,6% en las de más de 65 años ( $p=0,003$ ). La tasa de mortalidad en las mujeres de menos de 65 años fue similar con la ACTP y con el t-PA. Sin embargo, en las mujeres de más de 65 años, la mortalidad era elevada cuando se utilizaba un tratamiento trombolítico (21,9%) en comparación con el 5,9% existente con la ACTP ( $p=0,058$ ). En el ensayo **PAMI-II**, las mujeres eran de mayor edad (63,9 años en comparación con 58,8,  $p=0,0001$ ), tenían una incidencia de diabetes superior (21% en comparación con 13%,  $p=0,005$ ) y era menos probable que fueran consideradas elegibles para la trombolisis (62% en comparación con 72%,  $p=0,001$ ). Se observó una incidencia más elevada de complicaciones vasculares (3,8% en comparación con 1,2%) y de necesidades de transfusión (19,5% en comparación con 7,9%) en las mujeres. A pesar de estas diferencias basales, la evolución en el hospital fue similar en ambos grupos. **Ello sugiere que el empleo de la ACTP primaria para el IAM permite obtener en las mujeres unas tasas elevadas de reperfusión, un menor riesgo de ictus y un pronóstico similar al de los hombres.** En el estudio **GUSTO II B**<sup>(138)</sup> las mujeres parecen tener un mayor beneficio de usar la ACTP en comparación con el t-PA.

En dicho estudio se reafirma que se encuentran más infartos en la coronaria derecha en las mujeres y más afectación de infartos en la circunfleja en los hombres. Mientras que la tasa de éxito con la ACTP es similar en mujeres y en hombres, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo tiene tendencia a ser menor en mujeres. La tasa de embolización distal es más alta en mujeres que en hombres. Esto quizás está en relación con diferencias fisiopatológicas en el sentido de una actividad diferente de la fibrinólisis según el sexo. También se refleja una menor colocación de stent en mujeres que en hombres quizás relacionada con el menor diámetro de los vasos en las mujeres o con la aparición de un mayor número de disecciones tras la ACTP. La mayor tasa de hemorragia intracranial que ocurre en las mujeres tras el uso del fibrinolítico, podría mejorarse con un mejor ajuste de la dosis de heparina utilizada lo que está en contra de otros estudios<sup>(242, 192)</sup> que demuestra que es independiente de la dosis de heparina administrada. La ACTP directa supone una menor incidencia de hemorragia intracerebral en mujeres en comparación con el uso de t-PA. Se viene a reflejar el mayor beneficio en mortalidad tanto en hombres como en mujeres el uso de la ACTP en comparación con la t-PA. Se examina los datos del estudio **PAMI**<sup>(227)</sup> que también refleja una menor mortalidad usando la ACTP directa que la trombolisis.

**Bell et al** <sup>(228)</sup> estudiaron los patrones de solicitud de una revascularización arterial coronaria en los pacientes con cardiopatía coronaria sintomática tras una angiografía diagnóstica. Su objetivo fue determinar **si existía un sesgo según el sexo** en la selección de los pacientes para la revascularización coronaria una vez establecida la gravedad de la cardiopatía coronaria subyacente mediante angiografía. Analizaron 22795 pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica en los que se efectuaron angiografías coronarias entre 1981 y 1991 y compararon el número de mujeres y de hombres a los que se practicó un bypass o una ACTP en los 30 días siguientes a la angiografía coronaria. La angiografía reveló la presencia de una enfermedad importante en 15455 pacientes (un 52% de las mujeres y un 76% de los hombres). En las mujeres se observó que los síntomas eran más graves a pesar de que la afectación coronaria era menos extensa que en los hombres, a juzgar por el número de vasos afectados. En las mujeres era también más probable la presencia de otras enfermedades acompañantes que podían explicar en parte la aparición del dolor torácico. Se practicaron intervenciones de revascularización coronaria en una proporción igual de hombres y de mujeres. **Había una tendencia a la utilización de la ACTP en más mujeres ( $p < 0,0001$ ), y a un uso de la cirugía de revascularización inferior al que existía en los hombres ( $p = 0,003$ )**. Cuando se consideraban conjuntamente las dos estrategias de revascularización, no había diferencias significativas en el uso ajustado global de éstas ( $p = 0,41$ ). En el registro de angioplastia coronaria transluminal percutánea de 1985 del **NHLBI** <sup>(173)</sup> el número de mujeres remitidas a un tratamiento de angioplastia coronaria que fueron consideradas inoperables o de alto riesgo quirúrgico fue el doble que el de hombres, y hubo más mujeres que hombres con angina inestable.

En la actualidad, el **éxito** de la intervención y seguridad de la angioplastia coronaria transluminal percutánea **son comparables en hombres y mujeres** <sup>(173), (229)</sup>. A pesar de estos resultados inicialmente favorables, las mujeres obtienen un menor alivio sintomático a largo plazo y consiguen una menor supervivencia a largo plazo tras la angioplastia coronaria; esto último se debe principalmente a su edad más avanzada <sup>(230)</sup>. En estudios <sup>(80)</sup> recientes se demuestra que hay que realizar la ICP antes de 2 horas desde su llegada al hospital después de un IAM para que descienda la mortalidad.

El estudio de **Colin** y colaboradores tiene la característica fundamental del gran tamaño de muestra que lo hace muy representativo de la población. Los datos se obtuvieron del **The 1997 Healthcare Cost and Utilization Project** que recoge más de 7.1 millones de alta representando más de 1000 hospitales en 22 estados. Después de aplicar los criterios de exclusión, de las 118548 altas, 36% fueron mujeres, 30% tenían como diagnóstico principal el IAM y un 59 % pasaban por un stent. Los stents se usaban con más frecuencia en hombres que en mujeres. Las mujeres eran más viejas y tenían una mayor incidencia de patologías antes de realizar los procedimientos, como diabetes y HTA. Este estudio demuestra que **las mujeres que**

**pasan por stent tienen un riesgo dos veces más alto de mortalidad que los hombres** y esta influencia del sexo sigue siendo significativa después del ajuste de otras variables de mortalidad. **Las mujeres que se les realiza un stent tienen una probabilidad significativa más alta de pasar después por cirugía de revascularización (CABG)**. Este estudio está de acuerdo con otros previos que muestran que el género femenino actúa como una variable independiente de mortalidad siguiente a una ACTP convencional <sup>(264)</sup> <sup>(265)</sup>. En un estudio reciente que se ha realizado en la **Clínica Mayo**<sup>(330)</sup> durante los últimos 25 años sobre las técnicas de ICP se concluía que conforme se ha ido introduciendo el stent en las técnicas de ICP la mortalidad y la supervivencia al año han ido mejorando progresivamente. Los factores de riesgo son los mismos que se recogen en otros estudios pero se recogen pocas mujeres ¿ será que todavía la enfermedad cardíaca es cosa de hombres?.

En un estudio de **Mehilli** <sup>(266)</sup> se encontró que las mujeres que pasan por un stent tienen una mortalidad o un IAM a los 30 días después del procedimiento mayor que los hombres después del análisis multivariante ( HR 2.02 con un intervalo de confianza de 1.27 a 3.19).

En el estudio **CADILLAC**, las mujeres tienen unas tasas de mortalidad más alta que los hombres después de los tratamientos intervencionistas. **El stent de forma primaria reduce clínica y angiográficamente la reestenosis y reduce significativamente los eventos cardiovasculares mayores (MACE) en mujeres**. La suma de **abciximab al stent de forma primaria** a los 30 días favorecía la revascularización de vasos dianas sin incremento del riesgo de hemorragias en mujeres o de los eventos isquémicos sin afectar a la mortalidad. Esfuerzos en reducir el tiempo de demora en la reperusión en mujeres ofrece la posibilidad de mejorar sus resultados <sup>(276)</sup>. En este mismo estudio, también se recalca que las mujeres que tienen una menor superficie de área corporal tienen un riesgo incrementado de mortalidad más alta. El mecanismo por el que una pequeña área de superficie corporal incrementa la mortalidad no está enteramente claro pero puede relacionarse con las complicaciones frecuentes de procedimientos de intervención en pequeños vasos como la disección y la perforación junto con una mayor cantidad de contraste aplicada y una dosis farmacológica no ajustada por edad y peso<sup>(276)</sup>. En el estudio **CRUSADE**<sup>(77)</sup> los factores que estaban con más fuerza asociados con una mayor probabilidad de ICP en pacientes con enfermedad de tres vasos que pasaban por revascularización antes o después de la introducción de los stent con fármacos incluían: ICP previa, CABG previa, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca congestiva que se da con más frecuencia en el sexo femenino.

**Lansky** y colaboradores <sup>(267)</sup> <sup>(268)</sup> han analizado los resultados de la mortalidad hospitalaria y a largo plazo en varones y mujeres que reciben intervenciones coronarias percutáneas electivas; el peor pronóstico en la fase aguda para las mujeres parece deberse a una acumulación de factores, como edad avanzada, menor superficie corporal y otras

comorbilidades. No parece que haya diferencias en cuanto a mortalidad a largo plazo. No obstante, las mujeres tienen entre 1,5 y 4 veces más probabilidad de tener complicaciones en el acceso vascular; el aumento de la incidencia de reestenosis y la necesidad de nueva revascularización en mujeres está en relación directa con factores de confusión, como son la mayor incidencia de diabetes en mujeres o las arterias de menor calibre en relación con una menor superficie corporal. En nuestro estudio, la posibilidad que las mujeres pasen por una angioplastia de rescate es menor que en los hombres de forma significativa (un 1,2% de los varones frente a un 0,4% de las mujeres con una  $p < 0,0001$ ). Esto no sabemos si es porque las mujeres tienen una probabilidad más alta de pasar a cirugía de revascularización como apuntábamos antes en el estudio de **Colin** y no se plantea la necesidad de una nueva angioplastia o porque la mujer no tiene otra posibilidad por la mayor edad y comorbilidad asociada y esperamos a ver la evolución. Los **stents recubiertos de fármacos** han reducido la reestenosis, la necesidad de nueva revascularización y los eventos mayores cardiovasculares (MACE) de manera similar en varones y mujeres <sup>(225), (274)</sup>. Asociar los inhibidores de la glicoproteína 2b/3a a los pacientes que se les realiza angioplastia con balón como se refiere en el estudio **PURSUIT** es beneficioso sobre todo si se les administra antes del procedimiento reduciendo la incidencia de IAM preprocedimiento. Aunque la incidencia de repetir la revascularización era menor en aquellos pacientes que se les asociaba los inhibidores junto con la ACTP, no había diferencias significativas con el grupo placebo a los 6 meses. Había que repetir la revascularización en el 28% de los pacientes del **TIMI IIIb trial**<sup>(124)</sup> al año de seguimiento, el doble de los pacientes observados en este estudio <sup>(334)</sup>.

El uso de otras técnicas como la **aterectomía coronaria** o el uso del **láser** está asociada también a una mayor tasa de complicaciones en mujeres que en hombres. La aterectomía requiere el uso de vainas y catéteres arteriales grandes, lo que incrementa el riesgo tanto de complicaciones vasculares periféricas como de las arterias coronarias. El registro del uso del **Excimer laser coronary angioplasty** <sup>(281)</sup> demostró una mayor incidencia de perforaciones en mujeres especialmente en aquellas con diabetes.

***En resumen: La ACTP se emplea más en hombres que en mujeres y la mayor mortalidad asociada al uso de la ACTP en mujeres está condicionada por la mayor presencia en ellas de edad avanzada y patología asociada. La angioplastia primaria constituye una alternativa atractiva a la trombolisis para las mujeres cuando se dispone de la infraestructura apropiada para aplicarla. Hay una tendencia a la reducción de la mortalidad en las mujeres tratadas con ACTP primaria en comparación con el tratamiento trombolítico. Ello sugiere que el empleo de la ACTP primaria para el IAM permite obtener en las mujeres unas tasas elevadas de reperfusión, un menor riesgo de ictus y un pronóstico similar al de los hombres.***

***Las mujeres que pasan por stent tienen un riesgo más alto de mortalidad que los hombres. El stent de forma primaria reduce clínica y angiográficamente la reestenosis y reduce significativamente los eventos cardiovasculares mayores (MACE) en mujeres.***

**5.3.2.4. REVASCULARIZACIÓN QUIRÚRGICA: CIRUGÍA DEL INJERTO AORTOCORONARIO.**

En una serie de datos de carácter administrativo se observó una probabilidad de tratamiento de revascularización miocárdica un 27-45% inferior en las mujeres en comparación con los hombres <sup>(231)</sup>, y estas tasas más bajas persistían en una revisión clínica retrospectiva, aún después de aplicar un ajuste para la gravedad de la coronariopatía obstructiva y la fracción de eyección ventricular <sup>(189)</sup>. Son los datos obtenidos en series de casos o en registros, y no los procedentes de ensayos clínicos controlados y de asignación aleatoria, los que proporcionan la mayor parte de las comparaciones entre los sexos en lo relativo a las intervenciones de revascularización miocárdica. Teniendo en cuenta este inconveniente, adquieren una gran importancia las diferencias basales existentes entre ambos sexos. En todas las series presentadas, las mujeres tienen una edad mayor que los hombres, sufren una patología asociada con mayor frecuencia, en especial en cuanto a la hipertensión y la diabetes, y presentan una clase funcional y sintomática más avanzada del dolor torácico. También presentan un menor tamaño de los vasos sanguíneos y una menor superficie <sup>(232)</sup> corporal.

Las mujeres tratadas con revascularización en el ensayo **Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI)** tenían mayor edad que los hombres, presentaban más factores de riesgo y era más probable que sufrieran una angina inestable <sup>(233)</sup>, <sup>(234)</sup>, <sup>(235)</sup>, <sup>(236)</sup>. El resultado más favorable de la cirugía de revascularización coronaria en las pacientes que fueron remitidos a este tratamiento a causa de un resultado anormal en la prueba de esfuerzo ha sido resaltado por **Khan** y sus colaboradores <sup>(235)</sup>. Al parecer estas pacientes son remitidos a la cirugía de bypass en una fase más temprana de su enfermedad, cuando sufren menos síntomas y menor inestabilidad, y la operación se practica con un carácter menos urgente, todo lo cual son características asociadas a una menor mortalidad perioperatoria. Queda pues la duda de si las mujeres no son remitidas a estos tratamientos de forma más temprana a causa de su mayor riesgo, que implica un círculo vicioso de remisión tardía, revascularización urgente o semiurgente y el mayor riesgo que ello implica.

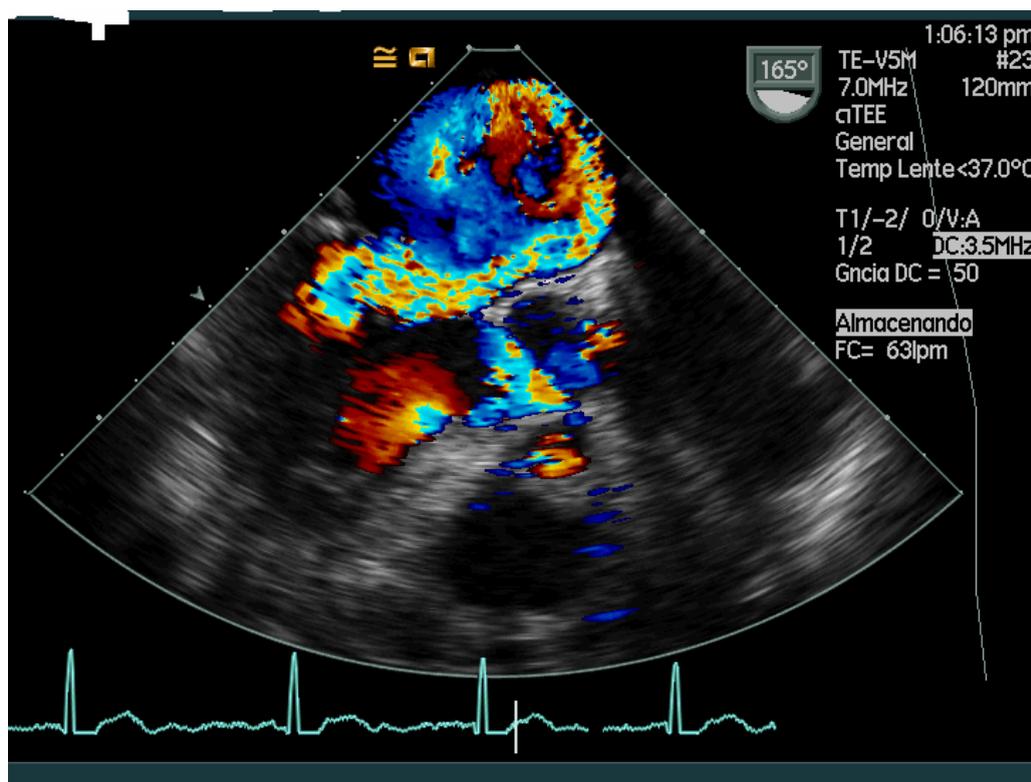


Fig.24. Ecocardiografía de prolapso posterior (Gentileza del Dr Ruiz Bailén. SCCU Hospital de Jaén) .

En el **Coronary Artery Surgery Study (CASS)**, un importante ensayo clínico quirúrgico aleatorizado, la mortalidad perioperatoria del by-pass arterial coronario fue del 4,5% en mujeres, en comparación con el 1,9% en hombres<sup>(237)</sup>. La tasa de mortalidad hospitalaria continuó siendo el doble para las mujeres en los datos del Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry (13% en mujeres, en comparación con 6% en hombres)<sup>(238)</sup>. En un estudio que analizaba el efecto que tenía el diámetro de la arteria coronaria en pacientes que eran sometidos a cirugía de bypass la mayor tasa de mortalidad perioperatoria se presentaba en mujeres y gente de talla pequeña y además estaba relacionado también con tener las arterias coronarias más pequeñas. El porcentaje de mortalidad intrahospitalaria de los 1325 pacientes sometidos a cirugía de injerto aortocoronario en el Norte de Nueva Inglaterra era inversamente proporcional al diámetro de mid-LAD( diámetro luminal medio de la arteria coronaria descendente anterior izquierda), siendo más alto en los que tenían los vasos más pequeños(1.0 mm: 15.8%) y menor en los que tenían el tamaño de vaso mayor(2.5 to 3.5 mm: 1.5%) con una ( $p < 0,001$ )<sup>(249)</sup>. **Por lo tanto, es conocida la relación inversa entre la cirugía del injerto aortocoronario y el diámetro de la arteria coronaria con la mortalidad perioperatoria de tal manera que se cree responsable del aumento de riesgo entre las mujeres y las personas de talla pequeña.**

De un total de 61974 enrolados en el estudio **CRUSADE**<sup>(77)</sup>, a 8395 (14%) se les hizo cirugía del injerto aorto-coronario (CABG) durante la hospitalización. La mayoría de estos pacientes eran jóvenes, de raza blanca, varones, con un mayor índice de masa corporal, mayor incidencia de DM no insulín-dependiente, hiperlipidemia, historia familiar de enfermedades de arterias coronarias y de hallazgos en el ECG de descenso del ST. Según el análisis multivariante, los 5 factores de riesgo más importantes para pasar por CABG son: la ausencia de CABG, el sexo masculino, la ausencia de insuficiencia cardíaca congestiva previa y la presencia de diabetes mellitus y de hiperlipidemia.

La identificación de aquellos pacientes que necesitan CABG serviría para poner los límites a la terapia antitrombótica particularmente en el inicio del clopidogrel y el uso de los inhibidores de la glicoproteína IIB/ IIIA, porque su uso antes de la cirugía está asociado con un mayor riesgo de hemorragia perioperatoria tanto como con un incremento de estancia hospitalaria mayor de 5 días después de la intervención. Este estudio no recoge otros datos que indicarían también la posibilidad de CABG<sup>(135)</sup> como los datos angiográficos, o de angina previa o de enfermedad vascular periférica.

Tras la cirugía de by-pass arterial coronario, las mujeres presentan una **incidencia perioperatoria superior de síntomas de insuficiencia cardíaca**; dada su función ventricular sistólica conservada, estos síntomas corresponde probablemente a una disfunción ventricular diastólica<sup>(239)</sup>. Además, las mujeres presentan unas tasas de permeabilidad del injerto inferiores a las de los hombres, tienen una probabilidad inferior de ser tratadas con un injerto de arteria mamaria interna, presentan un menor alivio sintomático con la intervención quirúrgica, es más frecuente que sufran infartos e insuficiencia cardíaca perioperatoriamente, y tienen una mayor probabilidad de necesitar una reintervención en los 5 primeros años siguientes a la cirugía de by-pass arterial coronario.

**Vaccarino** y colaboradores mostraron que las mujeres más jóvenes hasta los 50 años de edad que pasaban por cirugía de bypass tenían tres veces más probabilidad de morir que los hombres (3,4% vs 1,1%). Un 97% del exceso de mortalidad en mujeres<sup>(278)</sup> era debido a diabetes o una presentación urgente o emergente.

Un estudio de 16871 pacientes mujeres que se les realizó **CABG con o sin circulación extracorpórea**, ha mostrado que la cirugía que se realiza sin bomba externa reduce la mortalidad, las complicaciones respiratorias y el tramo de estancia hospitalaria<sup>(279)</sup>. **Mack**<sup>(280)</sup> y colaboradores en un estudio con 7376 mujeres sometidas a CABG, recogieron que **las mujeres sometidas a cirugía sin bomba tenían una menor tasa de mortalidad** (32.6%), un 35.1% menos de complicaciones hemorrágicas, un 118,1% menos de complicaciones neurológicas y una menor tasa de complicaciones respiratorias.



Fig 25. Ecocardiografía de Aneurisma. Gentileza del Dr Ruiz Bailén.SCCU Hospital de Jaén.

*En resumen: En las mujeres, en comparación con los varones, se hace menos cirugía de bypass y las causas son: presentar un mayor número de enfermedades asociadas, una menor incidencia de lesión multivaso y precisar una técnica quirúrgica más compleja con mayor número de complicaciones asociadas y una mayor mortalidad.*

*Las mujeres tienen un riesgo de mortalidad superior al de las hombres tras una intervención quirúrgica de derivación coronaria. Su riesgo aumenta a medida que aumentan otros factores de riesgo. Debe tenerse en cuenta el mayor riesgo de mortalidad en la mujer a la hora de tomar la decisión de realizar una intervención de derivación arterial coronaria.*

En resumen, en cuanto al manejo terapéutico podemos destacar las siguientes ideas:

- 1. Hay que insistir en el mayor uso de beta-bloqueantes y de IECAS en mujeres en el IAM porque aumentan su supervivencia y reducen la mortalidad del mismo.*
- 2. El uso de betabloqueantes y el ácido acetilsalicílico en el IAM reduce la mortalidad por IAM. Existen fármacos con un nivel de evidencia II ó III que se usan de forma significativa de forma más habitual en mujeres. Son fármacos que no tienen una indicación clara de uso en la cardiopatía isquémica y que la mayoría de ellos se reservan para el caso de que existan complicaciones en el IAM u otras enfermedades asociadas en el momento de la presentación del síndrome coronario agudo.*
- 3. En igualdad de condiciones las mujeres reciben trombolisis con menos probabilidad que los hombres. Entre las causas que podríamos señalar estarían: una mayor comorbilidad asociada a las mujeres lo que indicaría la aparición de alguna contraindicación relativa para realizarla y que nos pensáramos aún más si se la hacemos o no (se podría plantear*

*unas contraindicaciones específicas para el sexo femenino); un mayor retraso en el diagnóstico correcto del IAM en las mujeres que hace pasar las horas críticas en que se debe realizar la fibrinólisis ; un mayor número de IAM indeterminados o silentes o con menor ST elevado y que los IAM se presentan en las mujeres a una mayor edad. En resumen, la supervivencia en reducción de la mortalidad es mayor cuanto antes se administra el fibrinolítico pero la mujer no se beneficia de la misma porque en términos globales su uso es insuficiente. Se sigue realizando menos fibrinólisis extrahospitalaria de la deseada y menos, en cómputos globales, a las mujeres.*

- 4. Las mujeres presentan un mayor riesgo de hemorragia cerebral tras el empleo de la trombolisis. Si a esto sumamos que los infartos se producen a edades más avanzadas en mujeres, en ellas se multiplica el uso de la estreptokinasa que es el que menor riesgo de hemorragia tiene y por ello se usa más en las personas mayores de 75 años.*
- 5. Por lo tanto, a la hora de realizar ICP en las mujeres, deberíamos optar por la técnica transradial, usar tamaños de vainas pequeños y regímenes de anticoagulación ajustados por edad y peso; de esta manera se consigue aumentar la tasa de éxitos y reducir la aparición de complicaciones a pesar de la mayor edad y de la comorbilidad asociada.*
- 6. La ACTP se emplea más en hombres que en mujeres y la mayor mortalidad asociada al uso de la ACTP en mujeres está condicionada por la mayor presencia en ellas de edad avanzada y patología asociada. La angioplastia primaria constituye una alternativa atractiva a la trombolisis para las mujeres cuando se dispone de la infraestructura apropiada para aplicarla. Hay una tendencia a la reducción de la mortalidad en las mujeres tratadas con ACTP primaria en comparación con el tratamiento trombolítico. Ello sugiere que el empleo de la ACTP primaria para el IAM permite obtener en las mujeres unas tasas elevadas de reperfusión , un menor riesgo de ictus y un pronóstico similar al de los hombres.*
- 7. Las mujeres que pasan por stent tienen un riesgo más alto de mortalidad que los hombres. El stent de forma primaria reduce clínica y angiográficamente la reestenosis y reduce significativamente los eventos cardiovasculares mayores (MACE) en mujeres.*
- 8. Las mujeres tienen un riesgo de mortalidad superior al de los hombres tras una intervención quirúrgica de derivación coronaria. Su riesgo aumenta a medida que aumentan otros factores de riesgo .Debe tenerse en cuenta el mayor riesgo de mortalidad en la mujer a la hora de tomar la decisión de realizar una intervención de derivación arterial coronaria.*
- 9. Las mujeres son remitidas a un servicio de rehabilitación con menos frecuencia que los hombres y cuando lo son, acuden con menos frecuencia. Esto podría ser, como aparece*

*en nuestros datos, porque las mujeres toleran peor que los hombres su nueva situación de empeoramiento de su salud.*

#### **5.4. LIMITACIONES Y VENTAJAS.**

El registro ARIAM es un estudio observacional y, por lo tanto, presenta los puntos débiles de este tipo de estudio. Uno de estos puntos es que no se puede establecer de forma tan clara una relación causa-efecto como en un ensayo clínico aleatorizado pero que tiene a favor el dar una muestra representativa de la labor asistencial diaria real.

Al no ser un estudio poblacional no recoge los pacientes que no llegan al Hospital, por ejemplo, aquellos con infarto agudo de miocardio que no da tiempo a recibir alguna asistencia extra-hospitalaria y que no llegan a la puerta de Urgencias o aquellos que sufren una muerte súbita que aparece también de manera muy precoz. Todo esto hace que la mayor parte de los fallecidos lo hacen sin entrar en contacto con el sistema sanitario.

No es un registro continuo (aunque su representación es amplia tanto en la distribución geográfica como en el número de hospitales participantes) porque algunos hospitales han abandonado el proyecto y no todos los hospitales han participado en todos los periodos de registro, y no siempre se han incluido exhaustivamente a todos los pacientes con infarto agudo de miocardio. A pesar de ello, los resultados obtenidos se aproximan en un alto grado a la realidad actual y a la labor diaria en nuestro ámbito sanitario, aportando una amplia información sobre la epidemiología del infarto agudo de miocardio en nuestro país.

El registro ARIAM no fue diseñado para el análisis del esfuerzo diagnóstico-terapéutico en el IAM según el sexo sino para analizar el retraso del inicio de trombolisis, por lo que aunque posee un número elevado de variables algunas de ellas están débilmente definidas como puede ser los tiempos de actuación, algunas variables epidemiológicas o los resultados de la cirugía del injerto aorto-coronario según el sexo.

Desde que el registro comenzó en el año 1994 ha habido una evolución en la cardiopatía isquémica en lo que se refiere a recomendaciones terapéuticas, variabilidad en el manejo en los diferentes hospitales y en las definiciones a lo largo de los años. Todo ello se ha intentado ir incluyendo en el registro como nuevas variables (aparición de la troponina I) o nuevos conceptos como es el caso del síndrome coronario agudo en sus diferentes presentaciones o recomendaciones de nuevas pautas de tratamiento como el caso de los hipolipemiantes o antiagregantes (clopidogrel, IIb/IIIa) que no han sido adecuadamente recogidos.

El seguimiento abarca desde ingreso en UCI hasta el alta a planta pero no recoge información de la estancia hospitalaria y posterior. Con esto hay pérdidas importantes en el número de complicaciones, técnicas posteriores empleadas y tratamientos fuera de la UCI así como de mortalidad dentro del hospital. Habría que registrar más datos según el sexo comenzando por una concienciación por parte de los facultativos para realizar un seguimiento posterior de los pacientes una vez que han salido de la UCI. También sería interesante recoger datos por tipo de seguro utilizado en relación al sexo y al estado socioeconómico en que se encuentra el paciente.

A diferencia de los ensayos clínicos, en el registro ARIAM no existen sesgos de inclusión que limitan el espectro de un estudio en cuanto a edad o situación previa del paciente (PCR o shock cardiogénico). Esto nos va a permitir sacar conclusiones más fiables, pues no se modifican las condiciones que se producen en el manejo diario de nuestros pacientes. Recogemos los pacientes que ingresan en la UCI/UC pero no aquellos que quedan ingresados en otras áreas por diferentes motivos como por ejemplo la falta de camas.

Es un registro estadísticamente fiable debido al número elevado de pacientes que incluye y que le otorga validez externa. La validez externa de un estudio epidemiológico o de un registro se basa en la posibilidad de extrapolar los datos a la población general y que garantiza la representatividad de la muestra. El número total de pacientes incluidos es también elevado en comparación con otros registros de nuestro entorno como los estudios **PRIAMHO II** <sup>(272)</sup> y **DESCARTES** <sup>(263)</sup> .

### **5.5. APLICABILIDAD CLÍNICA.**

La cardiopatía isquémica es, actualmente, la causa más frecuente de mortalidad en las mujeres españolas, quedando demostrado que de una rápida actuación depende el pronóstico vital de las mismas<sup>(17)</sup>. Las pacientes con infarto agudo de miocardio tienen un peor pronóstico, lo que puede influir tanto en la mortalidad como en los recursos que precisan. Inicialmente, las mujeres no eran incluidas en los estudios, no eran reclutadas activamente y, por lo tanto, estaban infrarrepresentadas o no eran analizadas por separado en cuanto al beneficio o riesgo cuando se las incluía en ensayos clínicos de la enfermedad y el tratamiento cardiovascular. Además, las mujeres eran excluidas en gran parte a causa del límite de edad superior utilizado en muchos estudios.

El propósito de esta tesis es transmitir una mayor concienciación y una mejor disposición para atender a las mujeres que llegan con la sospecha o con la confirmación de un Infarto a

cualquiera de los servicios de asistencia sanitaria. Tenemos que estar mejor preparados para atender a las mujeres: conocer mejor su fisiopatología, los factores de riesgo asociados, el modo de presentación de su síndrome coronario agudo y saber que la mayor edad junto con la presencia de mayor comorbilidad hace que tengan más complicaciones clínicas.<sup>(247,248,188)</sup>

Nuestro reto debería ir dirigido a conseguir estratificar el riesgo en las mujeres que acuden con dolor torácico a Urgencias y en segundo lugar, en asegurar la correcta aplicación de las medidas diagnóstico-terapéuticas adecuadas una vez que se identifica el IAM. Conseguir establecer el subgrupo de pacientes que presentan una mayor gravedad y por tanto mayor mortalidad y posteriormente dirigir nuestros esfuerzos a conseguir una prevención secundaria adecuada y más agresiva con:

- A) Tratamientos médicos correctos y adecuados.
- B) Uso generalizado de la ecocardiografía en todos los pacientes con IAM.
- C) Mayor número de revascularizaciones.

Por ello, la **utilidad clínica** de este estudio la definiríamos en los siguientes puntos:

#### **5.4.1. Diferencias en el uso de coronariografía y ecocardiografía según el sexo.**

La población de mujeres que ingresan en la UCI/UC con el diagnóstico de IAM constituyen un grupo de alto riesgo al asociarse a situaciones de mayor nivel de gravedad, mayor extensión del IAM y mayor Killip. Durante su estancia en la UCI/UC constituyen un grupo de pacientes que necesitan, como mínimo, la misma atención que el resto de pacientes con IAM y la misma realización de cuantas técnicas diagnóstico-terapéuticas fueran necesarias para conseguir óptimos resultados en supervivencia y disipar los posibles sesgos por sexo.

Los hombres tienden a presentar una función sistólica ventricular izquierda peor que la de las mujeres tras un IAM pero, en cambio, presentan menos insuficiencia cardiaca que las mujeres que, en el momento del infarto, presentan más trastornos asociados y una mayor probabilidad de insuficiencia cardiaca congestiva: ésta es la razón de porqué las mujeres presentan peor clase de Killip que los hombres durante la fase aguda del IAM.<sup>(175,246,244,114,262)</sup>

Según nuestros resultados le hacemos un 10% más de ecocardiografías a las mujeres que a los hombres. A la mayoría de las mujeres que se las hacen tienen una peor evolución del IAM, tienen infartos extensos (los hombres sufren más infartos inferoposteriores mientras que las mujeres sufren más infartos anteriores e indeterminados<sup>(145,163,175,297,114)</sup>), mayor riesgo de shock cardiogénico y la ecocardiografía es una herramienta diagnóstica fundamental en estos casos.

Esto no va acompañado de una mayor realización de coronariografías en el sexo femenino lo que, a la vista de los resultados, sería lo más coherente. A pesar de todos estos datos según nuestros resultados que coinciden con otros estudios (**MITI, SAVE, GUSTO II b, CURE**)<sup>(153,326)</sup> a las mujeres se les hacen menos coronariografía. Específicamente, a las mujeres se le hace menos cateterismo diagnóstico que a los hombres, a pesar del hecho que el fracaso en hacer menos cateterismo ha sido asociado con un mayor incremento en la mortalidad a corto plazo después de un IAM<sup>(326)</sup>. Quizás el estado clínico de la paciente desaconseje en ocasiones procedimientos más invasivos que no está claro que modificara sus tasas de supervivencia. Pero también es cierto que sino utilizamos técnicas más agresivas las mujeres tendrán tasas de mortalidad más altas que los hombres. Por lo tanto, y basándonos fundamentalmente en los datos clínicos y de la ecocardiografía, tendríamos que hacer un esfuerzo en seleccionar adecuadamente las mujeres que se les debe hacer una coronariografía.

#### **5.4.2. Sexo y mortalidad.**

A nivel clínico es muy importante saber que, las mujeres en comparación con los hombres, sufren un IAM a edades más avanzadas, en torno de 7 a 10 años más tarde que los varones, que es lo que coincide en la mayoría de los estudios; tienen más factores de riesgo asociados como la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y la diabetes y pierden el efecto protector de los estrógenos.<sup>(244,272,225,267,294,262,17)</sup>

La mortalidad del infarto agudo es mayor en mujeres que en varones. Esto es porque las mujeres tienen más edad y presentan mayor comorbilidad asociada, lo que hace que sus infartos sean más graves y las complicaciones que presentan se derivan más de los problemas de salud que le acompañan que de la propia cardiopatía isquémica. Por eso las mujeres mueren más por disociación electromecánica que por fibrilación ventricular que es más frecuente en hombres y que cuando se detecta tiene un tratamiento mucho más eficaz para la supervivencia.<sup>(272,270,271)</sup>

En nuestros resultados del análisis multivariante no se observan diferencias en cuanto a la mortalidad: quizás la mortalidad no dependa estrictamente del sexo sino de todas las variables que influyen en las mujeres: mayor comorbilidad, edad de presentación, tipo de IAM. También tenemos que plantear que la mayor mortalidad en mujeres puede ser porque reciben un tratamiento menos agresivo que en hombres.<sup>(322,323,324,325)</sup> Por tanto, ¿qué podemos hacer **clínicamente**, desde nuestra consulta, desde el box de críticos o desde la UCI para reducir esa mortalidad? Aportamos las **siguientes consideraciones**:

- 1.** Reconocer rápidamente los principales factores de riesgo que acompañan al IAM en las mujeres haciendo especial hincapié en el control y correcto tratamiento de la HTA y de la

Diabetes.

2. Las mujeres ancianas son un grupo de especial riesgo que necesitaría un protocolo de atención específica en la cardiopatía isquémica urgente, para intentar limitar su mortalidad y morbilidad, insistiendo en dos puntos principales:

- Realizar ECG en menos de 5 minutos a toda mujer mayor de 75 años que consulte por dolor torácico de cualquier etiología y de difícil definición.
- Reperusión coronaria precoz.

#### **5.4.3. Técnicas de reperusión coronaria según el sexo.**

En igualdad de condiciones las mujeres reciben **trombolisis** con menos probabilidad que los hombres. Entre las causas que podríamos señalar estarían: una mayor comorbilidad asociada a las mujeres lo que indicaría la aparición de alguna contraindicación relativa para realizarla y que nos pensáramos aún más si se la hacemos o no (se podría plantear unas contraindicaciones específicas para el sexo femenino); un mayor retraso en el diagnóstico correcto del IAM en las mujeres que hace pasar las horas críticas en que se debe realizar la fibrinólisis ; un mayor número de IAM indeterminados o silentes o con menor ST elevado y que los IAM se presentan en las mujeres a una mayor edad. En resumen, la supervivencia en reducción de la mortalidad es mayor cuanto antes se administra el fibrinolítico pero la mujer no se beneficia de la misma porque en términos globales su uso es insuficiente. Se sigue realizando menos fibrinólisis extrahospitalaria de la deseada y menos, en cómputos globales, a las mujeres. (303,318,302,299,218,219)

Por lo tanto, tendremos que realizar más fibrinólisis extrahospitalaria en las mujeres administrar adecuadamente el tratamiento médico adyuvante: hay que insistir en el mayor uso de betabloqueantes y de IECAS en mujeres en el IAM porque aumentan su supervivencia y reducen la mortalidad del mismo. (125,337,338,339,35)

En cuanto a las **intervenciones coronarias percutáneas**, la ACTP se emplea más en hombres que en mujeres. La angioplastia primaria constituye una alternativa atractiva a la trombolisis para las mujeres cuando se dispone de la infraestructura apropiada para aplicarla. Hay una tendencia a la reducción de la mortalidad en las mujeres tratadas con ACTP primaria en comparación con el tratamiento trombolítico. Ello sugiere que el empleo de la ACTP primaria para el IAM permite obtener en las mujeres unas tasas elevadas de reperusión, un menor riesgo de ictus y un pronóstico similar al de los hombres. (225,335,334,274)

A la hora de realizar ICP en las mujeres, deberíamos optar por la técnica transradial, usar tamaños de vainas pequeños y regímenes de anticoagulación ajustados por edad y peso; de esta

manera se consigue aumentar la tasa de éxitos y reducir la aparición de complicaciones a pesar de la mayor edad y de la comorbilidad asociada. <sup>(282,273)</sup>

En las mujeres, en comparación con los varones, se hace menos **cirugía de bypass** y las causas son: presentar un mayor número de enfermedades asociadas, una menor incidencia de lesión multivaso y precisar una técnica quirúrgica más compleja con mayor número de complicaciones asociadas y una mayor mortalidad.

Las mujeres tienen un riesgo de mortalidad superior al de los hombres tras una intervención quirúrgica de derivación coronaria. Su riesgo aumenta a medida que aumentan otros factores de riesgo. Debe tenerse en cuenta el mayor riesgo de mortalidad en la mujer a la hora de tomar la decisión de realizar una intervención de derivación arterial coronaria. <sup>(280,279,278,331)</sup>

**En Resumen:**

**1.- Desarrollar estrategias de concienciación sanitaria para atender al sexo femenino con las mismas garantías de implicación y de profesionalidad que el masculino y detectar las variables de confusión que se pudieran establecer.**

**2.- Hasta que los tratamientos sexo-específicos sean desarrollados para estrechar la diferencia de mortalidad entre hombres y mujeres, los recursos educativos deben reforzar el papel de la Prevención primaria e impulsar el reconocimiento más temprano de los síntomas atípicos más frecuentes de la isquemia y el infarto en mujeres.**

**3.- Teniendo en cuenta la mayor incidencia de efectos adversos y el aumento asociado a la mortalidad entre las mujeres, deberían ser enviadas más frecuentemente para corregir los errores diagnósticos detectados y para realización de tratamientos más agresivos de reperfusión precoz.**

## **6. CONCLUSIONES**

**? 1. A las mujeres se les realiza más ecocardiografía que a los hombres. Pero en cuanto a la coronariografía los resultados son diferentes: se les aplica menos que a los varones.**

**? 2. El sexo no actúa como variable independiente o predictora de la mortalidad.**

**? 3. A la mujer se le aplica menos terapia de reperfusión. Reciben menos trombolisis que los varones. En cuanto a las intervenciones coronarias percutáneas y cirugía del injerto aorto-coronario, se hacen pocas como para poder reflejar adecuadamente las diferencias.**

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Sonia S. Anand, Chang Chun Xie, Shamir Mehta et al. For the CURE Investigators. Differences in the Management and Prognosis of Women and Men Who Suffer From Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 46, No. 10, 2005 1845–1851
- 2.- Lidon RM et al. Infarto agudo de miocardio: diferencias de tratamiento en la mujer anciana. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1997; 32:325 -330
- 3.- Healy B, The Yentl Syndrome. *NEJM* 1991:325(4): 274-375
- 4.- Braunwald E. Evolution of the management of acute myocardial infarction: a 20 century saga. *Lancet* 1998; 352: 1771-1774
- 5.- Lown, B. *The Lost art of healing.*: Houghton Mifflin Company (1st ed), 1996: 332
- 6.- ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1986; 2:57-66
- 7.- Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR et al. Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase. *Clin Cardiol* 1979; 2:354-363
- 8.- Gore JM, Sloan M, Price TR et al. Intracerebral hemorrhage, cerebral infarction, and subdural hematoma after acute myocardial infarction and thrombolytic therapy in the TIMI study. *Circulation* 1991; 83: 448-459
- 9.- ISIS-2 Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; i: 349-360
- 10.- Chazov EI, Matveeva LS, Karsch KR, et al. Intracoronary administration of fibrinolysis in acute myocardial infarction. *Terapevticheskii Arkhiv* 1976; 48: 8-18
- 11.- Tani S, Watanabe I, Nagao K et al. Efficacy of calcium channel blocker in the secondary prevention of myocardial infarction- retrospective analysis of the 10 -year prognosis or coronary thrombolysis –treated patients. *Circ J.*2004 Sept; 68(9):853-859
- 12.- De Wood MA, Spiers J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303: 897-902
- 13.- Alderman EL, Jutzy KR, Berte LE, et al. Randomized comparison of intravenous versus intracoronary streptokinase for myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984; 54: 14-19
- 14.- Gruppo Italiano Per lo Studio Della Streptochinase Nell´ Infarto Miocardico (GISSI) . Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; i: 397-402
- 15.- Braunwald: *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 6th ed., 1114-1207. W. B. Saunders Company, 2001
- 16.- Middendorf K, Gohring P, Huehns TY et al. Prevalence of resistance against activated protein C resulting from factor V Leiden is significantly increased in myocardial infarction: investigation of 507 patients with myocardial infarction. *Am Heart J.* 2004 May ;147 (5): 897- 904
- 17.- Defunciones según la Causa de Muerte 2005. Instituto Nacional de Estadística. Notas de prensa. 29 de enero de 2007.
- 18.- Martínez de Aragón MV, Llacer A. Mortalidad en España 1997. *Boletín Epidemiológico Semanal* 2000; 8: 253-264
- 19.- Pérez G, Pena A, Sala J and the REGICOR Investigators. Acute myocardial Infarction case fatality, incidence and mortality rates in a population registry in Gerona, Spain. 1990-1992. *Int J. Epidemiol* 1998; 27: 599-604
- 20.- Tunstall-Pedoe H, Kuulasma K, Mahonen M for the WHO MONICA Project, Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10- year results from 37

WHO MONICA project populations. Lancet 1999; 353:1547-1557

- 21.-** Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de Morbilidad Hospitalaria. Año 2000. Madrid: Instituto Nacional de Estadística, 2003
- 22.-** Instituto Nacional de Estadística. Morbilidad hospitalaria por enfermedad isquémica del corazón por sexo. España 1977-1993 (cited 1999 Feb 1)
- 23.-** Marrugat J, Elosua R, Martí H et al. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. Rev Esp Cardiol 2002; 55:337-346
- 24.-** Marrugat J, Fiol M, Sala J et al. Variabilidad geográfica en España en las tasas de incidencia y mortalidad poblacionales por infarto agudo de miocardio en el estudio IBERICA. Rev Esp Cardiol 2000; 53 Supl 2: 71
- 25.-** Fiol M, Cadabés A, Sala J et al, en nombre de los investigadores del Estudio IBERICA. Variabilidad en el manejo hospitalario del infarto agudo de miocardio en España. Estudio IBERICA ( Investigación. Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda). Rev Esp Cardiol 2001; 54: 443-52
- 26.-** Reina Toral A, Aguayo de Hoyos E, Colmenero Ruiz M y grupo ARIAM. Mortalidad en el infarto agudo de miocardio. Med Intensiva 1999; 23: 288-293
- 28.-** ACC/AHA Guidelines for the management of patients with ST -Elevation Myocardial Infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice Guidelines. May 2004
- 29.-** Braunwald E, Antman EM, Beasley JW et al. ACC/AHA Guideline Update for the Management of Patients with Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction-2002. Circulation 2002; 1893-1900
- 30.-** Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA et al. The Task Force on the Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart 2002;23:1809-1840
- 31.-** The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2003; 24: 28-66
- 32.-** ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice Guidelines. September 1999
- 33.-** García E et al. Intervencionismo en el contexto del infarto de miocardio. Conceptos actuales. Rev Esp Cardiol. 2005; 58(5):567-584
- 34.-** Coronel R, Wilms. Schopman FJ et al. Profibrillatory effects if intracoronary thrombus in acute regional ischemia of the situ porcine heart. Circulation 1997; 96: 3985-3991
- 35.-** Early and six-month outcome in patients with angina pectoris early after acute myocardial infarction (the GISSI-3 APPI (angina precoce postinfarto study). The GISSI-3 APPI study Group. Am J Cardiol. 1996; 78: 1191-1197
- 36.-** Kerry L, Lynn H, Topol EJ et al. for the GUSTO –I investigators. Predictors of 30-day Mortality in the Era of Reperfusion for Acute Myocardial Infarction. Results from an International trial of 41.021 patients. Circulation 1995; 91:1659-1668
- 37.-** ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-3. A randomised comparison of streptokinase vs. tissue plasminogen activator vs. anistreplase and aspirin plus heparin vs. aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. Lancet 1992; 330: 753-770
- 38.-** ISIS-4 (Fourth International Study on Infarct Survival) Collaborative group. ISIS-4: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium in 58,000 patients

with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345:625-85

- 39.-** Berger J, Roncaglioni M, Avanzini F, et al. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Women and Men A Sex-Specific Meta-analysis of Randomized Controlled Trials *JAMA*. 2006; 295: 306-313
- 40.-** Ryan TJ, Anderson JL, Atman EM et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1328-428
- 41. -** Acute myocardial infarction: pre-hospital and in-hospital management. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Euro Heart J* 1996; 17:43-63
- 42.-** Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA et al. The Task Force on the Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart* 2002; 23:1809-1840
- 43. -** Braunwald E, Antman EM, Beasley JW et al. ACC/AHA Guideline Update for the Management of Patients with Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction-2002. *Circulation* 2002; 1893-1900
- 44. -** Marrugat J, Sala J. Registros de morbimortalidad en cardiología: metodología. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50:48-57
- 45. -** Barranco Ruiz F, Mercado Martínez J y Grupo ARIAM. Registro de enfermos cardíacos ingresados en unidades de cuidados intensivos. *Med Intensiva* 1999; 23:313-318
- 46.-** López-Sendón J. Utilidad y limitaciones de los registros en el infarto agudo de miocardio. El estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53:477-478
- 47.-** Gottlieb S, Goldbourt, Boyko V et al. Mortality trends in men and women with acute myocardial infarction in coronary care units in Israel. A comparison between 1981-1983 and 1992-1994. *Eur Heart J* 2000; 21: 284-295
- 48. -** Rogers WJ, Bowlby LJ, Chandra NC et al. Treatment of myocardial infarction in the United States (1990-1993). Observations from the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation* 1994; 90:2103-2114
- 49. -** Rogers WJ, Cango JG, Lambrew CT et al. Temporal trends in the treatment of over 1,5 million patients with myocardial infarction in the U.S. from 1990 through 1999. The National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:2056-2063
- 50. -** Peterson ED, Pollack CV, Roe MT et al. Early use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in non-ST-elevation acute myocardial infarction. Observations from the National Registry of Myocardial Infarction 4. *J Am Coll Cardiol*: 42:45-53
- 51. -** Evans A, Tolonen H, Hense HW et al. Trends in coronary risk factors in the WHO MONICA project. *Int J Epidemiol* 2001; 30:35-40
- 52.-** Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-59
- 53. -** The GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) project: A multinational registry of patients hospitalised with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001; 141:190-199
- 54. -** Fox KAA, Goodman SG, Klein W et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practise and outcome. Findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002; 23;

1177-1189

- 55.-** Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM et al. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol* 2002; 90:358-63
- 56.-** Arós F, Loma -Osorio A, Alonso A et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología en el infarto agudo de miocardio. *Revista española de cardiología*. vol. 52, núm. 11, noviembre 1999
- 57.-** Eagle KA, Goodman SG, Avenue A for the GRACE investigators. 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; 359:373-377
- 58.-** Behar S, Reicher-Reiss H, Abinader E et al. The prognostic significance of angina pectoris preceding the occurrence of a first acute myocardial infarction in 4166 consecutive hospitalised patients. *Am Hart J* 1992; 123:1481-1486
- 59.-** Seres L, Valle V, Marrugat J et al. Usefulness of hospital admission risk stratification for predicting nonfatal acute myocardial infarction or death six months later in unstable angina pectoris. RESCATE Study Group. Resources Used in Acute Coronary Syndromes and Delays in Treatment. *Am J Cardiol* 2000; 15:925-963
- 60.-** Marrugat J, Sanz G, Masia R et al. Six month outcome in patients with myocardial infarction initially admitted to tertiary and nontertiary hospitals. RESCATE Investigators. Recursos Empleados en el Síndrome Coronario Agudo y Tiempos de Espera. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1187-1192
- 61.-** Cabais A, Marrugat J, Arós F et al. Bases para un registro hospitalario de infartos agudos de miocardio en España. El Estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49:393-404
- 62.-** Cabadés A, López-Béscos L, Arós F et al. Variabilidad en el manejo y pronóstico a corto y medio plazo del infarto de miocardio en España: el estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52:767-775
- 63.-** De Velasco JA, Cosin J, López-Sendón JL, De Teresa E, De Oya M, Carrasco JL, et al, en nombre del grupo de investigadores del estudio PREVESE. La prevención secundaria del infarto de miocardio en España. Estudio PREVESE. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50:406-415
- 64.-** De Velasco JA, Cosin J, López-Sendón JL, De Teresa E, De Oya M, Sellers G et al en representación del grupo de investigadores del estudio PREVESE II. Nuevos datos sobre la prevención secundaria del infarto de miocardio en España. Resultados del estudio PREVESE II. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55:801-809
- 65.-** Betriu A, Miranda F et al. El registro RICSÍ (Registro de infartos de la Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias) y el manejo del infarto de miocardio en España. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54:1029-1030
- 66.-** Arós F, Loma Osorio A, Bosch X et al. Manejo del infarto de miocardio en España (1995-1999). Datos del registro de infartos de la Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias (RICSÍ) de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1033-1040
- 67.-** Cabadés A, Echanove I, Cebrián J et al. 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; 52:123-133
- 68.-** Freire E, Muñoz J, Castro A. Grupo de trabajo Del estudio RIGA. Análisis del uso adecuado de los bloqueadores beta en el postinfarto. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54:1277-1282
- 69.-** Marciniak TA, Ellerbeck EF, Radford MJ, Kresowick TF, Gold JA, Krumholz HM et al. Improving the quality of care for Medicare patients with acute myocardial infarction. Results from the Cooperative Cardiovascular Project. *JAMA* 1998; 279:1351

- 70.** - Sala J, Marrugat J, Masiá R et al. Improvement in survival after myocardial infarction between 1978-86 and 1986-88 in the REGICOR study. *Eur Heart J* 1995; 16:779-784
- 71.** - Marrugat J, Antó JM, Sala J and the REGICOR investigators. Influence of gender in acute and long-term cardiac mortality after a first myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 1994; 47:111-119
- 72.** - Gil M, Marrugat J, Sala J et al. Relationship of therapeutic improvements and 28 day case fatality in patients hospitalized with acute myocardial infarction between 1978 and 1993 in the REGICOR study. *Circulation* 1999; 99:1767-1773
- 73.**- Dagenais G, Yusuf S, Bourassa M et al. Effects of Ramipril on Coronary Events in High-Risk Persons. Results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *Circulation*. 2001; 104:522-526
- 74.**- Torrado González E, Vera Almazán A, García Alcántara A, Álvarez Bueno JM, Rodríguez García JJ. Introducción. Monográfico Proyecto ARIAM. *Med Intensiva* 1999; 23: 271-272
- 75.**- Barranco Ruiz F, Mercado Martínez J y Grupo ARIAM. Registro de enfermos cardíacos ingresados en unidades de cuidados intensivos. Monográfico Proyecto ARIAM. *Med Intensiva* 1999; 23: 313-318
- 76.**- Ibañez B, Navarro F, Farre J et al. Tako-Tsubo syndrome associated with a long course of the left anterior descending coronary artery along the apical diaphragmatic surface of the left ventricle. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57:209-216
- 77.**- Gogo P, Dauerman H, Mulgund J et al. Changes in Patterns (modelos) of Coronary Revascularization Strategies for Patients with Acute Coronary Syndromes (from the CRUSADE Quality Improvement Initiative). *Am J Cardiol* 2007; 99:1222-1226
- 78.**- Saturno Hernández PJ, Felices Abad F, Segura Cuenca JU y Grupo ARIAM. Actividades para la mejora de la atención clínica: ciclo de mejora, monitorización y diseño de calidad. Monográfico Proyecto ARIAM. *Med Intensiva* 1999; 23: 319-328
- 79.**- Saturno PJ, Felices F, Segura J, et al. Reducing time delay in the thrombolysis of myocardial infarction: an internal quality improvement project. *Am J Med Qual* 2000; 15: 85-93
- 80.**- Shavelle D, Rasouli M, Frederick P et al. Outcome in patients transferred for Percutaneous Coronary Intervention (A National Registry of Myocardial Infarction 2/3/4 Analysis). *Am J Cardiol* 2005; 96: 1227-1232
- 81.**- González Díaz F, Guerrero Gómez FJ, Martínez Coronel JF y Grupo ARIAM. Fibrinolíticos en el Proyecto ARIAM. Motivos de exclusión y complicaciones. Monográfico Proyecto ARIAM. *Med Intensiva* 1999; 23: 294-300
- 82.** - Varela López A, Román Castillo MD, Palomo López JA e investigadores del Grupo ARIAM. Fibrinólisis en el área de urgencias de un hospital comarcal. Evaluación de su eficiencia y seguridad. Monográfico Proyecto ARIAM. *Med Intensiva* 1999; 23: 301-305
- 83.** - Aguayo de Hoyos E, Reina Toral A, Ruiz Bailén M, Colmenero Ruiz M, García Delgado M, y Grupo ARIAM. La asistencia prehospitalaria en los síndromes coronarios agudos. Experiencia del grupo ARIAM. *Aten Primaria* 2001; 27: 478-483
- 84.** - Arboleda Sánchez JA, Siendones Castillo R, Prieto de Paula JF y Grupo ARIAM. Atención médica al síndrome coronario agudo en el ámbito prehospitalario. Monográfico Proyecto ARIAM. *Med Intensiva* 1999; 23: 306-312
- 85.** - Ruiz Bailen M, de Hoyos EA, Issa-Khozouz Z et al. Clinical implications of acute myocardial infarction complicated by high grade atrioventricular block. *Med Sci Monit* 2002; 8: CR138-147
- 86.** - Ruiz-Bailen M, Aguayo de Hoyos E, Serrano-Corcoles MC et al. Efficacy of thrombolysis in patients with acute myocardial infarction requiring cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1050-1057
- 87.** - López Messa JB, Andrés de Llano JM, Berrocal de la Fuente CA por el Grupo ARIAM (Análisis Retraso Infarto Agudo Miocárdio). Características de los pacientes con infarto agudo de miocardio sometidos a

ventilación mecánica. Datos del registro ARIAM. *Rev Esp Cardiol* 2001;54: 851 -859

- 88.** - Ruiz-Bailen M, Aguayo de Hoyos E, Ramos-Cuadra JA for the ARIAM Group. Influence of age on clinical course, management and mortality of acute myocardial infarction in the Spanish population. *Int J Cardiol* 2002;85: 285-296
- 89.** - Mendelsohn ME, Karas RH et al. Mechanisms of disease: the protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 1999; 340:1801–1811
- 90.** - Johansson S, Bergstrand R, Ulvenstam G, et al. Sex differences in preinfarction. Characteristics and long term survival among patients with myocardial infarction. *Am J Epidemiol*. 1984; 119:610–623.
- 91.** - Yellon DM, Dana A et al. The preconditioning phenomenon: a tool for the scientist or a clinical reality. *Circ Res*. 2000; 87:543–550
- 92.** - Charney R, Cohen M et al The role of coronary collateral circulation in limiting myocardial ischemia and infarct size. *Am Heart J*. 1993; 126:937–945
- 93.** - Airaksinen KE, Ikaheimo MJ, Linnaluoto M, et al. Gender difference in autonomic and hemodynamic reactions to abrupt coronary occlusion. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 301–306
- 94.** - Ayanian JZ, Epstein AM et al. Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1991; 325: 221–225
- 95.** - Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, et al. Sex differences in cardiac catheterization after acute myocardial infarction: the role of procedure appropriateness. *Ann Intern Med* 2002; 137: 487–493
- 96.** - SHEP. Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-3264
- 97.** - Essebag V, Hadjis T, Platt R et al. Amiodarone and the Risk of Bradyarrhythmia Requiring Permanent Pacemaker in Elderly Patients With Atrial Fibrillation and Prior Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 41, No. 2, 2003
- 98.** - Ridker P, Cook N, Lee I et al. A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293-304. [www.nejm.org](http://www.nejm.org) march 31
- 99.** - Stone GW, Grines CL, Browne KF et al. Comparison of in-hospital outcomes in men and women treated by either thrombolytic therapy or primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1995; 75:987–992
- 100.** - Tamis-Holland JE, Palazzo A, Stebbins AL et al. (GUSTO II -B) Angioplasty Substudy. *Am Heart J*. 2004; 147: 133–139
- 101.** - Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1999; 341:1413–1419
- 102.** - Turco Martin B, Leon T, Cindy L et al. Stone Complications (CADILLAC) Trial. Gender Differences in Outcomes after Primary Angioplasty versus Primary of the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Stenting with and Without Abciximab for Acute Myocardial Infarction: Results *Circulation* 2005; 111; 1611-1618
- 103.** - Kannel WB et al. Nutrition and the occurrence and prevention of cardiovascular disease in the elderly. *Nutr Rev* 1988; 46:68-78
- 104.** - Risks and benefits of estrogens plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321
- 105.** - Hulley S, Grady D, Bush T et al. The Heart and estrogens/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogens plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*. 1998; 280: 605

- 106.-** Grady D, Herrington D, Bittner V et al. Cardiovascular disease outcomes during 6-8 years of hormone therapy. HERS-II. JAMA 2002 288: 58
- 107.-** Hulley S, Furberg C, Barret-Connor E et al. Non cardiovascular disease outcomes during 6-8 years of hormone therapy. HERS-II. JAMA 2002. 288: 58.
- 108. -** Keys A, Menotti A, Aravanis C et al. The Seven Countries Study. 2289 deaths in 15 years. Prev Med 1984; 13: 141-154
- 109. -** Law MR, Wald NJ, Thompson SJ et al. By How much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk in ischemic heart disease? Br Med J 1993; 308: 367-372
- 110.-** Hjermann J, Velve-Byre K, Holme I et al. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease: a report from the Oslo Study Group of a randomized trial in healthy men. Lancet 1981; 2: 1303-1310
- 111.-** Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. N Eng J Med 2004; 350: 1495-1504
- 112. -** Mittleman MA, Maclure M, Sherwood JB et al. Triggering of acute myocardial infarction onset by episodes of anger. Determinants of Myocardial Infarction Onset Investigators. Circulation 1995; 92: 1720
- 113. -** Collins R, Peto R, McMahon S et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990; 335: 827-838
- 114. -** Canto JG, Rogers WJ, Chandra NC et al. The association of sex and payer status on management and subsequent survival in acute myocardial infarction. Arch Intern Med. 2002; 162(5): 587-593
- 115. –** Charraba N, Santoro G, Balzi D et al. In-hospital management and outcome in women with acute myocardial infarction (data from the AMI-FLORENCE registry). Am J Cardiol 2004; 94: 1118-1123
- 116. -** Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA et al. Pathogenesis of atherosclerotic lesion: implications of diabetes mellitus. Diabetes Care 1992; 15: 1156-1167
- 117. -** Pyorala K, Laakso M, Uusitupa M et al. Diabetes and atherosclerosis: An epidemiologic view. Diabetes/Metab Rev 1987; 3: 463-524
- 118. –** Mahon N, McKenna C, Codd M et al. Gender differences in the management and outcome of acute myocardial infarction in unselected patients in the thrombolytic era. Am J Cardiol 2000; 85: 921-926
- 119.-** Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH et al. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. Am J Cardiol 1987; 59: 750-755
- 120. -** Reaven GM et al, Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-1607
- 121. -** Vaccarino V, Parsons L, Every N et al. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. N Engl J Med 1999; 341: 217-225
- 122. -** Fiore MC et al, Trends in cigarette smoking in the United States. The Epidemiology of tobacco use. Med Clin North Am 1992; 76: 289-303
- 123.-** Rodríguez L et al. Tabaco y Trombosis: datos para una asociación. Med Clin 1991; 97: 302-311
- 124.-** Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. N Engl J Med 2001; 344: 1879-1887
- 125. -** Beaglehole R et al. Does passive smoking cause heart disease? (Editorial) Br Med J 1990; 301: 1343-1344
- 126. -** Blann AD, Steele C, McCollum CN et al: The influence of smoking in soluble adhesion molecules and endothelial cell markers. Thromb Res 1997; 85: 433-438

- 127.** - Larsson B et al. Obesity and body fat distribution as predictors of coronary heart disease epidemiology. From etiology to public health. Oxford: Oxford University Press, 1992; 233-241
- 128.** - Mamele N, Salen P, Martin JL et al. Mediterranean alpha-linoleic acid-rich diet in secondary prevention of coronary artery disease. *Lancet* 1994; 343: 1454-1459
- 129.** - Renaud S, Law MR, Wald NJ et al. By How much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk in ischemic heart disease. *Br Med J* 1993; 308: 367-372
- 130.** - Morris JN, Heady J, Faffle P et al. Coronary heart disease and physical activity at work. *Lancet* 1953; 2: 1053-1057
- 131.** - Paffenbarger RS, Halle WE et al. Work activity and coronary heart mortality. *N Engl J Med* 1975; 292: 545-550
- 132.** - Paffenbarger RA, Hyde RT, Wing LA et al. Physical activity as an index of heart attack risk in college alumni. *AM J Epidemiol* 1978; 108: 161-175.
- 134.**- ARIAM-96. Porque el tiempo es vida. Manual del programa ARIAM. Versión 2.0. Septiembre 1996
- 135.**- Mehta R, Chen A, Pollack C, et al.Challenges in Predicting the Need for Coronary Artery Bypass Grafting at Presentation in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes.*Am J Cardiol* 2006;98:624-627
- 136.**- Álvarez Bueno M, Vera Almazán A, Rodríguez García JJ, et al. Concept, development and objectives of project ARIAM. *Med Intensiva* 1999; 23:273-280
- 137.** - Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care* 1985; 13:818-829
- 138.**- Tamis-Holland J, Palazzo A, Stebbins A, for the GUSTO II-B Angioplasty Substudy Investigators Benefits of direct angioplasty for women and men with acute myocardial infarction: Results of the Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO II-B) Angioplasty Substudy Interventional Cardiology.*Am Heart J*. 2004 Jan; 147 (1): 133-139
- 139.**- Wienbergen H, Schiele R, Kai Gitt A et al. Impact of Ramipril Versus Other Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors on Outcome of Unselected Patients With ST-Elevation Acute Myocardial Infarction .*Am J Cardiol* 2002;90:1045–1049
- 140.**- Aguayo de Hoyos E, Reina Toral A, Colmenero Ruiz M y Grupo ARIAM. Análisis de los retrasos en el tratamiento del síndrome coronario agudo. *Med Intensiva* 1999; 23:280-287
- 141.** - Killip T, Kimball Jt et al. Treatment of myocardial infarction in a coronary unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967; 20:457-464
- 142.**- Sánchez Cantalejo, Ramírez E et al. Repercusión logística en Salud Pública. Escuela Andaluza de Salud Pública (Serie monografías nº 26), Granada 2000
- 143.**- International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requeriments for Manuscripts submitted to Biomedical Journals. *Ann Intern Med* 1997; 126:36-47
- 144.** - Gould KL et al.PET perfusion imaging and nuclear cardiology's *Nucl Med* 1991; 32: 579-606
- 145.**- Lerner DJ, Kannel WB et al.Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26 years follow-up of the framingham population. *Am Heart J* 1986; 111:383-390.
- 146.** - Kannel WB, Feinlib M et al. Natural History of angina pectoris in the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1972; 29:154-163
- 147.**- Murabito JM, Evans JC, Larson MG et al.Prognosis after the onset of coronary heart disease: an investigation of differences in outcome between the sexes according to initial coronary disease presentation. *Circulation* 1993; 88:2548-2555
- 148.**- Chaitman BR,Bourassa MG,Davis K et al. Angiographic prevalence of high risk coronary artery disease

in patient subsets (CASS). *Circulation* 1981; 64: 360-367

**149.-** Greenland P, Reicher-Reiss H, Goldbourt U and the SPRINT Investigators. In-hospital and 1 year mortality in 1524 women after myocardial infarction: comparison with 4315 men. *Circulation* 1991; 83: 484-491

**150.-** Patterson RE, Horowitz SF et al. Importance of epidemiology and biostatistics in deciding clinical strategies for using diagnostics tests: A simplified approach using examples from coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1653-1665

**151.-** Demirovic J, Blackburn H, Mc Govern PG et al. Sex differences in early mortality after acute myocardial infarction (The Minnesota Heart Survey). *Am J Cardiol* 1995; 75: 1096-1101

**152.-** Steingart RM, Packer M, Hamm P et al. Sex differences in the management of coronary artery disease. SAVE investigators. *N Engl J Med* 1991; 325: 226-230

**153.-** Maynard C, Litwin PE, Martin JS et al. Gender differences in the treatment and outcome of acute myocardial infarction: results from the MITI registry. *Arch Intern Med* 1992; 152: 972-976

**154.-** Mc Cabe CH, Prior MJ, Fraulini T, et al. Gender differences between patients with acute myocardial infarction, non-Q-wave myocardial infarction and unstable angina results from TIMI - II and T3B (Resumen). *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 271A

**155.-** Greenland P, Reicher-Reiss H, Goldbourt U et al. In-hospital and 1-year mortality in 1524 women after myocardial infarction: comparison with 4315 men. *Circulation* 1991; 83: 484-491

**156.-** Lincoff AM, Califf RM, Ellis SG et al. Thrombotic therapy for women with myocardial infarction: is there a gender gap? Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction TAMI Study group. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1780-1787

**157. -** Gurwitz JH, McLaughlin TJ, Willinson DJ et al. Delayed hospital presentation in patients who have had acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997; 126 593-599

**158.-** Willich SN, Lowel SH, Lewis M et al. Unexplained gender differences in clinical symptoms of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 238A

**159. -** Raitt MH, Litwin PF, Martin JS et al. ECG findings in acute myocardial infarction: are there sex-related differences? *J Electrocardiol* 1995; 28: 13-16

**160.-** Kudenchuk PJ, Maynard C, Martin JS et al. Comparison of presentation, treatment and outcome of acute myocardial infarction in men versus women (The Myocardial infarction Triage and intervention registry). *Am J Cardiol* 1996; 78: 9-14

**161.-** Dempsey SJ, Dracup K, Moser DK et al. Women's decision to seek care for symptoms of acute myocardial infarction. *Heart Lung* 1995; 24: 444-456

**162.-** Ades PA, Waldmann ML, Polk DM et al. Referral patterns and exercise response in the rehabilitation of female coronary patients aged > 62 years. *Am J Cardiol* 1992; 25: 1422-1425

**163.-** Johansson S, Bergstrand R, Schlossman D et al. Sex differences in cardioangiographic findings after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1984; 5: 374-381

**164. -** Marmor A, Geltmann EM, Schechtman K et al. Recurrent myocardial infarction: clinical predictors and prognostic implications. *Circulation* 1982; 66: 415-421

**165. -** Jackson RE, Anderson W, Peacock WT et al. Effect of a patient's sex on the timing of thrombotic therapy. *Ann Emerg Med* 1996; 27: 8-15

**166. -** Weaver WD, Wilcox RG, Morris D. GUSTO-I Investigators. Comparisons of characteristics and outcomes among women and men with thrombolytic therapy. *JAMA* 1996; 275: 777-782

**167. -** Adams JN, Jamiesson M, Rawles JM, et al. Women and myocardial infarction: ageism rather than sexism? *Br Heart J* 1995; 73: 87

- 168.** - McGee HM, Horgan JH et al. Cardiac rehabilitation programmes: are women less likely to attend? *Br Med J* 1992; 305:283-284
- 125.** - Cohen MC, Rohtla KM, Lavery CE et al. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1512
- 170.**- Fisher LD, Kennedy JW, Davis KB et al. Association of sex, physical size and operative mortality after coronary artery bypass the study CASS. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;84:334-341
- 171.** - Levy D, Savage DD, Garrison DJ et al. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987; 59:956-960
- 172.** - Devereux RB, Reichek N et al. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of a method. *Circulation* 1977; 55:613-618
- 173.** - Kelsey SF, James M, Holubkov AL et al. Results of PTCA in women: 1985-1986 HNLBI. *Circulation* 1993; 87:720-727
- 174.** - Ellis SG, Roubin GS, King SB III, et al. In-hospital cardiac mortality after acute closure after coronary angioplasty: analysis of risk factors from 8207 procedures. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11:211-216
- 175.**- Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB et al. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (supl A): 6A-13A
- 176.** - The SOLVD Investigators. Effect of Enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-691
- 177.** - Legrand V, Deliege M, Henrard L et al. Patients with myocardial infarction and normal coronary arteriogram. *Chest* 1982; 82:678-685
- 178.** - Eichner JE, Moore WE, McKee PA et al. Fibrinogen levels in women having coronary angiography. *Am J Cardiol* 1996; 78:15-18
- 179.**- Berglund U, Wallentin L, von Shenck H et al. Platelet function and plasma fibrinogen and their relations to gender, smoking habits, obesity and beta-blocker treatment in young survivors of myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1988; 60:21-24
- 180.** - Fisher GM, Swain ML et al. Effects of sex hormones on blood pressure and vascular connective tissue in castrated and noncastrated male rats. *Am J Physiol* 1977;232:H 617-621
- 181.** - Gilligan DM, Quyyumi AA, Cannon RR et al. Effects of physiological levels of estrogens on coronary vasomotor function in postmenopausal women. *Circulation* 1994; 89:2545-2551
- 182.** - Schunkert H, Danser AH, Hense HW et al. Effects of estrogens replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women. *Circulation* 1997; 95:39-45
- 183.**- Kim-Schulze S, McGowan KA, Hubchak SC et al. Expression of an estrogens receptor by human coronary artery and umbilical vein endothelial cells. *Circulation* 1996; 94; 89:2545-2551
- 184.** - Stokes T, Wynn V et al. Serum-lipids in women on oral contraceptives. *Lancet* 1971;2:677-680
- 185.**- D'Avanzo B, La Vecchia C, Negri E et al. Oral contraceptive use and risk of myocardial infarction : an italian case-control study. *J Epidemiol Community Health* 1994;48:324-325
- 186.**- Criqui MH, Heiss G, Cohn R, et al. Plasma Triglyceride Level and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1993;328: 1220
- 187.** - Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH et al. Exercise Stress Testing. Correlating among history of angina, ST-segment response and prevalence of coronary-artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *N Engl J Med* 1979; 301:230-235
- 188.**- Kornowski R, Goldhourt U, Boyko V et al. Clinical predictors of reinfarction among men and women after a first m myocardial infarction. SPRINT (Secondary Prevention Israeli Reinfarction Nifedipine Trial) Study Group. *Cardiology* 1995; 86:163-168

- 189.** - Krumholz HM, Douglas PS, Lauer MS et al. Selection of patients for coronary angiography and coronary revascularization early after myocardial infarction: is there evidence for a gender bias? *Ann Intern Med* 1992; 116: 785-790
- 190.**- Marwick TH, Nemec JJ, Pashkow FJ et al. Accuracy and limitations of exercise echocardiography in a routine clinical setting. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 74-81
- 191.** - Clark PI, Glasser SP, Lyman GH et al. Relation of results of exercise stress tests in young women to phases of the menstrual cycle. *Am J Cardiol* 1988; 61: 197-205
- 192.** - Higginbotham MB, Morris KE, Coleman RE et al. Sex-related differences in the normal cardiac responses to upright exercise. *Circulation* 1984; 70: 357-366
- 193.**- Tobin JN, Wassertheil-Smoller S, Wexler JP, et al. Sex bias in considering coronary by-pass surgery. *Ann Intern Med* 1987; 107: 19-25
- 194.** - McKay MG et al. Gender-related imaging issues in assessment of coronary artery disease by nuclear techniques. *Am J Card Imag* 1996; 10: 54-64
- 195.** - Moriel M, Rozanski A, Klein J et al. The limited efficacy of exercise radionuclide ventriculography in assessing prognosis of women with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 1030-1035
- 196.**- Williams MJ, Marwick TH, O'Gorman D et al. Comparison of exercise echocardiography with an exercise score to diagnose coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1994; 74: 435-438
- 197.**- Johnson LL et al. Sex specific issues relating to nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol* 1995; 2: 339-348
- 198.** - Goodgold HM, Rehder JG, Samuels LD et al. Improved interpretation of exercise TL-201 myocardial perfusion scintigraphy in women: Characteristics of breast attenuation artifacts. *Radiology* 1987; 165: 361-366
- 199.** - Steingart RM, Forman S, Mueller H et al. Factors limiting the enrolment of women in randomized coronary artery disease trials. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 6 A
- 200.** - Steingart RM, Packer M, Hamm P et al. Sex differences in the management of coronary artery disease. Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325: 226-230
- 201.** - Funk M, Griffey KA et al. Relation of gender to the use of cardiac procedures in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1170-1173
- 202.**- Stone PH, Thompson B, Anderson HV, et al for the TIMI III Registry Study Group. Influence of race, sex and age on management of unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: the TIMI III Registry. *JAMA* 1996; 275: 1104
- 203.** - Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS et al. Gender and acute myocardial infarction: is there a different response to thrombolysis? *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 35-42
- 204.** - Rodda BE et al. The Timolol Myocardial Infarction Study: an evaluation of selected variables. *Circulation* 1983; 67: 1101-1106
- 205.** - Beta-blocker Heart Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. Mortality results. *JAMA* 1982; 247: 1707-1714
- 206.**- Harpaz D, Benderly M, Goldbourt U et al. Effect of aspirin on mortality in women with symptomatic or silent myocardial ischemia. Israeli BIP Study Group. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1215-1219
- 207.** - Goldberg RJ, Gorak EJ, Yarzebski J et al. A community-wide perspective of sex differences and temporal trends in the incidence and survival rates after acute myocardial infarction and out-of-hospital deaths caused by coronary heart disease. *Circulation* 1993; 87: 1947-1953
- 208.** - Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 625-677

- 209.** - Schunkert H, Danser AH, Hense HW et al. Effects of estrogens replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women. *Circulation* 1997; 95:39-45
- 210.** - ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systemic overview of individual data from 100000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998 2202-2212
- 211.** - Becker RC et al. Coronary thrombolysis in women. *Cardiology* 1990; 2:110-123
- 212.** - ISIS-2 Collaborative Group. Randomized factorial trial of high dose intravenous streptokinase, of oral aspirin and of intravenous heparin in acute myocardial infarction. ISIS (International Studies of Infarct Survival) pilot study. *Eur Heart J* 1987; 8:634-642
- 213.-** Harpaz D, Benderly M, Goldbourt U et al. Effect of aspirin on mortality in women with symptomatic or silent myocardial ischemia. Israeli BIP Study Group. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1215-1219
- 214.** - Clarke KW, Gray D, Keating NA et al. Do women with acute myocardial infarction receive the same treatment as men? *BMJ* 1994; 309:563-566
- 215.-** Held PH, Yusuf S, Furberg CD et al. Calcium Channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *BMJ* 1989; 299:1187-1192
- 216.** - Maynard C, Althouse R, Cerqueira M et al. Underutilization of thrombolytic therapy in eligible women with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68:529-530.
- 217.** - Pfeffer MA, Moyé LA, Braunwald E et al. The SAVE Investigator. Selection bias in the use of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *JAMA*. 1991; 266:528-532
- 218.-** Caro JJ, O'Brien JA, Holden-Witse J et al. Why do women receive thrombolysis less often for acute myocardial infarction? *Circulation* 1993; 88: 1-508
- 219.-** Krumholz HM, Murillo JE, Chen J et al. Thrombolytic therapy for eligible elderly patients with acute myocardial infarction. *JAMA* 1997;277:1683-1688
- 220.** - Ayanian JZ, Epstein AM et al. Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1991; 325: 221-225
- 221.-** Welty FK, Mittleman MA, Healy RW et al. Similar results of percutaneous transluminal coronary angioplasty for women and men with post myocardial infarction ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 35-39
- 222.-** McEniery PT, Hollman J, Knezinek V et al. Comparative safety and efficacy of percutaneous-transluminal coronary angioplasty in men and women. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1987 nov -dec; 13(6):364-371
- 223.** - Cowley MJ, Mullin SM, Kelsey S et al. Sex differences in early and long-term results of coronary angioplasty in the NHLBI PTCA Registry. *Circulation* 1983, Jan; 71(1):90-97
- 224.** - Ellis SG et al. Elective coronary angioplasty: techniques and complications. En: Topol EJ (ed) *Textbook of Interventional Cardiology*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1990:199-222
- 225.** - Vacek JL, Rosamond TL, Kramer PH et al. Sex-related differences in patients undergoing direct angioplasty for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1993; 126:521-525
- 226.** - Kostis JB, Wilson AC, O'Dowd K et al. Sex differences in the management and long-term outcome of acute myocardial infarction. A statewide study. MIDAS Study. *Circulation* 1994. 90:1715-1730
- 227.-** Stone GW, Grines CL, Browne KF, et al. Predictors of in-hospital and 6-month outcome after acute myocardial infarction in the reperfusion area: the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction(PAMI) trial. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:370-377
- 228.-** Bell MR, Berger PB, Holmes DR et al. Referral for coronary artery revascularization procedures after diagnostic coronary angiography: evidence for gender bias? *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1650-1655
- 229.** - Bell MR, Grill DE, Garrat KN, et al. Long-term outcome of women compared with men after successful

coronary angioplasty. *Circulation* 1995; 91:2876

**230.** - Weintraub WS, Wenger NK, Delafontaine P et al. PTCA in women compared with men: is there a difference in risk? *Circulation* 1992; 86 (sup me):1-253

**231.** - Ayanian JZ, Guadagnoli E, Cleary PD et al. Physical and psychological functioning of women and men after coronary artery bypass surgery. *JAMA*. 1995;274:1767-1770

**232.** - James TN et al. Anatomy of the coronary arteries in health and disease. *Circulation* 1965; 32:1020-1033

**233.** - Jacobs AK, Kelsey S, Rosen A and the BARI investigators. Gender differences in patients undergoing coronary revascularization: a report from the BARI trial. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:272-278

**234.** - O'Connor GT, Morton JR, Diehl MJ, et al for 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(part 1):2104

**235.** - Khan SS, Nessim S, Gray R et al. Increased mortality of women in coronary artery bypass surgery: evidence for referral bias. *Ann Intern Med* 1990; 112: 561-567

**236.** - Eaker ED, Kronmal R, Kennedy JW et al. Comparison of the long-term post surgical survival of women and men in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *Am Heart J* 1989;117:71-81

**237.** - Kennedy JW, Killip T, Fisher LD, et al. The clinical spectrum of coronary artery disease and its surgical and medical management, 1974-1979: the Coronary Artery Surgery Study. *Circulation* 1982; 66(sup III):3-16

**238.** - Maynard C, Weaver WD et al. Treatment of women with acute MI: new findings from the MITI Registry. *J Myocard Ischemia* 1992; 4:27

**239.** - Judge KW, Pawitan Y, Caldwell J et al. Congestive heart failure symptoms in patients with preserved left ventricular systolic function: analysis of the CASS registry. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:377

**240.** - Mc Callister SH, Lips DL, Linnemeier TJ et al. Thrombolytic therapy for acute myocardial infarction in actively menstruating women. *Ann Intern Med* 1993; 119:955

**241.** - White HD, Barbash GI, Modan M et al. After correcting for worse baseline characteristics, women treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction have the same mortality and morbidity as men except for a higher incidence of hemorrhagic stroke. *Circulation* 1993; 88:2097-2103

**242.** - Stone GW, Grines CL, Browne KF et al. Comparison of in-hospital outcome in men versus women treated by either thrombolytic therapy or primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; 75:987-992

**243.** - Becker RC, Terrin M, Ross R, et al and the Thrombolysis in Myocardial Infarction Investigators. Comparison of clinical outcomes for women. *Ann Intern Med* 1994; 120:638-645

**244.** - Marrugat J, Sala J, Aboal J et al. Epidemiology of Cardiovascular Disease in Women. *Rev Esp Cardiol*. 2006; 59(3):264-274

**245.** - Weaver WD, White HD, Wilcox RG et al. GUSTO-I Investigators. Comparisons of characteristics and outcomes among women and men with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *JAMA*. 1996; 275:777-782

**246.** - Herman B, Greiser E, Polabeln H et al. A sex-difference in short-term survival after initial myocardial infarction: the MONICA-Bremen acute myocardial infarction register 1985-90. *Eur Heart J*. 1997; 18: 963-970

**247.** - Marenberg ME, Risch N, Berkman L et al. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med* 1994;330:1041-1046

**248.** - Schuit SC, Oei HH, Wittteman JC et al. Estrogen receptor alpha gene polymorphisms and risk of myocardial infarction. *JAMA*. 2004;291:2925-2977

- 249.-** O'Connor N, Morton J, Birkmeyer J et al. Effect of Coronary Artery Diameter in Patients Undergoing Coronary Bypass Surgery for the Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Circulation*. 1996; 93:652-655
- 250.-** Heras M, Marrugat J, Arós F et al. Investigadores del estudio PRIAMHO. Reducción de la mortalidad por infarto agudo de miocardio en un periodo de 5 años. *Rev Esp Cardiol*. 2006; 59(3): 200-208
- 251.-** Chairman BR, Bourassa MG, Davis K et al. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS). *Circulation*. 1981; 64:360-367
- 252. -** Schuit SCE, Oei H-HS, Wittteman JCM et al. Estrogens receptor a and gene polymorphisms and risk of myocardial infarction. *JAMA*. 2004; 291:2925-2977
- 253.-** Koch W, Hoppmann P, Pfeufer A, et al. No Replication of Association Between Estrogens Receptor a Gene Polymorphisms and Susceptibility to Myocardial Infarction in a Large Sample of Patients of European Descent. *Circulation*. 2005; 112:2138-2142
- 254. -** Piano E et al. Stress echocardiography: a historical perspective. *Am J Med*. 2003; 114:126-130
- 255.-** Holubkov R, Pepine CJ, Rickens C et al; Women's Ischemia Syndrome Evaluation Investigators. Electrocardiogram abnormalities predict angiographic coronary artery disease in women with chest pain: results from the NHLBI WISE Study. *Clin Cardiol*. 2002; 25:553-558
- 256. -** Triola B, Olson MB, Reis SE et al. Electrocardiographic predictors of cardiovascular outcome in women: the National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46:51-56
- 257. -** Wessel TR, Arant CB, Olson MB et al. Relationship of physical fitness vs body mass index with coronary artery disease and cardiovascular events in women. *JAMA*. 2004; 292:1179-1187
- 258. -** Reis SE, Olson MB, Fried L et al. Mild renal insufficiency is associated with angiographic coronary artery disease in women. *Circulation*. 2002; 105:2826-2829
- 259.-** Arant CB, Wessel TR, Olson MB et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study. Hemoglobin level is an independent predictor for adverse cardiovascular outcomes in women undergoing evaluation for chest pain: results from the National Heart, Lung, and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:2009-2014
- 260.-** Kip KE, Marroquin OC, Shaw LJ et al. Global inflammation predicts cardiovascular risk in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Am Heart J*. 2005; 150:900-906
- 261. -** Wenger NK et al. Coronary Heart disease: the female heart is vulnerable. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 46:199-229
- 262.-** Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators (GUSTO IIb). *N Engl J Med*. 1999; 341:226-232
- 263.-** Bueno H, Bardají A, Fernández-Ortiz A en nombre de los investigadores del Estudio DESCARTES. Manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en España. Estudio DESCARTES (Descripción del Estado de los Síndromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal Español). *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58:244-252
- 264. –** Watanabe C, Maynard C, Ritchie L, et al. Comparison of Short-Term Outcomes Following Coronary Artery Stenting in Men versus Women. *Am J Cardiol* 2001; 88:848-852
- 265. -** Malenka DJ, O'Connor GT, Quinton H et al. Differences in outcomes between women and men associated with PTCA. A regional prospective study of 13061 procedures. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Circulation* 1996; 94(supply II): 99-104
- 266.-** Mehilli J, Kastrati A, Dirschinger J et al. Differences in prognostic factors and outcomes between

women and men undergoing coronary artery stenting. *JAMA* 2000;284:1799-1805

**267.-** Coronado B, Griffith J, Beshansky J et al. Hospital Mortality in Women and Men With Acute Cardiac Ischemia: A Prospective Multicenter Study *JACC* Vol. 29, No. 7 June 1997:1490–1496

**268.-** Lansky AJ et al. Outcomes of percutaneous and surgical revascularization in women. *Prog Cardiovasc Dis.* 2004; 46:305-319

**225.-** Aguado-Romeo M, Márquez-Calderón S, Buzón-Barrera M, por los 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):785-793

**270.-** Marrugat J, Anto JM, Sala J et al. Influence of gender in acute and long-term cardiac mortality after a first myocardial infarction. *Investigators. J Clin Epidemiol.* 1994; 47:111-118

**271.-** Marrugat J, Sala J, Masia R et al. Mortality differences between men and women following first myocardial infarction. *RESCATE Investigators. Recursos Empleados en el Síndrome Coronario Agudo y Tiempo de Espera. JAMA.* 1998; 280:1405-1409

**272.-** Reina A, Colmenero M, Aguayo de Hoyos E, et al, on behalf of the PRIAMHO II investigators. Gender differences in management and outcome of patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* En prensa. 2006-08445-7 pag

**273.-** Jacobs AK, Johnston JM, Haviland A et al. Improved outcomes for women undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1608-1614

**274.-** Lansky AJ, Costa RA, Mooney M et al. Gender-based outcomes after paclitaxel-eluting stent implantation in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1180-1185

**275. -** Peterson ED, Lansky AJ, Kramer J et al. Effect of gender on the outcomes of contemporary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2001; 88:359-364

**276. -** Lansky AL, Pietras C, Costa RA et al. Gender differences in outcomes after primary angioplasty versus primary stenting with and without abciximab for acute myocardial infarction. Results of the controlled abciximab and device investigation to lower late angioplasty complications (CADILLAC) trial. *Circulation* 2005; 111:1611-1618

**277. -** Babbio M, Detrano R, Colombo A et al. Restenosis rate after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a literature overview. *J Invas Cardiol* 1991; 3:214-224

**278. -** Vaccarino V, Abramson JL, Veledar E et al. Sex differences in hospital mortality after coronary artery bypass surgery. Evidence for a higher mortality in younger women. *Circulation* 2002; 105:1176-1181

**279. -** Brown PP, Mack MJ, Simon AW et al. Outcomes experience with off-pump coronary artery bypass surgery in women. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 2113-2120

**280. -** Mack MJ, Brown P, Houser F et al. On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery in a matched sample of women. A comparison of outcomes. *Circulation* 2004; 110(suppl II): II 1-6

**281. -** Fishman RF, Friedrich SP, Gordon PC et al. Acute and long term results of new coronary interventions in women and the elderly. *Circulation* 1992; 86(suppl 1):1-255

**282.-** Hildick-Smith DJ, Walsh JT, Lowe MD et al. Transradial coronary angiography in patients with contraindications to the femoral approach: an analysis of 500 cases. *Catheter Cardiovasc Interven* 2004; 61:60-66

**283.-** Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD F, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. *Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. N Engl J Med*1999; 341:226-232

**284.-** Ibañez B, Navarro F, Farre J et al. Tako-Tsubo syndrome associated with a long course of the left

anterior descending coronary artery along the apical diaphragmatic surface of the left ventricle. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57:209-216

**285.-** Anand SS, Xie CC, Mehta Set al; CURE Investigators. Differences in the management and prognosis of women and men who suffer from acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46:1845 -1851

**286.-** Bowker TJ, Turner RM, Wood DA, et al. A national Survey of Acute Myocardial Infarction and Ischemia (SAMII) in the UK: characteristics, management and in-hospital outcome in women compared to men in patients less than 70 years. *Eur Heart J*. 2000; 21:1458-1463

**287. -** Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, et al; CRUSADE Investigators. 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 Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45:832-837

**288.-** Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ et al; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCICURE study. *Lancet*. 2001; 358:527-533

**289. -** Bittner V et al. Perspectives on dyslipidemia and coronary heart disease in women. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46:1628-1635

**290. -** Chandra N, Ziegelstein R, Rogers Wet al. Observations of the treatment of women in the United States with myocardial infarction. A report from the NRMI-Arch *Intern Med*. 1998; 158: 981-988

**291.-** Balance Epidemiológico Español contra el Infarto de Miocardio. Informe General 1988-90. Madrid: Departamento Cardiovascular de Beecham S.A., 1991

**292. -** Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB et al. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women: the Framingham Study *JAMA* 1988;260:3456-3460

**293. -** Margolis JR, Kannel WS, Feinleib M et al. Clinical features of unrecognized myocardial infarction-silent and symptomatic. Eighteen-year follow-up: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1973; 32:1-7

**294. -** Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP et al. Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: data from the GISSI-2 study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1788-1794

**295. -** De Luna AB, Coumel P, Leclercq JF et al. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of 157 cases. *Am Heart J* 1989; 117: 151-159

**296. -** O'Doherty M, Tayler DI, Quinn E et al. Five hundred patients with myocardial infarction monitored within one hour of symptoms. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 286: 1.405-1.408

**297.-** Robinson K ,Conroy M, Mulcahy R et al. Risk-factors and in-hospital course on first episode of myocardial infarction or acute coronary insufficiency in women. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11 932-936

**298. -** Peter T, Harper R, Luxton M et al. Acute myocardial infarction in women: the influence of age on complications and mortality. *Med J Aust* 1978; 1:189-191

**299. -** The International Study Group. In-hospital mortality and clinical course of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. *Lancet* 1990; 336: 71-75

**300.-** Steingart RM, Packer M, Hamm P et al Sex differences in the management of coronary artery disease. Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Investigators. *N Engl J Me d* 1991; 325:226-230

**301.-** Hanz-Richard Arntz, Leo Bossaert, Gerasimos S et al. Section 5. Inicial management of acute coronary syndromes. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005. *Resuscitation*. 2005 Dec; 67 Suppl 1:S87-96

**302. -** Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute

myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2000; 283: 2686—2692

**303.-** Welsh RC, Goldstein P, Adgey J, et al. Variations in prehospital fibrinolysis process of care: insights from the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic 3 Plus international acute myocardial infarction pre-hospital care survey. *Eur J Emerg Med* 2004; 11: 134—140

**304.-** Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA* 1997; 278: 2093—2098

**305.-** Keeley EC, Boura JA, Grines CL et al. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13—20

**306.-** Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003; 108: 2851—2856

**307.-** Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P et al. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation* 2003; 108: 1809—1814

**308.-** Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs. immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial—PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003; 24: 94—104

**309.-** Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999; 341: 625—634

**310.-** Hochman JS, Sleeper LA, White HD, et al. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA* 2001; 285: 190—192

**311.-** The GUSTO investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1905-1914

**312.-** Van der Werf F, Cannon C, Luyten A for the ASSENT-1 investigators. Safety assessment of single-bolus administration of TNK tissue-plasminogen activator in acute myocardial infarction: The ASSENT-I Trial. *Am Heart J* 1999; 137(5): 786-791

**313.-** The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT-3) investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358: 605-613

**314.-** Ahmed S, Antman EM, Murphy SA et al. TIMI Study Group. Poor outcomes after fibrinolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction: impact of age ( a meta-analysis of a decade of trials). *J Thromb Thrombolysis*. 2006 Apr; 21(2): 119-129

**315.-** Picard MH, Berkowitz MJ, Harkness S et al. Echocardiographic and angiographic correlations in patients with cardiogenic shock secondary to acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1004-1008

**316.-** Hochman JS et al. Cardiogenic shock complicating AMI: expanding the paradigm. *Circulation* 2003; 107: 2298-3002

**317.-** Ehara M, Surmely JF, Kawai M et al. Diagnostic Accuracy of 64-Slice Computed Tomography for Detecting Angiographically Significant Coronary Artery Stenosis in an Unselected Consecutive Patient Population. *Circ J* 2006; 70: 564-571

**318.-** Gottlieb S., Harpaz D, Shotan A et al. Sex Differences in Management and Outcome After Acute Myocardial Infarction in the 1990s A Prospective Observational Community-Based Study. *Circulation*. 2000; 102: 2484-2490

**319.-** Martínez-Sellés, M, López-Palop R, Pérez-David et al . Influence of Age on Gender Differences in the

Management of Acute Inferior or Posterior Myocardial Infarction. *Circulation*. 1994 Oct; 90(4): 1715-1730

**320.-** Tanis BC, Bloemenkamp DG, Van den Bosch MA et al. Prothrombotic coagulation defects and cardiovascular risks factors in young women with acute myocardial infarction. *Br J Haematol*. 2003 Aug; 122(3): 471-478

**321.-** Klineva M, Widimsky P, Pesi L et al. Prevalence of stress-induced myocardial stunning (Tako-Tsubo cardiomyopathy) among patients undergoing emergency coronary angiography for suspected acute myocardial infarction. *International Journal of Cardiology* 2006 Nov 10; Pendiente de imprimir.PMID 17098304

**322.-** Greenland P, Reicher-Reiss H, Goldbourt U, et al. In-hospital and 1-year mortality in 1524 women after myocardial infarction: comparison with 4315 men. *Circulation*. 1991;83:484-491

**323.-** Maynard C, Every NR, Martin JS, et al. Association of gender and survival in patients with acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 1997;157:1379-1384

**324.-** Becker RC, Terrin M, Ross R, et al. Comparison of clinical outcomes for women and men after acute myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 1994; 120:638-645

**325.-** Kudenchuk PJ, Maynard C, Martin JS, et al. Comparison of presentation, treatment, and outcome of acute myocardial infarction in men versus women (the Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry). *Am J Cardiol*. 1996; 78:9-14

**326.-** Jenkins JS, Flaker GC, Nolte B, et al. Causes of higher in-hospital mortality in women than in men after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994; 73:319-322

**327.-** Dagenais G, Pogue J, Teo K et al. Impact of Ramipril on the Circadian Periodicity of Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2006; 98: 758-760

## ANEXO 1. ABREVIATURAS.

A continuación se describen las abreviaturas y acrónimos utilizados en esta memoria.

<b>AAS:</b> ácido acetilsalicílico.	<b>DM:</b> Diabetes Mellitus.
<b>ACC:</b> American Collegue Cardiology.	
<b>ACTP:</b> angioplastia coronaria transluminal percutánea.	<b>ECG:</b> electrocardiograma.
<b>ACV:</b> accidente cerebrovascular.	<b>EEF:</b> Estudio electrofisiológico.
<b>AHA:</b> American Heart Association.	<b>ECV:</b> enfermedad cardiovascular.
<b>ARIAM:</b> análisis del retraso en el infarto agudo de miocardio.	<b>EV:</b> Extrasístoles ventriculares.
<b>ADO:</b> Antidiabéticos orales.	<b>FC:</b> Frecuencia cardiaca.
<b>AIT:</b> Accidente isquémico transitorio.	<b>FEVI:</b> fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
<b>APSAC:</b> Anestesiase.	
<b>BAV:</b> Bloqueo auriculoventricular.	<b>FNA:</b> factor natriurético atrial.
<b>BAVAG:</b> Bloqueo auriculoventricular agudo.	<b>FMO:</b> Fracaso multiorgánico.
	<b>FR:</b> factores de riesgo.
<b>BCRIHH:</b> Bloqueo completo rama izquierda haz de Hiss.	<b>FV:</b> Fibrilación ventricular.
<b>CABG:</b> cirugía del injerto aortocoronario.	<b>Gp:</b> glicoproteína.
<b>CI:</b> cardiopatía Isquémica.	
<b>CK:</b> creatinkinasa.	<b>HDL:</b> lipoproteínas de alta densidad.
<b>DEM:</b> Disociación electromecánica.	<b>HTA:</b> hipertensión arterial.
	<b>IAM:</b> infarto agudo de miocárdio.

<b>IC:</b> intervalo de confianza.	<b>Rx:</b> radiografía.
<b>ICP:</b> intervención coronaria percutánea.	<b>r-PA:</b> Reteplasa.
<b>IECA:</b> inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.	<b>rt-PA:</b> Alteplasa.
<b>Im:</b> intramuscular.	<b>SCA:</b> Síndrome Coronario Agudo.
<b>Iv:</b> intravenosa.	<b>SCACEST:</b> síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.
<b>LDL:</b> lipoproteínas de baja densidad.	<b>SCASEST:</b> síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.
<b>MACE:</b> eventos cardiovasculares mayores.	<b>SEC:</b> Sociedad Europea de Cardiología.
<b>MSC:</b> muerte súbita de origen cardíaco.	<b>SPECT:</b> gammacámara tomográfica.
<b>NTG:</b> nitroglicerina.	<b>SK:</b> Estreptokinasa.
<b>PAD:</b> Presión arterial diastólica.	<b>TAC:</b> Tomografía axial computadorizada.
<b>PAI-I:</b> Inhibidor del activador del plasminógeno.	<b>THS:</b> terapia hormonal sustitutiva.
<b>PAS:</b> Presión arterial sistólica.	<b>t-PA:</b> activador tisular del plasminógeno.
<b>PET:</b> tomografía de emisión de positrones.	<b>Tp:</b> troponina.
<b>PG:</b> prostaglandina.	<b>TSV:</b> Taquicardia supraventricular.
<b>OMS:</b> Organización Mundial de la Salud.	<b>TV:</b> Taquicardia ventricular.
<b>OR:</b> Odds Ratio.	<b>UC:</b> unidad coronaria.
<b>RCP:</b> resucitación cardiopulmonar.	<b>UCI:</b> unidad de cuidados intensivos.
<b>RR:</b> Riesgo Relativo.	

## ANEXO 2. INVESTIGADORES Y HOSPITALES DEL PROYECTO ARIAM

HOSPITAL	INVESTIGADORES
<b>Andalucía.</b>	
Hospital Torrecárdenas, Almería.	JF. Martínez Coronel, F. Barredo, S. Martínez Escobar
Empresa Publica Hospital de Poniente, El Ejido, Almería.	M. Ruiz Bailén, JA. Ramos Cuadra, A. Cárdenas Cruz, J. Fierro Rosón.
Hospital de la Inmaculada, Huercal-Overa, Almería.	FJ. Rodríguez Pérez, FJ. Delgado Vilchez, J. Córdoba Escames, A. Ruiz Valverde
Hospital Punta Europa, Algeciras, Cádiz.	P. Cobos Castellanos, J. Rodríguez Medina
Hospital Puerta del Mar, Cádiz.	A. Sánchez Rodríguez, A. Gordillo
Hospital Naval San Carlos, Cádiz.	JL. García Moreno, F. Herrera Morillas
Hospital de Jerez, Jerez de la Frontera, Cádiz.	J. Arias Garrido, A. Rodríguez Zarallo, L. Vallejo Sánchez
Hospital Universitario Puerto Real, Puerto Real, Cádiz.	JC. Rodríguez Yáñez, J. Gil Cebrian
Hospital de la Cruz Roja, Ceuta.	ML. Centeno
Hospital Infanta Margarita, Cabra, Córdoba.	C. de la Fuente Martos, R. Toro Sánchez, P. Lara Aguayo
Hospital de la Cruz Roja, Córdoba.	A. Guerrero Arjona
Hospital Reina Sofía, Córdoba.	F. Dios Torronteras, N. Martin Montes
Hospital Valle de los Pedroches, Pozoblanco, Córdoba.	E. Lopera Lopera, F. Contreras Molina, JM. Molina Cantero
Hospital Comarcal de Baza, Baza, Granada.	JL. Bellot Iglesias, MI. Rodríguez Higuera, P. Ramos Fernández
Hospital Clínico, Granada.	F. Barranco Ruiz, S. Shiaffino Cano, JM. Torres Ruiz
Hospital Virgen de las Nieves, Granada.	E. Aguayo de Hoyos, A. Reina Toral, M. Colmenero Ruiz, MM. Jiménez Quintana
Hospital Santa Ana, Motril,	JM. Mercado Martínez, I. Macias Guarasa

Granada.	
Hospital Alto Guadalquivir, Andujar, Jaén.	MA. Fernández Sacristán, E. del Campo Molina, A. Bayona Gómez
Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén, Jaén.	LI. Rucabado Aguilar, JL. Muñoz Muñoz, E. Castillo Lorente
Hospital Princesa de España, Jaén.	A. Carrillo
Hospital de San Agustín, Linares, Jaén.	A. de Molina Ortega, JA. Camacho Pulido, A. Montijano Vizcaíno, B. Jurado Lara, JM. Jimenez Sánchez
Hospital San Juan de la Cruz, Úbeda, Jaén.	A. Bartolomé Sanz, MM. Sánchez Zorrilla
Hospital Comarcal, Antequera, Málaga.	A. Varela López, G. Quesada García, M. Zaheri Beryanaki, A. Vázquez Vicente
Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga.	JA. Ferriz Martín, T. García Paredes, JC. Escudero Valera, M. Álvarez Bueno, JJ. Rodríguez García
Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.	MV. de la Torre Prados, A. Soler García, J. Merino Vega, C. Reina Artacho, I. Fernández García, A. García Alcántara, L. Ruiz del Fresno.
Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.	MV. de la Torre Prados, A. Soler García, J. Merino Vega, C. Reina Artacho, I. Fernández García, A. García Alcántara, L. Ruiz del Fresno.
Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga.	JA. Arboleda, R. Siendones, J. Prieto de Paula, Y. Fernández Jurado
Hospital de la Serranía, Ronda, Málaga.	Jl. Mateo Sánchez, JM. García Álvarez, A. Pouillet Brea
Hospital de La Axarquía, Vélez-Málaga, Málaga.	A. García García, F. Castillo Guerrero
Hospital Comarcal, Melilla.	F. Ríos
Hospital Nuestra Señora de la Medec, Osuna, Sevilla.	B. Maza, R. Enamorado
Hospital Vigil de Quiñones, Sevilla.	J. Fajardo López-Cuervo
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.	J. Maraví Petri, A. García Lombardo, J. Jiménez Jiménez
Clínica Santa Isabel, Sevilla	J. Fajardo López-Cuervo, FJ. Saldaña González
<b>Aragón.</b>	
Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza.	E. Civeira, I. Gutiérrez Cia, J. González Cortijo
Hospital Royo Vilanova, Zaragoza.	G. Olivar Duplá
<b>Asturias.</b>	

Hospital de San Agustín, Avilés, Asturias.	JM. Vega
Hospital de Cabueñes, Gijón, Asturias.	JA. Lapuerta, M. González
Hospital Valle del Nalón, Sama de Langreo, Asturias.	J. Megido
<b>Baleares.</b>	
Hospital Verge del Toro, Mahó, Illes Balears.	R. Fernández -Cid Bouza, MA. González López
Hospital de Ibiza, Ibiza, Illes Balears.	E. Bartual Lobato, E. Escudero Cuadrillero, P. Medina
<b>Canarias.</b>	
Hospital General de Fuerteventura, Las Palmas, Canarias.	C. de la Rubia de Gracia, F. Cabeza Cabeza, P. Ventura Ventura, L. Fajardo Feo
<b>Castilla -León.</b>	
Hospital Santos Reyes, Aranda de Duero, Burgos.	P. Cancelo Suarez
Hospital General Yagüe, Burgos.	A. Montón Rodríguez, M. Arroyo García, A. Zabalegui Pérez
Hospital Santiago Apóstol, Miranda de Ebro, Burgos.	J. Armentia Fructuoso
Hospital del Bierzo, Ponferrada, León.	Z. Ferreras Paez, C. Ruiz Pardo, F. Cañizares Castellanos, Ch. Martínez Jiménez, B. Álvarez Martínez, JJ. Sandoval Garzón
Hospital Río Carrión, Palencia.	JB. López Messa, C. Berrocal de la Fuente, LC. de San Luis González
Hospital General de Segovia, Segovia.	JJ. Cortina Gómez, P. Ancillo García, MA. Taberna Izquierdo
Hospital General de Soria, Soria.	P. Medina Santaolalla
Hospital Río Hortega, Valladolid.	JJ. Sanz Hernán, A. Muriel Bombín
Hospital Virgen de la Concha, Zamora.	A. Caballero Zirena
<b>Cataluña.</b>	
Hospital Parc Tauli, Sabadell, Barcelona.	F. Baigorri González, A. Ochagavía Calvo
Hospital de Barcelona, Barcelona.	J. Costa Terradas, S. Pons Massanes
Hospital Calella y Blanes, Calella, Barcelona.	C. Sala
Hospital de Granollers, Granollers, Barcelona.	P. Velasco, S. Armengol
Hospital Creu Roja,	A. López Pérez, L. Oussedick Mas, J.

L'Hospitalet, Barcelona. Centre Hospitalari-U. Coronaria Manresa, Manresa, Barcelona.	Berrade Zubiri, A. Rovira i Plarromani JM. Alcoberro Pedrola, P. Laguardia Serrano
Hospital de Mataró, Mataró, Barcelona.	X. Balanzo Fernández, J. Gil Valera
Hospital de Terrassa, Terrassa, Barcelona.	J. Amador Amerigo, M. Valdés Puig
Hospital Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona.	J. Nava
Hospital General de Catalunya, Sant Cugat, Barcelona.	RM. Díez Boladeras, A. León Regidor
Hospital Arnau de Vilanova, Lleida.	M. Piqué Gilart, B. Balsera Garrido, S. Rodríguez Ruiz
Hospital Santa María, Lleida.	J. Falip Cuñat
Hospital La Aliança, Lleida.	C. Barberá Realp
Hospital Sant Joan, Reus, Tarragona	I. Vallverdú
Hospital Joan XXIII, Tarragona.	S. Alonso, J. Mariné, J. Rello
Hospital Verge de la Cinta, Tortosa, Tarragona.	R. Claramonte Porcar, I. Forcadell Ferré, G. Masdeu Eixarch
Hospital de Sant Pau i Santa Tecla de Tarragona, Tarragona.	Y. del Castillo Durán, P. Espinosa Valencia, P. Jubert Montaperto
<b>Galicia.</b>	
Hospital Juan Canalejo, A Coruña.	S. Calvo Barros, P. Jiménez Gómez, JM. Gulias López
Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol, A Coruña.	J. González Tutor, CJ. Fernández González (hasta 2000)
Hospital Xeral-Calde, Lugo.	AM. Ferreiro González, ML. Martínez Rodríguez
Hospital Cristal Piñor, Ourense.	A. Díaz Lamas, R. Rodríguez Álvarez- Granados
Hospital Nosa Señora Nai, Ourense	E. Rodríguez García, MJ. de la Torre Fernández
Hospital de Montecelo, Pontevedra.	C. Miguez Baños, A. País Almozara
Hospital do Meixoeiro, Vigo, Pontevedra.	D. Vila Fernández
Hospital Xeral-Cies, Vigo, Pontevedra.	J. Fandiño Pena (hasta 2000), S. López Astray (desde 2002)
<b>Madrid Centro</b>	
Hospital General La Mancha- Centro, Alcázar de San Juan,	A. Canabal

Ciudad Real.	
Hospital General de Cuenca, Cuenca.	L. Navarro, JC. Pérez
Hospital General de Guadalajara, Guadalajara.	C. Armendariz
Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid.	E. de la Fuente
Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón, Madrid.	S. Temprano Vázquez
Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid.	F. del Nogal Saez, J.Rebollo Ternero, J. López Martín
Clínica ICE, Madrid.	T. Grau
Clínica Moncloa, Madrid.	JJ. Oñoro Cañavera, V. Gómez Tello, JL. Moreno Hurtrez
Hospital de la Princesa, Madrid.	E. Cereijo
Hospital del Aire, Madrid.	JD. García
Hospital La Paz, Madrid.	P. López Lorente
Hospital Militar Gómez Ulla, Madrid.	JL. Soria
Hospital Universitario San Carlos, Madrid.	J. Miquel
Sanatorio Nuestra Señora del Rosario, Madrid.	A. García de la Gandara, S. García Plaza, V. Barrio Nebreda
Hospital de Móstoles, Mostoles, Madrid.	FJ. Goizueta
Hospital Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina, Toledo.	M. Quintana, A. Simón Martín, J. González Rodríguez, P. López
Hospital Nuestra Señora del Rosario, Toledo.	S. García Plaza, V. Barrio Nebreda
Hospital Virgen de la Salud, Toledo.	M. Rodríguez, L. Marina Martínez
<b>Murcia.</b>	
Hospital Virgen del Rosell, Cartagena, Murcia.	J.A. Melgarejo, FJ. Gil
Hospital Fundación, Cieza, Murcia.	P. Piñera
Hospital Rafael Méndez, Lorca, Murcia.	S. Nicolás Franco, J. Rodríguez
Hospital La Arrixaca, Murcia.	A. Sánchez, G. Torres, FA. Jaime
Hospital General Universitario, Murcia.	F. Felices Abad, C. Palazón Sánchez, EL. Palazón Sánchez, JC. Pardo Talavera, E. Mira Sánchez, C. Sánchez Álvarez, J. Segura Cuenca
Hospital Morales Meseguer,	A. Carrillo Alcaraz, P. Jara

Murcia.	
<b>Navarra.</b>	
Hospital García Orcoyen, Estella, Navarra.	F. Sos
Hospital Virgen del Camino, Pamplona, Navarra.	A. Manrique
<b>País Vasco.</b>	
Hospital Santiago Apostol, Vitoria-Gasteiz.	JA. Urturi Matos
Hospital de Galdakao, Vizcaya.	G. Hernando
<b>Rioja.</b>	
Hospital San Millán, Logroño, La Rioja.	FJ. Ochoa
<b>Valencia.</b>	
Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy, Alicante.	F. Guardiola Navarro, A. Roche (hasta 1998)
Clínica Benidorm, Benidorm, Alicante.	L. Gómez, A. Pérez
Clínica Vistahermosa, Alicante.	M. Pérez Avilés, F. Ballenilla Antón, R. Nogueira Collado
Hospital General Universitario, Alicante.	J. Cánovas Robles, C. García-Romeu García (hasta 06.2001), M. Díaz Barranco (desde 03.2002), C. Ruiperez Cebrian (desde 03.2002)
Sanatorio Perpetuo Socorro, Alicante	F. Coves Orts, T. Arce Arias
Hospital Marina Alta, Denia, Alicante.	C. Ortega Andrés (desde 2001), J. Cardona Peretó, P. Marzal Sorolla
Hospital Universitario de Elche, Elche, Alicante.	J. Latour Pérez (desde 01.2001), FJ. Coves Orts (desde 01.2001), A. Mota López, JA. Martín (1996-1997)
Hospital Comarcal de Elda, Elda, Alicante.	JA. Rodríguez, JA. Martín, E. de Miguel Balsa
Hospital Comarcal Vega Baja, Orihuela, Alicante.	MD. Martínez, D. Olivares Toledo
Hospital Universitario de San Juan, San Juan, Alicante.	G. Pérez Planelles
Hoapital San Jaime, Torrevieja, Alicante.	A. Alcalá López, JL. Espinosa Berenguer, E. Herrero Gutiérrez
Hospital Comarcal de Villajoyosa-Benidorm, Villajoyosa, Alicante.	F. Criado Rodríguez (hasta 2000), JM. Carrasco Barea (hasta 2000)
Hospital General de Castellón, Castellón.	J. Madero, A. Ferrandiz, A. Belenguer Muncharaz
Hospital de la Rivera, Alcira,	C. Antón Tomás

Valencia.	
Hospital Francesc Borja, Gandia, Valencia.	J. Miñana Lorente
Hospital Comarcal de Sagunto, Valencia.	R. Calvo Embuena
Hospital 9 de Octubre, Valencia.	M. Simó
Hospital Clínico Universitario, Valencia.	R. Oltra Chorda (Hasta 2000)
Hospital General Arnau de Vilanova, Valencia.	M. García Sanz, M. Francés Sempere
Hospital General Dr. Peset, Valencia.	Ll. Miralles Serrano
Hospital Militar, Valencia.	M. Rico Sola, M. Roig Dasi
Hospital Universitario La Fe, Valencia.	R. Clemente García, J. Cuñat de la Hoz, MP. Fuset Cabanes
Hospital Lluís Alcanys, Xàtiva, Valencia.	JL. Martín Ruiz, V. Borillo Moles, S. Ferrandis Borrás

**SECRETARÍA DEL PROYECTO ARIAM**

Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga.	JM. Álvarez Bueno, JJ. Rodríguez García, E. Torrado González, J. Benítez Parejo
Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.	A. García Alcántara



